



DOI: 10.31550/2712-8598-2025-2-4-ZhZiR

ЧТО ВНУТРИ КЛЕТКИ ПРИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ: АПОПТОЗ?

О.И. Артемова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

Резюме

Цель обзора. Обобщение материала об изменениях внутриклеточных взаимодействий, в том числе апоптоз-зависимых, в шейке матки под влиянием вируса папилломы человека (ВПЧ) при формировании неопластических процессов.

Основные положения. За время изучения патологических процессов в шейке матки были достоверно определены причинно-следственные взаимодействия между папилломавирусной инфекцией и раком шейки матки, что позволило сформировать четкую схему канцерогенеза шейки матки: интеграция ВПЧ, персистенция, предраковые изменения и заключительный этап — инвазия. Однако мониторинг состояния шейки матки среди пациенток репродуктивного возраста с использованием диагностических схем, предусмотренных нормативными документами, на сегодняшний день по-прежнему затруднителен. В настоящее время важно разработать диагностические мероприятия с использованием прогностических маркеров, которые позволят усовершенствовать алгоритмы ведения женщин с сомнительными цервикальными перспективами и высоким риском формирования рака шейки матки.

Заключение. Далеко не всякий процесс инфицирования ВПЧ заканчивается раком шейки матки. Предполагается, что вероятность прогрессирования предракового поражения тесно взаимосвязана с апоптотическими взаимодействиями. Изменение апоптоза внутри клетки напрямую зависит от влияния ВПЧ на клетку многослойного плоского эпителия, тем самым отчасти определяется вероятность дальнейшей атипизации.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, макропролактинемия, макропролактин, репродуктивные неудачи.

Для цитирования

Артемова. О.И. Что внутри клетки при интраэпителиальном поражении: апоптоз? *Женское здоровье и репродукция*. 2025. № 2 (67). DOI: 10.31550/2712-8598-2025-2-4-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/chto-vnutri-kletki-pri-intraepitelialnom-porazhenii-apoptoz/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

Артемова Ольга Игоревна — к. м. н., доцент, доцент кафедры «Акушерство и гинекология» Медицинского института ФГБОУ ВО «ПГУ». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <http://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com

WHAT IS INSIDE THE DURING INTRAEPITHELIAL LESION: APOPTOSIS?

O.I. Artemova

Penza State University; 40 Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026

Aim. To summarize the material on changes in intracellular interactions, including apoptosis-dependent ones, in the cervix under the influence of the human papillomavirus (HPV) during the formation of neoplastic processes.

Key points. During the study of pathological processes in the cervix, the cause-and-effect interactions between human papillomavirus infection and cervical cancer were reliably determined, which made it possible to formulate a clear scheme of cervical carcinogenesis: HPV integration, persistence, precancerous changes and the final stage — invasion. However, monitoring the condition of the cervix among patients of reproductive age using diagnostic schemes provided for by regulatory documents today is still difficult. Currently, it is important to develop diagnostic measures using prognostic markers that will improve the management algorithms for women with questionable cervical prospects and a high risk of cervical cancer.

Conclusion. Not every HPV infection process ends in cervical cancer. It is assumed that the probability of progression of precancerous lesions is closely related to apoptotic interactions. Changes in apoptosis inside the cell directly depend on the influence of HPV on the cell of the multilayered squamous epithelium, thereby partly determining the probability of further atypization.

Keywords: cervical cancer, apoptosis, human papillomavirus, immunity, caspases, oncoproteins, interleukin.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему занимает лидирующее место среди злокачественных новообразований женской половой сферы. На протяжении последних пяти лет РШМ стремительно молодеет, поражая женщин репродуктивного возраста, в том числе и тех, кто еще не успел осуществить свои репродуктивные цели в полном и желаемом объеме [1–4].

Однако развитие РШМ — это не моментальный процесс: ему в 98% случаев предшествуют изменения на шейке матки, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [5–8]. При этом на сегодняшний день существует научно-практическая проблема, обусловленная невысоким уровнем эффективности профилактики РШМ [7–9].

Как известно, выделяется первичная и вторичная профилактика РШМ. К мерам вторичной профилактики традиционно относят цервикальный скрининг, но этот диагностический метод обладает относительно невысокой чувствительностью и специфичностью [9, 10]. Поэтому актуальность данного вопроса связана с недостаточно высокой диагностикой цервикальных поражений, что напрямую формирует неуклонный рост заболеваемости РШМ и, как следствие, высокую смертность от этой онкопатологии. Отсутствие ранних диагностических мероприятий, адекватных профилактических мер и эффективной терапии интраэпителиальных поражений, которые являются предшественниками РШМ, составляет проблему не только здравоохранения, но и социальной и экономической сфер жизнедеятельности.

