

**ИММУНОЛОГИЯ**

УДК 618.146-006:618.15-002-078-07

*O. П. ЛОГИНОВА<sup>1</sup>, Н. И. ШЕВЧЕНКО<sup>1</sup>, Е. Л. ГАСИЧ<sup>2</sup>*

**ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ВЛАГАЛИЩА ПРИ  
ВПЧ-НЕГАТИВНОЙ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

В статье рассматривается состояние локального иммунитета влагалища у ВПЧ-негативных женщин репродуктивного возраста при дисплазии шейки матки и без патологических изменений. Показано, что при ВПЧ-негативной дисплазии шейки матки выявлены значимые изменения в состоянии локального иммунитета влагалища: повышены провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8) и регуляторный цитокин ИЛ-2, отмечено снижение содержания секреторного иммуноглобулина А в цервиковагинальном секрете, при этом уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) не был изменен. Выявленные изменения в состоянии локального иммунитета влагалища дополняют патогенетические механизмы возможной опухолевой трансформации цервикального эпителия при дисплазии шейки матки в отсутствии вируса папилломы человека.

**Ключевые слова:** женщины репродуктивного возраста, дисплазия шейки матки, лактобактерии, интерлейкины, секреторный иммуноглобулин А.

**Введение.** Рак шейки матки (РШМ) и предопухолевая патология являются ключевой проблемой современного здравоохранения, характеризующейся высоким уровнем смертности. В среднем, рак шейки матки (РШМ) приводит к десяти преждевременным смертям еженедельно среди женщин в возрасте 20–39 лет [1]. Развитие инвазивного рака – это длительный процесс, который занимает не один год и зачастую является результатом не диагностированной и/или не пролеченной вовремя цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН). В последние годы появилось ряд данных о влиянии на трансформацию эпителия шейки матки, развитию предопухолевой патологии и инвазивного РШМ не только вируса папилломы человека (ВПЧ), но и ряда внешних и внутренних факторов [2, 3].

Принято считать, что основной доказанной причиной РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР). Однако, известно, что примерно 3–8 % от всех случаев составляет ВПЧ-отрицательный РШМ [4]. В связи с чем возникает вопрос о возможном влиянии других факторов, способствующих трансформации цервикального эпителия. По нашему мнению, таким фактором является локальный иммунитет влагалища, что требует дальнейшего изучения и оценки его особенностей у женщин с ЦИН. Известно, что стабильность микробиоценоза влагалища зависит от локального гомеостаза, колонизационной резистентности репродуктивного тракта и является залогом реализации эффективного иммунного ответа на воздействие внешних факторов вирусной, бактериальной и иной природы [5, 6]. При этом иммунная система слизистой оболочки влагалища является первой линией защиты от вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных патогенов [7]. Мукозальный иммунитет влагалища представлен гуморальными и клеточными факторами системы иммунитета. Бактерицидные и бактериостатические, противовирусные и противопаразитарные факторы (лизоцим, естественные антитела, β-лизины, интерфероны, antimикробные пептиды (дефензины, кателицидины)), содержащиеся в слизи и клетках, обеспечивают местную защиту. Лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры) фагоцитируют и разрушают множество патогенных микроорганизмов и вирусов. До 70 % плазмоцитов слизистых оболочек секретируют IgA, которые

предотвращают адгезию и проникновение в ткани патогенных микроорганизмов и вирусов, а также участвуют в опсонизации. Специфичность иммунитета урогенитального тракта создается мукозо-ассоциированной лимфоидной тканью.

В последнее время внимание исследователей сосредоточено на потенциальной противоопухолевой активности *Lactobacillus* и секрецируемых ими продуктах (например, экзополисахаридах), которую связывают со способностью подавления роста раковых клеток и их гибели при различных типах рака [8, 9]. При низкой численности *Lactobacillus* повышается вероятность нарушения регуляции микробиоты влагалища, увеличивается риск развития воспаления, в частности бактериального вагинита, и, как результат, возрастает продукция ферментов, разрушающих муцины. Между тем, продукция  $H_2O_2$ , молочной кислоты и других веществ снижается, барьер слизистой оболочки эпителия шейки матки (ШМ) и влагалища становится более хрупким, что способствует проникновению ВПЧ [10].

