

Государственный
научный центр
«Институт
иммунологии»
Федерального медико-
биологического
агентства
Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии

И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Зуйкова, zuikova_i@mail.ru

Авторами было проведено плацебоконтролируемое исследование, в ходе которого была проанализирована эффективность терапии аллофероном у пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией. Были выявлены выраженные нарушения локальных иммунных реакций, обусловленных дисбалансом продукции цитокинов при поражении вирусом папилломы человека (ВПЧ) шейки матки. На фоне терапии аллофероном улучшались вирусологические, кольпоскопические и цитологические показатели, препарат хорошо переносился. Это позволяет рекомендовать аллоферон в качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства в составе комплексной терапии для лечения инфекции, вызванной онкогенными типами ВПЧ, и для монотерапии выявленных онкогенных типов ВПЧ при отсутствии каких-либо аномальных изменений шейки матки или генитальных кондилом.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, генитальные кондиломы, аллоферон

Введение

Рост инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) обуславливает актуальность проблемы ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий [1, 2]. ВОЗ (1996), а также Европейская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia, EUROGIN) (2003) подтвердили, что причиной возникновения рака шейки матки являются высокоонкогенные типы вируса папилломы человека. Папилломавирусная инфекция гениталий отличается высокой контагиозностью. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, ДНК ВПЧ определяется у 3–10% здоровых женщин, а также в 50–80% случаев при раз-



личных клинических формах остроконечных кондилом, в 12–30% – при доброкачественных поражениях шейки матки, от 19 до 90% – при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, в 58–95% случаев – при внутриэпителиальных карциномах [3–5]. В зависимости от проявлений папилломавирусной инфекции на гениталиях выделяют следующие ее формы:

- клиническую (экзофитные кондиломы различной локализации: вульва, влагалище, промежность, половые губы, перианальная область у женщин, половой член у мужчин);
- субклиническую (изменения, выявляемые только при кольпоскопии, цитологическом и гистологическом исследовании: кондиломатозный цервицит и вагинит, плоские кондиломы шейки матки, различные изменения многослойного плоского эпителия, инвертированные кондиломы с локализацией в криптах);
- латентную (обнаружение ДНК вируса при отсутствии клинических и морфологических проявлений).

Клинические и субклинические формы ВПЧ обнаруживают также у 40–60% мужчин – половых партнеров инфицированных женщин [6]. Кроме того, папилломавирусная инфекция является фактором риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (дисплазии слабой, умеренной или тяжелой степени) и инвазивной карциномы (плоскоклеточной или железистой) [7]. ВПЧ отличается высокой тропностью к пролиферирующим клеточным популяциям, инфицирует эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Инвазия вируса происходит через микроразрывы тканей (механические, бактериальные и др.), когда глубина их достигает базального слоя эпителия. Вирусы инфицируют делящиеся незрелые клетки базально-клеточного слоя и переходных типов эпителия, где пролиферирующие клетки находят-

ся близко к поверхности. Этим фактом, возможно, объясняется частота инфицирования шейки матки и нижней трети влагалища и вульвы [8].

ВПЧ не всегда манифестирует, возможно бессимптомное течение, транзиторный и персистирующий характер инфекции. Персистирующее носительство впоследствии приводит к дисплазии, которая в свою очередь может трансформироваться в рак шейки матки. При включении вирусной ДНК в ядерный материал клетки хозяина возникает интегрированная форма ВПЧ. В этой форме вирусные частицы не реплицируются, а вирусная ДНК начинает контролировать клеточный генетический материал для синтеза ВПЧ-кодированных белков. Диспластические процессы шейки матки ассоциированы с началом продукции двух ранних онкопротеинов Е6 и Е7, взаимодействующих с эндогенными клеточными регуляторными белками и нарушающих цикл клеточной прогрессии. В интегрированной форме продуцируются неповрежденные вирусные частицы. Отличительной особенностью продуктивной инфекции является формирование остроконечных кондилом, имеющих низкую вероятность развития неопластических процессов в эпителии и эпидермисе. Диссеминация вируса чаще происходит на фоне дисбаланса иммунной системы, причем локальные проявления инфекции регистрируются максимально быстро с момента инфицирования и инвазии вируса в ткани. В процессе патогенного воздействия вируса содержимое клетки «выбрасывается» в межклеточное пространство вместе с вирусными частицами, которые попадают в макрофаги, проникают в дерму, сосуды капиллярного сплетения, образуя резервуар папилломавирусной инфекции [6, 9].

