

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, e-mail: elena_pochta22@mail.ru

Персистенция ВПЧ-инфекции, связанная с «невосприимчивостью» иммунной системы, является главным фактором возникновения предопухолевых и злокачественных поражений шейки матки. Цель исследования: изучить состояние некоторых параметров неспецифического иммунного ответа на системном уровне в процессе малигнизации цервикального эпителия. Материал исследования – сыворотка крови 20 женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III степени (I группа), 20 – с верифицированным неинвазивным раком шейки матки (II группа). Контрольная группа – здоровые женщины-добровольцы без патологии шейки матки (n=10). Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии. Методом проточной цитометрии изучались: уровни цитокинов (интерлейкины (IL) 1 β , 6, 8, 10, 12), интерферонов (IFN α , β , γ , λ 1 и λ 2/3), TNF- α , хемокина IP-10 и GM-CSF. Результаты. У больных с предраковыми заболеваниями шейки матки выявлено повышение уровней IL-6, IP-10, IL-8, IFN- λ 2/3, GM-CSF и IFN- β $p \leq 0,05$. У пациенток, страдающих раком шейки матки, изменились величины практически всех параметров за исключением TNF- α . В процессе цервикального канцерогенеза на системном уровне возникают изменения цитокинового профиля, что является следствием модификации противоопухолевого иммунного ответа.

Ключевые слова: рак шейки матки, цитокины, хемокины, интерфероны.

THE FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E.

Chita state medical academy, Chita, e-mail: elena_pochta22@mail.ru

The persistence of HPV infection is the main factor in the occurrence of pre-tumor and malignant lesions of the cervix. The aim was to study the state of some parameters of a nonspecific immune response at a systemic level during cervical cancerogenesis. The study material was the blood serum of 20 women with cervical intraepithelial neoplasia III degree (group I), 20 - with verified non-invasive cervical cancer (group II). The control group consisted of female volunteers who did not have pathologies of the cervix (n = 10). The study was compliant with the principles of WMA Declaration of Helsinki, 1964, rev. 2013 and was performed with consent of the Local Ethics Committee of Chita State Medical Academy. The research method was flow cytometry. The studied parameters were the profiles of cytokines (interleukins (IL) 1 β , 6, 8, 10, 12), interferons (IFN α , β , γ , λ 1 and λ 2 / 3), TNF- α , chemokine IP-10 and GM-CSF. The results of the study. The levels of IL-6, IP-10, IL-8, IFN- λ 2 / 3, GM-CSF and IFN- β were increased in the clinical group I compared with the control ($p \leq 0,05$). The concentrations of almost all the studied parameters were significantly changed except for TNF- α in the clinical group II. The concentration of some antiinflammatory cytokines (1 β , 6, 8, 10, 12), interferons (α , β , γ , λ 1 and λ 2 / 3), IP-10 chemokine and GM-CSF were increased during cervical malignization.

Keywords: cervical cancer, cytokines, chemokines, interferons.

Рак шейки матки (РШМ) представляет собой угрозу как репродуктивному, так и социальному состоянию общества [1]. Учитывая имеющиеся данные о вирусной природе заболевания, а также о возможности спонтанной регрессии вируса папилломы человека (ВПЧ), актуальными являются работы по изучению вклада иммунной системы в развитие цервикального канцерогенеза. Персистенция ВПЧ-инфекции, связанная с «невосприимчивостью» иммунной системы, является главным фактором возникновения предопухолевых и злокачественных поражений шейки матки [2].

Цель исследования: изучить состояние некоторых параметров неспецифического иммунного ответа на системном уровне в процессе малигнизации цервикального эпителия.

