



# ИЗМЕРЕНИЕ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В СЛИЗИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА У ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

И.Б. Антонова<sup>1</sup>, Т.А. Моцкобили<sup>1</sup>, А.Н. Ригер<sup>2</sup>✉, С.В. Кулик<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> Медицинский центр ООО «ДеВита»; Россия, г. Москва

Резюме	<p><b>Цель обзора:</b> проанализировать информативность измерения уровней цитокинов в слизи цервикального канала как возможного метода раннего выявления агрессивного течения дисплазии шейки матки.</p> <p><b>Основные положения.</b> При написании обзора проведен анализ литературных данных, представленных в базах Pubmed, UpToDate, Embase и Cochrane Library, за 1999–2022 гг. Определение уровней цитокинов в различных биологических жидкостях используют при злокачественных опухолях различной локализации для выявления дополнительных факторов прогноза. Уровень экспрессии и коэкспрессии цитокинов в слизи цервикального канала может быть также применен для установления потенциально опасных случаев дисплазии с высокой вероятностью перехода в рак. Данная стратегия в комплексе с другими молекулярно-генетическими методами диагностики позволит снизить процент запущенных случаев рака шейки матки.</p> <p><b>Заключение.</b> Измерение уровней цитокинов в слизи у пациенток с подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией может быть использовано в качестве дополнительного метода определения прогноза и возможной тактики дальнейшего лечения.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> рак шейки матки, дисплазия шейки матки, измерение уровней цитокинов, слизь цервикального канала.</p>
Для цитирования	<p>Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Ригер А.Н., Кулик С.В. Измерение уровней цитокинов в слизи цервикального канала как дополнительный диагностический метод определения прогноза у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Женское здоровье и репродукция. 2023; 1(56). URL: <a href="https://whfordoctors.ru/statyi/izmerenie-urovnej-citokinov-v-slizi-cervikalnogo-kanala-kak-dopolnitelnyj-diagnosticheskij-metod-opredelenija-prognoza-u-zhenshhin-s-cervikalnoj-intrajepitelialnoj-neoplaziej/">https://whfordoctors.ru/statyi/izmerenie-urovnej-citokinov-v-slizi-cervikalnogo-kanala-kak-dopolnitelnyj-diagnosticheskij-metod-opredelenija-prognoza-u-zhenshhin-s-cervikalnoj-intrajepitelialnoj-neoplaziej/</a> (дата обращения: дд.мм.гггг).</p>
Авторы	<p><b>Антонова Ирина Борисовна</b> — д. м. н., заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. <a href="http://orcid.org/0000-0003-2668-2110">http://orcid.org/0000-0003-2668-2110</a>. E-mail: <a href="mailto:Iran24@yandex.ru">Iran24@yandex.ru</a></p>

**Моцкобили Таигули Автандиловна** — к. м. н., врач-гинеколог высшей квалификационной категории ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. <http://orcid.org/0000-0001-7996-714X>. E-mail: [taimoc@mail.ru](mailto:taimoc@mail.ru)

**Ригер Александра Николаевна** ✉ — врач-онколог ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. <http://orcid.org/0000-0002-2076-2016>. E-mail: [aleksriger96@mail.ru](mailto:aleksriger96@mail.ru)

**Кулик Светлана Владимировна** — врач акушер-гинеколог, врач УЗИ медицинского центра ООО «DeVita». 17452, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 24, кор. 4. E-mail: [svet\\_kulik@mail.ru](mailto:svet_kulik@mail.ru)

## MEASUREMENT OF LEVELS OF CYTOKINES IN CERVICAL MUCUS AS ADDITIONAL DIAGNOSTIC METHOD TO DEFINE PROGNOSIS IN WOMEN WITH CERVICAL DYSPLASIA

I.B. Antonova<sup>1</sup>, T.A. Mozkobili<sup>1</sup>, A.N. Riger<sup>2</sup> ✉, S.V. Kulik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 86 Profsoyuznaya Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkin Str., Moscow, Russian Federation 129110

<sup>3</sup> Medical Centre “DeVita”; 24 Simferopol Ave., built. 4, Moscow, Russian Federation 17452

### Abstract

**Objective of the Review:** To analyze levels of cytokines measurement as potential method for early detection of cervical dysplasia progression.

