

УДК: 616.98; 578.827-1]-097.07

Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин

О.С. Абрамовских, Л.Ф. Телешева, О.И. Летяева, А.Ю. Савочкина, И.Ю. Орнер, И.Л. Батурина, Е.А. Мезенцева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Челябинск, Россия

Immunological aspects of pathogenesis of human papillomavirus infection in the female reproductive tract

O.S. Abramovskikh, L.F. Telesheva, O.I. Letyaeva, A.U. Savochkina, I.U. Orner, I.L. Baturina, E.A. Mezentseva

Chelyabinsk state medical academy, Chelyabinsk, Russia

Аннотация

Вирусу папилломы человека высокого риска принадлежит иницирующая роль в развитии цервикальных неоплазий. Важную роль в генезе малигнизации играет иммунная система и, в первую очередь, состояние локальной защиты репродуктивного тракта женщины. Изучены иммунологические показатели (функциональная активность нейтрофилов, концентрации иммуноглобулинов А, М, G и уровни ИНФ- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) цервикальной слизи у 156 больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I, II, III степени, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией. Характер изменения иммунологических показателей цервикальной слизи при изучаемой патологии, имеет как однонаправленные тенденции, так и отличительные характеристики от легкого к тяжелому, осложненному течению болезни, что и определяет значимую роль клеточных и гуморальных факторов иммунитета в патогенезе заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова

Вирус папилломы человека, цервикальный секрет, иммунитет

Большая частота заболеваний шейки матки и их неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщины определяет необходи-

Summary

Human papilloma virus (HPV) high-risk belongs to initiating role in the development of cervical neoplasia. Immune system plays an important role in malignancy genesis, and foremost – state of women's reproductive tract local protection. The immunological parameters (functional activity of neutrophils, the concentration of immunoglobulin A, M, G, and levels of IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α) of cervical mucus were studied on 156 patients with cervical intraepithelial neoplasia I, II, III degrees, associated with HPV infection. The nature of changes in immunological parameters of cervical mucus in the study of pathology, has not only a unidirectional trend, but the distinctive characteristics of the light to heavy, complicated course of the disease, which determines the important role of cellular and humoral immunity factors in the pathogenesis of diseases cervix, associated with HPV infection.

Keywords

Human papillomavirus infection, cervical secretions, immunity

мость совершенствования диагностики и лечения данной патологии. Слизистая оболочка шейки матки, как пограничный барьер между

верхним отделом генитального тракта и внешней средой, постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов [1]. Наиболее агрессивным антигенным воздействием на цервикальный слизистый покров обладают возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). На фоне генитальной инфекции развиваются воспалительные заболевания шейки матки, которые все чаще регистрируются в виде осложненных клинических форм и сопутствуют большинству фоновых заболеваний, привлекая пристальное внимание клиницистов, так как могут являться основой малигнизации [2].

Исследования последних лет показали, что большинство женщин на протяжении жизни инфицируются вирусом папилломы человека (ВПЧ). Вероятность заражения при однократном половом контакте составляет 46-67%, через 2 года после сексуального дебюта до 82% женщин считаются инфицированными [2, 3]. Высокая распространенность урогенитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ), гетерогенность вируса и полиорганность вызываемой им патологии, доказанная роль ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ) представляют серьезную медико-социальную проблему во всем мире [4, 5, 6, 7, 8].

Однако длительная персистенция вируса, его спонтанное регрессирование и развитие РШМ лишь у 10-20% женщин с персистирующей ПВИ дают возможность предположить, что ВПЧ является необходимым, но не достаточным условием мультистадийного процесса канцерогенеза. Основная причина клинической манифестации ВПЧ-инфекции, её рецидивирующего и персистирующего течения – наличие дисбаланса в иммунной системе [9, 10, 11].

Несмотря на то, что цитологические изменения, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией, достаточно хорошо изучены, невозможно точно предугадать выраженность реакций системы иммунологического ответа инфицированного человека, прежде всего потому, что ключевые изменения происходят локально и в различные сроки [12]. Именно поэтому наиболее выраженные сдвиги следует ожидать со стороны иммунологических показателей цервикальной слизи. Но имеющиеся сведения о состоянии локальных иммунных механизмов репродуктивного тракта, не позволяют однозначно оценить их значимость в патогенезе папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: исследовать иммунологические показатели цервикальной слизи у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I, II, III степени, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Проведено изучение функциональной активности нейтрофилов, уровней иммуноглобулинов и цитокинов в цервикальной слизи у 116 больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (средний возраст $27,2 \pm 1,84$ лет), у которых предварительно методом ПЦР в режиме реального времени был выявлен ВПЧ ВР в соскобах из цервикального канала. В соответствии с целью исследования все больные были разделены на 3 группы: 1 группа – 40 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (ЦИН I); 2 группа – 38 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II степени (ЦИН II); 3 группа – 38 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III степени (ЦИН III). Диагноз был выставлен врачами акушерами-гинекологами на основании анамнестических, клинических, кольпоскопических и гистологических методов исследования.

