

УДК [616.98:578]:616-006.52:612.017.1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.Н. Кизей, Г.А. Наумчик, Н.Б. Середа

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирусология, патогенез, иммунитет.

Обзор литературы, посвященный основным этиологическим аспектам папилломавирусной инфекции, биологическим свойствам вируса папилломы человека, а также механизмам развития продуктивной и интегрированной формы этой инфекции. Детальное понимание иммунной и цитокиновой регуляции при папилломавирусной инфекции позволит расширить и оптимизировать диагностические и терапевтические подходы, снизить риск рецидива заболевания и вероятность малигнизации.

В последние годы большое внимание исследователей и практикующих специалистов привлекают вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) человека, что связано с неуклонным ростом ее распространенности, высокой контагиозностью и доказанной онкогенностью [10, 13]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) обуславливает многообразие поражений кожи и слизистых оболочек. Полагают, что ПВИ носит оппортунистический характер, и манифестация болезни происходит на фоне изменений в иммунной системе, которая становится несостоятельной в распознавании и элиминации трансформированных вирусом клеток [10, 31]. В то же время, несмотря на широкое распространение инфекции и большое количество посвященных ей исследований, до настоящего времени мало изучены факторы, лежащие в основе рецидивирования ПВИ, изменений специфической и неспецифической реактивности организма.

Этиологические аспекты ПВИ

ВПЧ относится к роду *Papillomavirus*. По классификации вирусов, принятой на VII Международном конгрессе по таксономии, папилломавирусы образуют семейство *Papillomaviridae*. Семейство включает следующие роды: *Alpha**papillomavirus*, *Beta**papillomavirus*, *Gamma**papillomavirus*, *Delta**papillomavirus*, *Epsilon**papillomavirus*, *Zeta**papillomavirus*, *Eta**papillomavirus*, *Theta**papillomavirus*, *Iota**papillomavirus*, *Kappa**papillomavirus*, *Lambda**papillomavirus*, *Mu**papillomavirus*, *Nu**papillomavirus*, *Xi**papillomavirus*, *Omikron**papillomavirus*, *Pi**papillomavirus*. Члены рода *Alpha*-, *Beta*-, *Mu*-, *Nu*- и *Xi**papillomavirus* наиболее часто поражают слизистые оболочки и кожу человека. Общим типом хозяина для других вирусов папилломы являются позвоночные животные (шимпанзе, макаки резус, коровы, олени, собаки, лошади, овцы, слоны, лоси, опоссумы, мыши, черепахи, зяблики, попугаи) [26]. На сегодняшний день в таксономию введено более

140 различных типов папилломавируса, для 75 из них проведено молекулярное клонирование и полногеномное секвенирование [2, 22, 26]. Типирование ВПЧ основано на ДНК-гомологии в соответствии с последовательностью нуклеотидов, где каждый тип более чем на 10% отличается от ближайшего генетического родственника. Типы ВПЧ пронумерованы в порядке идентификации. В пределах каждого типа имеются подтипы, которые отличаются на 2–10%, и варианты, отличающиеся только на 1–2% [22].

ВПЧ по форме икосаэдрический, 55 нм в диаметре, имеет капсид, состоящий из 72 капсомеров, организованных по симметрии T=7, и включающий в себя циркулярную двухцепочную ДНК генома [30]. Геном вируса содержит около 7900–8000 пар оснований. В структуре одной из нитей ДНК декодированы 9 открытых рамок считывания (Open Reading Frames), их последовательность определяет синтез трансмиссионных белков, которые в зависимости от времени экспрессии в цикле репликации подразделяются на ранние (Early – E) и поздние (Late – L). Из них гены E1, E2, E4 относятся к регуляторным, отвечающим за транскрипцию и репликацию вируса. Белок, кодируемый геном E1, отвечает за поддержание персистенции вирусного генома в эпизомальной форме. Белок E2 в процессе вирусной транскрипции подавляет активность промотора гена E6/E7, нарушая интеграцию вируса в геном клетки хозяина. Белок E4 посредством взаимодействия с цитоплазматическими нитями кератиноцита, способствует вирусному распространению. Белки E5, E6 и E7 обладают трансформирующим потенциалом. Белок E5 локализуется в клеточной мембране, приводит к процессу ацидификации в эндосомах. Эта извне индуцированная стимуляция меняет активность рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor), через фосфокиназу C и митогенактивирующий белок активируя онкогены c-jun и c-fos и, следовательно, протеин-1 (AP-1), приводящий к онкогенной трансформации кератиноцита. Кроме того, белок E5 может прямо активировать киназу антигенактивирующего белка. Белки E6 и E7 относятся к ядерным, им отводят главную роль в процессе онкогенной трансформации.