**Key points.** The authors analyzed abstracts and full-text articles published in Pubmed, UpToDate, Embase and Cochrane Library in for the period from 1999 to 2022. Detection of cytokines in different biological fluids have been already used widespread as additional prognostic factor for malignances of different localization. Expression and co-expression levels of cytokines in cervical mucus could be also useful for early detection of potentially dangerous forms of dysplasia with high-risk transformation in cancer. This method in combination with other molecular genetic testing will decrease the percent of advanced cervical cancer.

**Conclusion.** Measurement of levels of cytokines in cervical mucus with proven dysplasia could be used as additional diagnostic method for prognosis assessment and choosing of treatment tactic.

**Keywords:** cervical cancer, cervical dysplasia, measurement of levels of cytokines, cervical mucus.

Рак шейки матки (РШМ) — злокачественное новообразование из клеток плоского и железистого эпителия шейки матки. РШМ занимает третье место среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы после рака молочной железы и эндометрия [1]. Пик заболеваемости приходится на 40–49 лет [2], однако в последние годы отмечен рост показателей заболеваемости и смертности среди женщин более молодого возраста (от 15 до 34 лет) [3].

Согласно статистическим данным, у 70–80% пациенток с инвазивным РШМ диагностируют плоскоклеточный рак, в то время как другие гистологические типы, такие как аденокарцинома и низкодифференцированный рак, встречаются менее чем у 20% [4].

Развитие инвазивного рака — это длительный процесс, который занимает не один год и зачастую

является результатом вовремя не диагностированной или не вылеченной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Ряд внешних и внутренних факторов способствует трансформации дисплазии эпителия шейки матки в предрак и инвазивный рак [1].

Ведущим фактором в развитии РШМ принято считать ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [5]. Длительная персистенция вируса в организме приводит к прогрессированию дисплазии эпителия с дальнейшим переходом в рак *in situ*. Тем не менее в 80–90% случаев происходит спонтанная элиминация вируса, и только у 10% пациенток персистирующая инфекция приводит к развитию РШМ [6]. Сниженный иммунитет, курение, прием оральных контрацептивов, ИППП, ранний сексуальный дебют и большое количество половых партнеров также способствуют более

длительной персистенции ВПЧ ВКР и увеличению риска развития РШМ [7].

Воздействие вируса само по себе или в комплексе с вышеупомянутыми факторами приводит к изменениям в цервикальной слизи, которая выполняет ряд важных функций, в том числе защитную, способствуя элиминации ВПЧ из организма [8]. Изменения содержания в цервикальной слизи цитокинов (ЦК) и ростовых факторов, регулирующих иммунный ответ, могут свидетельствовать как о длительном воспалении, так и об опухолевой трансформации слизистой шейки матки [9].

Определение цитокинового профиля в цервикальной слизи может стать дополнительным методом выявления пациенток с высоким риском трансформации цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (CIN I) в умеренную и тяжелую (CIN II-III) и инвазивную форму рака еще до появления патологических изменений при цитологическом исследовании.

Важно также отметить, что, хотя ВПЧ-тестирование и обладает высокой чувствительностью (95%), его нельзя назвать высокоспецифичным методом (15%) [9]. Это свидетельствует о необходимости внедрения новых методик ранней диагностики предраковых заболеваний шейки матки.

Изученные в настоящее время иммунопатогенетические особенности персистирующей папилломавирусной инфекции (ПВИ) убедительно показывают нарушения клеточного иммунного ответа у данной категории больных. Многообразие иммунологических нарушений, особенности ВПЧ вызывают большие сложности в диагностике, лечении и профилактике персистирующей ПВИ. Только изучая иммунопатологические изменения при данном заболевании, возможно разработать эффективные методы лечения, способные повлиять на течение инфекции.

Цель данного обзора: проанализировать литературные данные об методах измерения уровней ЦК в слизи цервикального канала как о возможном способе раннего выявления агрессивного течения дисплазии шейки матки. Нами проведен анализ литературных источников, представленных в базах Pubmed, UpToDate, Embase и Cochrane Library, за 1999–2022 гг.

## Роль цитокинов в канцерогенезе

ЦК — это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Они определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия ЦК с комплементарными рецепторами на поверхности клеток сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Белки, продукты активированных цитокина-

ми генов, синтезируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы [10].

Действие ЦК на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. Связывание ЦК со своими рецепторами на поверхности клеток приводит к активации специфических протеинкиназ, регулирующих клеточный цикл и апоптоз. Впоследствии активированные гены способствуют синтезу сигнальных молекул — регуляторов большинства процессов в организме. В частности, так происходит реализация механизмов врожденного и специфического иммунитета, поддержание иммунного гомеостаза, а также контроль всех этапов клеточного цикла от роста и дифференцировки до апоптоза.