За время изучения патологических процессов в шейке матки были достоверно определены причинно-следственные взаимодействия между папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и РШМ [11, 12], а также установлены эпидемиологические показатели ВПЧ, что сформировало четкую схему канцерогенеза шейки матки: интеграция ВПЧ, персистен-

ция, предраковые изменения и заключительный этап — инвазия [13]. Однако, несмотря на очевидную модель канцерогенеза и наличие в арсенале любого практикующего акушера-гинеколога скрининговых методик [9, 11, 13], мониторинг состояния шейки матки среди пациенток репродуктивного возраста с использованием диагностических схем, предусмотренных нормативными документами, на сегодняшний день по-прежнему затруднителен. Таким образом, важно разработать диагностические мероприятия с использованием прогностических маркеров, которые позволят усовершенствовать алгоритмы ведения женщин с сомнительными цервикальными перспективами и высоким риском формирования РШМ.

Целью данной публикации является обобщение материала об изменениях внутриклеточных взаимодействий, в том числе апоптоз-зависимых, в шейке матки под влияние ВПЧ при формировании неопластических процессов.

Материалы и методы

Представленный обзорный материал сформирован на основании анализа 42 научных статей, опубликованных с 2017 по 2025 год в базах данных eLIBRARY.RU, Cochrane Library, Google Scholar, PubMed.

Результаты и обсуждение

Роль иммунной системы организма в развитии вирусных инфекционных процессов подтверждена многочисленными исследованиями. При этом отмечено значение не только локального, но и общего иммунитета. Установлено, что у пациенток с диагностированными нарушениями в иммунной системе наиболее часто встречается клинически значимая концентрация ПВИ,

а процессы канцерогенеза цервикальной зоны реализуются значительно быстрее относительно всего женского населения [13–15]. На сегодняшний день определены десятки эпителиотропных типов ВПЧ, однако все они имеют идентичную структуру.

В структуре ДНК вируса есть два типа генов:

- E (early) — «ранний» фрагмент, который включает в себя гены, отвечающие за неструктурированные белки, т. е. «ранние»: E1–E7 [11, 12];
- L (late) — «поздний» фрагмент, содержащий в себе гены, которые отвечают за кодировку структурных белков вириона L1–L4 [11].

Различная активность данных фрагментов обуславливает два этапа развития инфекционного процесса, вызванного ВПЧ:

- репродуктивную стадию, когда геном вируса еще находится в эписомальной форме, т. е. вне хромосомы клетки хозяина;
- интегративную стадию, которая обусловлена внедрением ДНК ВПЧ в геном инфицированных клеток, с дальнейшим влиянием на процессы жизнедеятельности внутри клетки [13–16].

Сам по себе интегративный процесс ДНК ВПЧ является активным механизмом атипизации и тесно связан с нестабильным состоянием хромосом. На данном этапе в клетках многослойного плоского эпителия происходит гиперэкспрессия онкобелков (E6, E7), которая способствует бесконтрольному делению клеток эпителия, таким образом оказывая влияние на апоптотические механизмы, т. е. происходит ингибирование основных регуляторов активности клеточного цикла [13, 16, 17]. За счет данного процесса клетка перестает принимать внешние сигналы, которые, например, способствуют угнетению патологического роста, и следующим этапом неконтролируемые пролиферативные процессы стимулируют скопление генетически-нарушенных материалов, что влечет за собой формирование атипизации. Параллельно происходит гиперэкспрессия эндотелиального фактора роста и снижение активности тромбосподин-1 (ингибитора ангиогенеза), что дает начало ангиогенезу под воздействием онкопротеина E6 [16–18]. Указанные выше этапы формирования ВПЧ-ассоциированных цервикальных патологий являются примером структурных молекулярно-клеточных нарушений в эпителии цервикальной зоны из-за реализации измененной генетической информации вируса и возможности его производных влиять на регуляцию внутриклеточных механизмов [4, 9, 18].

Основную функцию среди внутренних факторов в процессах малигнизации многослойного плоского эпителия в цервикальной зоне берут на себя локальные механизмы: апоптотические и иммунологические. На начальном этапе, при внедрении ВПЧ, из-за функционирования врожденного иммунитета процессы клиренса, апоптоза и инфекционного распознавания взаимосвязаны между собой [19, 20]. Рецепторы, распознающие патогены (или патоген-распознающие рецепторы), начинают контактировать с паттернами, ассоциированными с патогенами, которые определяются как «образы патогенов». После данных реакций активи-

