

Эволюционные особенности симбиоза неопластических процессов, индуцированных вирусом папилломы человека, и иммунной системы и возможность их супрессировать

В.А. Товстановская, И.А. Сахарова, О.Ю. Крук, В.Н. Куц

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В статье изложены эволюционные особенности симбиоза опухолей и иммунной системы. Рассматриваются механизмы иммунной защиты, происходящие в организме человека при инфицировании онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). Представлена информация о специфических механизмах ускользания опухолей от иммунной системы. Раскрыта научная основа иммуносупрессивных свойств онкобелков ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), иммунная система, Т-лимфоциты, онкобелки, предрак и рак шейки матки.

На протяжении развития и роста человеческого организма в нем постоянно образуются опухолевые клетки, но у большинства людей они никак себя не проявляют благодаря защитному действию иммунной системы. Врожденный иммунитет опосредуется не противомикробными телами, а исключительно клеточными механизмами, которые могут ослабляться с возрастом [3].

В последние годы заметно и очень стремительно, более чем в 5 раз [4], возрастает уровень болезней, ассоциированных с вирусной патологией (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус папилломы человека – ВПЧ и др.). Важно отметить, что вирусные повреждения половых органов, особенно их латентные формы, являются очень сложными в плане диагностики и трудно определить клинические и морфологические изменения в органах именно при пребывании вируса в этой форме. Рак шейки матки (РШМ) и предраковые заболевания – наиболее распространенные онкогинекологические заболевания женщин. РШМ занимает второе место после рака грудной железы и имеет межнациональные различия по национальному признаку [1]. Согласно статистическим показателям он на десятом месте по распространенности среди опухолевых заболеваний в развитых странах. При этом в развивающихся странах РШМ является наиболее часто встречающимся среди всех новообразований, а это имеет серьезные социальные последствия для общества [5]. Чаше всего папилломовирусная инфекция (ПВИ) протекает в бессимптомной форме, обычно на фоне разных гинекологических заболеваний, таких, как вульвовагинит, псевдоэрозия шейки матки, эндоцервицит. Почти всегда диагностируется сочетание ПВИ с другими инфекциями, которые передаются половым путем: хламидиоз, генитальный герпес, трихомониаз [2]. Установлено, что с урогенитальными инфекциями определенные типы ВПЧ образуют ассоциации. Выделяют разновидности ВПЧ низкого (6, 11, 42, 43, 44), среднего (31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокого (16, 18, 45, 36) онкологического риска [6]. У женщин, являющихся носителями высокоонкогенного типа ВПЧ, риск возникновения РШМ значительно выше, чем у женщин, не инфицированных ВПЧ [7]. Специфическими для ПВИ симп-

томами является наличие кондилом вульвы, влагалища, шейки матки [13].

