

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

*О. С. Аляутдина^{1,2}, М. А. Дармостукова³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Клиника «Медилукс»,
Лебяжий пер., д. 8/4, стр. 2, Москва, 119019, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Вирус папилломы человека относится к ДНК-содержащим вирусам и инфицирует эпителий кожи и слизистых. Одним общим путем является изменение экспрессии клеточных генов путем интеграции вирусного генома в клеточную ДНК. Причина устойчивости инфицирования ВПЧ заключается в наличии сложных механизмов угнетения иммунной реакции макроорганизма. Важным инфекционным агентом, вовлеченным в канцерогенез, являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), вызывающие значимую часть онкологических заболеваний. Вирусы создают предпосылки для малигнизации клеток путем введения онкогена или блокады белков-супрессоров в клетках с целью нарушения регуляции клеточного деления. Два белка, Е6 и Е7, кодируемые ДНК вируса, играют ведущую роль в этом процессе. Выявлено более 100 различных типов ВПЧ, и примерно одна треть из них инфицируют эпителиальные клетки в половых путях. ВПЧ также является причиной карциномы пениса, вульвы, ануса и способствует возникновению более 40 % орофарингеального рака. На сегодняшний день наиболее эффективным путем борьбы с ВПЧ-инфекцией является иммунопрофилактика. На сегодняшний день существуют три коммерчески доступных вакцины против ВПЧ: это Cervarix®, Gardasil®, Gardasil®9. Эти три вакцины эффективно предотвращают инфекции ВПЧ, вызывая продуцирование нейтрализующих антител, которые связываются с вирусными частицами и блокируют их вход в клетки-хозяева. Однако эти вакцины не эффективны для устранения ранее существовавших инфекций. В настоящее время нет терапевтических вакцин против ВПЧ, одобренных для использования у людей. В обзоре обсуждаются виды вакцин против ВПЧ-инфекции и вопросы эффективности вакцинации.

Ключевые слова: ВПЧ; Е6; Е7; р53; вакцинация; безопасность вакцин

Для цитирования: Аляутдина ОС, Дармостукова МА. Современные аспекты вакцинации против вируса папилломы человека. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 111–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>

*Контактное лицо: Аляутдина Ольга Сергеевна; olasa@list.ru

MODERN ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION

*O. S. Alyautdina^{1,2}, M. A. Darmostukova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia

² The clinic "Mediluks",
Lebyazhy lane, 8/4, bld 2, Moscow, 119019, Russian Federation

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Human papillomavirus refers to DNA-containing viruses and infects the skin and mucosal epithelium. One common way is to change the expression of cellular genes by integrating the viral genome into cellular DNA. The reason for the resistance of HPV infection is the presence of complex mechanisms of inhibiting the immune response of the macroorganism. An important infectious agent involved in carcinogenesis are human papillomavirus (HPV) viruses, which cause a significant part of oncological diseases. Viruses create the prerequisites for malignant cells by introducing an oncogene or blockade of suppressor proteins in cells to disrupt the regulation of cell division. Two proteins, E6 and E7, encoded by the DNA of the virus, play a leading role in this process. More than 100 different types of HPV have been identified, and approximately one-third of them infect epithelial cells in

the genital tract. HPV is also the cause of carcinoma of the penis, vulva, anus and contribute to the occurrence of more than 40 % of oropharyngeal cancer. To date, the most effective way to combat HPV infection is immunoprophylaxis. To date, there are three commercially available HPV vaccines: Cervarix®, Gardasil®, Gardasil®9. These three vaccines effectively prevent HPV infections, causing the production of neutralizing antibodies that bind to viral particles and block their entry into host cells. However, these vaccines are not effective in eliminating pre-existing infections. Currently, there are no therapeutic vaccines against HPV, approved for use in humans. The review discusses the types of vaccines against HPV infection and the effectiveness of vaccination.

Key words: HPV; E6; E7; p53; vaccination; vaccine safety

For citation: Alyautdina OS, Darmostukova MA. Modern Aspects of Human Papillomavirus Vaccination. Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2018; 6(3): 111–117. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>

*Corresponding author: Olga S. Alyautdina; olasa@list.ru

Взаимосвязь между вирусными инфекциями и образованием опухолей становится все более очевидной. Считается, что они могут быть связаны с 15–20 % всех раковых заболеваний человека во всем мире, из которых около 80 % — это раковые образования шейки матки и печени [1]. Вирусы «разработали» несколько стратегий для преобразования клетки-хозяина. Одним общим путем является изменение экспрессии клеточных генов путем интеграции вирусного генома в клеточную ДНК. Вирусы также создают предпосылки для малигнизации клеток путем введения онкогена или блокады белков-супрессоров в клетках с целью нарушения регуляции клеточного деления [2–4].