руются цитокины с провоспалительной активностью, что влечет за собой их экспрессию [19]. Следующим этапом в инфекционный очаг привлекаются нейтрофилы и моноциты, а также натуральные киллеры (NK-клетки). Центральными механизмами первичной противовирусной защиты считаются именно NK-клетки [20–22], являющиеся факторами естественной защиты, которые активируют лизис мишеней вне зависимости от антител и комплемента, за счет обнаружения необходимых клеток-мишеней, без привлечения антигенов гистосовместимости. Во время первой встречи NK-клеток и ВПЧ стимулируется экспресс-цитотоксическим рецептором на мембране для привлечения цитокинов [23, 24]. Гранулезный аппарат, который содержится в цитоплазме NK-клеток, в совокупности с цитотоксином (белком перфорином) принимает активное участие не только в иммунологических, но и в апоптотических процессах [18, 19, 25].

Процесс апоптоза является нормальной физиологической реакцией клетки, а именно гибелью в ответ на влияние различных раздражителей: инфекционных процессов, повреждений, видов терапии, которые вызывают необратимые повреждения структур ДНК. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели достаточно хорошо изучены: для запуска каскада реакций необходима активация цистеиновых протеаз — каспаз — через внешний или внутренний путь [18, 24, 25]. Инициация происходит посредством повышения проницаемости внешней митохондриальной мембраны или активации доменов смерти, таких как Fas или DR4/5, и их лигандами, индуцирующими гибель, например FasL и TRAIL соответственно. Роль процессов апоптоза при раке или предшествующих состояниях привлекает особое внимание. Известно, что именно устойчивость к программированным механизмам (например, апоптозу) рассматривается как одна из характеристик атипичных клеток — тем самым обусловлена повышенная выживаемость именно раковых клеток, что формирует прогрессирующий рост и низкую эффективность терапевтических воздействий [26, 27].

Апоптоз — процесс программированной клеточной гибели, и это стало предметом многих исследований. Одной из основных особенностей апоптоза является высвобождение цитохрома C из митохондрии для регуляции баланса между антиапоптотическими и проапоптотическими белками семейства Bcl-2, эффекторными и инициаторными каспазами. Финальной точкой программированной клеточной гибели считается разрушение мембраны ядра. Таким образом, за счет эффекторной каспазы-6 стимулируется расщепление внутриклеточных белков и разрушение генома ДНК. Данные процессы — классические признаки апоптотических изменений, которые долгое время рассматривались как единственно возможные идентификаторы запущенной программированной гибели клетки [16, 18].

Регуляция и активация апоптоза происходят по двум основным путям: через активацию

митохондриального цитохрома С с его последующим высвобождением по внутреннему или внешнему пути. Внутренний процесс гибели возможен при нарушении дисбаланса внутриклеточного гомеостаза, он характеризуется пермеабиллизацией, приводящей к высвобождению цитохрома С в цитозоль [19, 21, 27]. Таким образом, цитохром С участвует в образовании апоптосомы за счет активации каспазы-3, которая традиционно считается точкой невозврата при внешнем апоптотическом пути. Старту для формирования цитозоли способствуют проапоптотические белки семейства BCL-2, которые также подразделяются на активаторы и сенсibilизаторы. К белкам-активаторам относятся эффекторы апоптоза — Вах и Вак, которые претерпевают процессы олигомеризации для формирования гигантских пор в митохондриальной мембране. Белки-сенсibilизаторы тоже способствуют апоптозу за счет ингибирования антиапоптотических факторов. Эти белки с антиапоптотической активностью включают в себя две разновидности BCL-2, а их домены способствуют изоляции активирующих и сенсibilизирующих протеинов и их комплексов [27].

Фактор транскрипции — белок р53 — одним из первых реагирует на повреждение ДНК клетки за счет влияния ВПЧ. Таким образом, он является триггером для механизма репарации ДНК, остановки клеточного цикла и может быть рассмотрен как проапоптотический регулятор. Данный белок принимает участие в контроле за экспрессией проапоптотических BCL-2, что подчеркивает достаточно хрупкий баланс про- и антиапоптотических процессов [28, 29]. После увеличения проницаемости митохондриальной мембраны происходит индукция формирования апоптосомы, состоящей из цитохрома С, фактора-активатора протеазы и прокаспазы-9, которая является предшественником каспазы-9. Образовавшаяся апоптосома активируется как раз после запуска каспазы-9, участвующей в расщеплении протеаз. Возможно, что именно воздействие ВПЧ на эпителиальные клетки не дает старт описанным выше взаимодействиям внутри клетки, способствуя развитию малигнизации. Таким образом, процесс программированной гибели клетки является неким защитным механизмом, способным регулировать должную клеточную дифференцировку [25, 29].