От 30% до 60% сексуально активного населения инфицировано ВПЧ без проявления каких-либо симптомов. Развитие бессимптомной инфекции в инвазивную цервикальную карциному происходит примерно у 1% женщин [9]. У очень незначительной части инфицированных наблюдается развитие вирус-ассоциированных опухолей, что свидетельствует о наличии дополнительных факторов, влияющих на реализацию онкогенного потенциала вирусов. Наблюдения пациентов с нарушениями иммунитета, показывают, что дефекты иммунной системы – один из важных кофакторов в развитии опухолей, ассоциированных с ВПЧ. Многие инфекционные агенты в процессе эволюции выработали специальные механизмы ускользания от иммунной системы хозяина, а в некоторых случаях и активные способы разрушения иммунитета [21]. Репликативный цикл ВПЧ гармонично встроено в программу дифференцировки кератиноцитов. Ранние вирусные белки синтезируются в базальных слоях недифференцированных кератиноцитов. В более дистальных слоях образуются поздние белки, где происходит формирование вирусных капсидов, которые выходят в просвет канала шейки матки. Уже на этапе размножения вируса наблюдаются несколько эволюционно сложившихся механизмов ускользания вирусной инфекции от иммунной системы хозяина [22]. Во-первых, вирус не реплицируется и не инфицирует антиген-презентирующие клетки (АПК), которые локализованы в слоях эпителия. Во-вторых, вирус не лизирует кератиноциты, ограничивая тем самым выход вирус-специфических антигенов и их контакт с АПК. В-третьих, в развитии вирусной инфекции отсутствует фаза вирусемии, то есть генерализации инфекции, при которой иммунная система хозяина могла бы распознать вирусную инфекцию. Ранние вирусные белки локализованы в основном в ядре инфицированных клеток и у пациентов с ВПЧ-индуцированной дисплазией регистрируется очень слабый иммунный ответ на эти белки. Отсутствие иммунной реакции свидетельствует об очень малом количестве этих белков или об их недоступности иммунной системе. Антигена к поздним вирусным белкам, формирующим капсид, обнаруживаются у пациентов с генитальными бородавками спустя несколько месяцев после инфицирования [25]. Капсидные вирусные белки обладают очень хорошей иммуногенностью, и с помощью иммунной реакции на них организм хозяина мог бы контролировать развитие вирусной инфекции, но ВПЧ не инфицирует АПК, избегая тем самым прямого пути активации иммунитета [23].

Существует еще один тонкий механизм, заключающийся в особенностях генетического кода вируса. Известно, что различные виды организмов могут по-разному использовать генетический код, – нуклеотидные триплеты, кодирующие соответствующие аминокислоты с разной эффективностью, используются

разными биологическими видами и этот процесс регулируется содержанием соответствующих тРНК. Соответственно синтез капсидных белков протекает медленно и в малых количествах, тормозя таким образом развитие противовирусного иммунитета, тогда как ранние белки синтезируются активно и индуцируют процессы малигнизации инфицированных клеток [27]. Ранние белки E1 и E2 обеспечивают транскрипцию и репликацию вирусной ДНК, повреждение и опухолевое перерождение клеток эпителия. Поздние белки H1 и H2 относятся к капсидным белкам. H1 является основным капсидным белком и выполняет функции распознавания клеточного рецептора, т.е. ответствен за инфицирование клеток базального слоя эпидермиса. H2-капсидный белок с ДНК-связывающими функциями [18]. Первыми в клетках базального слоя начинают вырабатываться ранние белки E1 и E2. Ранний белок E1 обладает функциями АТФазы и хеликазы. Хеликаза представляет собой фермент, расплетающий ДНК [8]. E2 играет ключевую роль в способности вирусной эписомы фиксировать митотические хромосомы клетки. Белок E2 представляет собой транскрипционный модулятор, регулирующий активность промоторов ранних белков и экспрессию вирусных онкогенов (E6 и E7). В ВПЧ 16-го и 18-го типов белок E2 подавляет промотор, с которого начинается транскрипция генов E6 и E7. В случае интеграции вируса в человеческий геном E6 и E7 начинают экспрессироваться, что и обнаруживают в ВПЧ-положительных клетках CIN и PISHM. По-видимому, E6 и E7 – единственные вирусные факторы, способные вызывать иммортализацию эпителиальных клеток в половых органах человека. Онкобелки E6 и E7 обладают онкогенным потенциалом, который существенно возрастает при совместной экспрессии. Вирусные гены способны функционально кооперировать в процессе клеточной трансформации. E6 может потенцировать нарушение контроля за регуляцией размножения путем ингибирования апоптоза, направляемого E7 [15]. Эти два онкобелка образуют комплексы с регуляторными белками человека p53 и pRB – продуктом гена ретинобластомы. Белок E6 вируса высокого риска, связываясь с белком p53 клетки хозяина, вызывает его быструю деградацию и тем самым нарушает нормальную функцию – ответ на повреждения ДНК, обусловленные радиацией или химическими канцерогенами. Без этого связывания повышенное накопление p53 останавливает клеточный рост, в результате чего репарируются поврежденные участки ДНК, или вызывает апоптоз – программированную гибель клетки. Белок E7 может присоединяться к нескольким клеточным белкам, включая и pRB. Это взаимодействие инактивирует pRB, инициирует вступление клетки в фазу S и индуцирует синтез ДНК [26]. Большинство вирусов индуцирует синтез интерферонов – IFN-альфа и IFN-бета, которые обладают выраженной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Из клинической практики известно, что один из способов терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний – это интерферон α_2 (IFN- α_2). Известно также, что примерно в 60% случаев даже длительное назначение интерферона не приводит к клиническим улучшениям, это явление объясняется феноменом резистентности инфицированных ВПЧ клеток к действию интерферона и напрямую зависит от уровня синтеза онкобелка E7, он нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность IFN- α_2 , за счет того, что способен избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, тем самым сводя на нет все усилия интерферонотерапии [10]. Также онкобелок E7 способен и внутриклеточно инактивировать IRF (interferon regulatory factor – фактор регуляции активности интерферона). IRF является внутриклеточным фактором транскрипции, который активируется в клетках при действии на них IFN- α , IFN- β . IRF запускает процесс транскрипции генов, которые кодируют синтез противовирусных белков [24]. Постоянный синтез онкобелков необходим для поддержания опухолевого фенотипа клеток. Появление в орга-