К числу важнейших инфекционных агентов, вовлеченных в канцерогенез, относятся вирусы папилломы человека (ВПЧ), вызывающие значимую часть онкологических заболеваний [5]. ВПЧ представляют собой небольшие двухцепочечные онкогенные ДНК-вирусы размером около 55 нм в диаметре. ВПЧ повсеместно распространены в человеческой популяции. Несмотря на то что организм пытается ограничить инфекцию, ВПЧ инфицируют эпителиальные клетки аногенитального тракта, рук или ног, ротовой полости, что может привести к различным заболеваниям с различными уровнями тяжести в зависимости от типов инфекции ВПЧ.

На сегодняшний день выявлено более 100 различных типов ВПЧ, и примерно одна треть из них инфицирует эпителиальные клетки в половых путях. Семейство ВПЧ делится на две категории: ВПЧ низкого риска и ВПЧ высокого риска (hr-HPVs). Типы ВПЧ низкого риска, такие как ВПЧ 6 и ВПЧ 11, обычно вызывают доброкачественные генитальные бородавки (кондиломы). Эти поражения могут регрессировать даже без лечения [6] из-за опосредованных клетками иммунных реакций [7]. Типы ВПЧ высокого

риска, включающие ВПЧ 16, 18, 31, 35 и 45, связаны с развитием аногенитальных раковых образований и обнаруживается в до 99 % всех цервикальных карцином [8, 9].

В большинстве случаев предраковые поражения могут регрессировать даже без лечения. Однако в ограниченном числе случаев повреждения сохраняются или прогрессируют до инвазивного рака из-за отсутствия или неэффективности иммунологических ответов. Считается, что рак, связанный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), составляет 5 % всех видов рака человека [10]. Рак шейки матки представляет заболевание, которое в большей степени, чем другие виды неоплазий (молочная железа, колоректальный), поражает женщин в возрасте до 45 лет, в результате чего теряется больше лет жизни [11]. ВПЧ является наиболее распространенной причиной рака шейки матки, 4-го наиболее распространенного рака у женщин, что приводит к возникновению приблизительно 528 000 новых случаев заболевания и 266 000 смертей каждый год [1]. ВПЧ-16 и -18 являются наиболее распространенными типами, связанными с раком шейки матки во всем мире, вызывая более 70 % случаев заболеваний. ВПЧ также является причиной карциномы пениса, вульвы, ануса и способствуют возникновению более 40 % орофарингеального рака [12]. Персистирующая инфекция hrHPVs приводит к развитию плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion, SIL): в шейке матки их также называют цервикальной интраэпителиальной неоплазией, CIN (cervical intraepithelial neoplasia); и в вульве — вульварная интраэпителиальная неоплазия (vulvula intraepithelial neoplasia, VIN). SIL могут прогрессировать до злокачественных онкологических заболеваний [3].

Регулируемое деление клеток является необходимым механизмом поддержания гомеостаза в организме. Существуют гены, играю-

щие жизненно важную роль в регулировании клеточного цикла. Эти гены сгруппированы в три основных семейства: гены супрессоров опухолей, протоонкогены и гены восстановления ДНК. Основная функция генов супрессоров опухолей связана с подавлением опухолевого роста. Дефекты этих генов приводят к прогрессии, а активация функции — к существенному замедлению пролиферации или даже реверсии развития опухоли. Функционально гены-супрессоры противоположны онкогенам и часто негативно регулируют деление и рост клеток. Наиболее известными белками-супрессорами являются p53 и pRb. Белок p53 играет важную роль в контроле клеточного цикла и апоптозе. Дефицит p53 может привести к размножению аномальных клеток, что приводит к раку. До 50 % всех опухолей человека состоят из клеток с мутировавшим p53. В нормальных клетках уровень белка p53 низкий. Повреждения ДНК (например, ионизирующая радиация) и другие сигналы клеточного стресса могут спровоцировать увеличение синтеза белков p53, имеющих три основные функции: остановку роста клетки, восстановление ДНК и апоптоз. Прекращение роста останавливает прогрессирование клеточного цикла, предотвращая репликацию поврежденной ДНК. Во время остановки роста p53 может активировать транскрипцию белков, участвующих в репарации ДНК. Апоптоз является «последним средством», чтобы избежать пролиферации клеток, содержащих аномальную ДНК. Белок ретинобластомы (pRb) также относится к числу важнейших белков-супрессоров. Одной из функций pRb является предотвращение прогрессии чрезмерного роста клеток путем ингибирования клеточного цикла, пока клетки не будут готовы к делению. Когда клетка готова к делению, pRb фосфорилируется, становится неактивным и позволяет развиваться клеточному циклу. Любые изменения в этих генах приводят к нарушению баланса, снижают регуляцию клеточных механизмов контроля за делением и, в конечном итоге, вызывают развитие раковых клеток и злокачественную трансформацию [13]. Эти белки являются основными мишенями для онкогенных вирусов.