Апоптоз реализуется без сопутствующей воспалительной реакции. Программированная клеточная гибель была центральным объектом множества исследовательских работ, благодаря которым стали известны основные реперные точки каскада реакций, что позволило даже сформировать подходы к терапии некоторых патологий. Несомненно, процесс апоптоза тесно взаимосвязан с иммунитетом не только при локальных взаимодействиях, но и при системных ответах [5, 11, 14, 28]. Как упоминалось выше, ведущую роль в реализации апоптотического пути играют протеины и ферменты, отвечающие за кластерную дифференцировку в дальнейшем. Согласно опубликованным литературным данным, каспазы принимают участие в апоптозе в первую очередь как ферменты

с эффекторной и медиаторной активностью, чьи диапазоны значений уже определены для некоторых процессов атипизации не только в тканях, но в периферической крови. В литературных источниках описаны сигнальные апоптотические пути: внутренний и внешний, а также регуляторы данного процесса — ферменты [27, 28, 29].

Терапевтические воздействия, основанные на знаниях о программированной клеточной гибели, применяются во многих сферах здравоохранения. Например, в клинической практике используются низкомолекулярные апоптотические индукторы, за счет которых осуществляется элиминация необходимых клеток, в том числе и при процессах атипизации. Рекомбинантные белки и антитела нашли свое применение как препараты с апоптотической селективностью. Процесс программированной клеточной гибели принимает участие в формировании везикул, которые обладают мембраносвязывающей способностью, реализующейся при разрушении апоптосомы. Эти тельца апоптоза содержат в себе материалы, которые в дальнейшем способны передаваться клеткам-реципиентам [29, 30].

Под влиянием ВПЧ клетка длительное время недоступна для иммунной системы, и процессы апоптоза оказываются единственным связующим звеном между изменениями внутри клетки и внеклеточными ответами. На сегодняшний день не определено, на каком именно этапе ПВИ начинает воздействовать на каскад апоптотических реакций: в одних литературных источниках приводится информация о влиянии программированной клеточной гибели на внешние звенья в репродуктивную стадию вируса, другие исследовательские работы подтверждают изменения внутри клетки только на непродуктивном этапе. Возможно, это связано с тем, что не выявлен маркер, который мог бы идентифицировать момент перехода вируса с репродуктивного этапа на непродуктивный. Однако было установлено, что ранний белок Е2 под влиянием неопределенного триггера подвергается деструкции с параллельной гиперэкспрессией онкогенов, которые принимают активное участие в интеграции ДНК вируса в геном клетки хозяина [6, 9, 11, 13, 29–31]. Протеины вируса, кодируемые ранними белками Е6 и Е7, рассматриваются как пролиферативные факторы, принимающие участие в ингибизации программированной клеточной гибели, тем самым формирующие иммуносупрессию, необходимую для дальнейшей персистенции ВПЧ на пути к развитию интраэпителиальных поражений.

На фоне описанных процессов происходит снижение активности рецепторов интерферона- γ (IFN- γ), локализованных на поверхности клеток, а также регуляторного фактора 3 и истощение клеток Лангерганса за счет стимуляции онкопротеина Е6. В это время блокируется противовирусный иммунитет, что дает возможность ВПЧ активно проводить интегративные процессы внутри клетки [31, 32]. В первую очередь это происходит за счет раннего протеина Е7, реализация функции которого осуществляется при ингибировании толл-рецепторов, и изменения синтеза

интерлейкина (IL) -8, IL-1 β и IFN- γ . Белок E7 также участвует в деструкции p48 и ингибировании IFN- γ , что стимулирует выработку фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и ангиогенез, тем самым создавая замкнутый круг. Кроме того, происходит изменение порядка активации и дифференцировки клеток иммунокомпетентной системы: снижение стратификации моноцитов, изменение синтеза цитокинов приводит к формированию доминирования фенотипа Т-хелперов (Th) 2 типа и влечет за собой выработку провоспалительных цитокинов [32, 33]. Однако при развитии начальных изменений цервикальной зоны возможна экспрессия синтеза IL-10 и IL-6 как вариант иммунного ответа, а при предраковых состояниях в шейке матки определена экспрессия фенотипов Th2 и Th1 [16, 18, 33].