низме клеток, несущих чужеродные антигены (E6 или E7), должно индуцировать соответствующие иммунные реакции. Однако больные с CIN и цервикальными карциномами имеют очень низкий уровень Т-клеточного иммунитета в отношении E6 и E7. Онкобелок E7, синтезирующийся в эпителиальных клетках, способен ускользать или даже супрессировать иммунные реакции в отношении себя, он индуцирует толерантность в отношении самого себя [11, 16]. Антиген-презентирующие клетки, поглощающие E7 в зоне канала шейки матки, не могут пройти все необходимые этапы созревания, мигрировать в лимфатические узлы и индуцировать Т-клеточный иммунный ответ в отношении этого белка [14]. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия [17]. Гиперпродукция цитокинов ведет к развитию воспалительной реакции и может служить причиной развития патологического состояния. Воспаление развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся IL-1, IL-2, TNF- α , хемокины и некоторые другие факторы. Перечисленные цитокины синтезируются главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей [17]. Они вызывают активизацию эндотелия, приводящую к увеличению его проницаемости. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме. Одновременно провоспалительные цитокины активизируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия [19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены клинико-лабораторные обследования у 108 женщин, имеющих CIN, которые включали изучение показателей клеточного иммунитета. Обследуемые были разделены на четыре группы: 1-я группа – больные с CIN I, 2-я группа – больные с CIN II, 3-я группа – больные с CIN III. В 4-ю – контрольную группу – вошли практически здоровые женщины. Анализ полученных результатов выявил, что у всех пациентов с предраковыми заболеваниями шейки матки (CIN I, CIN II, CIN III): отмечено снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов в периферической крови, дефицит общего числа Т- и В-клеток и их субпопуляций – статистически достоверное снижение количества CD3+, CD4+, CD8+-лимфоцитов. И безусловно, что эти изменения факторов клеточного и гуморального иммунитета опосредованно через систему межклеточных взаимодействий между Т- и В-звеньями иммунитета влияют на местные механизмы защиты слизистых оболочек нижнего отдела генитального тракта.

Проводили оценку иммунологических показателей больных с дисплазией эпителия шейки матки обследуемых групп в сравнении со здоровыми женщинами контрольной группы.

Для определения абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов исследовали показатели общего клинического анализа крови: общее количество лейкоцитов, относительное и абсолютное количество лимфоцитов (в тыс.) в 1 мкл периферической крови. В группе женщин с дисплазией шейки матки тяжелой степени был обнаружен дефицит основных популяций лимфоцитов. При исследовании популяционного состава лимфоцитов отмечается достоверное снижение Т-лимфоцитов.