Цинксодержащий белок E6 встраивается непосредственно в двухцепочную ДНК. В связи с белком AP комплекс E6-AP взаимодействует с белком p53, приводя к его разрушению. Белок p53 обуславливает торможение клеточного цикла в фазе G₁. На сегодняшний день идентифицировано более сотни генов, являющихся мишенями транскрипционных активностей p53. Важнейшим из них является белок p21^{Waf1/Cip1} –

ингибитор циклинзависимых киназ из семейства Cip/Kip. Повышение его экспрессии вызывает остановку клеточного цикла в поздней фазе G₁, что обуславливается связыванием этим белком комплексов циклинзависимой киназы, подавлением их способности фосфорилировать белки семейства ретинобластомы (pRb) и освобождать транскрипционные факторы E2. Кроме того, белок p53 инициирует процессы апоптоза путем подавления гена bcl2 и активацией гена bax. Разрушение белка p53 приводит к неконтролируемой пролиферации клетки и торможению апоптоза.

Цинксодержащий белок E7 в процессе интеграции приводит к дефосфорилированию белка pRB, что непосредственно влияет на клеточную пролиферацию. Белок pRB, взаимодействуя с фактором транскрипции E2F и белком DP1 (Differentiation-Regulated Transcription Factor 1 Protein), приводит к торможению клеточного цикла в фазе G₁. Белок E7, взаимодействуя с pRB-зависимыми белками, оказывает триггерный эффект в отношении прогрессии клеточного цикла и также непосредственно блокирует ингибиторы циклинзависимой киназы (p21WAF1/CIP1 и p27KIP1), что нарушает процесс фосфорилирования и инактивирования белка pRB и приводит к прогрессии клеточного цикла.

Таким образом, благодаря белкам E6 и E7 активируются процессы транскрипции, их суммарный эффект подобен действию протеина-1, приводящему к онкогенной трансформации клетки. Взаимодействие белков E6 и E7 с белками p53 и pRB определяет биохимические механизмы реализации онкогенной трансформации, итогом которой являются хромосомная нестабильность, мутации, анеуплоидия.

Гены L1 и L2 относятся к структурным, определяющим «самосборку» вирусного капсида. Главный капсидный белок L1 составляет 80–83% от структуры капсида, имеет молекулярную массу 55–56 кДа, капсидный белок L2 имеет молекулярную массу 76–77 кДа [27]. На участке открытых рамок считывания между генами L1 и E6 расположен участок URR (Upstream Regulatory Region), необходимый для вирусной репликации и транскрипции. Строение белков – регуляторов URR не расшифровано [17].

По потенциальной возможности приводить к малигнизации вирусы папилломы разделяют на типы высокого и низкого онкогенного риска. К вирусам высокого онкогенного риска относятся типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 73 и 82 [14]. Среди ВПЧ высокого онкогенного риска, поражающих слизистые оболочки, чаще всего встречаются 16, 18, 31, 33 и 45-й типы. Близкими по структуре к 16-му типу ВПЧ считаются 31, 33, 35, 52 и 58-й типы, к 18-му типу ВПЧ близки 39, 45, 59 и 68-й типы [17]. К настоящему времени установлена ведущая роль папилломавирусов в патогенезе таких заболеваний, как рак шейки матки, аденокарцинома, рак влагалища, полового члена и т.д. [15, 16]. Доказана также роль ВПЧ в развитии плоскоклеточного рака кожи и кишечного папилломатоза [3]. Показано, что не менее чем в 70%