В целом дифференцировка лимфоцитов может проходить по пути образования клона Th17-клеток и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [21, 32]. Ключевую роль при этом играет трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), который индуцирует сигнатурные факторы роста для T17 — белок ROR γ t (ассоциированный с ретиноидной кислотой рецептор γ), и Treg — белок FOXP3 (forkhead box P3). В случае отсутствия сигнала от IL-6 FOXP3 ингибирует функцию ROR γ t и приводит к дифференцировке CD4 $^{+}$ клеток в Treg, который стимулирует экспрессию рецептора IL-2, образование IL-10 и TGF- β , что замыкает круг иммуносупрессии. При условии сохранения влияния IL-6 на ROR γ t образуется клон T17-клеток, что повышает активность провоспалительных цитокинов [23, 33, 34]. Следует отметить: высокая экспрессия белка 1 группы высокой мобильности (HMGB1) ассоциирована с повышением активности Treg и синтеза IL-10 — это приводит к подавлению передачи сигналов транскрипционного белка NF- κ B и поляризации Th1 на Th2 [25, 26]. Кроме того, под влиянием TGF- β происходит подавление пролиферации CTL- и NK-клеток [27].

Несмотря на вышеуказанный позитивный эффект, IL-6 принято считать провоспалительным цитокином, угнетающим иммунный ответ. На экспрессию данного цитокина влияет вирусный ген E6 и в меньшей степени — E7. Существуют две формы E6: усеченная (E6*), которая преобладает у высокоонкогенных типов ВПЧ (16-го и 18-го), и полная (full length, fl-E6), характерная для ВПЧ низкой онкогенности (62-го и 84-го типов). Для сверхэкспрессии IL-6 необходимо преобладание E6* над fl-E6, что может обеспечиваться двумя путями: первый осуществляется через разрушение E2 с последующим повышением активности E6, второй — посредством снижения экспрессии регулирующего E6* фактора, рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), в клетках верхних слоев эпителия шейки матки [28, 29, 35, 36]. Повышение IL-6 также ассоциировано с активацией оси IL-6/STAT3/ANR, приводящей к повышению экспрессии идоламин-2,3-диоксигеназы в инфицированных клетках и разрушению незаменимой аминокислоты триптофана с развитием иммунологической толерантности [30, 35]. В дополнение к этому, IL-6 способствует канцеро-

генезу путем активации роста клеток шейки матки и участия в ангиогенезе посредством активации фактора роста эндотелия сосудов [31, 32]. В исследованиях выявлено повышение уровня IL-6 в сыворотке крови у пациенток старше 50 лет по сравнению с женщинами более молодого возраста, что может быть связано либо с длительно персистирующей ВПЧ-инфекцией, либо с гормональными изменениями и другими факторами старения. Помимо этого, высокий уровень IL-6 отмечался в цервикагинальных смывах у пациенток, страдающих РШМ [33, 37].

IL-10, как известно, является одним из главных провоспалительных цитокинов, участвующих в прогрессировании цервикальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia — CIN). При гиперсекреции указанной молекулы ингибируется синтез IL-2, IL-12, IFN- γ , участвующих в реализации противовирусного ответа [34, 35, 37]. Уровень IL-10 повышается в результате действия E2, E6, E7 на транскрипцию гена IL-10, в то время как сам IL-10 стимулирует экспрессию E6 и E7 [36–38]. IL-10 является синергистом IL-4, стимулирует активность Th2-клеток и подавляет функциональность Th1-клеток, осуществляет продукцию иммуноглобулинов (Ig) A и M. В многочисленных исследованиях показано повышение концентрации данного цитокина в сыворотке крови женщин с CIN и РШМ [18, 19, 38–40]. Неоднозначные данные были получены при исследовании цервикагинальной жидкости. Одни исследователи заявляют о повышении уровня IL-10 в цервикальной слизи от плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (LSIL) до плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) и РШМ [40], другие — об отсутствии различий уровня IL-10 у пациенток с разными стадиями CIN [41].

Еще одним наиболее изученным цитокином, участвующим в поддержании персистенции ВПЧ, является IL-17. По имеющимся данным, уровень IL-17 в биоптатах значительно повышался при неоплазиях, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска, при этом концентрация цитокина увеличивалась соответственно прогрессии CIN. Биологическое значение IL-17 заключается в индукции миграции нейтрофилов в очаг воспаления, активации нейронных сигналов и стимулировании выработки IgM через NF- κ B и Blimp-1-опосредованный ответ [38, 39]. Кроме того, IL-17 активирует передачу сигналов PI3K/Akt, что сопровождается фосфорилированием определенных субстратов, приводящих к прогрессированию клеточного цикла и ингибированию апоптоза [40].

Функции IL-13 на настоящий момент не установлены окончательно. Известно, что IL-13 синтезируется Th и CTL и, возможно, принимает участие в дифференцировке наивных Th в Th2 и подавлении синтеза IFN- γ . Уровень сывороточного IL-13 у пациенток с ВПЧ-инфекцией был выше, чем у лиц из группы контроля, причем у пациенток с персистирующей инфекцией концентрация IL-13 была в два раза больше, чем у женщин с латентной формой ВПЧ [41, 42].