Анализируя показатели клеточного иммунитета у женщин с CIN из 1, 2-й и 3-й групп, отмечено снижение общего числа Т-клеток и их субпопуляций по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы.

Значение иммунорегуляторного индекса ($1,02 \pm 0,05$) ни-

же нормы и контрольных цифр ($1,8 \pm 0,21$) подтверждает иммунодефицит у больных с CIN (рис. 1).

Число Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+) в 1, 2-й и 3-й группах ($338 \pm 43,0$; $329 \pm 41,5$; $303 \pm 21,0$) было также ниже, чем в группе здоровых женщин ($435 \pm 81,6$). При определении уровней концентрации основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови у женщин с дисплазией шейки матки в 1-й и 2-й группах количество IgA – основного иммуноглобулина, обеспечивающего защитные механизмы слизистых оболочек, было несколько выше ($198,5 \pm 11,2$; $178,5 \pm 10,2$), чем в контрольной группе здоровых женщин ($163,5 \pm 11,0$) и значительно ниже в 3-й группе с CIN III ($0,08 \pm 0,01$).

Содержание основных популяций лимфоцитов (общих Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-клеток) у больных с CIN I и CIN II, в среднем ниже, чем в группе здоровых женщин. В группе женщин с CIN III обнаружен значительный дефицит содержания основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, и повышение иммуноглобулинов класса G.

Важная роль в локальной защите на уровне слизистой оболочки поверхности шейки матки принадлежит иммуноглобулинам, все классы которых выделены в цервикальном содержимом.

Исследованы IgA, G, M в цервикальной слизи у 30 здоровых женщин и у 78 пациенток с дисплазией эпителия шейки матки. При анализе иммунологических показателей цервикальной слизи получены следующие данные: у пациенток с CIN I показатели IgA были выше ($3,89 \pm 0,12$), чем у здоровых женщин ($0,93 \pm 0,06$) ($p < 0,05$) и у пациенток с CIN II ($1,37 \pm 0,09$) данные были уже ниже, чем у здоровых женщин ($p > 0,05$), а у пациенток с тяжелой дисплазией эпителия шейки матки отмечалось снижение IgA, IgG ($0,08 \pm 0,01$; $1,07 \pm 0,09$), а также увеличение IgM – $2,35 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). IgG был увеличен у пациенток с CIN I ($8,97 \pm 1,6$) и уменьшен у пациенток с CIN II ($2,87 \pm 0,9$) ($p > 0,05$). Концентрация IgM в цервикальной слизи у пациенток с CIN I и CIN II ($0,59 \pm 0,02$; $0,83 \pm 0,03$) не отличалась от показателей у здоровых женщин ($0,60 \pm 0,02$) ($p < 0,05$). Повышение IgA и IgG в цервикальной слизи свидетельствует о хроническом воспалительном процессе. Таким образом, изложенное выше свидетельствует, что патология шейки матки прогрессирует на фоне угнетения иммунитета и неспецифической резистентности организма, степень выраженности которого находится в прямой зависимости от тяжести заболевания.

Проведенное исследование содержания интерлейкина (IL-1 β и TNF- α) в цервикальной слизи 30 здоровых женщин и 78 пациенток с CIN шейки матки показало что, содержание IL-1 β и TNF- α в слизи канала шейки матки у больных с дисплазией шейки матки легкой степени было $91,5 \pm 36,1$; $44,2 \pm 15,7$ и достоверно не отличалось от показателей у здоровых женщин ($48,4 \pm 12,5$; $58,8 \pm 8,6$) ($p > 0,05$). Увеличение концентрации этих цитокинов было отмечено в случае средней ($146,3 \pm 43,3$; $216,33 \pm 51,3$) и тяжелой дисплазии ($316,9 \pm 78,3$; $377,6 \pm 71,3$) по сравнению с контрольной группой, данные достоверны ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, как видно из представленных выше данных, уровень IL-1 β и TNF- α при дисплазии средней степени возрастал в 3 раза, в 4,6 раза соответственно при дисплазии тяжелой степени в 6,5 раза и в 6,4 раза по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Вирус не реплицирует и не инфицирует антиген-презентирующие клетки (АПК), которые локализируются в слоях эпителия.