Материалы и методы исследования

Участниками исследования были женщины (40), обследованные в Забайкальском краевом онкологическом диспансере: у 20 был выставлен диагноз цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (ЦИН III степени) - I клиническая группа, 20 – с неинвазивным раком шейки матки (II клиническая группа). Средний возраст пациенток составил $38 \pm 8,26$ года. Контрольная группа – здоровые женщины-добровольцы без патологии шейки матки (n=10). Стратификация на группы проводилась с учетом морфологического и цитологического (для группы контроля) подтверждения состояния цервикального эпителия. Материал исследования – сыворотка крови. Все обследуемые были информированы о проводимой работе и дали свое письменное согласие на участие в ней. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии [3]. Методом проточной цитометрии с использованием панели The LEGENDplex™ Human AntiVirus Response Panel исследовали следующие величины: профили цитокинов (интерлейкины (IL) 1 β , 6, 8, 10, 12), интерферонов (IFN α , β , γ , $\lambda 1$ и $\lambda 2/3$), TNF- α , хемокина IP-10 и GM-CSF. Содержание исследуемых параметров выражалось в пг/мл. Статистический анализ результатов исследования проводился с применением критерия Манна–Уитни. Достоверность различий считалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице.

Активность противовирусного иммунного ответа в процессе цервикального канцерогенеза
(Me (25-й; 75-й перцентили))

Параметры, пг/мл \ Группа	Контроль (n=10)	I группа, предрак (n=20)	II группа, рак (n=20)
IL-1 β	17,7 [16,8; 18,6]	32,7 [12,5; 52,9]	19,6* [17,6; 19,6]
IL-6	11,3 [10,2; 12,4]	11,5* [11,4; 11,6]	12,8*# [12,8; 13,5]
TNF- α	6,1 [6,1; 6,2;]	79,0 [5,0; 153,1]	5,4 [5,4; 6,8]
IP-10	17,1 [16,8; 17,3]	26,3* [12,5; 40,1]	54,3*# [54,3; 56,4]
IFN- $\lambda 1$ (IL-29)	8,2	20,5	10,6*

	[7,5; 8,9]	[7,5; 33,5]	[10,6; 11,6]
IL-8	23,2 [22,0; 24,4]	576,0* [24,8; 1127,2]	22,1*# [20,3; 22,1]
IL-12p70	5,3 [5,0; 5,6]	5,3 [4,1; 6,5]	5,4* [5,4; 6,4]
IFN- α 2	7,2 [6,6; 7,8]	121,8 [7,0; 236,6]	8,1* [8,1; 10,2]
IFN- λ 2/3 (IL-28A/B)	7,9 [5,9; 9,8]	5,1* [4,1; 6,1]	6,9*# [5,8; 6,9]
GM-CSF	6,7 [6,4; 7,0]	7,6* [6,7; 8,6]	55,1*# [52,6; 55,1]
IFN- β	13,6 [12,4; 14,9]	14,3* [13,8; 14,9]	12,8*# [10,7; 12,8]
IL-10	4,1 [4,1; 4,2]	4,6 [3,7; 5,5]	5,4* [5,3; 5,4]
IFN- γ	12,7 [12,2; 13,2]	14,4 [13,0; 15,7]	15,1* [15,1; 15,1]

* статистически значимые отличия между соответствующей группой и контролем;

статистически значимые отличия между I и II группами.

В сыворотке крови у больных с ЦИН III степени увеличились значения IL-6, IP-10, IL-8, IFN- λ 2/3, GM-CSF и IFN- β на 1,8%, 53,8%, в 24,8 раза, на 64,6%, 13,4% и 5% по сравнению с контролем соответственно ($p < 0,05$).

В сыворотке крови у больных РШМ увеличились уровни GM-CSF, IL-10, IFN- γ , IL-1 β , IP-10, IL-6, IFN- λ 1, IL-12p70, IFN- α 2 на фоне снижения содержания IL-8, IFN- λ 2/3 и IFN- β $p < 0,05$.

При сравнении показателей между клиническими группами установлено, что уровни GM-CSF, IL-6, IFN- λ 2/3, IP-10 были выше у больных РШМ в 7,3 раза, на 11,3%, 35,3% и в 2 раза соответственно ($p < 0,05$), величины IL-8 и IFN- β были в 26 раз и на 10,5% меньше ($p < 0,05$).

Перед обсуждением полученных результатов считаем целесообразным напомнить о патофизиологической роли исследуемых цитокинов, интерферонов и хемокинов.