случаев доброкачественные (себорейный кератоз, кератоакантома), предраковые (актинический кератоз, болезнь Боуэна) и злокачественные (базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак) эпителиальные опухоли кожи ассоциированы с двумя и более видами ВПЧ рода beta. Причем в предраковых и злокачественных новообразованиях преобладают beta 1 и beta 2 виды рода beta. Количественные измерения показали достоверное повышение вирусной нагрузки в образцах эпителиальных опухолей по сравнению с нормальной кожей, что позволяет сделать вывод об активации ВПЧ и предположить его важную роль в этиологии и/или патогенезе опухолей кожи [8, 23].

Достаточно большая часть типов ВПЧ может существовать одновременно и на слизистых оболочках, и на кожном покрове, в том числе некоторые типы, относящиеся к группе высокого онкогенного риска (51, 56 и 64-й). ВПЧ кожи с высоким онкогенным риском – 5-й и 8-й типы – основная причина развития карцином дермы у пациентов с бородавчатой эпидермодисплазией и у пациентов в состоянии хронической иммуносупрессии, в том числе ятрогенной после трансплантации органов [2, 27, 29]. Н.В. Кравец (2006) в биоптатах папиллом кожи детектировал вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов, высокого онкогенного риска [9]. Также известно, что потенциальный риск персистенции и прогрессии ВПЧ-инфекции зависит от типа и/или вида ВПЧ, а также от совместной инфицированности клеток эпителия генотипами одного или нескольких видов этого вируса [24].

Таким образом, вирусы папилломы человека – широко распространенная и варибельная группа возбудителей, обладающих онкогенным потенциалом. ВПЧ является эпителиотропным, передается при тесном контакте с инфицированным эпителием. Кроме того, отмечено, что он способен передаваться от матери к плоду и приводить к развитию папилломатоза гортани у ребенка, также возможно поражение клеток трофобласта, что приводит к спонтанным абортam [12, 24, 28].

Инкубационный период при ПВИ составляет от 3 недель до 9 месяцев, в среднем 3–4 месяца. Клетками-мишенями являются незрелые делящиеся эпителиоциты кожи и слизистых оболочек. Предполагается, что в базальном слое находятся чувствительные (пермиссивные) к папилломавирусу клетки и достаточно единичных частиц вируса, чтобы триггировать инфекционный процесс [4]. ВПЧ является облигатным внутриклеточным паразитом, который обычно присутствует в эписомальной форме, т.е. находится в цитоплазме клетки. Однако при репродукции он может мигрировать в ядро (интеграция). Известно, что только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, так как вирусная ДНК осуществляет контроль над клеточным генетическим материалом, что необходимо для производства ВПЧ-кодированных белков. Наступление интеграции возможно даже через 20 лет от начала инфицирования, что определяется не только вирусом,

но и генами хозяина и другими кофакторами. Неинтегрированная инфекция является продуктивной, так как в этом случае производятся неповрежденные вирусные частицы. На этой стадии ПВИ часто бессимптомна, является высококонтагиозной и может легко распространяться на другие ткани и органы. В случае интеграции ДНК ВПЧ вирусные частицы не воспроизводятся: непродуктивная ВПЧ-инфекция. Соответственно, продуктивная инфекция приводит к образованию доброкачественных новообразований кожи [15]. Результатом трансформирующего воздействия являются дисплазии тяжелой степени, прогрессирующее развитие которых приводит к раку [1, 15].