Прежде чем перейти к описанию особенностей локального иммунитета, хотелось бы рассмотреть основные понятия. Одно из важных свойств лактобактерий – иммуномодулирующее действие, которое может проявляться как в усилении, так и в подавлении иммунного ответа. В норме лактобациллы усиливают провоспалительный иммунитет, способствуя экспрессии цитокинов Т-хелперами первого типа (Th1) и снижая экспрессию цитокинов Т-хелперами второго типа (Th2) [11]. Снижение количества лактобактерий и обилие бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, благоприятствует хронизации инфекций, увеличивая продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в цервиковагинальной среде [12].

Цитокины – это низкомолекулярные белки, которые оказывают сложное регуляторное влияние и играют ключевую роль в иммунных реакциях и воспалительном ответе [13]. Они имеют сложную классификацию и разделяются по типу клеток, которые их производят, их биологическим функциям, структуре и родству к клеточным рецепторам. Например, Th1 хелперы продуцируют интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа; Th2 – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13; Th17 – ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-21, ИЛ-25 и регуляторные Т-клетки (Treg) – ИЛ-10, ИЛ-35 [14]. По механизму действия цитокины условно подразделяются на провоспалительные (усиливают и поддерживают воспалительный процесс), противовоспалительные (отрицательно модулируют воспалительный ответ), факторы роста (способствуют выживанию клеток) и хемокины (являются хемотаксическими для воспалительных клеток) [13]. Среди цитокинов ИЛ-1 (провоспалительный цитокин) играет важную роль в воспалении и патогенезе рака двумя различными путями: внутренним путем, где генетические мутации активируют онкогены и вызывают неоплазию, и внешним путем, где воспалительная среда увеличивает восприимчивость к раку [15]. ИЛ-2 необходим для роста, пролиферации и дифференцировки наивных Т-клеток в эффекторные клетки. Низкие концентрации ИЛ-2 могут способствовать регуляции микросреды и росту опухоли. Высокие концентрации ИЛ-2 активируют клетки иммунной системы, такие как Т-клетки CD8+, CD4+, а также NK-клетки, обладающие противоопухолевым действием [16]. Провоспалительный цитокин ИЛ-6 стимулирует рост и прогрессию опухолей различной природы и локализации, подавляя при этом апоптоз и индуцируя ангиогенез, инвазивность и метастазирование [17, 18]. ИЛ-8 также выполняет двойкую роль: с одной стороны, активирует иммунные клетки, в первую очередь нейтрофилы, которые направлены на уничтожение опухоли, с другой – способствует ангиогенезу, стимулирует пролиферацию и миграцию опухолевых клеток в других тканях, что является решающим этапом метастазирования [19]. Повышенная экспрессия ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 указывает на воспалительный ответ Th2 типа, который регистрируется в ШМ при прогрессировании поражений ЦИН [20]. Противовоспалительный ИЛ-10 может оказывать не только противоопухолевое действие, но также стимулировать рост опухолевых клеток. Особая функция этого белка заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, которая имеет уже не физиологический, а патологический эффект, так как при избыточном воспалении происходит повреждение здоровых клеток и тканей. Кроме того, ИЛ-10 является

синергистом ИЛ-4 и совместно они усиливают синтез иммуноглобулинов М и А. Таким образом, ИЛ-10 служит важным регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и Th1-клеток [21]. Важным медиатором воспаления является фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), обладающий способностью взаимодействовать с другими цитокинами и стимулировать секрецию провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), интерферона  $\gamma$ , хемокинов. Он также влияет на процессы пролиферации и дифференцировки клеток, способствует росту опухолей и метастазированию. Соответственно, при наличии опухолей его количество в крови значительно увеличивается [22]. В норме цитокины находятся в балансе, участвуют в межклеточном взаимодействии и присутствуют в невысоких концентрациях. Нарушение этого равновесия наблюдается в случае развития патологического процесса, обусловленного рядом причин, включая хроническое воспаление и рак [23].

Большинство исследователей изучают взаимосвязь локального иммунитета влагалища при ВПЧ-позитивной цервикальной дисплазии [24, 25]. Несмотря на то, что ЦИН чаще связана с ВПЧ ВКР, регистрируются и случаи возникновения ВПЧ-негативной дисплазии, развитие которой может быть связано с другими причинами невирусного характера. К таким факторам, по нашему мнению, могут быть отнесены показатели локального иммунитета влагалища, особенности которых могут существенно углубить понимание причин и механизмов развития ЦИН, оценить возможные предикторы развития заболевания, способствовать разработке методов диагностики, профилактики и лечения.