IL-1 β является провоспалительным цитокином, главным образом, вырабатываемым моноцитами крови и тканевыми макрофагами, и участвует в опосредовании как острого, так и хронического воспаления. Известно, что полиморфизм гена IL1B связан с различными видами злокачественных опухолей, в том числе РШМ [4].

IL-6 вместе с простагландином E2 способствует образованию макрофагов M2-фенотипа, экспрессирующих иммуносупрессивный запрограммированный лиганд смерти 1 (PD-L1), что приводит к прогрессированию дисплазии шейки матки [5]. Индуцируемые IL-6 сигнальные пути, такие как JAK / STAT3 или C / EBV β , играют важную роль для перепрограммирования микросреды стромы и модификации иммунного ответа за счет

ингибирующего воздействия Th1 [5]. Кроме того, высокий уровень IL-6 является независимым фактором неблагоприятного прогноза РШМ [5].

IL-8 является также провоспалительным цитокином, поддерживает разные звенья канцерогенеза: клеточная пролиферация, адгезия, миграция, инвазия опухолевых клеток, химиорезистентность, ангиогенез – путем связывания с различными видами рецепторов, нарушая ERK и Notch сигнальные пути [6].

IL-10 является важным провоспалительным фактором. В процессе развития рака шейки матки продукция IL-10 может индуцироваться и поддерживаться различными клеточными источниками, включая инфицированные клетки плоского эпителия, дендритные клетки (DC), ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM), T-регуляторные клетки (Treg) и опухолевые клетки. IL-10 может вызывать ингибирование продукции провоспалительных цитокинов, влиять на функцию T-лимфоцитов, дифференцировку DC [7].

IL-12 синтезируются макрофагами, фагоцитами, В-лимфоцитами, состоит из двух субъединиц, биологически активной из которых является гетеродимер 70kDa (p70). Его физиологическая роль заключается в стимуляции клеточного иммунного ответа [8].

IP-10 (IFN γ -inducible protein) относится к классу CXCL хемокинов, участвующих в канцерогенезе меланомы, рака яичников, миеломы, В-клеточной лимфомы, рака кожи, плоскоклеточного рака органов головы и шеи [9]. Патологическая роль данного соединения двойственная и зависит от состояния микро среды и клеток иммунной системы. Гиперпродукция IP-10 коррелирует с плохой выживаемостью у больных, страдающих раком поджелудочной железы [10]. Вместе с тем, по данным работы Y. Taslimi et al. (2016), IP-10 обладает противоопухолевой, антиметастатической и антиангиогеной активностью на некоторых клеточных линиях [11].

TNF- α обладает разнообразными эффектами, модулируя опухолевый процесс [12; 13]. С другой стороны, он способствует опухолевой прогрессии, иммунной агрессии в патологическом очаге. Доказано, что увеличение уровня TNF- α является неблагоприятным фактором, указывающим на прогрессирование злокачественного процесса, что коррелирует со снижением общей выживаемости [13]. Столь разнообразный механизм действия TNF- α определяется не только активностью самого белка, но и его взаимосвязью с рецепторами клетки, статус которых отражает его биологическую активность.

GM-CSF способствует выживанию, пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток костного мозга [14]. В иммунном ответе GM-CSF помогает регулировать реакцию на инфекционные и воспалительные сигнальные каскады путем рекрутирования дендритных клеток и запуска их созревания, а также стимулирования путей клеточного иммунитета. Патологическая роль GM-CSF определяется типом

опухолевой клетки и характером микроокружения. Так, данное соединение может обладать как противоопухолевой активностью, так и стимулировать развитие неоплазии [15].

IFNs представляют собой семейство секретируемых полипептидов, которые впервые были идентифицированы по их способности вызывать клеточную устойчивость к вирусной инфекции. IFN- α , IFN- β , IFN- λ высвобождаются из многих инфицированных вирусом клеток.