Процессы репликации вируса, сборки вирусных частиц и их высвобождения из клетки полностью не установлены. В одной клетке вирус может одновременно существовать и в интегрированной, и в эписомальной форме. При попадании вируса в организм хозяина его эписомальная репликация начинается после внедрения в клетки базального слоя эпидермиса с незначительным синтезом вирусных копий (от 20 до 50 на одну клетку). В течение продуктивной фазы вирусной инфекции идет каскад генной экспрессии, который согласуется с программой дифференцировки кератиноцита, но не зависит от клеточной дифференцировки. Этот процесс приводит к акантозу, койлоцитозу, паракератозу, гиперкератозу – характерным гистологическим маркерам ПВИ [17]. По результатам детальных исследований популяций клеток, в которых наблюдается синтез вирусной ДНК уже в стадии развитой инфекции, а не при первичном инфицировании, клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в гранулезный оказываются наиболее активными в синтезе вирусной ДНК. Эта фаза жизненного цикла ВПЧ включает в себя второй этап репликативной диссеминации внутри эпидермиса. При этом экспрессия поздних генов L1 и L2 на этом этапе отсутствует. Она наступает только на конечной стадии дифференцировки в ороговевающем слое, где и наблюдаются активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование прямо на поверхности кожи. Эти участки кожи и опасны в отношении контактного заражения. Последовательное размножение ВПЧ в отдельных слоях эпидермиса с окончательным почкованием в отживающих клетках ороговевающего слоя представляет собой особый случай тесного сопряжения жизненного цикла вируса с физиологическим процессом дифференцировки и смены эпителиальных клеточных элементов эпидермиса или слизистых оболочек соответствующей локализации. Такой механизм репликации и распространения ВПЧ в значительной мере объясняет отсутствие эффективности терапии, направленной на удаление поверхностных слоев эпидермиса без воздействия на клетки базального слоя [4].

Папилломавирусы вызывают трансформацию клеток путем взаимодействия их онкобелков с клеточными белками-регуляторами клеточной пролифе-

рации. Наиболее известными клеточными белками с подобной функцией являются белки p53 и Rb. Белок p53 является фактором транскрипции, который активирует гены, кодирующие ингибитор G_1 -зависимых киназ. Этот ингибитор прекращает фазу G_1 клеточного цикла. Белок Rb образует комплекс с фактором транскрипции E2F, образование которого приводит к тому же эффекту, что и действие белка p53, – прекращению фазы G_1 и, соответственно, задержке фазы S (фазы синтеза клеточных нуклеиновых кислот) [7, 17, 21].

Механизмы противовирусного иммунитета при ПВИ

Двумя главными антиген-эффекторными системами для вирусных инфекций являются антитела и Т-клетки. Антитела распознают свободный вирус и зараженные вирусом клетки. Они контролируют инфекцию, нейтрализуя вирусные частицы и убивая инфицированные клетки посредством комплемент-направленной цитотоксичности или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Основные белки, против которых направлены антитела, – поверхностные гликопротеины или капсидные наружные белки, но антитела образуются и к внутренним, и к неструктурным белкам. Антитела связываются на поверхности клеток с вирусными гликопротеинами, а также могут снижать экспрессию вирусного генома внутри зараженной клетки.

Клеточный медиаторный иммунный ответ осуществляется посредством цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов хелперов. Чужеродные пептиды, состоящие из 8–10 аминокислот, образующиеся путем протеолиза вирусных белков в цитоплазме клетки, встраиваются в эндоплазматическом ретикулеуме в синтез молекул главного комплекса гистосовместимости класса I. Этот комплекс с вирусным пептидом и $\beta 2$ -микроглобулином мигрирует на клеточную поверхность, где распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами. Активированные Т-лимфоциты убивают вирусзараженную клетку двумя путями: секреторным и мембранолитическим. В первом случае в процесс вовлекаются такие белки, как гранзимы и перфорины, а во втором – имеет место взаимодействие с рецептором фактора некроза опухоли. Кроме того, Т-клетки, экспрессирующие $CD8^+$, контролируют размножение вируса, продуцируя цитокины. Т-клетки $CD4^+$ также продуцируют противовирусные цитокины, вовлекаются в активацию и движение макрофагов и способствуют цитокин-опосредованной помощи в образовании антител и $CD8^+$ -цитотоксического ответа. Следовательно, $CD4^+$ -клетки играют центральную роль в антивирусном иммунитете. Процесс презентации антигена с участием молекул главного комплекса гистосовместимости класса II может иметь несколько

* CD (от англ. cluster of differentiation, cluster designation) – кластер дифференцировки, номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека.