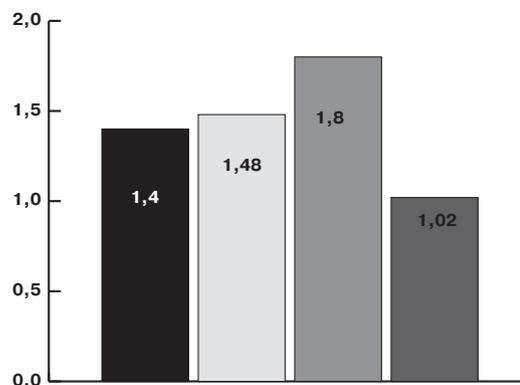


Рис. 1. Показатели иммунорегуляторного индекса у пациенток с CIN и здоровых женщин

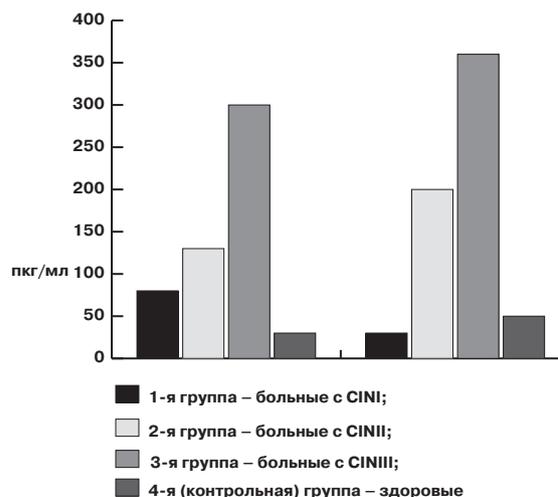


Рис. 2. Концентрация цитокинов в цервикальной слизи у пациенток с CIN и у здоровых женщин

2. Вирус не разрушает кератоциты, в которых происходит его размножение, то есть не обладает цитопатическими свойствами, ограничивая тем самым выход вирус-специфических белков и контакт с АПК.

3. В развитии вирусной инфекции отсутствует фаза вирусемии, то есть генерализации инфекции, при которой происходит выброс вирионов в кровь, что способствовало бы распознаванию вирусной инфекции иммунной системой хозяина.

4. За счет особенностей генетического кода вируса синтез капсидных белков, обладающих хорошей иммуногенностью, протекает очень медленно и в малых количествах, тормозя таким образом развитие противовирусного иммунитета. Тогда как ранние белки E6 и E7 синтезируются активно и индуцируют процессы малигнизации инфицированных клеток.

5. Белок E7 ВПЧ нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность IFN- α_2 за счет его способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, сводя на нет все усилия интерферонотерапии.

6. Белок E7 инактивирует фактор регуляции активности IFN, который является фактором транскрипции генов, активируемых при действии на клетки IFN- α и IFN- β . посредством этого механизма вирус блокирует противовирусную активность эндогенных интерферонов.

7. Белок E7 ингибирует экспрессию генов основного

комплекса гистосовместимости, затрудняя распознавание опухолевых клеток иммунной системой хозяина.

8. Белок E7 обладает выраженными иммуносупрессивными функциями, тормозя созревание антиген-презентирующих клеток.

9. Белок E6 нейтрализует действие лимфокина IL-18, который играет важную роль в формировании иммунного ответа с участием CD8-лимфоцитов.