IFN- λ оказывает противовирусное, антипролиферативное, противоопухолевое действие [16]. IFN- γ высвобождается из активированных Т-лимфоцитов и NK-клеток, обладает противовирусной активностью, в частности модифицирует выброс белков с противовирусными свойствами, большинство из которых предотвращают транскрипцию или трансляцию ВПЧ путем нарушения JAK2/STAT1 пути [17]. Кроме этого, в литературе появляются сведения о его проопухолевом действии, что было продемонстрировано на клеточных линиях фибросарком, гепатом, рака молочной железы, меланомы, лейкемии, что может указывать на первичную резистентность опухолевых клеток к данному интерферону и подлежит последующему изучению [18].

В настоящее время система IFN рассматривается как важнейший модулятор иммунного ответа [19].

Судьба ВПЧ-инфицированной клетки цервикального эпителия определяется не только состоянием макроорганизма, но и возможностью персистенции аффекта вследствие активации механизмов ускользания от иммунного ответа: модификации активности, функционирования иммунной системы, модуляции синтеза цитокинов и хемокинов и др. [20].

Вирусные онкопротеины E6 и E7 способны увеличивать экспрессию IFRD1 (Interferon-related developmental regulator 1), белка, ответственного за рекрутирование гистондеацетилаз, приводя к нарушению активации фактора NF- κ B, подавляя его способность реагировать на иммунологические сигналы, тем самым нарушая продукцию разнообразных цитокинов и способствуя злокачественной трансформации цервикального эпителия [20]. Вирусные онкопротеины E6 и E7 нарушают экспрессию гена IL-1 β , а также с помощью убиквитин-белковой лигазы разрушают его [20]. Некоторые белки ВПЧ активируют иммунный ответ. Так, E2 может модулировать экспрессию 92 генов, участвующих во врожденном иммунном ответе, включая STING (the stimulator of interferon genes, трансмембранный белок, повышающий экспрессию интерферона бетта), IFN- κ (интерферон каппа) и ISG (интерферон-стимулируемый ген) [21]. Вместе с этим вирусные онкопротеины модифицируют секрецию интерферонов, цитокинов и хемокинов путем изменения передачи сигналов к ядру клетки через нарушение фосфорилирования промежуточных белков [22]. Кроме этого, ВПЧ

нарушает взаимодействие между клетками иммунной системы, вызывает репрограммирование их фенотипа, провоцируя канцерогенез [20]. В частности, известны провоспалительный фенотип M1 макрофагов и противовоспалительные фенотипы M2a, M2b, M2c.

Макрофаги M1 выделяют большое количество провоспалительных цитокинов, оксид азота, активные формы кислорода, активно участвуют совместно с Th-1 (Т-хелперы первого типа) и цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL) в противоопухолевом иммунном ответе [23]. Противоопухолевые свойства макрофагов, главным образом, определяются возможностью выброса ИЛ-12, необходимого для запуска противоопухолевого иммунного ответа, опосредованного Th-1 и CTL [20]. Однако длительное повышение уровня ИЛ-12 у женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией подчеркивает потенциальные отрицательные биологические эффекты длительного воспаления, вызывая повреждение тканей [24].

Макрофаги M2 фенотипа, наоборот, продуцируют противовоспалительные цитокины, совместно с Th-2 регулируют воспаление, снижают активность Т-лимфоцитов, стимулируют ангиогенез, метастазирование, способствуют опухолевой прогрессии [20]. Известно, что степень инфильтрации M2-макрофагами опухолевой ткани прямо коррелирует с пролиферацией и выживанием опухолевых клеток. Установлено, что количество макрофагов, инфильтрирующих опухолевую ткань, пропорционально степени поражения цервикального эпителия [20].

А.Р. Lericque et al. (2009) *in vitro* выяснили, что M2-макрофаги инфильтрируют ВПЧ-инфицированные клетки и вызывают подавление противоопухолевого Т-клеточного ответа, повышая продукцию ИЛ-10, тем самым способствуя росту опухоли [25]. Кроме этого, ИЛ-10 вызывает активацию Treg, оказывающих проопухолевое действие. Treg угнетают функцию CTL, способствуя персистенции ВПЧ и прогрессированию опухоли [26]. По некоторым данным, высокий уровень ИЛ-10 можно использовать для прогнозирования персистенции ВПЧ и прогрессирования опухоли, а также в качестве потенциальной мишени для модуляции иммунного ответа [26].