Цель работы – изучить состояние и выявить особенности локального иммунитета влагалища у ВПЧ-негативных женщин при дисплазии шейки матки и женщин с нормоцитограммой.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования явились 78 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) Гомельской области. Средний возраст участниц исследования составил  $35 \pm 7$  лет. Пациентки были распределены в две группы. Первая группа (сравнения) ( $n = 39$ ) – женщины с нормоцитограммой, вторая группа ( $n = 39$ ) – женщины с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН). В группу с ЦИН включены 11 женщин с ASC-US, 26 – с LSIL и 2 женщины с HSIL. Согласно цитологической классификации Bethesda, результаты исследования клеток ШМ интерпретируются как: отсутствие интраэпителиальных поражений и злокачественных процессов (NILM), низкая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (LSIL, соответствует CIN1); высокая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (HSIL, соответствует в зависимости от степени выраженности изменений CIN2, CIN3). В исследование включены клинические образцы, в которых не выявлена ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР). Наличие ВПЧ ВКР было предварительно определено методом ПЦР с использованием набора реагентов Abbott Real Time hR HPV (США) в соскобах из цервикального канала шейки матки. Получение отрицательного результата молекулярно-генетического тестирования клинических образцов на ДНК ВПЧ ВКР являлось критерием включения в исследование. У всех женщин было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследования явились мазки из заднего свода влагалища и образцы цервиковагинального секрета. Для оценки состояния микробиоценоза влагалища выполнено микробиологическое исследование мазков заднего свода влагалища с определением качественного и количественного состава микрофлоры. Забор цервиковагинального секрета осуществляли следующим образом: орошали влагалище и шейку матки 5 мл стерильного 0,9 % физиологического раствора NaCl. После чего жидкость отбирали стерильной одноразовой пипеткой в стерильную пластиковую пробирку. Определение уровней интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа (ИФА) (Вектор-БЕСТ, РФ), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) с использованием набора реагентов для ИФА (DiaMetra, Италия). Исследования выполняли согласно инструкциям по применению производителя к наборам реагентов. При определении уровня интерлейкинов

объем исследований для каждого из интерлейкинов составил  $n = 78$ , для ИЛ-2 –  $n = 45$  (рисунок 1). Сравнивали уровни интерлейкинов, измеренные у женщин с патологическими изменениями шейки матки с уровнями, полученными в группе сравнения. Концентрацию интерлейкинов, sIgA в образцах рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в пг/мл.



**Рисунок 1.** Дизайн исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась в статистическом пакете R, версия 4.3. Применялись непараметрические методы статистики, поскольку распределение величин отличалось от нормального. Распределение количественных признаков в группах представлено в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 – нижний quartиль, Q75 – верхний quartиль. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследования выполнены в лаборатории клеточных технологий ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в рамках финансируемого проекта БРФФИ «Изучить функциональные особенности резидентной микробиоты влагалища при различной степени тяжести предопухолевых поражений шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста Гомельской области» № гос. регистрации: 20221047 от 04.07.2022.

Полученный цифровой материал обрабатывали стандартными статистическими методами с помощью пакетов программ Excel и Statistica 7. Данные представляли графически в виде средней и ее ошибки. Различия между сериями считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$  согласно критерию Манна -Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** Состояние локального иммунологического статуса слизистой оболочки влагалища играет важную роль в развитии и прогрессировании ЦИН. Оценить показатели представляется возможным посредством измерения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в данном биотопе [26].

Одним из показателей является концентрация цитокинов во влагалище. Результаты определения уровня цитокинов показали более высокие значения провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, в группе женщин с дисплазией ШМ в сравнении с группой с нормоцитограммой (таблица 1). Уровень ИЛ-6 увеличился в 1,7 раз в группе с ВПЧ-негативной дисплазией и составил 25 [12; 56] пг/мл, ИЛ-8 – в 1,6 раз и составил 107 [65; 181] пг/мл. Результатом статистического анализа было определено, что концентрация ИЛ-2 была значительно выше у женщин с дисплазией по сравнению с группой без дисплазии. Повышение концентрации ИЛ-2 было в 9,8 раз, уровень его составил 43 [26; 127] пг/мл. При этом концентрации ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  в двух группах были практически одинаковыми и значимо не различались.