В предотвращении клинической манифестации папилломавирусной инфекции важную роль играет иммунный ответ. ВПЧ

Современный подход к терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий предполагает местное (деструкция или эксцизия пораженных тканей) или системное лечение (противовирусные препараты и иммунотерапия), а чаще всего – комбинированную терапию.

эпителиотропен, поэтому особое значение имеет состояние факторов местной защиты слизистой гениталий.

Ткани шейки матки обладают автономной иммунной системой, представленной местным клеточным и гуморальным иммунитетом. Они отграничивают внутреннюю среду (стерильную полость матки) от «агрессивной» внешней среды (влагалища).

Местная противоионфекционная защита обеспечивается комплексом лимфоидных структур, фагоцитирующих клеток, в том числе макрофагов стромальных тканей шейки матки, секреторных гуморальных и цитокиновых факторов. Цервикальные эпителиальные клетки, предположительно, являются основой для развития иммунного ответа на слизистую. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что клетки цервикального эпителия секретируют цитокины, экспрессируют на своей поверхности Toll-like-рецепторы и осуществляют разграничение верхнего и базального слоев [10, 11]. Исследования клеточных линий показали различную иммунореактивность клеток цилиндрического и плоского эпителия [12]. Клетки цервику-вагинальной зоны не только продуцируют цитокины/хемокины, но и являются мишенью для воздействия цитокинов, вырабатываемых другими клетками. В противовирусной защите при ВПЧ-инфекции наиболее существенную роль играют клетки, которые находятся в прямом контакте с вирусом [9, 13]. Многочисленные

исследования указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции цитокинов и клиническими характеристиками инфекционного процесса, но при этом отсутствует единое мнение о патогенетическом значении отдельных регуляторных пептидов на разных стадиях болезни [14, 15].

Несмотря на многочисленные исследования местного иммунитета в защите от ВПЧ, механизмы действия клеточных и цитокиновых компонентов иммунитета слизистых в отношении персистенции вируса изучены недостаточно. Персистенция ВПЧ высокого риска является ключевым событием в малигнизации клеток, что обуславливает необходимость изучения факторов, инициирующих этот процесс и, следовательно, способствующих реализации онкогенного потенциала ВПЧ.

Аллоферон в терапии ВПЧ-инфекции

Современный подход к терапии ВПЧ-инфекции основан на данных об особенностях взаимодействия вируса папилломы с организмом хозяина, зависит от формы ВПЧ-инфекции, возраста пациента, длительности персистенции вируса и предполагает местное (деструкция или эксцизия пораженных тканей) или системное лечение (противовирусные препараты и иммунотерапия), а чаще всего – комбинированную терапию [9, 16].

Несмотря на достаточный арсенал противовирусных препара-

тов, лечение папилломавирусной инфекции остается весьма сложной задачей. Аллокин-альфа – первый представитель новой группы противовирусных препаратов природного происхождения на основе действующего вещества аллоферон. Первоначально это семейство биологически активных пептидов было выделено из клеток иммунной системы «хирургических личинок» – насекомых семейства *Calliphoridae*.

Аллокин-альфа – противовирусный препарат нового поколения, относится к группе препаратов, «запрещающих выключение цитокинов». Аллокин-альфа обладает иммуотропным эффектом за счет усиления продукции интерферона (ИФН) гамма естественными киллерными клетками в ответ на стимуляцию интерлейкина (ИЛ) 12. Ранний механизм действия Аллокина-альфа включает индукцию синтеза ИФН-альфа в очаге вирусной инфекции. Препарат стимулирует лейкоциты, усиливая их способность к продукции противовирусного ИФН в ответ на инфекцию. Терапевтическое действие аллоферона направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции.

Материалы и методы

С целью поиска новых подходов к лечению папилломавирусной инфекции проведена оценка факторов цитокинового ответа при персистирующем течении инфекции и проанализировано влияние терапии Аллокином-альфа на показатели иммунитета у пациенток с ВПЧ.