Описанный в литературе «континуум» макрофагов приводит к модификации клеток микроокружения: перепрограммирование Th0 в Th1, макрофагов M2 в Th2, Т-лимфоцитов в CTL, к нетозу, что способствует невосприимчивости опухолевых клеток для иммунной системы и прогрессии заболевания. Складывается понимание, что сама ВПЧ-инфицированная клетка и ее микроокружение являются регуляторами активности и функционирования иммунной системы.

В литературе имеются данные об усилении нетоза (гибель нейтрофилов) с формированием нейтрофильных ловушек у больных цервикальным раком на фоне

модификации цитокинового и хемокинового статуса как на локальном, так и системном уровнях, что в настоящее время рассматривается как одно из звеньев канцерогенеза [27].

Наряду с приобретенными модификациями в иммунной системе, описано большое количество данных о полиморфизмах генов иммунного ответа, вызывающих изменения как локального, так и системного иммунного ответа на ВПЧ-инфекцию, способствующие ее персистенции и дальнейшей малигнизации цервикального эпителия [20].

В обзоре литературы А.М. Mehta et al. (2018) приводят результаты современных научных исследований об изучении ассоциаций полиморфизмов генов, кодирующих цитокины, с риском возникновения РШМ у женщин разных этнических групп. Авторы приходят к выводу, что исследуемые полиморфизмы генов являются усугубляющими факторами, способствующими персистенции ВПЧ и прогрессированию цервикального поражения [28].

Согласно полученных нами данным, в исследуемых группах уровень IL-12 фактически достоверно не изменился, что может указывать на недостаточную активацию противоопухолевого иммунного ответа. Кроме этого, константный уровень TNF-альфа также свидетельствует об избегании противоопухолевой иммунной защиты, что согласуется с данными о состоянии локального уровня этого цитокина у больных РШМ, полученными нами ранее [29].

На этом фоне только в сыворотке крови больных, страдающих РШМ, зарегистрировано увеличение количества IL-10 на 31,7% ($p < 0,05$), что является отражением проопухолевой активности клеток иммунной системы. Полученные данные согласуются с работами зарубежных ученых, указывающих на высокий уровень IL-10 в крови у женщин на разных этапах трансформации цервикального эпителия в результате влияния онкогенов ВПЧ на транскрипцию гена IL-10 [7].

Снижение уровня IL-8 может быть следствием влияния онкопротеинов E6 и E7 на транскрипционный фактор и белки, активирующие их, что также подтверждается результатами других научных работ [30].

Повышение величины GM-CSF в процессе цервикального канцерогенеза было выявлено и по результатам других научных работ [31]. В настоящее время предлагается использовать этот показатель как один из биомаркеров для дифференциальной диагностики поражений цервикального эпителия [31].

Выводы

Малигнизация цервикального эпителия сопровождается модификацией иммунного профиля сыворотки крови. Изменения иммунологического статуса у больных с

цервикальными поражениями подчеркивает сложность иммунных реакций как важного компонента противоопухолевой защиты на системном уровне.