**Таблица 1.** Уровень цитокинов в цервиковагинальном секрете в исследуемых группах

Цитокины	Дисплазия, пг/мл		Нормоцитограмма, пг/мл		p
	n	Мe [Q25; Q75]	n	Мe [Q25; Q75]	
ИЛ-1 $\beta$	39	37 [24; 97]	39	20 [12; 43]	0,065
ИЛ-2	20	43 [26; 127]	25	4,4 [3,2; 5,5]*	0,001
ИЛ-6	39	25 [12; 56]	39	15 [7,8; 25]*	0,004
ИЛ-8	39	107 [65; 181]	39	65 [31; 88]*	< 0,001
ИЛ-10	39	6,6 [3,7; 11]	39	6,7 [4; 12]	0,384
ФНО- $\alpha$	39	13 [10; 16]	39	16 [9; 20]	0,059

Примечание: \* – установлены значимые различия в исследуемых группах

Выработка большого количества провоспалительных цитокинов может приводить к развитию хронического воспаления, которое, в свою очередь, способствовать трансформации клеток ШМ. Биологическая функция ИЛ-6 заключена в запуске восстановительных механизмов и активации иммунных реакций. Однако, он также выполняет роль регулятора иммунитета, переводя воспаление из острой фазы в хроническую, влияя на процессы апоптоза лейкоцитов и эпителиальных клеток. R. Huang и соавт. в недавнем исследовании показали, что воспаление цервиковагинальной области, характеризующееся ростом уровня провоспалительных цитокинов, может приводить к повышению уровня протеолитических ферментов, что нарушает эпителиальный барьер в репродуктивном тракте и способствует инфильтрации и активации иммунных клеток. Это считается одним из потенциальных механизмов канцерогенеза ШМ [27]. Соответственно, более высокая концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в группе с дисплазией ШМ в сравнении с группой с нормоцитограммой указывает на наличие выраженного локального воспалительного процесса у женщин с ЦИН. Следовательно, в тканях ШМ происходят активные иммунные реакции, направленные на борьбу с инфекцией и/или могут быть связаны с атипичными изменениями клеток эпителия ШМ.

При оценке концентрации ИЛ-2 нами получены его значимо более высокие уровни ( $p = 0,001$ ) в цервиковагинальном секрете у женщин с дисплазией ШМ. В исследованиях, проведенных J. Zheng и соавт., отмечено, что у ВПЧ-отрицательных и ВПЧ-положительных пациенток концентрация иммунных факторов была выше у пациенток с поражениями ШМ низкой степени (LSIL) ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми женщинами. При увеличении степени дисплазии ИЛ-2 снижается, что указывает на подавление локального иммунного ответа при HSIL. Наиболее низкий уровень экспрессии ИЛ-2 был установлен при интраэпителиальных поражениях высокой степени (HSIL). Следовательно, при более выраженных изменениях клеток плоского эпителия наблюдается значительное нарушение

функционирования локальной иммунной системы [28]. В нашем исследовании повышение уровня ИЛ-2 при дисплазии ШМ, напротив, указывает на активацию локального иммунного ответа. Это объясняется преобладанием в группе с дисплазией пациенток с легкой степенью изменения клеток эпителия шейки матки, при которой патологические изменения затрагивают только нижнюю треть толщины эпителиального слоя (ASC-US (30 %) и LSIL (65 %)) и еще не произошло истощение иммунного ответа. Полученные нами данные в полной мере согласуются с данными В. Kwon, который оценивал уровень ИЛ-2 в зависимости от стадии опухоли. Показано, что на ранней стадии роста опухоли повышается уровень ИЛ-2, CD8 + Т-клетки (цитотоксические) активируются интерлейкином-2 аутокринным путем и подавляют рост опухоли. Однако по мере прогрессирования опухоли CD8+ Т-клетки истощаются и производят меньше ИЛ-2, что приводит к иммуносупрессии и снижению иммунного ответа, что способствует прогрессии опухоли [29].

Уровни противовоспалительного ИЛ-10 были сравнимы в двух исследуемых группах. Концентрация ИЛ-10 при дисплазии (6,6 [3,7; 11] пг/мл) значимо не различалась от концентрации его при нормоцитограмме (6,7 [4; 12] пг/мл). Можно предположить, что ИЛ-10 не реализует свои функции в группе с цервикальной дисплазией и не является ключевым фактором, определяющим различия в исследуемых группах.