В качестве провоспалительных цитокинов, изменение которых наблюдают при интраэпителиальных неоплазиях, вызванных ВПЧ, помимо IFN- γ , выступают IL-1 β , IL-2, IL-33, IL-18, TNF- α и ряд других.

Появление в сыворотке крови и в тканях шейки матки IL-1 β может быть ассоциировано как с острым, так с хроническим воспалением. При инфицировании ВПЧ наблюдается дисбаланс в выработке IL-1 β , что приводит к подавлению передачи сигналов IL-1 β и его роли в регуляции иммунного ответа [41]. В ряде исследований отмечается, что синтезируемые ВПЧ инфламмосомы активируют каспазу-1, за счет чего и запускается продукция IL-1 β и IL-18 во время инфицирования [42]. Предполагается, что IL-1 β взаимодействует с мутациями в гене p53 и индуцирует изменения в белке BCL-2/BAX, являющемся регулятором апоптоза [31, 33, 34]. При исследовании биоптатов тканей шейки матки установлено, что риск прогрессирования CIN в рак был выше у женщин с более низкой экспрессией рецепторов IL-1 β и IL-18 [38]. Однако, несмотря на это, в многочисленных исследованиях отмечается повышение уровня IL-1 β в сыворотке крови и цервикагинальном содержимом у женщин с CIN и РШМ [36, 37, 39].

IL-2 влияет на пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток и стимулирует выработку IFN- γ и TNF- α . В условиях персистенции ВПЧ-инфекции обнаружена связь между экспрессией IL-2 и прогрессированием CIN, которая заключается в снижении экспрессии IL-2 по мере увеличения степени поражения [33–36]. Однако некоторые отечественные авторы, напротив, отмечают повышение уровня IL-2 в сыворотке крови у женщин с РШМ [38].

Неоднозначную роль в развитии цервикальных интраэпителиальных поражений играет и IL-33. IL-33, выступая как противовоспалительный цитокин, может привлекать иммунные клетки в очаг воспаления и реконструировать микроокружение, способствуя прогрессированию CIN посредством взаимодействия с рецептором подавления онко-

генности 2 на мембране клеток-мишеней с активацией Th2, или же как провоспалительный цитокин вызывать элиминацию вируса за счет активации IFN- γ [34].

При патогенезе цервикальной интраэпителиальной неоплазии также имеет значение активация системы комплемента, и часть белков, участвующих в альтернативном (лектиновом) пути, могут быть потенциальными маркерами цервикального интраэпителиального поражения. Ведутся исследования по определению роли белков MASP1, MASP2, MASP3, MAp44 и MAp19, которые усиливают высвобождения C5a компонента, являющегося мощным анафилотоксином, активирующим клеточные реакции, посредством которых происходит разрушение базальной мембраны, рост и инвазия новообразования [31, 42].

К другим факторам прогрессирования CIN можно отнести матриксную металлопротеиназу-2 (MMP-2), которая является цинк-зависимым внеклеточным ферментом, активирующимся под влиянием ферментов, продуцируемых атипичными клетками. Активная MMP-2 приводит к деградации компонентов межклеточного вещества, экспрессии рецепторов факторов роста и адгезии, продукции протеогликанов и некоторых цитокинов. Доказано, что уровень MMP-2 в сыворотке крови прямо пропорционален степени дисплазии шейки матки, что может быть использовано для диагностики цервикальных поражений любой степени тяжести [27].

Заключение

Далеко не всякий процесс инфицирования ВПЧ заканчивается РШМ. Вероятность прогрессирования предракового поражения тесно взаимосвязана с апоптотическими взаимодействиями. При формировании неоплазий ВПЧ воздействует на клетки многослойного плоского эпителия, запуская процесс программированной клеточной гибели.

Литература

1. Жукова А.Б. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(6):87–98. Zhukova A.B. Squamous intraepithelial lesions of the cervix: a modern view of etiology, pathogenesis, and diagnosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):87–98. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD68687-98
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х. и др. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(2):132–54. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Vikulov G.Kh. et al. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):132–54. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154
3. van Zummeren M., Kremer W.W., Leeman A., Bleeker M.C. et al. HPV E4 expression and DNA hypermethylation of CADM1, MAL, and miR124-2 genes in cervical cancer and precursor lesions. *Mod. Pathol.* 2018;31(12):1842–50. DOI: 10.1038/s41379-018-0101-z
4. Косенко И.А., Костевич Г.В., Артемьева Т.П., Жук Е.Г. и др. К вопросу о патогенезе, диагностике и лечении вирус-ассоциированной патологии шейки матки. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017;1(24):7–18. Kosenko I.A., Kostevich G.V., Artemeva T.P., Juk E.G. et al. The question about pathogenesis, diagnosis and treatment, of a virus-associated cervical pathology. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2017;1(24):7–18. (in Russian). DOI: 10.3390/biomedicines11010225