Геном ВПЧ кодирует шесть ранних регуляторных белков — E1, E2, E4, E5, E6 и E7 — и два поздних структурных белка L1 и L2. Ранние гены кодируют белки, ответственные

за репликацию вирусной ДНК, транскрипцию и онкогенную трансформацию, а поздние гены кодируют белки вирусных капсидов [14].

ВПЧ поражает базальные эпителиальные клетки через анатомически доступные точки в коже, половых органах и орофарингеальных областях. Капсидные белки L1 и L2 присоединяются к рецепторам эпителиальных клеток, и начинается длительный процесс введения вириона, что приводит к цитоплазматическому раздвиганию вируса и проникновению его генома в ядро инфицированной клетки, где оно транскрибируется и затем реплицируется. В начале экспрессируются ранние белки и регулируют жизненный цикл клетки-хозяина и репликацию генома. Они также регулируют экспрессию поздних белков в зависимости от дифференцировки клеток: L1 и L2 экспрессируются только в зрелых плоских клетках. Созревание вирионов происходит после терминальной дифференциации эпителиальных клеток, и их высвобождение совпадает с естественным выпадением стареющих клеток в конце жизненного цикла эпителиальных клеток [15]. Большинство инфицированных клеток устраняется иммунной системой; однако некоторые доброкачественные поражения шейки матки прогрессируют до рака [16, 17]. Непрерывная инфекция приводит к поражениям CIN 1. Прогрессия до повреждений CIN 2/3, вызванных hrHPVs, приводит к инвазивному раку шейки матки (ICC), где вирусный геном может интегрироваться в геном хозяина [15, 18]. В типичном канцерогенезе hrHPV геном вируса интегрируется в хромосомную ДНК хозяина, и последовательность, кодирующая белок E2, нарушается во время встраивания генома. Белок E2 является транскрипционным репрессором E6 и E7; поэтому активность из этих генов становится постоянной после нарушения белка E2. Белок E6 впоследствии способствует деградации белка регулятора рецептора апоптоза хозяина p53 и активирует теломеразу, что приводит к увеличению срока жизни клеток. Белок E7 нацелен на белок ретинобластомы опухолевого супрессора (pRb), что приводит к переходу жизненного цикла клетки в S-фазу и последующую репликацию генома клетки-хозяина. E6 и E7 нарушают регуляцию клеточного цикла и способствуют длительной жизни клеток-хозяев, что приводит к геномной нестабильности и в конечном счете — к раку [15, 19].

ВАКЦИНЫ

В настоящее время реальным и доступным методом предотвращения инфицирования ВПЧ является вакцинация. На сегодняшний день существуют три коммерчески доступных вакцины против ВПЧ: это Cervarix®, двухвалентная вакцина против ВПЧ-16/18; Gardasil®, четырехвалентная вакцина ВПЧ-6/11/16/18; и Gardasil®9, вакцина ВПЧ-6/11/16/18/31/33/45/52/58. Все вакцины используют тот факт, что белок ВПЧ L1 может образовывать вирусоподобные частицы, которые морфологически и антигенно очень похожи на нативные вирионы [20]. Эти три вакцины эффективно предотвращают инфекции ВПЧ, вызывая продуцирование нейтрализующих антител, которые связываются с вирусными частицами и блокируют их вход в клетки-хозяева [21]. Однако эти вакцины не эффективны для устранения ранее существовавших инфекций, поскольку целевые антигены, капсидные белки L1, не экспрессируются в инфицированных базальных эпителиальных клетках [22, 23]. Таким образом, большое количество людей, уже инфицированных ВПЧ, не могут воспользоваться нынешними вакцинами.