Регулируя физиологические и патофизиологические реакции, ЦК влияют на локальный и системный иммунитет. Мигрирующие в слизистые гранулоциты, лимфоциты и моноциты наряду с тканевыми иммунными клетками под влиянием цитокиновых факторов формируют микроокружение, от которого зависят разрешение или прогрессия патологического процесса [11].

Тканевой дисбаланс между про- и противовоспалительными ЦК, хемокинами, факторами некроза опухоли, интерферонами, ростовыми факторами и их специфическими рецепторами может привести к хронизации воспаления, обширному повреждению тканей и/или увеличению риска злокачественности инфицированных ВПЧ клеток базального слоя эпителия.

При персистенции вирусов высокого онкогенного риска в сочетании с другими канцерогенными факторами воспалительный процесс приобретает вялотекущую форму, создавая благоприятные условия для развития дисплазии и стимулируя впоследствии все этапы канцерогенеза [12]. Иммунный ответ, направленный на регенерацию поврежденных тканей, стимулирует пролиферативную активность, способствуя росту и неопластической трансформации инфицированного цервикального эпителиального слоя, вызывая в отдельных случаях прогрессирование РШМ [13].

Таким образом, воспаление, являющееся этапом нормальной регенерации тканей, при нарушениях иммунорегуляции становится одним из триггеров канцерогенеза трансформированных ВПЧ эпителиальных тканей. Тканевые макрофаги и другие мигрирующие в очаг иммунные клетки формируют микроокружение и синтезируют ЦК, которые регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [14]. При вялотекущем воспалении в присутствии иммунных клеток происходит накопление мутаций, ассоциированных с активацией онкогенов и соответствующих сигнальных путей [15].

Согласно полученным данным, в 15–20% случаев развитию рака предшествовал хронический воспалительный процесс, вялотекущая инфекция или аутоиммунные нарушения [16]. Внешние и внутренние факторы в комплексе способствуют затяжному течению этих патологических состояний с последующим переходом дисплазии в рак [17].

Канцерогенез слизистых шейки матки — много-ступенчатый процесс, и первым этапом становится длительная непродуктивная персистенция вирусной инфекции. Такой внутренний фактор, как образование в клетках, инфицированных ВПЧ ВКР, вирусных онкопротеинов (Е5, Е6, Е7), приводит к мутациям в генах сигнального пути апоптоза нормальных и опухолевых клеток. Онкопротеин ВПЧ-16 Е5, активируемый генами Е6 и Е7, вызывает два противоположных эффекта. С одной стороны, усиливается рост преимущественно базальных недифференцируемых клеток за счет активации рецепторов эпителиального фактора роста (EGF-R-сигнальный путь) и, напротив, снижается физиологическая пролиферация/дифференцировка в супрабазальных слоях из-за отрицательной регуляции экспрессии рецепторов кератиноцитоподобного фактора (KGF-R-сигнальный путь) [18]. Неконтролируемая пролиферация в базальных слоях поддерживается вследствие возникающей супрессии многочисленных генов регуляции апоптоза. В частности, нарушаются транскрипция и экспрессия супрессоров опухолевого роста, таких как ген *Trp53*. Он кодирует синтез белка p53, который регулирует пролиферативный гомеостаз и является антагонистом транскрипционного фактора NF-κB — регулятора воспаления, пролиферации и апоптоза клеток [19].

При снижении функции генов-супрессоров реализуются функции генов воспаления и соответствующих сигнальных путей, регулируемых NF-κB.

Сигнальный путь NF-κB активируется под влиянием ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, продуцируемых клетками воспаления в ответ на действие вирусного патогена. Онкогенный сигнальный путь K-Ras ассоциирован с синтезом ИЛ-1α, ИЛ-1β и хемокинов (CCL2, CXCL1, CXCL3), стимулирует миграцию клеток миелоидного ряда [20]. Сигнальный путь STAT3 защищает клетки эпителия от CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов, которые осуществляют иммунный надзор измененных клеток, экспрессирующих продукты мутировавших или вирусных генов [21].

Синтез ИФН-γ способствует истощению Т-клеточного клона через экспрессию на поверхности измененного эпителия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), узнаваемого Т-клетками [19].