10. Белок E5 вызывает снижение pH в эндосомах, препятствуя процессингу и эффективной презентации антигена дендритными клетками. Представленные данные свидетельствуют о том, что онкобелок E7 не только выполняет функции основного фактора малигнизации, индуцирует системную иммуносупрессию, но и определяет устойчивость инфицированных клеток к интерферонам.

Учитывая изложенное выше, можно дать следующие рекомендации для клинической практики:

1. Интерферонотерапия все же остается важным методом лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

2. В геном хозяина вирусная ДНК обычно интегрирует в области E1/E2, что приводит к нарушению его целостности и экспрессии. Эти открытые рамки считывания кодируют ДНК-связывающие белки, которые регулируют транскрипцию и репликацию вируса.

3. Измерение содержания белка E6, E7 ВПЧ является необходимым условием для назначения соответственной терапии и прогнозирования ее эффективности. Очень важны адекватные, своевременные действия при выявлении высокого уровня онкобелков E6 и E7, которые должны сделать опухолевые клетки более восприимчивыми к иммунотерапии.

4. Белки E6 и E7 конститутивно экспрессируются в большинстве клеток с дисплазией и с РШМ и отсутствуют в нормальной ткани, эти вирусные онкобелки рассматриваются как наиболее перспективные мишени при разработке вакцин для терапии ВПЧ-ассоциированных опухолей.

5. Молекулярно-генетические и серологические методы исследования являются отправной точкой исследований в качественном выявлении ВПЧ высокого онкогенного риска с типированием.

Клетки с неопластическим процессом, синтезируя онкобелки E6, E7, не только выработали эволюционный механизм нераспознавания их иммунной системой, но и за счет онкобелка индуцируют иммуносупрессию на уровне всего организма. Нормальные или мутантные клеточные белки являются мишенью для иммунотерапии опухолей, тогда как белки E6 и E7 абсолютно чужеродны для иммунной системы хозяина и поэтому должны быть достаточно иммуногенными [20]. Многие опухоли в процессе иммунотерапии могут терять белки-мишени, ускользая от иммунной атаки, сохраняя при этом свой трансформированный статус, тогда развитие рака шейки матки однозначно обусловлено экспрессией белков E6 и E7 и только их нейтрализация приведет к регрессии опухоли. Разработка пептидных вакцин затруднена, поскольку еще точно не определены эпитопы в белках E6 и E7, способные индуцировать цитотоксический иммунитет, поэтому основные усилия сосредоточены на конструировании белковых вакцин с использованием рекомбинантных белков E6 и E7. Рекомбинантный белок E7 ВПЧ 16-го типа индуцирует цитотоксический иммунитет, инъекция этого белка в сочетании с различными адьювантами усиливает цитотоксическую реакцию.

ВЫВОДЫ

На основании представленных выше научных исследований доказано что дисплазированные и раковые клетки наделены повышенной устойчивостью к факторам иммунитета по мере роста неоплазии. Соответственно можно сделать выводы, что приоритетное значение в этом вопросе принадлежит разви-

тию и усовершенствованию иммунотерапии. Иммунотерапия как метод противорецидивного и антиметастатического лечения является очень перспективной как в неоадьювантный, так и в адьювантный периоды, и ее следует все время совершенствовать, так как она не всегда достаточно эффективна, как и остальные существующие методы лечения. Основной причиной ограниченной эффективности существующих методов лечения является высокий уровень изменчивости дисплазированных и злокачественных клеток, что особенно проявляется в раннем репродуктивном возрасте, так как относительно легко происходит адаптация клеток в этом возрасте в связи с характерной им повышенной мутагенной иммуногенностью к действию повреждающих факторов и наступает приобретенная резистентность новообразований к стандартным методам лечения. Это обуславливает высокую актуальность поиска новых методов лечения, а также путей усовершенствования уже существующих методов. Поскольку цель иммунотерапии заключается в том, чтобы вызвать у пациента долговременную иммунную реакцию, подавляющую или сдерживающую развитие опухолевого роста, очевидно, что создание новых противоопухолевых вакцин может обеспечить эту специфичность и повысить иммуногенность. Усиление иммуногенности антигенов, ассоциированных с возникновением опухолей, достигаемое за счет добавления веществ бактериального, вирусного и другого происхождения, является только частью решения проблемы. Неопластические процессы имеют не только мутационную активность, которая приводит к постоянному изменению спектра антигенов в процессе опухолевого роста экспрессируемых на поверхности клеток. Нарушения генома могут привести к экспрессии аномальных или гиперэкспрессии индивидуальных клеточных антигенов.