Развивающиеся страны несут наибольший урон, вызванный инфекцией ВПЧ и обусловленными ей злокачественными опухолями, что обусловлено нехваткой ресурсов для осуществления эффективных программ вакцинации и скрининга [24]. Таким образом, многие женщины обнаруживают инфекции, только когда они уже прогрессируют после CIN 1 или когда рак уже развился. Кроме того, высокая стоимость этих вакцин делает их недоступными для населения с низким доходом. Хотя программы иммунизации ВПЧ были внедрены в 76 странах и территориях по всему миру, только 1 % женщин в странах с низким и средним уровнем дохода охвачены этими программами [25]. Кроме того, было показано, что заболеваемость вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) влияет на инфицирование ВПЧ, распространенность множественных типов ВПЧ и изменяет канцерогенность типов hrHPV [26–28]. Метаанализ результатов изучения канцерогенности ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин во всем мире, показал, что HPV-16, -18 и особенно HPV-45 у африканских женщин составляли большую долю инфекции ВПЧ [29]. В связи с этим чрезвычайно актуальным является

создание терапевтических вакцин, которые широко нацелены на онкогенные типы ВПЧ и которые являются недорогими.

ЛЕЧЕБНЫЕ ВАКЦИНЫ

В борьбе с ВПЧ-инфекцией важную роль играет клеточный иммунитет. Отмечено, что спонтанный клиренс и медленное прогрессирование ВПЧ-инфекций связаны с сильным клеточно-опосредованным иммунным ответом, включающим, главным образом, Т-хелперные клетки 1-го типа и цитотоксические Т-клетки, происходящие из CD4 и CD8 Т-клеток соответственно [30]. Онкопротеины ВПЧ E6 и E7, необходимые для начала и поддержания малигнизации, могут быть мишенями для иммунокомпетентных клеток. Постоянный синтез и высокий уровень содержания в тканях делает их почти идеальными мишенями для разработки терапевтических вакцин против установленных инфекций и поражений ВПЧ [15, 31, 32]. Другими белками, полезными для нацеливания на ранние этапы вирусных инфекций, являются E1 (вирусная геликаза) и E2, которые экспрессируются на более ранних этапах, чем E6 и E7, до интеграции вирусного генома [33]. Идеальная терапевтическая вакцина будет нацелена на эти белки с целью индуцировать специфические Т-клетки типа 1 и цитотоксические лимфоциты, способные уничтожать инфицированные и злокачественные клетки [30]. Однако в настоящее время нет терапевтических вакцин против ВПЧ, одобренных для использования у людей. Тем не менее было проведено множество обширных исследований, в результате которых были получены перспективные кандидаты на вакцины, проверенные в клинических испытаниях [34–36].

ПЕПТИДНЫЕ ВАКЦИНЫ

Пептидные вакцины стабильны, безопасны и легко воспроизводятся; однако они часто специфичны для комплексов гистосовместимости и должны соответствовать типу лейкоцитарного антигена (HLA) пациента для эффективного представления. В этой связи иммуногенные эпитопы необходимо идентифицировать для каждого человека, что делает эту стратегию нецелесообразной для применения при массовых вакцинациях [37]. Кроме того, они имеют слабую иммуногенность и требуют введения с молекулами

или адъювантами [38–40]. Для преодоления этих ограничений были использованы синтетические длинные перекрывающиеся пептиды (SLP), содержащие пептиды Е6/Е7. Были получены данные, указывающие на то, что они улучшают ответы Т-клеток. В клиническом испытании фазы II вакцинация женщин, положительных на ВПЧ-16 CIN 3, смесью перекрывающихся пептидов Е6/Е7 ВПЧ-16 и адъювантом вызывала активацию CD4+ Т-клеток и ответов цитотоксических лимфоцитов. В конце исследования 79 % вакцинированных женщин показали положительные клинические реакции, а 45 % имели полную регрессию поражений через 12 месяцев после вакцинации [41]. В другом клиническом испытании II фазы пациентки, у которых был перенесенный или рецидивирующий рак шейки матки, связанный с ВПЧ-16, обрабатывали смесью из 13 перекрывающихся пептидов, охватывающих все последовательности Е6/Е7 ВПЧ-16. Из 16 пациенток, прошедших лечение, 56 % продемонстрировали индуцированную вакцинами ВПЧ-специфическую пролиферацию Т-клеток, и 85 % из 13 исследованных пациенток показали иммунные ответы, индуцированные вакцинами.