Избыточная продукция хемокинов и ЦК в результате онкогенной активации ведет к длительному воспалению, которое становится триггером канцерогенеза, приводит к накоплению мутаций и эпигенетических изменений в клетках. На фоне хронического вялотекущего воспаления снижается барьерная функция эпителия, и стволовые клетки оказываются также подвержены опухолевой трансформации. Помимо нарушения дифференцировки эпителия, происходит трансформация нормальных стволовых клеток ткани в предшественников опухоли [22].

Сигнальные пути NF-κB, STAT3 и K-Ras обеспечивают выживание и пролиферацию мутировавших клонов [23]. Их активация особенно важна на начальном этапе до формирования полноцен-

ного опухолевого микроокружения, клетки которого будут синтезировать необходимые факторы роста. После инициации формирования опухоли ЦК продолжают взаимодействовать с поврежденными в результате воспаления тканями и влиять на процессы регенерации. Клетки со сходными генетическими изменениями отличаются своими способностями к выживанию и росту в зависимости от микроокружения.

Подмечено, что воспаленные ткани стимулируют опухолевый рост, в то время как здоровые его блокируют [24]. Синтезируемые микроокружением ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-11 увеличивают пролиферацию опухолевых клеток даже в условиях гипоксии, отсутствия необходимой питательной среды, дефицита факторов роста и активации противоопухолевого иммунитета [25]. Противовоспалительные ЦК, факторы роста эпителия, фибробластов и сосудов позволяют создать более благоприятные условия для выживания опухолевых клеток, стимулируют ангиогенез, привлекают в очаг фибробласты и другие стромальные клетки.

Таким образом, неразрешенное воспаление и сопровождающие этот процесс ЦК играют значимую роль в формировании опухоли. В перспективе это позволит выделить дополнительные маркеры опухолевого роста [26]. Необходимо дальнейшее изучение механизмов взаимодействия злокачественных клеток со своим микроокружением.

### **Изменения цитокиновой регуляции в слизистой цервикального канала при персистирующей ВПЧ-инфекции**

Согласно статистическим данным, 15% злокачественных новообразований спровоцированы инфекционными агентами [27]. По некоторым данным, ВПЧ — наиболее часто встречающаяся ИППП [28], 16-й и 18-й типы ассоциированы с высоким риском развития РШМ.

Оболочка вируса, состоит из белковых субъединиц L1 и L2, обладающих иммуногенными свойствами. Геном ВПЧ кодируют 8 белков, каждый из которых играет немаловажную роль в развитии вирусной инфекции. Мутация первичного белка E1 и инактивация E2 способствуют интеграции генома ВПЧ в геном клеток хозяина с последующей репликацией. E5, E6 и E7 относятся к основным онкопротеинам, иницирующим канцерогенез [18, 29].

Вирусный онкопротеин E6 инактивирует белок p53, отвечающий за онкосупрессию и репарацию ДНК. E7 связывается с белком семейства гена-супрессора ретинобластомы pRb, ингибирующим транскрипцию генов. Взаимодействие вирусных белков с белками-регуляторами клеточного роста стимулирует пролиферацию и подавляет апоптоз инфицированных и трансформированных клеток.

Однако реализация онкогенного потенциала ВПЧ невозможна без супрессии противовирусного иммунитета. При адекватном иммунном ответе происходят элиминация вируса и спонтанная регрессия ВПЧ-ассоциированных нарушений [30].

Вирусные белки экспрессируются в малых количествах и не секретируются в кровь, что позволяет вирусу оставаться незамеченным для системного иммунитета [31]. ВПЧ также способен подавлять локальный иммунный ответ. ВПЧ-инфицированные кератиноциты перестают секретировать характерные для нормальных эпителиальных клеток ЦК и хемокины. Прежде всего прекращается секреция ФНО- $\alpha$  — активатора клеток Лангерганса — и начинается продукция подавляющего их функцию ИЛ-10 [32]. ВПЧ подавляет экспрессию генов Toll-подобных рецепторов (TLRs), необходимых для распознавания вирусной ДНК и продукции провоспалительных ЦК [33]. Эти приспособительные механизмы препятствуют распознаванию вирусных белков дендритными клетками и позволяют уклоняться от иммунного ответа [34].

ВПЧ нарушает проведение ко-стимулирующих сигналов в клетках Лангерганса и синтез адгезивных молекул, что приводит к Т-клеточной толерантности [32]. После интеграции вирусного генома в геном хозяина происходит активный синтез белков E6, E7. Они ингибируют противовирусную активность ИФН- $\alpha$  и передачу сигналов по ИФН-зависимому пути [35]. Белок E7 подавляет функцию генов МНС I класса, что препятствует презентации вирусных/опухолевых антигенов и распознаванию их цитотоксическими Т-лимфоцитами.