В наше время целесообразно проводить генотипирование ВПЧ, что позволяет прогнозировать степень онкогенного риска и соответственно влияет на врачебную тактику, ведь выявление нескольких генотипов вируса ассоциировано с менее благоприятным прогнозом течения заболевания и более высоким риском персистенции. Важны также серологические диагностические методики основаны на выявлении специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови пациенток. Соотношение IgM и IgG позволяет дифференцировать острый и хронический процесс.

Современные методы исследования молекулярно-биологической диагностики ПВИ, основанные на оценке экспрессии генов E2, E6, E7, предоставляют врачу множество ценных данных о характере патологического процесса у пациенток [3, 12]. Повышенная экспрессия генов E6 и E7 и высокий уровень соответствующих белков являются признаком опухолевой трансформации и свидетельствуют о негативном прогнозе. Следовательно, уменьшение экспрессии E2 напрямую связано с повышенной продукцией онкогенов и также является неблагоприятным прогностическим фактором. Имеющиеся доказательства экспрессии опухоль-ассоциированных антигенов на опухолевых клетках женских половых органов является многообещающим фактом, ведь это может стать основой для создания иммунодиагностических наборов и тест-систем.

Иммунотерапия в онкогинекологии имеет такое же значение, как и при лечении новообразований других локализаций. Иммунопрофилактика должна совершенствоваться по мере идентификации вирусных или других этиологических факторов, а также опухоль-ассоциированных антигенов.

В большинстве клинических исследований, проведенных к настоящему времени, установлена неэффективность иммунопрепаратов в монорежиме. По-видимому, для достижения желаемого эффекта необходимо определить и использовать сочетание нескольких иммунокомпонентов с другими методами лечения шейки матки и в первую очередь у больных со сниженными показателями клеточного и гуморального иммунитета.

Еволюційні особливості симбіозу неопластичних процесів, індукованих вірусом папіломи людини, і імунної системи та можливість їхньої супресії
В.О. Товстановська, І.О. Сахарова, О.Ю. Крук, В.М. Куш

У статті викладено еволюційні особливості симбіозу пухлин і імунної системи. Розглядаються механізми імунного захисту, що відбуваються в організмі людини при інфікуванні онкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ). Представлена інформація про специфічність механізмів вислизання пухлин від імунної системи. Розкрито наукова основа імуносупресивних властивостей онкобілків ВПЛ.

Ключові слова: вірус папіломи людини (ВПЛ), імунна система, Т-лімфоцити, онкобілки, передрак і рак шийки матки.

Evolutional features of symbiosis of neoplasty processes of induced papillomavirus infection and immune system and possibility of their suppression
V.A. Tovstansovska, I.O. Sakharova, O.Y. Kruk, V.H. Kush

The evolutional features of symbiosis of tumours and immune system are expounded in the article. The mechanisms of immune defence are examined that take place in the organism of man at infikuvannii by the onkogennimi cultures of papillomavirus infection. The presented information is about specificity of mechanisms of slipping out of tumours from the immune system. Scientific basis of immunosupresivnikh properties of onkobilkov of papillomavirus infection is exposed.

Key words: virus papillomavirus infection of man, immune system, T-cell, onkobilki, predrak and cancer of neck of uterus.