Таким образом, ВПЧ-вакцинация при рациональном использовании является не только средством профилактики этой опасной инфекции, но и может стать эффективным методом терапии, в том числе индуцированных этим вирусом опухолей.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed with no external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2:342–50.
- DiMaio D, Lai CC, Klein O. Virocrine transformation: the intersection between viral transforming proteins and cellular signal transduction pathways. *Annual Review of Microbiology*. 1998;52:397–421. Review.
- Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Bréchet C, Paterlini-Bréchet P. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut*. 2005;54(8):1162–8.
- Arias-Pulido H, Peyton CL, Joste NE, Vargas H, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 integration in cervical carcinoma in situ and in invasive cervical cancer. *Journal of Clinical Microbiol*. 2006;44(5):1755–62.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 2006;118:3030–44.
- Nasiel K, Roger V, Nasiell M. Behaviour of mild cervical dysplasia during longterm follow-up. *Obstetrics and Gynecology*. 1986;67:665–9.
- Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, et al. Immunological events in regressing genital warts. *American Journal of Clinical Path*. 1994;102:768–74.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Path*. 1999;9:12–9.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2009;348:518–27.
- Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2010. *National Vital Statistics Report*. 2012;60:1–69.
- Alberts B, Johnson A, Walter P, Lewis J, Raff M, Roberts K. Molecular biology of the cell. 5th ed., New York: Garland Science; 2008; Chapter 20; Cancer, pp. 1230–56.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 2009;384:260–5.
- Yang BH, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer*. 2004;109(3):418–24.
- Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*. 2002;89(2):213–28.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342–50.
- Goodman MT, et al. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. *Cancer Res*. 2008;68(21):8813–24.
- Rosa MI, et al. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):e1–617e7.
- Аляутдина ОС, Синицына ОВ. Оптимизация диагностики рака шейки матки. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(6):25–7. [Alyautdina OS, Sinitsina OV. The optimization of diagnostic of cervix cancer. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* = *RMJ*. 2015;21(6):25–7 (In Russ.)]
- Alyautdina OS, Sinitsina OV. The HPV cervical infection and intraepithelial colorectal le-

- sions in women. *Androl Gynecol Curr Res*. 2018. DOI: 10.4172/2327-4360-C1-009
20. Kirnbauer R, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(24):12180–4.
 21. Villa LL, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):271–8.
 22. Hildesheim A, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298(7):743–53.
 23. Hung C-F, et al. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(4):421–39.
 24. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24:S11–S25.
 25. Bruni L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(7):e453–e463.
 26. Massad LS, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(5):606.e1–606.e8.
 27. Poljak M, Šterbenc A, Lunar MM. Prevention of human papillomavirus (HPV)-related tumors in people living with human immunodeficiency virus (HIV). *Expert Rev. Anti-Infect Ther*. 2017.
 28. Rowhani-Rahbar A, et al. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis*. 2007;196(6):887–94.
 29. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of human Papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228–35.
 30. van der Burg SH, Melief CJ. Therapeutic vaccination against human papilloma virus induced malignancies. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(2):252–7.
 31. Lin K, et al. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(1):4–24.
 32. Morrow MP, Yan J, Sardesai NY. Human papillomavirus therapeutic vaccines: targeting viral antigens as immunotherapy for precancerous disease and cancer. *Expert Rev Vaccin*. 2013;12(3):271–83.
 33. M. Šmídková, et al. Plant production of vaccine against HPV: a new perspectives. In: *Human Papillomavirus and Related Diseases-From Bench to Bedside-A Clinical Perspective*, InTech, 2012.
 34. Vici P, et al. Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert Rev Vaccin*. 2016;15(10):1327–36.
 35. Yang A., et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *J Biomed Sci*. 2016;23(1):75.
 36. Kim HJ. Current status and future prospects for human papillomavirus vaccines. *Arch Pharm Res*. 2017;1–14.
 37. Su JH, et al. Immunotherapy for cervical cancer. *BioDrugs*. 2010;24(2):109–129.
 38. Khong H, Overwijk WW. Adjuvants for peptide-based cancer vaccines. *J Immunother. Cancer*. 2016;4(1):56.
 39. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Дармостукова МА и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(2):61–9. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Glagolev SV, Polivanov VA, Darmostukova MA, et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions, developed in the use of drugs during pregnancy. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017;5(2):61–9 (In Russ.)]
 40. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):3–8. [Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccines interchangeability. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):3–8 (In Russ.)]
 41. Kenter GG, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1838–47.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация.

Клиника «Медилукс», Лебяжий пер, д. 8/4, стр. 2, Москва, 119019, Российская Федерация

Аляутдина Ольга Сергеевна. Акушер-гинеколог, руководитель акушерско-гинекологической службы, д-р мед. наук, проф. Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Сеченовского университета.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Статья поступила 24.07.2018
Article was received 24 July 2018

AUTHORS

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia.

The clinic «Mediluks», Lebyazhy lane, 8/4, bld 2, Moscow, 119019, Russian Federation

Olga S. Alyautdina. Obstetrician-gynecologist, head of obstetric-gynecological service. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Sechenov University. PhD, DSc (Med).

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Maria A. Darmostukova. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018