При персистирующей ПВИ наблюдается снижение уровней ЦК, секретируемых Т-хелперами (Th) 1 (ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ ) на фоне роста продуцируемых Th2 провоспалительных ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13 [36]. Изменения в соотношении Th1/Th2 связывают с нарушением экспрессии сигнальных белков, необходимых для передачи соответствующих активирующих сигналов. Т-клеточный ответ оказывается не активен против вирус-инфицированных клеток (или Т-клеточный ответ не распознает вирус-инфицированные клетки), формируется дисплазия с трансформацией в РШМ [37].

При наличии ВПЧ и по мере перехода CIN III в рак растут концентрации Т-регуляторных клеток, которые осуществляют иммуносупрессию [38]. В их присутствии увеличиваются концентрации ИЛ-10, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и снижается содержание ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ .

ЦК, взаимодействуя со специфическим рецепторами на поверхности тканей и клеточных эффекторов иммунитета, способны как подавлять, так и стимулировать ВПЧ-ассоциированные изменения в организме. Тем не менее многое зависит от статуса иммунной системы и типа ВПЧ, так как именно это определяет развитие патологического процесса. ЦК в данном случае могут быть использованы как факторы прогноза и маркеры состояния местного иммунитета.

### Диагностическая значимость измерения уровней цитокинов в слизи цервикального канала

ЦК обладают рядом свойств, которые позволяют им не только оказывать локальное действие,

но и регулировать процессы жизнедеятельности всего организма. Образую цитокиновую сеть, они проявляют синергизм, антагонизм и способны отрицательно или положительно регулировать экспрессию генов других ЦК. И хотя одни и те же биологические процессы могут стимулировать разные ЦК, усиление продукции некоторых из них может свидетельствовать о развитии патологии еще до возникновения явных клинических проявлений [10].

Поскольку ЦК относятся к локальным медиаторам, измерение их концентраций в естественных жидкостях, таких как слюна, моча и слизь из цервикального канала, не может быть неинформативным. Однако разнонаправленное действие одних и тех же ЦК в значительной мере ограничивает их диагностическую значимость [11].

Преимущество заключается в том, что ЦК способны отражать активность иммунных клеток и локальное течение воспалительного процесса. Явным примером можно считать ЦК-продуцирующую субпопуляцию CD4<sup>+</sup> Т-клеток. В норме ЦК-продуцирующая активность различных классов Th (Th1, Th2 или Th17) сбалансирована, что обеспечивает адекватный гуморальный и клеточный иммунитет. ИЛ-2, ИЛ-3, ИФН- $\gamma$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), ИЛ-17 продуцируются Th1/Th17 и участвуют в реализации клеточного иммунитета, в то время как Th2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13, отвечая за гуморальный иммунитет. ЦК Th1, Th2 или Th17 обладают взаимно ингибирующим действием, подавляя тем самым избыточную пролиферацию одной субпопуляции Т-хелперов.

Сдвиг в сторону ЦК, продуцируемых Th2, на фоне снижения активности Th1/Th17 свидетельствует о хронизации и прогрессировании воспалительного заболевания [39]. При персистирующей ВПЧ ВКР также наблюдается преобладание Th2 на фоне супрессии Th1/Th17 [40]. Подавление клеточного иммунитета позволяет вирусу уклоняться от иммунного ответа, что способствует дальнейшему развитию заболевания [41].

В одном из ранних исследований I.T. Øvestad и соавт. [24] измеряли корреляцию соотношения иммунореактивных клеток с вероятностью регрессии CIN II–III у ВПЧ-положительных пациенток. Установлено, что у пациенток с ВПЧ-16 значительно преобладают клетки CD25<sup>+</sup> на фоне дефицита клеток CD8<sup>+</sup>. В данной группе ни у одной женщины не было регрессии CIN. Напротив, в группе пациенток с другими типами ВПЧ у 27% наблюдалась регрессия CIN II–III при увеличении соотношения клеток CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>.

B. Li и соавт. [9] измеряли уровни ЦК в цервикальной слизи методом мультиплексного иммуноанализа. Они выяснили, что снижение содержания ИЛ-2 и повышение такового ИЛ-6 являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования дисплазии у ВПЧ-положительных пациенток. В исследовании также оценивались чувствительность, специфичность и прогностическое значение отрицательного и положительного результата жидкостной цитологии при помощи набора ThinPrep

по сравнению с таковыми метода подсчета прогностического показателя ЦК (Cytokine Score) на основании уровней ИЛ-2 и ИЛ-6 в цервикальной слизи. Последний оказался предпочтительным для определения риска развития тяжелой дисплазии у ВПЧ-положительных пациенток.