Контрольную группу составили 40 женщин без клинико-морфологических изменений на шейке матки и иной гинекологической патологии с ВПЧ ВР в цервикальном канале.

Материалом для выделения и последующей амплификации ДНК ВПЧ ВР послужили соскобы эпителия цервикального канала, взятые одноразовыми цитощетками до начала курса лечения. В качестве метода выявления ДНК ВПЧ ВР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы) использовалась ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени при помощи диагностического набора «Амплисенс ВПЧ ВР - СКРИН-ТИТР FRT» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (г. Москва).

Для оценки иммунологических показателей исследовалась цервикальная слизь. Забор материала проводился в первую фазу менструального цикла, до лечения. Было определено общее количество лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание жизнеспособных клеток в 1 мл слизи, функциональная активность нейтрофилов - фагоцитарная и лизосомальная активности, кислородзависимый метаболизм и функциональный резерв нейтрофилов в НСТ-тесте [13].

Концентрации иммуноглобулинов А, М, G (Ig A, M, G), секреторного IgA (sIgA) и уровни цито-

кинов (ИНФ- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) в цервикальной слизи определяли методом ИФА с помощью соответствующих тест-систем производства ООО «Хема» (г. Москва) и ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Полученные результаты исследования были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). При анализе количественных признаков оценка достоверности различий между группами производилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с исполь-

зованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0»

Результаты исследования

Проведенный анализ показателей функциональной активности нейтрофилов цервикальной слизи показал (табл.1), что у больных с ЦИН I по отношению к контрольной группе установлено повышение активности лизосомальных ферментов, показателей спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов.

Та же тенденция в некоторых показателях сохранилась и при ЦИН II - повышение лизосомальной и НСТ-редуцирующей активности, но уже на фоне повышенного относительного коли-

Таблица 1. Количество и функциональная активность нейтрофилов в цервикальной слизи у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, $M \pm m$

Показатели	Группа контроля n = 40	Больные		
		ЦИН I n = 40	ЦИН II n = 38	ЦИН III n = 38
Общее количество лейкоцитов, 10^9 /л	18,12 \pm 4,91	16,89 \pm 3,74	15,29 \pm 2,99	20,27 \pm 5,02
Количество жизнеспособных нейтрофилов, %	29,15 \pm 4,16	29,71 \pm 4,47	39,33 \pm 1,49 $p^* = 0,04$	24,50 \pm 5,56 $p^{***} = 0,02$
Количество жизнеспособных нейтрофилов, 10^9 /л	6,16 \pm 2,40	5,35 \pm 1,80	5,89 \pm 1,15	5,95 \pm 2,57
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	29,38 \pm 10,76	152,14 \pm 34,84 $p^* < 0,001$	146,50 \pm 30,83 $p^* = 0,001$	132,40 \pm 32,09 $p^* = 0,02$
НСТ-тест спонтанный, %	13,15 \pm 2,52	21,71 \pm 3,59 $p^* = 0,02$	29,00 \pm 2,17 $p^* < 0,001$ $p^{**} = 0,04$	17,50 \pm 3,26 $p^{***} = 0,01$
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,15 \pm 0,03	0,24 \pm 0,03 $p^* = 0,04$	0,35 \pm 0,03 $p^* = 0,001$ $p^{**} = 0,03$	0,18 \pm 0,03 $p^{***} = 0,002$
НСТ-тест индуцированный, %	14,62 \pm 1,99	32,57 \pm 4,42 $p^* = 0,005$	31,33 \pm 2,78 $p^* < 0,001$	17,50 \pm 3,78 $p^{***} = 0,008$
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,17 \pm 0,03	0,39 \pm 0,06 $p^* = 0,005$	0,37 \pm 0,04 $p^* = 0,001$	0,21 \pm 0,04 $p^{***} = 0,01$
Функциональный резерв нейтрофилов, у.е.	1,43 \pm 0,18	2,00 \pm 0,38	1,12 \pm 0,15	1,32 \pm 0,22
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	41,62 \pm 3,34	40,00 \pm 1,73	38,67 \pm 2,89	38,17 \pm 3,58
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е.	8,87 \pm 7,76	1,02 \pm 0,09	1,03 \pm 0,11	1,05 \pm 0,13
Фагоцитарное число, у.е.	2,63 \pm 0,26	2,52 \pm 0,13	2,64 \pm 0,20	2,78 \pm 0,29