путей. Прямой путь активации представляется маловероятным, так как ранние генные белки экспрессируются в цитоплазме и ядре клетки и презентуются для молекул главного комплекса гистосовместимости класса I. Для активации молекул класса II необходимо попадание антигенов во внеклеточное пространство, что наблюдается при гибели кератиноцита. Поэтому при наличии цервикальной интраэпителиальной неоплазии II–III степени и рака шейки матки определяется значительное количество молекул главного комплекса гистосовместимости класса II. Такая ситуация возможна при тканевом разрушении путем травмы или операции. В этих случаях регистрируется лимфоидная инфильтрация зоны повреждения. В начальной стадии процесса при цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени и доброкачественных новообразованиях кожи наблюдается отсутствие погибших клеток и местной воспалительной реакции.

По результатам многих исследований было показано, что цитокиновый профиль больных манифестными формами ПВИ соответствует преобладанию клеточного варианта иммунного ответа на инфекцию. Наглядные проявления преобладания цитокинов Т-хелперов 1-го типа были показаны при кандиломатозе вульвы, влагалища и шейки матки, а также при папилломатозе кожи. Наличие цитокинов этого профиля способствует спонтанной элиминации вируса [10, 11, 18]. Транзиторное течение латентной ПВИ урогенитального тракта сопровождается иммунопротективными реакциями, которые проявляются достоверным повышением относительного числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺, повышением уровня клеток CD4⁺ и CD16⁺ и увеличением концентрации иммуноглобулина М в сыворотке крови. Также значительно повышаются уровни сывороточного α -интерферона и фактора некроза опухоли- α по сравнению с показателями у здоровых и у лиц с персистирующим течением ПВИ. Число клеток, несущих CD19, повышается в 1,5 раза по сравнению с показателями у здоровых [11].

У больных ПВИ с цитологически определяемой интраэпителиальной неоплазией легкой степени преобладает гуморальный вариант иммунного ответа, являющийся предикторным фактором злокачественного перерождения тканей. Присутствие цитокинов Т-хелперного 2-го типа профиля позволяет прогнозировать длительное рецидивирующее течение инфекционного процесса с вероятной злокачественной трансформацией тканей [10, 14]. Клинико-иммунологический профиль больных папилломами кожи был изучен в работах Н.В. Кравец (Екатеринбург, 2006), И.В. Измайловой (Москва, 2005), где также была показана девиация цитокиновой регуляции с отклонениями преимущественно в гуморальном звене иммунитета при различном течении ПВИ у больных с осложненными формами поражения кожи [6, 9].

Особенностью ПВИ являются латентное течение и слабовыраженный иммунный ответ. Выделяют не-

сколько механизмов «ускользания вируса». К одному из них относится ограничение цитолитического эффекта. Репродукция ВПЧ отличается ограничением экспрессии вирусного генома, что снижает литические потенции вируса и способствует тому, что зараженная клетка не лизируется и не распознается иммунной системой ее хозяина. Также характерно отсутствие стадии виремии. Локализация ВПЧ в базальном слое кожи, который является перmissive (чувствительным) для вируса, определяет развитие латентной инфекции до тех пор, пока в окружении клеток не произойдут такие изменения, как повреждение, клеточная дифференциация и т.д. Механизмы перехода вируса из латентного или персистентного состояния в продуктивную инфекцию неизвестны. Считают, что основными стимулами для этого являются иммуносупрессия, гормональные изменения, стресс, повреждение нерва, ультрафиолетовое облучение и т.д. [7]. Механизм сохранения генома ВПЧ в клетке связан с сохранением вирусной ДНК в виде замкнутой молекулы – плазмиды. При делении клетки происходит репликация не только своего генома, но и вирусного. Продуктивный цикл вируса папилломы встречается только в дифференцирующихся кератиноцитах; ороговевающие же клетки (в виде бородавок) содержат вирусные частицы очень долго, так как они отделены от остальных клеток соединительнотканной мембраной и недоступны для иммунного ответа хозяина. Также имеет место вмешательство в презентацию антигена: вирус не реплицируется в антигенпрезентирующих клетках иммунной системы, в результате чего последние не активируются. Уменьшение или прекращение экспрессии комплекса с участием молекул главного комплекса гистосовместимости класса I на мембране клетки происходит за счет его связи с белком E5, который удерживает комплекс в эндоплазматическом ретикулуме [23]. Белки E6 и E7 оказывают супрессорное влияние на механизмы интерфероновой защиты, также наблюдается экспрессия белков, инактивирующих апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов. Нарушается Т-клеточное распознавание за счет супрессии клеточно-поверхностных молекул. ПВИ не индуцирует выраженного антительного ответа. Отсроченная выработка поздних капсидных белков L1 и L2 в базальных слоях эпителия приводит к медленному антительному ответу через 3–12 месяцев от начала инфекционного процесса, к 18-му месяцу только у 50% пациентов определяются антитела в низких титрах. Антитела иммуноглобулина G L1, L2 VLPs связывают с существующей инфекцией, иммуноглобулина G E6, E7 – с излеченной инфекцией [5, 7, 17].