Стоит принимать во внимание и то, что на уровень экспрессии ЦК, определяемых в цервикальной слизи, может влиять наличие у исследуемых пациенток бактериального вагиноза, трихомониаза, герпесвирусной инфекции и других ИППП.

А.Е. Кремлева и А.В. Сгибнев [41] установили, что при вагинальном дисбиозе растут концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-6, которые вместе с TGF- $\beta$  стимулируют рост патогенной микрофлоры. В исследовании E. Caselli и соавт. [6] также найдена связь между увеличением уровней провоспалительных ЦК и дисбиозом влагалища, что способствовало длительной персистенции ВПЧ ВКР и прогрессии CIN.

Следовательно, определение содержания различных групп ЦК (цитокинов, хемокинов, факторов некроза опухоли, интерферонов, ростовых факторов и их специфических рецепторов) в шейечной слизи может стать предпочтительным неинвазивным методом для определения иммунного статуса женской репродуктивной системы.

### **Результаты измерения уровней цитокинов в слизи цервикального канала у ВПЧ-положительных пациенток без интраэпителиального повреждения, с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой и высокой степени и инвазивной формой рака**

Несмотря на признание того факта, что ЦК цервикального канала играют не последнюю роль в канцерогенезе, связь между CIN и изменениями в цитокиновом профиле цервикального секрета до конца не изучена. Всего несколько исследований посвящены оценке изменений содержания ЦК в цервикальной слизи с последующим внедрением этого метода в клиническую практику. Исследование B. Li и соавт. [9] включало 146 женщин без интраэпителиальных плоскоклеточных поражений, с легкой и тяжелой степенью поражения на фоне персистирующей или транзиторной ПВИ. Измерялись уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Наиболее значимым было повышение содержания ИЛ-6 на фоне снижения концентрации ИЛ-2, коррелирующее с тяжестью дисплазии.

В соответствии с наблюдениями сделан вывод, что ВПЧ-положительные пациентки с высоким прогностическим показателем ЦК (Cytokine Score) имеют больший риск развития интраэпителиальных плоскоклеточных поражений высокой степени в течение 3 лет.

В исследовании S. Otani и соавт. [42] выделили наиболее часто изменяющиеся ЦК в слизи цервикального канала (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , GM-CSF, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-17 $\alpha$ , моноцитарный хемоаттрактивный белок (MCP-1), макрофагальный белок воспаления (MIP-1 $\alpha$ ), хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES), и эотаксин). Согласно полученным результатам, повышенное содержание ИФН- $\gamma$ , GM-CSF, RANTES и эотаксина коррелировало с тяжестью цервикальной интраэпителиальной неоплазии и большей вероятностью прогрессии в рак. Обратная тенденция была отмечена относительно GM-CSF, особенно при персистирующей ПВИ.

Отдельно оценивалось соотношение некоторых ЦК у ВПЧ-положительных пациенток. В парах ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17 $\alpha$ , GM-CSF и MCP-1, GM-CSF и RANTES, ИЛ-17 $\alpha$  и RANTES, MCP-1 и эотаксин наблюдалась синхронность повышения содержания.

D.L. Long и соавт. [33] определяли уровень экспрессии 10 ЦК (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-12p70, ИЛ-21, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ) у пациенток с транзиторной и персистирующей ПВИ. При плоскоклеточном интраэпителиальном поражении высокой степени в сравнении с показателями при поражении низкой степени значительно возрастают уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) на фоне снижения концентраций ИЛ-10 и ИЛ-21, продуцируемых Th2. Различался также уровень экспрессии ИЛ-1 $\beta$  у пациенток с транзиторной и персистирующей ПВИ, в то время как не было никаких явных различий в цитокиновом профиле между пациентками с разными типами ВПЧ ВКР.

E. Caselli и соавт. [6] измеряли уровни 11 ЦК (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17 $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ) у пациенток с положительными и отрицательными тестами на ВПЧ с CIN II и CIN III. В основном определялись провоспалительные ЦК (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ). Всем пациенткам проводили петлевую электроконизацию шейки матки, и после 6 месяцев наблюдения произведены повторные измерения. После проведенного лечения уровни провоспалительных ЦК снижались только при условии элиминации ВПЧ.