Примечание к таблицам 1-3:

p^* - статистическая достоверность различий показателей больных от группы контроля;

p^{**} - статистическая достоверность различий показателей больных с ЦИН II от показателей больных с ЦИН I;

p^{***} - статистическая достоверность различий показателей больных с ЦИН III от показателей больных с ЦИН II ;

n- число обследованных женщин.

чества жизнеспособных нейтрофилов. При ЦИН III установлено только достоверное повышение активности лизосомальных ферментов нейтрофилов по сравнению с группой контроля.

Межгрупповой сравнительный анализ показал повышение активности и интенсивности спонтанного НСТ-теста у больных с ЦИН II при сравнении с изучаемыми показателями больных с ЦИН I. Развитие ЦИН III сопровождалось снижением активности, интенсивности спонтанного и индуцированного НСТ-теста, относительного количества жизнеспособных нейтрофилов.

В гуморальном звене иммунитета (табл.2) достоверных различий с контрольной группой у больных ЦИН I не установлено. У больных с ЦИН II отмечалось повышение концентрации Ig A и Ig G в цервикальной слизи, концентрация последнего была выше и относительно больных с ЦИН II. Наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации sIgA у пациенток с ЦИН I и II с достоверным снижением данного показателя у больных с ЦИН III по сравнению с контрольными значениями.

В результате изучения цитокинового профиля (табл. 3) установлено повышение уровней ИФН-γ и ИЛ-4 у больных с ЦИН I относительно группы контроля. Выраженные сдвиги по сравнению с контрольными значениями зарегистрированы у больных с ЦИН II – повышение уровней ИФН-α, ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО-α. У больных с ЦИН III определялись повышенные уровни ИФН-γ и ИЛ-10 по сравнению с группой контроля.

При межгрупповом сравнительном анализе цитокинового статуса у больных с ЦИН II от-

носительно больных с ЦИН I возростал уровень ИФН-α и ИЛ-2, тогда как у больных с ЦИН III происходило снижение уровней ИФН-α, ИЛ-4 и ФНО-α в цервикальной слизи.

Обсуждение

Факторы, определяющие характер и течение патологического процесса, обусловленного вирусом папилломы человека, полностью не изучены, между тем, их значение трудно переоценить. Значимую роль в прогрессировании заболевания, обусловленного папилломавирусной инфекцией, играют эндогенные факторы, среди которых ведущее значение принадлежит нарушениям иммунной реактивности организма.

Необходимо отметить, что нейтрофилы цервикальной слизи, являясь представителями системы врожденного иммунитета, обеспечивают первую линию защиты против инфекции. Проведенный сравнительный анализ клеточных факторов местной защиты репродуктивного тракта установил повышение лизосомальной активности нейтрофилов во всех группах больных с цервикальной неоплазией относительно контрольных значений. Высокая активность лизосомальных ферментов является весьма чувствительным маркером клеточного «неблагополучия» [14].

Выявленные однонаправленные изменения, выражающиеся в повышении показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста нейтрофилов, у больных с ЦИН I и II, с одной стороны, обеспечивают цитотоксическую и цитолитическую функцию нейтрофилов. С другой стороны, активные формы кислорода, продуцируемые нейтрофилами в очаге воспаления,

Таблица 2. Уровни иммуноглобулинов в цервикальной слизи у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, M ± m

Показатели	Группа контроля n = 40	Больные		
		ЦИН I n = 40	ЦИН II n = 38	ЦИН III n = 38
sIg A, г/л	81,99±11,21	77,67±16,12	58,90±8,02	44,32±6,10 p*=0,02
Ig A, г/л	0,14±0,04	0,28±0,07	0,27±0,04 p*=0,014	0,21±0,05
Ig M, г/л	0,04±0,02	0,08±0,02	0,09±0,03	0,07±0,02
Ig G, г/л	0,44±0,06	0,47±0,06	0,72±0,03 p*=0,002 p**=0,006	0,41±0,09