Таким образом, папилломавирусная инфекция затрагивает многие компоненты иммунитета на системном и локальном уровнях. Учитывая тропность ВПЧ к многослойному плоскому эпителию, важное значение имеет система местной защиты. Кожные покровы и слизистые оболочки являются механическим и функциональным барьером. В системе местной защиты принято выделять гуморальные факторы (интерфероны,

интерлейкины, лизоцим, иммуноглобулины) и клеточные факторы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). В защите от папилломавирусной инфекции важная роль принадлежит мононуклеарным клеткам и клеткам Лангерганса. По имеющимся данным, эффективность их антигенпрезентирующей функции определяется уровнем экспрессии молекул адгезии и типом антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитами [16, 19, 20]. Активация клеточного звена иммунной системы при папилломавирусной инфекции, по мнению некоторых исследователей, может выражаться как в активации лимфопролиферативного ответа мононуклеарных клеток периферической крови, так и в привлечении в очаг инфекции клеток, формирующих воспалительный инфильтрат [20]. В настоящее время активно изучается механизм миграции в очаг ПВИ макрофагов и других эффекторных клеток. Имеются противоречивые данные о том, какую роль в защите организма от ВПЧ и развитии неопластических процессов играют гуморальные факторы, к числу которых относятся иммуноглобулины. В клинической практике наиболее часто используется оценка количества общих иммуноглобулинов, однако наиболее показательным представляется определение антител, специфичных по отношению к ВПЧ, так как имеются данные о значимом повышении содержания иммуноглобулинов А и G к белкам ВПЧ типа 16 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

Иммунная система обладает широкими возможностями маневрирования в организации защитных реакций, восполняя недостаток одних факторов другими и управляя сложным ансамблем элементов для достижения наибольшего эффекта при наименьшей «цене» защиты. Однако течение и исход одной и той же инфекции имеют множество вариантов, зависящих от генотипа хозяина. В последние годы особое внимание направлено на выявление наследственных особенностей цитокиновой сети, определяющих интенсивность и качество иммунного ответа. Дефицит γ -интерферона может быть обусловлен дефектами генов его рецепторов, цитокинов семейства интерлейкина-12, их рецепторов или молекул, участвующих в передаче сигнала от рецепторов γ -интерферона. Обнаружены, например, мутации гена интерлейкина-12RB1, ведущие к нарушению рецепции интерлейкина-12 и интерлейкина-23 и резкому снижению продукции γ -интерферона. Полиморфизм этого гена влияет на функциональное состояние рецепторов для упомянутых интерлейкинов. Генетические различия в системе цитокинов, по-видимому, вносят существенный вклад в разнообразие клинических форм вирусных инфекций. Функциональный полиморфизм генов цитокинов, связанный с заменой единичных нуклеотидов, определяет интенсивность синтеза продуктов этих генов и тем самым влияет на выраженность защитных реакций [5, 25]. Наличие генетических факторов, воздействующих на ПВИ, описано для фокальной гиперплазии эпителия (болезнь

Хека) и бородавчатой эпидермодисплазии. Фокальная гиперплазия эпителия, связанная с ВПЧ 13-го и 32-го типов, и бородавчатая эпидермодисплазия, связанная с ВПЧ 5-го типа, являются широко распространенными заболеваниями среди американских индейцев и эскимосов, но практически не встречаются среди людей кавказской национальности. ВПЧ 5-го типа наиболее распространен среди людей, страдающих псориазом.