### **Заключение**

Определение локального цитокинового профиля может иметь большое значение в составлении индивидуального прогноза при развитии и прогрессировании заболевания, а также в выборе тактики лечения. Необходимо дальнейшее комплексное изучение цитокинов в цервикальной слизи для определения их прогностической ценности с целью ранней диагностики диспластических процессов и прогноза трансформации в предрак и рак шейки матки.

## Литература

1. Покуль Л.В., Матвеева Э.В. Предикторы цервикальных неоплазий. *Доктор.Ру/ Специальный выпуск «Болезни влагалища и шейки матки»*. 2015; 2(12): 18–24. [Pokul L.V., Matveeva E.V. Predictors of cervical neoplasia: literature review. *Doctor.Ru. Special issue "Vaginal and cervical disorders"*. 2015; 2(12): 18–24. (in Russian)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinski V.V., Petrova G.V. Cancer in Russian Federation (incidence and mortality). М.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, department of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (in Russian)]
3. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. М.; 2014. 832 с. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic surgery: guidance for gynaecologists. М.; 2014. 832 p. (in Russian)]
4. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации. [Khokhlova S.V., Kolomietz L.A., Kravetz O.A., Morhov K.Yu. et al. Malignant tumours: practical guidelines. (in Russian)]. URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-13.pdf](https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-13.pdf) (дата обращения — 15.01.2023).
5. Hudelist G., Manavi M., Pischinger K.I.D., Watkins-Riedel T. et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92(3): 873–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.035
6. Caselli E., D'Accolti M., Santi E., Soffritti I. et al. Vaginal microbiota and chemokine microenvironment in HPV clearance/persistence in women surgically treated for cervical intraepithelial neoplasia: an observational prospective study. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10: 540900. DOI: 10.3389/fcimb.2020.540900
7. Tamarelle J., Thiébaud A.C.M., de Barbeyrac B., Bébéar C. et al. The vaginal microbiota and its association with Human Papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 25(1):35-47. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.019
8. Gutierrez-Xicotencatl L., Salazar-Piña D.A., Pedroza-Saavedra A., Chihu-Amparan L. et al. Humoral immune response against human papillomavirus as source of biomarkers for the prediction and detection of cervical cancer. *Viral Immunol.* 2016; 29(2): 83–94. DOI: 10.1089/vim.2015.0087
9. Li B., Zhang L., Zhao J., Tan G. et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. *Infect. Agents Cancer.* 2019; 14(1): 16. DOI: 10.1186/s13027-019-0231-z
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999. 608 с. [Jarilin A.A. Basic principles of immunology. М.: Medicine; 1999. 608 p. (in Russian)]
11. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир; 2006. 320 с. [Rabson A., Roit A., Delvs P. Basic principles of medical immunology. М.: Mir; 2006; 320 p. (in Russian)]
12. Greten F.R., Grivennikov S.I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019; 51(1): 27–41. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.025
13. Roberts E.W.R., Ruhland M.K., Cai E., Mujal A.M. et al. Tumors exploit dedicated intracellular vesicles to program T cell responses. *BioRxiv.* 2019; URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/691873v1.full.pdf+html> (дата обращения — 15.01.2023).
14. Okabe Y., Medzhitov R. Tissue biology perspective on macrophages. *Nat. Immunol.* 2016; 17(1): 9–17. DOI: 10.1038/ni.3320
15. Zhou X., Franklin R.A., Adler M., Jacox J.B. et al. Circuit design features of a stable two-cell system. *Cell.* 2018; 172(4): 744–57.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.015
16. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140(6): 883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025
17. Quail D.F., Dannenberg A.J. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15(3): 139–54. DOI: 10.1038/s41574-018-0126-x
18. Venuti A., Paolini F., Nasir L., Corteggio A. et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Mol. Cancer.* 2011; 10: 140. DOI: 10.1186/1476-4598-10-140
19. Schwitalla S., Fingerle A.A., Cammareri P., Nebelsiek T. et al. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell.* 2013; 152(1–2): 25–38. DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.012
20. Ziegler P.K., Bollrath J., Pallangyo C.K., Matsutani T. et al. Mitophagy in intestinal epithelial cells triggers adaptive immunity during tumorigenesis. *Cell.* 2018; 174(1): 88–101.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.028
21. Lam A.R., Bert N.L., Ho S.S., Shen Y.J. et al. RAE1 ligands for the NKG2D receptor are regulated by STING-dependent DNA sensor pathways in lymphoma. *Cancer Res.* 2014; 74(8): 2193–203. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1703
22. Dmitrieva-Posocco O., Dzutsev A., Posocco D.F., Hou V. et al. Cell-type-specific responses to interleukin-1 control microbial invasion and tumor-elicited inflammation in colorectal cancer. *Immunity.* 2019; 50(1): 166–180.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.11.015
23. Rozhok A., DeGregori J. A generalized theory of age-dependent carcinogenesis. *Elife.* 2019; 8: e39950. DOI: 10.7554/eLife.39950
24. Øvestad I.T., Gudlaugsson E., Skaland I., Malpica A. et al. Local immune response in the microenvironment of CIN2-3 with and without spontaneous regression. *Mod. Pathol.* 2010; 23(9): 1231–40. DOI: 10.1038/modpathol.2010.109
25. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144(5): 646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
26. Michels N., van Aart C., Morisse J., Mullee A. et al. Chronic inflammation towards cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 157: 103177. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103177
27. Chavez-Dominguez R., Perez-Medina M., Aguilar-Cazares D., Galicia-Velasco M. et al. Old and new players of inflammation and their relationship with cancer development. *Front. Oncol.* 2021; 11: 722999. DOI: 10.3389/fonc.2021.722999
28. Стерн П.Л., Китченер Г.С. Вакцины для профилактики рака шейки матки. М.; 2011. 192 с. [Stern P.L., Kitchener G.S. Vaccine for prophylaxis of cervical cancer. М.; 2011. 192 p. (in Russian)]
29. Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M., Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial

- neoplasia-grade 2. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 18–25. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818f5008
30. Курмышкина О.В., Волкова Т.О., Ковчур П.И., Бахлаев И.Е. и др. Иммунный ответ организма при индукции и прогрессии рака шейки матки — возможные механизмы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2011; 3: 65–70. [Kurmyshkina O.V., Volkova T.O., Kovchur P.I., Bakhlayev I.E. et al. The body's immune response in the induction and progression of cancer of the cervix uteri: possible mechanisms. *Tumors of Female Reproductive System.* 2011; 3: 65–70. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-3-65-70
31. Mota F., Rayment N., Chong S., Singer A. et al. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 116(1): 33–40. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00826.x
32. Hasan U.A., Bates E., Takeshita F., Biliato A. et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J. Immunol.* 2007; 178(5): 3186–97. DOI: 10.4049/jimmunol.178.5.3186
33. Long D.L., Song H.L., Qu P.P. Cytokines profiles in cervical mucosa in patients with cervical high-risk human papillomavirus infection. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2021; 15(5): 719–25. DOI: 10.3855/jidc.12147
34. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2007; 7(1): 79–89. DOI: 10.2174/156800907780006869
35. Fan Y., Shen Z. The clinical value of HPV E6/E7 and STAT3 mRNA detection in cervical cancer screening. *Pathol. Res. Pract.* 2018; 214(5): 767–75. DOI: 10.1016/j.prp.2018.02.003
36. Cheriyan V.T., Krishna S.M., Kumar A., Jayaprakash P.G. et al. Signaling defects and functional impairment in T-cells from cervical cancer patients. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2009; 24(6): 667–74. DOI: 10.1089/cbr.2009.0660
37. van der Burg S.H., Piersma S.J., de Jong A., van der Hulst J.M. et al. Association of cervical cancer with the presence of CD4+ regulatory T cells specific for human papillomavirus antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104(29): 12087–92. DOI: 10.1073/pnas.0704672104
38. Peghini B.C., Abdalla D.R., Barcelos A.C., Ld T. et al. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia. *Hum. Immunol.* 2012; 73(9): 920–6. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.06.003
39. Song D., Li H., Li H., Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Oncol. Lett.* 2015; 10(2): 600–6. DOI: 10.3892/ol.2015.3295
40. Andersen A.S., Koldjaer Sølling A.S., Ovesen T., Rusan M. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2014; 134(12): 2755–63. DOI: 10.1002/ijc.28411
41. Кремлева Е.А., Сгибнев А.В. Провоспалительные цитокины как регуляторы состояния микробиоценоза влагалища. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 162(7): 88–91. [Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016; 162(7): 88–91. (in Russian)]. DOI: 10.1007/s10517-016-3549-1
42. Otani S., Fujii T., Kukimoto I., Yamamoto N. et al. Cytokine expression profiles in cervical mucus from patients with cervical cancer and its precursor lesions. *Cytokine.* 2019; 120: 210–19. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.05.011 ■