Результаты измерения уровня ФНО- $\alpha$  также не демонстрировали значимых различий между исследуемыми группами. Его концентрация была незначительно снижена 13 [10; 16] пг/мл в группе с дисплазией ШМ. Учитывая, что ФНО- $\alpha$  является цитотоксическим цитокином, в том числе и по отношению к опухолевым клеткам, вероятно в группе женщин с дисплазией ШМ эта активность также не реализовывалась, а ФНО- $\alpha$  лишь выполнял роль провоспалительного цитокина и способствовал длительному поддержанию воспаления. Известно, что чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов приводит к повреждению тканей и хроническому воспалению, которое усугубляет цервиковагинальный дисбиоз и сопровождается повышенной восприимчивостью слизистых оболочек репродуктивных органов к ВПЧ [27].

В нашем исследовании дисбиоз (снижение или отсутствие лактобактерий) был отмечен в 26 (66,7 %) случаях только в группе женщин с дисплазией ШМ. Интересно оценить цитокиновый профиль влагалища и посмотреть меняется ли уровень цитокинов в группе с дисплазией ШМ при наличии дисбиоза и при нормоценозе. По итогу исследования у женщин при дисплазии с дисбиозом влагалища наблюдалось значимое повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 (62 [30; 117],  $p = 0,043$  и 104 [58; 175],  $p = 0,002$ , соответственно). У женщин с дисбиозом влагалища выявлено повышенное количество ИЛ-6 и ИЛ-8, но эти различия не были статистически значимыми. При этом не было отмечено и значимых различий в содержании ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  по сравнению с группой с нормоценозом (таблица 2).

**Таблица 2.** Содержание цитокинов в цервиковагинальном секрете в зависимости от наличия дисбиоза в группе с цервикальной дисплазией

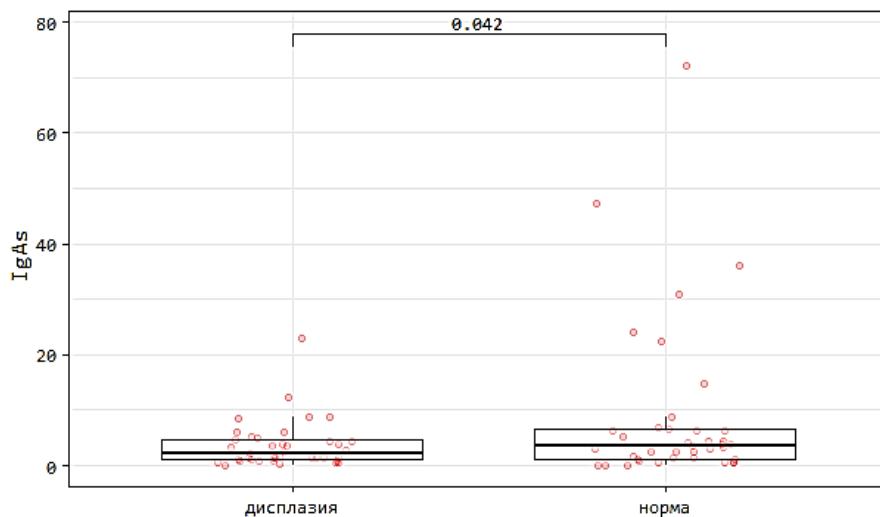
Цитокины	Дисплазия/ лакто «+»		Дисплазия/ лакто «-»		$p$
	n	Мe [Q25; Q75], пг/мл	n	Мe [Q25; Q75], пг/мл	
ИЛ-1 $\beta$	13	27 [18; 44]	26	62 [30; 117]*	0,043
ИЛ-2	8	19 [3,5; 30]	12	104 [58; 175]*	0,002
ИЛ-6	13	20 [12; 57]	26	25 [14; 53]	0,858
ИЛ-8	13	85 [62; 148]	26	131 [86; 185]	0,153
ИЛ-10	13	5,8 [2,9; 8,8]	26	7 [4,2; 11]	0,507
ФНО- $\alpha$	13	14 [12; 17]	26	13 [9; 16]	0,201

Примечание: \* – установлены значимые различия в исследуемых группах; лакто «-» – дисбиоз, лакто «+» – нормоценоз