Для решения поставленных задач было проведено обследование женщин с наличием ВПЧ высокого риска в цервикальном канале, обратившихся на амбулаторно-поликлинический прием в поликлинику ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Критериями включения пациенток в данное исследование являлись:

- наличие репликации ВПЧ онкогенного типа (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 26, 51, 53, 56, 66, 68, 82-го) на слизистой цервикального канала, установленное методом полимеразной цепной реакции;
- хроническая ВПЧ-инфекция в течение 2 и более лет с момента установленного инфицирования.

В исследование не включались беременные и кормящие женщины; женщины детородного возраста, не получающие адекватной контрацепции; женщины, имеющие цитологически значимые отклонения, дисплазию шейки матки тяжелой степени, рак *in situ*. Критерием исключения также было наличие сопутствующих урогенитальных инфекций в активной фазе, требующих проведения соответствующей терапии, и острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования.

Всего углубленное обследование с включением молекулярно-генетических, кольпоскопического, цитологического методов было проведено 60 пациенткам. 40 женщин составили основную группу, им была назначен препарат Аллокин-альфа, 20 женщин соответствующего возраста и с аналогичным диагнозом вошли в контрольную группу и получали плацебо.

Диагностика папилломавирусной инфекции у женщин основывалась на молекулярно-биологическом методе идентификации ВПЧ в клетках цилиндрического и многослойного плоского эпителия шейки матки. Проводилось типирование и определение клинически значимой концентрации 18 ДНК-типов вируса папилломы человека (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 26, 51, 53, 56, 66, 68, 82, 44-го (55-го)). В основной группе чаще всего выявлялись высокоонкогенные типы ВПЧ – 16-й или 18-й (77,5% пациенток, n = 31). Другие исследуемые типы ВПЧ (чаще всего 31, 35, 39, 56, 58, 68-й) определялись у 22,5% (n = 9) пациенток.

Аллокин-альфа – первый представитель новой группы противовирусных препаратов природного происхождения на основе действующего вещества аллоферон – стимулирует лейкоциты, усиливая их способность к продукции противовирусного интерферона в ответ на инфекцию.



Моноинфекция в основной группе была установлена у 30% (n = 12) пациенток, как правило, это был ВПЧ 16-го типа. Ассоциация двух и более типов ВПЧ зафиксирована в 70% случаев, при этом одним из возбудителей являлись высокоонкогенные 16-й или 18-й типы ВПЧ, в том числе у 1 (2,5%) пациентки отмечена ассоциация 7 типов ВПЧ (16, 31, 33, 52, 58, 68, 82-го). Ассоциация нескольких высокоонкогенных типов ВПЧ, особенно 16-го и 18-го, на фоне патологии шейки матки является неблагоприятным прогностическим признаком развития дисплазии шейки матки и трансформации ее в рак. В то же время, по данным исследований, кроме онкогенности типа вируса, пусковыми звеньями трансформации могут служить дефекты или поломки на уровне функционирования эпителиального матрикса и противовирусного иммунного ответа [17].

В ходе исследования оценивались биообразцы соскоба с шейки матки методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени для определения вирусной нагрузки (количество копий генетического материала вирусного патогена в анализируемом объеме). Клиническая значимость количественного определения ВПЧ основана на ряде работ, указывающих на то, что вирусная нагрузка ниже определенного значения («порог значимости») не встречается в образцах тяжелой дисплазии и рака и ассоциирована с регрессией инфекции (клинически незначимое инфицирование) [5]. У пациенток основной группы 14 типов ВПЧ (16, 18, 31, 35, 39, 45, 52, 58, 51, 53, 56, 66, 68, 82-й) имели исходно клинически значимую концентрацию вируса (в среднем от $3,6 \pm 0,3$ до $6,8 \pm 0,1$ lg, копий/обр.). Проведение осмотра шейки матки при помощи зеркал и расширенной кольпоскопии позволило выявить аномальные кольпоскопические картины (мозаика, пунктуация, ацетобелый эпителий, атипичные сосуды), эктопию и другие образования (кондиломы, лейкоплакия, кисты) шейки

матки. У 92,5% (n = 37) женщин основной группы выявлялась аномальная кольпоскопическая картина шейки матки. В результате проведенного цитологического исследования у 37,5% (n = 15) женщин выявлены неопределенные полиморфные изменения мазка, что соответствовало 2-му классу мазка по системе Папаниколау. У 47,5% (n = 19) пациенток изменений в цитологическом составе мазка не обнаружено. У 10% (n = 4) женщин изменения морфологии клеточных элементов были обусловлены воспалением, кроме того, у 15% (n = 6) пациенток отмечена легкая степень дисплазии. Исследование цитокинового профиля проводилось в сыворотке крови и цервико-вагинальной слизи с помощью иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск; ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Забор биообразцов из цервико-вагинальной зоны проводили ложкой Фольмана (в разведении 1:1 на 1,0 мл физиологического раствора). Исследованы уровни следующих провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов: ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, ИЛ-18.