Список литературы

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal Siegel A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018. vol. 68. no 1. P.7-30.
2. Gupta S., Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J. Biomed Sci.* 2019. vol. 26, no. 50. P. 26-28.
3. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *World JAMA.* 2013. vol. 310. no. 20. P. 2191-2194.
4. Kang S., Kim J., Park N., Song Y., Park S., Kang S., Lee H. Interleukin-1 Beta -511 Polymorphism and Risk of Cervical Cancer. *J. Korean Med. Sci.* 2007. vol. 22, no. 1. P. 110–113.
5. Smola S. Immune deviation and cervical carcinogenesis. *Papillomavirus Res.* 2019. vol. 7. P. 164-167.
6. Jia L., Li F., Shao M., Zhang W., Zhang C., Zhao X., Luan H., Qi Y., Zhang P., Liang L., Jia X., Zhang K., Lu Y., Yang Z., Zhu X., Zhang Q., Du J., Wang W. IL-8 is upregulated in cervical cancer tissues and is associated with the proliferation and migration of HeLa cervical cancer cells. *Oncol. Lett.* 2018. vol. 15. no. 1. P. 1350-1356.
7. Berti F., Pereira A., Cebinelli G., Trugilo K., Brajão de Oliveira K. The role of interleukin 10 in human papilloma virus infection and progression to cervical carcinoma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017. vol. 34. P. 1-13.
8. Chang S.W., Xu G.Q., Fan Y.L. Association of interleukin-12 gene polymorphisms with cancer susceptibility: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. vol. 8. no. 4. P. 5317-5322.
9. Bussu F., Graziani C., Gallus R., Cittadini A., Galli J., DE Corso E., DI Cintio G., Corbi M., Almadori G., Boninsegna A., Paludetti G., Sgambato A. IFN- γ and other serum cytokines in head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018. vol. 38. no. 2. p. 94-102.
10. Lunardi S., Lim S.Y., Muschel R., Brunner T. IP-10/CXCL10 attracts regulatory T cells: Implication for pancreatic cancer. *Oncoimmunology.* 2015. Vol. 4. No. 9. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2015.1027473> (дата обращения: 25.11.19).
11. Taslimi Y., Zahedifard F., Habibzadeh S., Taheri T., Abbaspour H., Sadeghipour A., Mohit E., Rafati S. Antitumor Effect of IP-10 by Using Two Different Approaches: Live Delivery System and Gene Therapy. *J. Breast Cancer.* 2016. vol. 19. no. 1. P. 34-44.

12. Camargo R, Riccardi D., Ribeiro H., Carnevali L., de Matos-Neto E., Enjiu L., Neves R, Lima J, Figuerêdo R, de Alcântara P., Maximiano L., Otoch J., Batista M., Püschel G., Seelaender M. NF- κ Bp65 and Expression of Its Pro-Inflammatory Target Genes Are Upregulated in the Subcutaneous Adipose Tissue of Cachectic Cancer Patients. *Nutrients*. 2015. Vol. 7. No. 6. P. 4465-4479.
13. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И. О взаимосвязи прогрессирующего возрастания уровня провоспалительных цитокинов в крови на различных стадиях распространения неоплазии у больных с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 7. С. 803-806.
14. Jiang N., Tian Z., Tang J., Ou R., Xu Y. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Downregulates the Expression of Protumor Factors Cyclooxygenase-2 and Inducible Nitric Oxide Synthase in a GM-CSF Receptor-Independent Manner in Cervical Cancer Cells. *Mediators Inflamm*. 2015. Vol. 2015. URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/601604/> (дата обращения: 25.11.19).
15. Alfaro C., Teijeira A., Oñate C., Pérez G., Sanmamed M.F., Andueza M.P., Alignani D., Labiano S., Azpilikueta A., Rodriguez-Paulete A., Garasa S., Fusco J.P., Aznar A., Inogés S., De Pizzol M., Allegretti M., Medina-Echeverz J., Berraondo P., Perez-Gracia J.L., Melero I. Tumor-Produced Interleukin-8 Attracts Human Myeloid-Derived Suppressor Cells and Elicits Extrusion of Neutrophil Extracellular Traps (NETs). *Clin. Cancer Res*. 2016. vol. 22. no. 15. P. 3924-3936.
16. Choobin H., Bamdad T., Soleimanzahi H., Razavinikoo H. Antitumor effect of mIFN- λ 3 in C57BL/6 mice model for papilloma tumors. *Mol. Biol. (Mosk)*. 2015. vol. 49. no. 5. P. 777-784.
17. Day P.M., Thompson C.D., Lowy D.R., Schiller J.T. Interferon Gamma Prevents Infectious Entry of Human Papillomavirus 16 via an L2-Dependent Mechanism. *J. Virol*. 2017. vol. 91. no. 10. URL: <https://jvi.asm.org/content/91/10/e00168-17> (дата обращения: 25.11.19).
18. Mojic M., Takeda K., Hayakawa Y. The Dark Side of IFN- γ : Its Role in Promoting Cancer Immuno-evasion. *Int. J. Mol. Sci*. 2017. vol. 19. no. 1. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/1/89> (дата обращения: 25.11.19).
19. Камалян М.А., Гаспарян М.Г., Тер-Погосян З.Р., Джагацпанян Н.Г., З.А. Каралян. Нарушения интерферонового статуса у больных раком шейки матки // *Медицинский вестник Эребуни*". 2006. том 2. №26. URL: www.med-practic.com/rus/158/1774/article.more.html (дата обращения: 25.11.19).
20. Nunes R, Morale M., Silva G., Villa L., Termini L. Innate immunity and HPV: friends or foes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018. vol. 73. no. 1. URL: <https://www.bioportfolio.com/resources/pmarticle/2188068/Innate-immunity-and-HPV-friends-or-foes.html> (дата обращения: 25.11.19).