Таблица 3. Уровни цитокинов в цервикальной слизи у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, $M \pm m$

Показатели	Группа контроля n = 40	Больные		
		ЦИН I n = 40	ЦИН II n = 38	ЦИН III n = 38
ИФН- α , пг/мл	927,81 \pm 327,20	1155,32 \pm 355,98	2403,61 \pm 524,28 p*=0,02 p**=0,03	806,46 \pm 255,66 p***=0,004
ИФН- γ , пг/мл	543,23 \pm 116,15	1238,76 \pm 195,10 p*=0,007	1443,61 \pm 315,42 p*=0,006	1007,45 \pm 99,73 p*=0,008
ИЛ-1 β , пг/мл	2230,39 \pm 629,21	4663,29 \pm 1597,74	3498,22 \pm 911,90	4869,57 \pm 1800,26
ИЛ-2, пг/мл	196,96 \pm 17,60	216,86 \pm 30,60	988,87 \pm 400,46 p*=0,003 p**=0,009	390,57 \pm 90,31
ИЛ-4, пг/мл	92,13 \pm 10,03	271,85 \pm 61,43 p*=0,007	357,03 \pm 88,30 p*=0,008	182,79 \pm 49,96 p***=0,049
ИЛ-8, пг/мл	9737,25 \pm 1692,39	5693,33 \pm 943,24	10451,14 \pm 2705,63	7986,34 \pm 3005,97
ИЛ-10, пг/мл	168,67 \pm 20,84	739,29 \pm 266,95	732,50 \pm 356,47	951,34 \pm 167,72 p*=0,002
ФНО- α , пг/мл	138,39 \pm 5,77	187,39 \pm 34,54	458,74 \pm 108,75 p*=0,02	141,03 \pm 10,66 p***=0,003

имеют огромный канцерогенный потенциал, реализация которого может привести к увеличению количества мутаций в клетках и внести значительный вклад в мультистадийный процесс канцерогенеза [15].

Отличительной характеристикой по сравнению с группой контроля при ЦИН II стало повышение относительного количества жизнеспособных нейтрофилов. Торможение процесса апоптоза и увеличение срока жизни нейтрофилов может происходить вследствие постоянного хронического воздействия на них цитокинов. Но именно живые нейтрофилы, а не апоптозные, обладают способностью посылать активационные сигналы и представлять антигенные молекулы дендритным клеткам, что ведет к экспрессии на последних CD40+, CD86+, HLA-DR и крайне важно для реализации противоопухолевой защиты [16,17].

При сравнении показателей функциональной активности нейтрофилов между исследуемыми группами больных установлено, что развитие ЦИН II и ЦИН III сопровождалось выраженными изменениями их функционального профиля, что указывает на нарушение эффективной работы полиморфноядерных лейкоцитов, возможно опосредованно под действием цитокинов, и подтверждает важную роль вро-

жденного иммунитета в противовирусной и противоопухолевой защите.

При исследовании гуморальных факторов цервикальной слизи зарегистрированное повышение количества Ig A и Ig G в цервикальной слизи у больных с ЦИН II может свидетельствовать об активном поступлении новых антигенов через эпителиальный пласт, утративший свою барьерную функцию. Тогда как снижение sIg A у больных с ЦИН III относительно значений контрольной группы может быть обусловлено как повреждением эпителия слизистых оболочек, синтезирующего его секреторный компонент, так и истощением его продукции при чрезвычайно высокой потребности в условиях длительно персистирующей вирусной инфекции.

При изучении цитокинового профиля у больных с ЦИН независимо от степени диспластических изменений установлено повышение уровня ИФН- γ . Так как ИФН- γ считается иммунным интерфероном, синтез которого осуществляется только иммунокомпетентными клетками в ходе развернутого иммунного ответа [18], полученные результаты, по нашему мнению, отражают специфический клеточный ответ на присутствие ВПЧ ВР на всех этапах патологического процесса шейки матки. Одна-

ко, несмотря на то, что ИФН- γ обладает прямым антивирусным и иммуностимулирующим действием, при определенных обстоятельствах он может быть иммуносупрессором и фактором, способствующим персистенции [19, 20]. К тому же, нарушение рецепторного аппарата вирустрасформированных клеток, экспрессирующих рецепторы к ИФН- γ , при длительной персистенции делает их нечувствительными к действию изучаемого лимфокина и приводит к тому, что по принципу обратной связи происходит его увеличение в цервикальной слизи у больных с изучаемой патологией.