Проведен анализ сывороточного и локального цитокинового профиля при папилломавирусной инфекции с целью выяснения возможных маркеров тяжести и распространенности воспалительного процесса от уровня цитокинов. Однако отличий цитокинового ответа в сыворотке крови от нормальных показателей выявлено не было (p > 0,05), за исключением тенденции к увеличению ИЛ-18. Исследование цитокинов в цервикальном секрете при хроническом персистирующем течении ВПЧ-инфекции характеризовалось уменьшением или отсутствием изменений содержания ИФН-альфа, ФНО-альфа и увеличением уровня ИФН-гамма, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении работы клеточных механизмов, что при-

Терапевтическое действие аллоферона направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции. Ранний механизм действия Аллокина-альфа включает индукцию синтеза ИФН-альфа в очаге вирусной инфекции.

водит к длительной персистенции ВПЧ-инфекции. Оценивая содержание ИФН-гамма в цервикальной слизи у женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, по сравнению со здоровыми женщинами установлено достоверное (p < 0,05) его повышение до $112,59 \pm 21,19$ пг/мл против $5,79 \pm 0,75$ пг/мл. Способность ИЛ-18 индуцировать продукцию ИФН-гамма позиционирует этот цитокин как важный медиатор воспаления. При сравнении системного и локального цитокинового профиля содержание ИЛ-18 в сыворотке крови достоверно выше ($118,4 \pm 18,2$ пг/мл), чем в цервикальном секрете ($10,5 \pm 1,1$ пг/мл, p < 0,05). Высокий уровень ИЛ-18 выявляется при хроническом течении вирусных и бактериальных заболеваний.

Уровень другого провоспалительного цитокина – ФНО-альфа – в цервикальном секрете составил $0,90 \pm 0,04$ пг/мл и не отличался от показателя нормы ($0,99 \pm 0,05$ пг/мл). Обращал на себя внимание широкий диапазон колебаний ИЛ-6 и ИЛ-10 в цервикальном секрете, при этом распределение значений переменных в сыворотке и местно было асимметричным. У 32,5% пациенток уровень ИЛ-6 в секрете шейки матки был выше, чем в сыворотке крови, в 20% случаев имелось достоверное повышение содержания ИЛ-10 в крови по сравнению с цервикальным секретом. Биологическое значение ИЛ-6 в первую очередь заключается в индукции восстановительных механизмов

Можно рекомендовать включение препарата Аллокин-альфа в комплексную терапию инфекции, вызванной онкогенными типами ВПЧ, и для монотерапии выявленных онкогенных типов ВПЧ при отсутствии каких-либо аномальных изменений шейки матки или генитальных кондилом.

и активации иммунных реакций. Возможно, ИЛ-6 выполняет также роль регулятора развития иммунитета, переводя воспаление из острой фазы в хроническую, влияя на процессы апоптоза лейкоцитов, эпителиальных клеток [15, 18]. Повышение уровня ИФН-альфа не было отмечено как в локальном цитокиновом ответе, так и в сыворотке крови.

Полученные нами результаты демонстрируют выраженные нарушения локальных иммунных реакций, обусловленных дисбалансом продукции цитокинов при поражении вирусом папилломы человека шейки матки, что впоследствии может инициировать развитие дисплазии шейки матки. После проведенного комплексного обследования пациентки основной группы получали лечение препаратом Аллокин-альфа по схеме 1 мг п/к через 48 часов, курс – 6 инъекций. Для оценки эффективности проведенной терапии всем пациенткам через 1 и 3 месяца после завершения лечения проведено комплексное обследование с вирусологическими, цитологическими, кольпоскопическими параметрами. Пациентки контрольной группы, которые получали плацебо, также были обследованы.