5. Намазова М.Р., Орлова Е.С., Артемова О.И. Патогенетические аспекты аденомиоза и эндометриоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;4:5–15. Namazova M.R., Orlova E.S., Artemova O.I. Pathogenetic aspects of development of adenomyosis and endometriosis (a review). *Siberian Medical Review*. 2023;4:5–15. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2023-4-5-14
6. Peng C., Wang Y., Guo Y., Li J. et al. A literature review on signaling pathways of cervical cancer cell death-apoptosis induced by Traditional Chinese Medicine. *J. Ethnopharmacol.* 2024;334:118491. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118491
7. Кириллина М.П., Кононова И.В., Софронова С.И., Иванов П.М. Вирус папилломы человека как фактор развития рака шейки матки. *Якутский медицинский журнал*. 2020;4(72):82–6. Kirillina M.P., Kononova I.V., Sofronova S.I., Ivanov P.M. Human papillomavirus as a factor in the development of cervical cancer. *Yakut Medical Journal*. 2020;4(72):82–6. (in Russian). DOI: 10.25789/YMJ.2020.72.20
8. Przybylski M., Pruski D., Millert-Kalińska S., Krzyżaniak M. et al. Expression of E4 protein and HPV major capsid protein (L1) as a novel combination in squamous intraepithelial lesions. *Biomedicines*. 2023;11(1):225. DOI: 10.3390/biomedicines11010225
9. Tummers B., Mari L., Guy C.S., Heckmann B.L. et al. Caspase-8-dependent inflammatory responses are controlled by its adaptor, FADD, and necroptosis. *Immunity*. 2020;52(6):994–1006.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.010
10. Pagni R.L., Souza P.D.C., Pegoraro R., Porchia B.F.M.M. et al. Interleukin-6 and indoleamine-2,3-dioxygenase as potential adjuvant targets for Papillomavirus-related tumors immunotherapy. *Front. Immunol.* 2022;13:1005937. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1005937
11. Orning P., Lien E. Multiple roles of caspase-8 in cell death, inflammation, and innate immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2021;109(1):121–41. DOI: 10.1002/JLB.3MR0420-305R
12. Kang L., Dai J., Wang Y., Shi P. et al. Blocking Caspase-1/Gsdmd and Caspase-3/-8/Gsdme pyroptotic pathways rescues silicosis in mice. *PLoS Genet.* 2022;18(12):e1010515. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010515
13. He S., Cheng J., Sun L., Wang Y. et al. HMGB1 released by irradiated tumor cells promotes living tumor cell proliferation via paracrine effect. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):648. DOI: 10.1038/s41419-018-0626-6
14. Eskandari E., Eaves C.J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J. Cell Biol.* 2022;221(6):e202201159. DOI: 10.1083/jcb.202201159
15. Alves J.P., De Medeiros Fernandes T.A.A., De Araújo J.M.G., Cobucci R.N.O. et al. Th17 response in patients with cervical cancer. *Oncol. Lett.* 2018;16(5):6215–27. DOI: 10.3892/ol.2018.9481
16. Christgen S., Zheng M., Kesavardhana S., Karki R. et al. Identification of the PANoptosome: a molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Fron. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:237. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00237
17. Yuan J., Ofengeim D. A guide to cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2024;25(5):379–95. DOI: 10.1038/s41580-023-00689-6
18. Seehawer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J. et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. *Nature*. 2018;562(7725):69–75. DOI: 10.1038/s41586-018-0519-y
19. Bustos S.O., Antunes F., Rangel M.C., Chammas R. Emerging autophagy functions shape the tumor microenvironment and play a role in cancer progression — implications for cancer therapy. *Front. Oncol.* 2020;10:606436. DOI: 10.3389/fonc.2020.606436
20. Bonin-Jacob C.M., Almeida-Lugo L.Z., Puga M.A.M., Machado A.P. et al. IL-6 and IL-10 in the serum and exfoliated cervical cells of patients infected with high-risk human papillomavirus. *PloS One*. 2021;16(3):e0248639. DOI: 10.1371/journal.pone.0248639
21. Towers C.G., Wodetzki D., Thorburn A. Autophagy and cancer: modulation of cell death pathways and cancer cell adaptations. *J. Cell Biol.* 2020;219(1):e201909033. DOI: 10.1083/jcb.201909033
22. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S., Van der Veken P. et al. Molecular imaging of apoptosis: the case of caspase-3 radiotracers. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):3948. DOI: 10.3390/ijms22083948
23. Li X., Li F., Zhang X. Caspase-8 auto-cleavage regulates programmed cell death and collaborates with RIPK3/MLKL to prevent lymphopenia. *Cell Death Differ.* 2022;29(8):1500–12. DOI: 10.1038/s41418-022-00938-9
24. Prager I., Liesche C., van Ooijen H., Urlaub D. et al. NK cells switch from granzyme B to death receptor-mediated cytotoxicity during serial killing. *J. Exp. Med.* 2019;216(9):2113–27. DOI: 10.1084/jem.20181454
25. Jin B.Y., Campbell T.E., Draper L.M., Stevanović S. et al. Engineered T cells targeting E7 mediate regression of human papillomavirus cancers in a murine model. *JCI Insight*. 2018;3(8):e99488. DOI: 10.1172/jci.insight.99488
26. Hao J., Yao W., Harris W.B.R., Vink J.Y. et al. Characterization of the collagen microstructural organization of human cervical tissue. *Reproduction*. 2018;156(1):71–9. DOI: 10.1530/REP-17-0763
27. Kyrgiou M., Arbyn M., Bergeron C., Bosch F.X. et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br. J. Cancer*. 2020;123(4):510–7. DOI: 10.1038/s41416-020-0920-9
28. Sankaranarayanan R., Joshi S., Muwonge R., Esmy P.O. et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt. A):4783–91. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.087
29. Марковский А.В. Роль некоторых толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;3:120–6. Markovsky A.V. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018;3:120–6. (in Russian)
30. Norstrom A., Vukas Radulovic N., Bullarbo M., Ekerhovd E. Mast cell involvement in human cervical ripening. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;238:157–63. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.05.010
31. Wang R., Pan W., Jin L., Huang W. et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: opportunity and challenge. *Cancer Lett.* 2020;471:88–102. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
32. Артемова О.И. Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки. *Доктор.Ру*. 2023;22(5):75–80. Artemova O.I. Factors in the formation of neoplastic processes in the cervix. *Doctor.Ru*. 2023;22(5):75–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-75-80
33. Ping P., Li J., Lei H., Xu X. Fatty acid metabolism: a new therapeutic target for cervical cancer. *Front. Oncol.* 2023;13:1111778. DOI: 10.3389/fonc.2023.1111778
34. Morana O., Wood W., Gregory C.D. The apoptosis paradox in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1328. DOI: 10.3390/ijms23031328
35. Pang S.H.M., D'Rozario J., Mendonca S., Bhuvan T. et al. Mesenchymal stromal cell apoptosis is required for their therapeutic function. *Nat. Commun.* 2021;12(1):6495. DOI: 10.1038/s41467-021-26834-3
36. Thuijs N.B., van Beurden M., Bruggink A.H., Steenbergen R.D.M. et al. Vulvar intraepithelial

- neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer*. 2021;148(1):90–8. DOI: 10.1002/ijc.33198
37. Selby M., Goldbeck C., Pertile T., Walsh R. et al. Enhancement of DNA vaccine potency by electroporation *in vivo*. *J. Biotechnol.* 2000;83(1–2):147–52. DOI: 10.1016/S0168-1656(00)00308-4
 38. Chandra J., Woo W.P., Finlayson N., Liu H.Y. et al. A phase 1, single centre, open label, escalating dose study to assess the safety, tolerability and immunogenicity of a therapeutic human papillomavirus (HPV) DNA vaccine (AMV002) for HPV-associated head and neck cancer (HNC). *Cancer Immunol. Immunother.* 2021;70(3):743–53. DOI: 10.1007/s00262-020-02720-7
 39. Hallez S., Simon P., Maudoux F., Doyen J. et al. Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Immunol. Immunother.* 2004;53(7):642–50. DOI: 10.1007/s00262-004-0501-4
 40. Kurmyshkina O., Kovchur P., Schegoleva L., Volkova T. Markers of angiogenesis, lymphangiogenesis, and epithelial-mesenchymal transition (plasticity) in CIN and early invasive carcinoma of the cervix: exploring putative molecular mechanisms involved in early tumor invasion. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6515. DOI: 10.3390/ijms21186515
 41. Xu D., Zhao H., Jin M., Zhu H. et al. Modulating TRADD to restore cellular homeostasis and inhibit apoptosis. *Nature*. 2020;587(7832):133–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2757-z
 42. Włoszek E., Krupa K., Skrok E., Budzik M.P. et al. HPV and cervical cancer-biology, prevention, and treatment updates. *Curr. Oncol.* 2025;32(3):122. DOI: 10.3390/curroncol32030122 ■



Статья на
journalgynecology.ru



URL:
<https://journalgynecology.ru/statyi/cto-vnutri-kletki-pri-intraepitelialnom-porazhenii-apoptoz/>