Повышенные уровни ИЛ-4 у больных с ЦИН I и II с одной стороны могут отражать регуляторную роль Th2 цитокинов в ингибировании пролонгированного воспалительного ответа, ограничивая, таким образом, тяжесть повреждения тканей. С другой стороны, некоторыми авторами ИЛ-4 позиционируется как проонкологический цитокин, повышенная экспрессия которого может способствовать прогрессии неопластического процесса [21, 22].

Отличительными особенностями цитокинового профиля при ЦИН II относительно контрольной группы стало повышение уровней ИЛ-2, ИФН- α и ФНО- α . Повышение локальной продукции ФНО- α у пациенток с ЦИН II может быть связано с активацией воспалительной реакции при увеличении очага цитопатологических изменений и свидетельствовать о проявлении его проканцерогенной активности. Однако гиперпродукция ИФН- α и ФНО- α может являться и компенсаторным механизмом на ранних этапах неопластической трансформации, оказывая антипролиферативное и апоптотическое действие посредством подавления экспрессии белков E6/E7 на транскрипционном уровне в ВПЧ-инфицированных клетках [2]. Высокие уровни ИЛ-2, который не только стимулирует синтез других продуцируемых Т-клетками цитокинов, в частности ИФН- γ и ФНО- α , могут активировать Т-регуляторные клетки, которые обладают выраженным иммуносупрессивным действием, в том числе через ИЛ-4 и ИФН- γ [20, 22].

У больных с ЦИН III особенностью цитокинового профиля явилось достоверное повышение уровня ИЛ-10 в цервикальной слизи, хотя тенденция к увеличению его концентрации отмечалась уже при ЦИН I и II. ИЛ-10, подавляя Т-клеточный иммунный ответ и функции нейтрофилов, способствует стимуляции опухолевого роста и является неблагоприятным про-

гностическим фактором, свидетельствующим о прогрессировании мультистадийного процесса канцерогенеза [23]. Повышение концентрации ИЛ-10 при высоких уровнях ИФН- α у больных с ЦИН III может быть связано с особенностями регуляции механизмов клеточной кооперации на начальных этапах опухолевой прогрессии [24], и являться косвенным подтверждением активации иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток.

Изменения цитокинового профиля при межгрупповом сравнительном анализе имели свои особенности. У больных с ЦИН II при сравнении с больными ЦИН I установлено повышение ИЛ-2, который действуя как ростовой фактор для В-лимфоцитов, повышает синтез иммуноглобулинов, зарегистрированный у больных этой группы. Также одним из механизмов действия ИЛ-2 является усиление генерации активных форм кислорода, что также было отмечено у пациенток с ЦИН II.

Снижение уровней ИФН- α и ФНО- α у больных с ЦИН III, биологическим эффектом которых при вирусиндуцированных заболеваниях является ингибция репродукции вирусов и пролиферации опухолевых клеток, может быть связано как с истощением противовирусных механизмов защиты [25], так и с иммуносупрессивным действием онкобелков E6/E7 ВПЧ ВР [26, 27]. Недостаточная выработка ИФН- α и ФНО- α поддерживает длительную персистенцию вируса и обуславливает опухолевую трансформацию эпителиальных клеток.

Заключение

Таким образом, одним из ключевых моментов, определяющих исход заболевания шейки матки, ассоциированного с ПВИ, является дисбаланс межклеточной кооперации локальных факторов иммунитета, механизм регуляции которых тесно связан с продукцией цитокинов. Нарушение выработки про- и противовоспалительных медиаторов на местном уровне, опосредованное компонентами вируса и увеличением очага цитопатологических изменений, будет сопровождаться неэффективной активацией адаптивного иммунного ответа, что приводит к прогрессированию инфекции до интраэпителиальных поражений высокой степени. Полученные результаты открывают перспективу разработки систем физиологической иммунокоррекции при неопластических процессах шейки матки, позволяющих избежать химиотерапии и хирургического вмешательства.