Сведения об авторах

Товстановская Валентина Александровна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13

Сахарова Ирина Анатольевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13

Крук Ольга Юрьевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13

Куш Владимир Николаевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 112 с.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – К.: Наук. думка, 2005. – 791 с.
3. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая Онкогинекология. – М., 2011.
4. Подзолкова Н.М., Созаева Е.Н., Кошель А.Б. и др. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска. – М., 2008.
5. Вирусология /Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. – М.: Мир, 2008. – Т. 2. – 594 с.
6. Вирусология. Итоги науки и техники. – 2009. – Т. 19 – 174 с.
7. Исакова Л.М., Ганина К.П., Иванова И.М. и др. Цитологические особенности клеток многослойного сквамозного эпителия шейки матки в зависимости от ассоциации патологических процессов с вирусом папилломы человека // Цитология и генетика 1997, № 6. – С. 3–11.
8. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 4.
9. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М., 2004. – 83 с.
10. Лазаренко Л.Н., Спивак Н.Я., Михайленко О.Н., Сухо Г.Т., Лакатош В.П. Папилломавирусная инфекция и система интерферона. – К.: Фитосоциумцентр, 2008. – 288 с.
11. Лакатош В.П., Ляненко Л.О., Лазаренко Л.М. Сучасні уявлення про клініку, діагностику та лікування папіломовірусних уражень статевих органів жінок // Лікарська справа, 2009. – № 5. – С. 59–77.
12. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 141 с.
13. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Кондиломы гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 6 (5). – С. 309–311.
14. Сирийонен К.Дж. Папилломавирусные инфекции человека / Репродуктивное здоровье: Т.2. Редкие инфекции. (Пер. с англ.) // Под ред. Л.Г. Кейта, Г.С. Бергера, Д.А. Эдельмана. – М.: Медицина, 1998. – С. 168–188.
15. Товстановская В.О., Воробей-Виховская В.Н., Крук О.Ю. Значение современных методов диагностики папилломавирусной инфекции на доклинической и ранней клинической стадии // Здоровье женщины. – 2012. – № 2 (68).
16. Хаща І.І., Андрашко Ю.В. Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики папіломовірусної інфекції у жінок // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 1. – С. 26–31.
17. Arany I., Tyring S.K. // J.Interferon Cytokine Res. – 1996. – Vol. 16, № 6. – P. 453–460.
18. De Villiers E.-M. Human pathogenic papillomaviruses. Topics in microbiology and immunology. – Berlin, 1994. – Vol. 186. – P. 1–13.
19. Chen T., Chen A., Hseih C. et al. // Oncogene. – 1993. – № 8. – P. 1511–1518.
20. Campo MS, Grindlay GJ, O'Neil BW, Chan-drachud LM, McGarvie GM, Jarrett WF Prophylactic and therapeutic vaccination against a mucosal papillomavirus // J Gen Virol, 1993, 74:945–953.
21. Congenital and perinatal infections: Prevention, diagnosis and treatment // Edited by M.L. Newell and J. McIntyre. – London, 2000. – 442 p.
22. Genitale Infektionen mit Herpes-simplex-Viren und humane Papillomeviren Der Gynakologe. 1996. – № 2. – P. 96–103.
23. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology / Gilles R.G. Monif, David A. Baker. – 2004. – 760 p.
24. Rombo L., Dubin G. Long-term safety and immunogenicity of a cervical cancer candidate vaccine in 10–14-year-old adolescent girls. Presented at the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) annual meeting on 2–5. May 2007.
25. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice / WHO, 2005.
26. Schwarts S. Regulation of human papillomavirus late gene expression. Ups. J. Med. Ski 105, 171–192 (2000)
27. Zhou J., Liu W.J., Peng S.W., Sun X.Y., Frazer I. Papillomavirus capsid protein expression level depends on the match between codon usage and Trna availability J. Virol. 73. 5972–7982 (2009).

Статья поступила в редакцию 14.01.2014