Результаты и их обсуждение

После проведения терапии Аллокином-альфа у 20% пациенток получено полное подавление репликации онкогенных типов ВПЧ (16, 18, 44, 39, 68-го). В 50% случаев выявлено снижение титра ВПЧ до

значений ниже клинически значимого порога 3 lg, копий/обр. (33, 45, 51, 56, 59, 68, 44-й (55-й) типы) и числа обнаруженных типов ВПЧ (18, 31, 35, 39, 53, 66-й). Отмечено достоверное снижение уровня кольпоскопического индекса. Улучшение кольпоскопической картины наблюдалось у 47,5% женщин. Наличие высокоатипических кольпоскопических признаков в основной группе после терапии уменьшилось в 3 раза. В целом у 92,5% пациенток на 3-м месяце наблюдения обнаруживались только низкоатипические признаки ($p < 0,05$ по сравнению с показателями в этой группе до лечения и контрольной группой). Применение препарата Аллокин-альфа у пациенток основной группы привело к снижению ВПЧ-ассоциированных цитологических изменений в 2 раза, при этом в контрольной группе наблюдалось увеличение этого показателя на 33%. Улучшение результатов цитологических исследований также отмечено у 52,9% пациенток, ранее имевших в мазках признаки ВПЧ-инфекции (койлоцитоз, интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени, метаплазию). Ухудшения результатов цитологического исследования не выявлено ни у одной пациентки основной группы, в отличие от группы контроля.

При исследовании эффективности терапии патологии шейки матки, вызванной вирусами ВПЧ онкогенного типа, нами изучено содержание провоспалительных цитокинов – ИЛ-18, ФНО-альфа, ИФН-альфа и гамма – исходно, на 1-м и 3-м месяце наблюдения. Исходно у пациенток с ВПЧ фиксировались высокие уровни ИЛ-18 и ИФН-гамма. Исследование в динамике не выявило изменений в уровнях сывороточных ИФН альфа и гамма. Колебания уровня ФНО-альфа также были незначительными, не превышая границы нормальных значений у пациенток обеих групп.

Нами изучено содержание ИЛ-18 у пациенток основной группы после терапии в зависимости

от эффективности элиминации ВПЧ. В результате у 20% пациенток с очень хорошим эффектом (отсутствие ВПЧ в мазке после лечения) наблюдалось повышение уровня ИЛ-18 в среднем с $114,83 \pm 5,7$ до $130,50 \pm 6,5$ пг/мл на 1-м месяце наблюдения и тенденция к снижению на 3-м месяце до $99,00 \pm 4,8$ пг/мл, $p < 0,05$. Аналогичная динамика ИЛ-18 со снижением к 3-му месяцу наблюдалась у 50% пациенток с хорошим результатом терапии (снижение концентрации ВПЧ): с $143,80 \pm 7,2$ пг/мл (исходно) до $98,00 \pm 6,3$ пг/мл (после лечения), $p < 0,05$. У 30% пациенток с отсутствием влияния терапии на вирусологические показатели уровень ИЛ-18 сохранялся без изменений. В исследованиях *in vitro* показано, что УФ-индуцированная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-альфа/бета, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 в кератиноцитах человека подавляется под действием аллоферона. Возможно, снижение уровня провоспалительного ИЛ-18 к 3-му месяцу после лечения у пациенток с хорошим эффектом ассоциировано со снижением воспалительного процесса в области шейки матки и подавлением репликации ВПЧ. Однако, с учетом активирующего влияния ИЛ-18 на синтез ИФН-гамма и противовирусный иммунный ответ, повышение его уровня на 1-м месяце после воздействия Аллокина-альфа также может являться положительным моментом терапии.

Заключение

Таким образом, хорошая переносимость препарата и улучшение вирусологических, кольпоскопических и цитологических показателей позволяют рекомендовать включение Аллокина-альфа как противовирусного и иммуномодулирующего средства в состав комплексной терапии инфекции, вызванной онкогенными типами ВПЧ, и для монотерапии выявленных онкогенных типов ВПЧ при отсутствии каких-либо аномальных изменений шейки мат-

противовирусный
препарат
нового поколения

АЛЛОКИН-АЛЬФА®

цитокиноподобный пептид аллоферон

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР

АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



- активизирует систему естественных киллеров
- действует ЛОКАЛЬНО в очаге поражения
- восстанавливает функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета

ЭФФЕКТИВЕН в лечении

- герпетической инфекции
- папилломавирусной инфекции
- смешанных (вирусных + бактериальных) инфекций, в составе комплексной терапии
- острого вирусного гепатита В