Необходимы дальнейшее изучение и анализ механизмов иммунного дисбаланса, нарушений в иммунной системе и цитокинового профиля как топически ориентированных, так и системного характера, что позволит индивидуализировать схемы комплексного лечения таких больных с использованием наиболее рациональных иммунокорректирующих препаратов.

Литература

1. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6, № 6. С. 70–75.
2. Гончарова Я.А. Современный подход к лечению образований, обусловленных вирусом папилломы человека // Эксперим. и клин. дерматокосметология. 2007. № 6. С. 49–52.
3. Гончарова Я.А. Папилломавирусная инфекция и иммунитет // Эксперим. и клин. дерматокосметол. 2008. № 5. С. 4–7.
4. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2006. 80 с.
5. Железникова Г.Ф. Механизмы взаимодействия возбудителя инфекции и иммунной системы хозяина // Инфекционные болезни. 2006. Т. 4, № 3. С. 69–77.
6. Измайлова И. В. Эффективность криохирургического метода лечения папилломавирусной инфекции кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
7. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Медицина, 2003. 42 с.
8. Кладова А.Ю. Ассоциация эпителиальных опухолей кожи с вирусами папилломы человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 28 с.
9. Кравец Н.В. Клинико-иммунологический профиль больных папилломами кожи и направления коррекции рецидивов заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. 32 с.
10. Кубанов А.А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 4. С. 8–11.
11. Кузнецова Ю.Н. Латентная папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин, обусловленная ВПЧ 16-го и 18-го типов. Варианты течения, тактика ведения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2003. 24 с.
12. Левицкая С.К., Елиневская Г.Ф. Некоторые аспекты внутриутробного инфицирования новорожденного // Акушерство и гинекология. 1991. № 11. С. 10–15.
13. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. и др. Папилломавирусная инфекция, клиника, диагностика, лечение. М.: Изд-во РГМУ, 2004. 43 с.
14. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И. и др. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика (пособие для врачей) М., 2007
15. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... доктор. мед. наук. М., 2003. 38 с.
16. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитриченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). СПб., 2008. 374 с.
17. Троицкая О.Г. Современные методы диагностики и лечения папилломавирусной инфекции шейки матки у женщин

- репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. 32 с.
18. Ушакова И.Г. Сравнительная оценка эффективности иммунотерапии при папилломавирусной инфекции гениталий у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2009. 36 с.
19. Akgül B., Cooke J.C., Storey A. HPV-associated skin disease // *J. Pathol.* 2006. Vol. 208. No. 2. P. 165–175.
20. Buchanan J., Nieland-Fisher N.S. Role of immune function in human papillomavirus infection // *Journal Amer. Med. Assoc.* 2001. Vol. 286, No. 10. P. 1173–1174.
21. Cripe T., Alderboru A., Anderson R. Human papillomavirus and cervical cancer // *New Biologist.* 1995. Vol. 199. P. 450–463.
22. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R. et al. Classification of papillomaviruses // *Virology.* 2004. Vol. 324. P. 17–27.
23. Forslund O., Ly H., Reid C. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis // *Brit. J. Dermatol.* 2003. Vol. 149, No. 1. P. 64–73.
24. Gottsching M., Stamatakis A., Nindl I. Multiple evolutionary mechanisms drive papillomavirus diversification // *Mol. Biol. Evolution.* 2007. Vol. 24. P. 1242–1258.
25. Grassegger A., H?pfl R. Significance of the cytokine interferon gamma in clinical dermatology // *Clin. Experim. Dermatol.* 2004. Vol. 29, No. 6. P. 584–588.
26. Fauquet C. M., Mayo M.A., Maniloff J. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, 8th ICTV // Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, 2005. 1259 p.
27. Jenson A.B., Geyer S., Sundberg J.P. Human papillomavirus and skin cancer // *J. Investig. Dermatol. Symposium Proceedings / The Society For Investigative Dermatology, Inc. [And] European Society For Dermatological Research.* 2001. Vol. 6, No. 3. P. 203–206.
28. Koromilas A.E., Li S., Matlashewski G. Control of interferon signaling in human papillomavirus infection // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2001. Vol. 12 (2–3). P. 157–170.
29. Meyer T., Arndt R., Nindl I. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients // *Transplant International: Official Journal Of The European Society For Organ Transplantation.* 2003. Vol. 16 (3). P. 146–153.
30. Wu R., Sun S., Steinberg B.M. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // *Mol. Med.* 2003. Vol. 9 (3–4). P. 77–84.