21. Sunthamala N., Thierry F., Teissier S., Pientong C., Kongyingyoes B., Tangsiriwatthana T., Sangkomkamhang U., Ekalaksananan T. E2 proteins of high risk human papillomaviruses down-modulate STING and IFN- κ transcription in keratinocytes. *PLoS One*. 2014. vol. 9. no. 3. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091473> (дата обращения: 25.11.19).
22. Le Bon A., Tough D. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr. Opin. Immunol.* 2002. Vol. 14. No. 4. P. 432-436.
23. Малышев И.Ю. Матричное репрограммирование иммунных клеток и роль его нарушения в патогенезе опухолей // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2012. т. 23. №2. С. 21-33.
24. Scott M., Shvetsov Y., Thompson P., Hernandez B., Zhu X., Wilkens L., Killeen J., Vo D., Moscicki A., Goodman M. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study. *Int. J. Cancer*. 2013. vol. 133. no. 5. P. 1187-1196.
25. Lepique A., Daghasanli K., Cuccovia I., Villa L. HPV16 tumor associated macrophages suppress antitumor T cell responses. *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. No. 13. P. 4391-4400.
26. Bonin C., Padovani C., da Costa I., Ávila L., Ferreira A., Fernandes C., Dos Santos A., Tozetti I. Detection of regulatory T cell phenotypic markers and cytokines in patients with human papillomavirus infection. *J. Med. Virol.* 2019. Vol. 91. No. 2. P. 317-325.
27. Банщикова Т.А., Гаспарян Ш.Г., Хорошунова Е.А. Нейтрофильные ловушки как участники цервикального канцерогенеза // Медицина завтрашнего дня: материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и и молодых ученых (г. Чита, 23-26 апреля 2019 года). Чита: РИЦ ЧГМА, 2019. с 264.
28. Mehta A., Mooij M., Branković I., Ouburg S., Morré S., Jordanova E. Cervical Carcinogenesis and Immune Response Gene Polymorphisms: A Review. *J. Immunol Res.* 2017. Vol. 2017. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2017/8913860/> (дата обращения 25.11.19).
29. Каюкова Е.В. Влияние пропионата на уровень $\text{tnf-}\alpha$ и его рецептора stnf-ri в клетках шейки матки в процессе цервикального канцерогенеза // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 13 мая 2016 г.). Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2016. С. 76-80.
30. Bashaw A., Leggatt G., Chandra J., Tuong Z., Frazer I. Modulation of antigen presenting cell functions during chronic HPV infection. *Papillomavirus Res.* 2017. vol. 4. P. 58-65.
31. Zajkowska M., Zbucka-Krętowska M., Sidorkiewicz I., Lubowicka E., Gacuta E., Szmitkowski M., Chrostek L., Ławicki S. Plasma levels and diagnostic utility of macrophage-

colony stimulating factor, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as tumor markers in cervical cancer patients. *Tumour Biol.* 2018. Vol. 40. No. 7. URL: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1010428318790363?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed (дата обращения 25.11.19).