НЕ ПРОИЗВОДИТ:

- токсического действия на организм;
- неспецифической (в отсутствии вируса) активации иммунной системы

Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:

BRAND-PHARM



ООО «Брэнд-фарм»

109316, Россия, Москва, Остаповский пр., 5, корп. 17
тел./факс: (495) 781-83-55; e-mail: info@brand-pharm.ru

www.allokin.ru

ки или генитальных кондилом. Дальнейшие исследования роли цитокинов в регуляции иммунного ответа, направленного против инфекционных деструктивных и неопластических процессов, предоставляют возможность расширить представления о патогенетическом значении иммунных нарушений и разработать иммунорекоррекцию, что позволит оптимизировать терапию ВПЧ. ❧

Литература

1. Bosh F.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia // *Vaccine*. 2008. Vol. 26. Suppl. 10. P. K1–K16.
2. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. 198 с.
3. Bosch F.X., Qiao Y-L., Castellsague X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010. Vol. 94. Suppl. 1. P. S8–S21.
4. Burchell A.N., Winer R.L., Sanjose S. et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. 52–61.
5. Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Фадеев И.Е. Папилломавирусная инфекция: что нового? // www.hpv.clinicaltrial.ru/home/doctor/articles/podzolkovala-n-mrogovskaa-s-i-fadeev-i-e
6. Villa L.L. Biology of genital human papillomaviruses // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 94. Suppl. 1. P. S3–S7.
7. Hatch K.D., Ngan H.Y., Trimble C.L. Clinical manifestations of HPV infection. Section A: Benign manifestations of HPV infection // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 94. Suppl. 1. P. S32–S49.
8. Gravitt P.E., Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infections // *Infec. Dis. Clin. North Am.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 439–458.
9. Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses // *Vaccine*. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F55–F70.
10. Schaefer T.M., Desouza K., Fahey J.V. et al. Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells // *Immunology*. 2004. Vol. 112. № 3. P. 428–436.
11. Wira C.R., Fahey J.V., Sentman C.L. et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions // *Immunol. Rev.* 2005. Vol. 206. P. 306–335.
12. Fichorova R.N., Anderson D.J. Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells // *Biol. Reprod.* 1999. Vol. 60. № 2. P. 508–514.
13. Fahey J.V., Schaefer T.M., Channon J.Y. et al. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 6. P. 1439–1446.
14. Campos A.C., Murta E.F., Michelin M.A. et al. Evaluation of cytokines in endocervical secretion and vaginal pH from women with bacterial vaginosis or human papillomavirus // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 2012. ID 342075.
15. Середя Н.Б., Маркелова Е.В., Спорыхина Т.Д. и др. Патогенетическая роль вируса папилломы человека в патологии шейки матки // *Российский аллергологический журнал*. 2010. № 1. С. 160–162.
16. Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I. et al. Therapy of human papillomavirus-related disease // *Vaccine*. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F71–F82.
17. Киселев В.И., Липова Е.В., Глазко И.И. и др. Онкобелок E7 вируса папилломы человека – новый маркер ранних стадий канцерогенеза // www.hpv.clinicaltrial.ru/home/doctor/articles/kiselev-1
18. Gargiulo A.R., Fichorova R.N., Politch J.A. et al. Detection of implantation-related cytokines in cervicovaginal secretions and peripheral blood of fertile women during ovulatory menstrual cycles // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82. Suppl. 3. P. 1226–1234.

Persistent human papillomavirus infection: cytokine dysbalance and treatment strategies

I.N. Zuykova, A.Ye. Shulzhenko

State Research Center 'Institute of Immunology' of the Russian Federal Medical and Biological Agency
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Irina Nikolayevna Zuikova, zuikova_i@mail.ru

Efficacy of alloferon in patients with persistent human papillomavirus (HPV) infection was estimated in placebo-controlled study. Marked abnormalities of the local immune reactions in uterine cervix due to disbalanced cytokine production in HPV infection were found. Therapy with alloferon was associated with virologic, colposcopic and cytologic improvements; the drug was well-tolerated. Thus, antiviral and immunomodulatory agent alloferon is recommended for add-on therapy in patients with cervical abnormalities due to infection with oncogenic types of HPV, and for monotherapy in patients infected with oncogenic HPV without any cervical lesions or genital condylomas.

Key words: human papillomavirus, carcinoma of uterine cervix, genital condyloma, alloferon