Литература

1. Грибова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки. Саратов. науч.-мед. журнал. 2008; 2 (20): 18-23.
2. Кисина В.И., Кубанов А.А. Патологические процессы слизистой оболочки шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Вестник дерматологии и венерологии. 2005; 4: 29-32.
3. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 182.
4. Бебнева Т.Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной инфекции. Гинекология: Журнал для практических врачей. 2007; 9, 1: 20-24.
5. Bosch F.X., de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infections and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007; 23, 4: 213-227.
6. Chauhan S.C., Jaggi M., Bell M.C., Verma M., Kumar D. Epidemiology of Human Papilloma Virus (HPV) in Cervical Mucosa. *Methods in Molecular Biology.* 2009; 471: 439-456.
7. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35, 6: 1456-1460.
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology.* 2009; 384, 2: 260-265.
9. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки. Вестник РАМН. 2007; 11: 25-32.
10. Stanley M.A. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian. J. Med. Res.* 2009; 130, 3: 266-276.
11. Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *J Infect.* 2007; 11, 2: 10-16.
12. Стерн П.Л., Китченер Г.С., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Вакцины для профилактики рака шейки матки. М.:МЕД-пресс-информ. 2009.
13. Долгушина В.Н., Долгушин И.И., Телешева Л.Ф. и соавт. Методы изучения местного иммунитета репродуктивного тракта женщин: Метод. рек. Челябинск. 1999.
14. Цыганкова О.В., Рюаткина Л.А., Бондарева З.Г. Лизосомальные ферменты. Новый взгляд на фундаментальные материи с позиций кардиолога. Цитокины и воспаление. 2009; 8, 4: 11-17.
15. Мальцева В.Н. Респираторный взрыв и особенности его регуляции в периферических нейтрофилах при росте опухоли *in vivo*. Пушчино, 2007, 138.
16. Мальцева В.Н., Авхачева Н.В., Сафронова В.Г. Общие закономерности в изменениях функциональной активности нейтрофилов при росте *in vivo* опухолей разной иммуногенности. *Иммунология.* 2009; 2: 116-119.
17. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и соавт. Особенности фенотипа нейтрофильных гранулоцитов при неопластических процессах. *Рос. иммунологический журнал.* 2010; 4 (13), 4: 374-380.
18. Мейл Д., Брострофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. *Иммунология.* М.: Логосфера; 2007.
19. Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г., Рассанов С.П. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты. *Клинич. медицина.* 1998; 12: 19-25.
20. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. и соавт. Особенности иммуносупрессии при вирусных инфекциях. *Бюл. сиб. медицины.* 2009; 4: 112-118.
21. Мелехова Н.Ю. Папилломавирусные поражения у пациенток различного возраста: автореф. дис. д-ра мед. наук. М.; 2005.
22. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. *Практическая онкология.* 2007; 8, 4: 211-218.
23. Bais A.G., Beckmann I. J., Lindemans J. et al. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions. *J. Clin. Pathol.* 2005; 58, 10: 1096-1100.
24. Pardo-Govea T., Callejas D., Nьszec-Troconis J. et al. Gamma interferon (IFN-gamma), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukins 2, 4 and 6 (IL-2, IL-4, IL-6) in cervical-uterine cells of intraepithelial neoplasia: a preliminary report. *Invest. Clin.* 2005; 46, 1: 5-13.
25. Ota K., Matsumiya T., Sakuraba H. et al. Interferon-alpha2b induces p21cip1/waf1 degradation and cell proliferation in HeLa cells. *Cell Cycle.* 2010; 9, 1: 131-139.
26. Bottley G., Watherston O.G., Hiew Y.L. et al. High-risk human papillomavirus E7 expression reduces cell-surface MHC class I molecules and increases susceptibility to natural killer cells. *Oncogene.* 2008, 27, 12: 1794-1799.
27. Beglin M., Melar-New M., Laimins L.J. Human papillomaviruses and the interferon response. *Interferon Cytokine Res.* 2009; 29, 9: 629-635.

Сведения об авторах:

Абрамовских Ольга Сергеевна – старший научный сотрудник НИИ иммунологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, доктор медицинских наук
Тел.: 8 902 868 62 23, e-mail: abramoschel@mail.ru (ответственный за переписку)

Телешева Лариса Федоровна – проректор по научной работе и международным связям ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, профессор, доктор медицинских наук

Летяева Ольга Ивановна – ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, врач-дерматовенеролог Консультативно-диагностического центра ЧелГМА, кандидат медицинских наук

Савочкина Альбина Юрьевна – доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук

Орнер Ирина Юрьевна – научный сотрудник НИИ иммунологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук

Батурина Ирина Леонидовна – младший научный сотрудник НИИ иммунологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук

Мезенцева Елена Анатольевна – старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук

Поступила 14.05.2012 г.