Поступила в редакцию 25.02.2010.

CONTEMPORARY KNOWLEDGE OF ETHIOPATHOGENESIS OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION

I.N. Kizey, G.A. Naumchik, N.B. Sereda

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av., Vladivostok, 690950, Russia)

Summary – The paper overviews bibliography devoted to main aetiological aspects of papillomavirus infection, biological properties of human papillomavirus infection, and pathogenesis of productive and integrated papillomavirus infection. More comprehensive knowledge of the immune and cytokine regulation in case of papillomavirus infection will allow broadening and optimizing diagnostic and therapeutic approaches, lowering risk of recurrences and probability of malignant transformation.

Key words: Papillomavirus infection, virology, pathogenesis, immunity.

Pacific medical Journal, 2010, No. 3, p. 10–15.

УДК 579.87

К ВОПРОСУ О БОЛЕЗНЕТОРНОСТИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

В.Г. Мельников

Международный научно-технический центр (127473 г. Москва, ул. Краснопролетарская, 32–34, а/я 20)

Ключевые слова: условно-патогенные организмы, морфология, патогенный потенциал.

Лекция, посвященная механизмам реализации условно-патогенными микроорганизмами болезнетворных свойств. Собственные исследования показали, что у актиномицетов полости рта признаки патогенности проявляются на ранней стадии развития микробной популяции. Предполагается, что микроорганизмы, населяющие в норме слизистые оболочки и кожу, характеризуются завершенным циклом развития и потому авирулентны для хозяина. Под воздействием факторов среды обитания происходит накопление особей с незавершенным циклом развития, способных к реализации патогенного потенциала. Переход от резидентного к патогенному состоянию у актиномицетов и других условно-патогенных микроорганизмов, по мнению автора, может быть обусловлен изменением регуляции цикла их развития.

В современном мире значительная часть патологии человека связана с так называемыми условно-патогенными микроорганизмами (УПМ). Изучение механизмов реализации данными микроорганизмами болезнетворных свойств представляет собой непростую задачу. В первую очередь это объясняется тем, что между патогенным и апатогенным состоя-

ниями УПМ не наблюдается существенных различий. В очагах поражения и в здоровых тканях, как правило, выявляются морфологически, физиологически и генетически неотличимые варианты УПМ. Установление маркеров патогенного состояния позволило бы продвинуться в деле оценки их роли в развитии заболеваний. Определенный прогресс в этой области достигнут при исследовании патогенеза воспалительных заболеваний пародонта.

Известно, что патологический процесс в тканях пародонта развивается в результате нарушения взаимоотношений между микрофлорой полости рта и макроорганизмом. Воспаление инициируют *Actinomyces naeslundii* – актиномицеты, составляющие значительную часть микрофлоры зубной бляшки. При микроскопии зубной бляшки у человека, хомяков и крыс с клинически здоровым пародонтом обнаруживаются только палочко- и кокковидные бактерии. У больных гингивитом людей и животных в зубной бляшке содержится огромное количество нитевидных бактериальных клеток [18]. Нитевидные клетки, очевидно, принадлежат актиномицетам, поскольку только они обладают диморфизмом – способностью образовывать