Следовательно, снижение количества лактобактерий, являющихся частью нормальной микрофлоры, приводит к нарушению колонизационной резистентности слизистой влагалища и росту условно-патогенных анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов. Активное размножение микроорганизмов способствует развитию воспалительного процесса, который зачастую переходит в хроническую форму. В нашем исследовании концентрация провоспалительных цитокинов в группе женщин с дисплазией на фоне дисбиоза (отсутствие или сниженное количество лактобактерий  $< 10^5$  КОЕ/мл) была в 2 раза выше в сравнении с группой женщин с дисплазией, но имеющих нормальное количество лактобактерий. Отсутствие лактобактерий при дисплазии ШМ усугубляет воспаление и может способствовать прогрессии дисплазии в более тяжелую форму. Бактерии, ассоциированные с дисбиозом влагалища, часто продуцируют ферменты, разрушающие муцин [30, 31], и вызывают провоспалительную реакцию [31], нарушая слизистый барьер, что облегчает проникновение патогенов, передающихся половым путем, включая ВПЧ ВКР. Патогенные бактерии способствуют разрушению эпителиального барьера посредством гидролитических ферментов (например, сиалидазы и пролидазы) и высвобождению воспалительных хемокинов и цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ-6, ИЛ-8 или ФНО- $\alpha$ ), активных форм кислорода и других канцерогенных метаболитов, что приводит к хроническому воспалению и потенцирует развитие ЦИН [32].

Как известно, хроническое воспаление, вызванное как факторами окружающей среды, так и внутренними факторами, часто приводит к злокачественной трансформации. При этом важную роль играют и эпигенетические изменения, к которым относят aberrантное метилирование ДНК и модификации гистонов, некоторые из которых могут необратимо изменять клеточные характеристики и предрасполагать клетки к злокачественной трансформации. Однако, решающую роль в формировании эпигенома играет микробиом, влияющий на клетки хозяина [33]. Следовательно, снижение числа лактобактерий, хроническое воспаление и эпигенетические изменения тесно взаимосвязаны и в совокупности могут потенцировать развитие цервикальной дисплазии, не связанной с ВПЧ ВКР.

При оценке гуморального иммунитета также выявлены изменения в концентрации секреторных IgA в исследуемой группе. Женщины с цервикальной дисплазией характеризовались значимым снижением уровня sIgA в сравнении с женщинами без патологии ШМ ( $p = 0,042$ ) (рисунок 2). В цервикальном секрете содержание sIgA при дисплазии ШМ было в 1,5 раза ниже и составило 2,3 [1,1; 4,6] пг/мл, при нормоцитограмме 3,6 [1,2; 6,5] пг/мл соответственно.



**Рисунок 2.** Уровень секреторного иммуноглобулина А в исследуемых группах (дисплазия, нормоцитограмма)

Л. Трубниковой и соавт. ранее показано, что уровень sIgA повышается при воспалении и чем более выражен воспалительный процесс, тем больше вырабатывается секреторного

иммуноглобулина А. При хроническом же воспалении, наоборот, уровень sIgA снижен, что указывает на резкое угнетение местного иммунитета в хронической стадии воспаления влагалища [34]. Хроническое воспаление может нарушить процессы reparативной регенерации и затем повлечь за собой процесс малигнизации. В связи с этим sIgA может быть использован в качестве индикатора состояния локального иммунитета влагалища и подтверждает в проведенном нами исследовании наличие хронического воспаления у женщин с цервикальной дисплазией. Секреторный иммуноглобулин А является первой линией защиты слизистых от различных патогенов бактериальной и вирусной природы [35]. На слизистых влагалища снижение sIgA приводит к нарушению клиренса различных макромолекул и создаются благоприятные условия для проникновения различных патогенов, в том числе и ВПЧ ВКР. Таким образом, уменьшение количества sIgA на слизистых влагалища является дополнительным фактором риска инфицирования ВПЧ в дальнейшем.

Полученные данные демонстрируют значимые отличия в состоянии локального иммунитета влагалища у ВПЧ-негативных женщин при дисплазии ШМ по сравнению с группой без дисплазии. У женщин с цервикальной дисплазией наблюдались нарушения иммунного ответа, которые характеризовались повышением уровня провоспалительных цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, уровень противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 не был изменен. В этой же группе отмечалось значимое снижение секреторного иммуноглобулина А. Выявленные изменения могут привести к дисрегуляции иммунного ответа, способствовать возникновению хронического воспаления и стать причиной опухолевой трансформации цервикального эпителия.

**Заключение.** 1. При дисплазии ШМ у ВПЧ-негативных женщин установлено значимое повышение провоспалительных цитокинов в сравнении с группой женщин с нормоцитограммой. Уровень ИЛ-6 увеличился в 1,7 раз в группе с ВПЧ-негативной дисплазией и составил 25 [12; 56] пг/мл, ИЛ-8 – в 1,6 раз и составил 107 [65; 181] пг/мл. Установлено повышение концентрации ИЛ-2 в 9,8 раз, уровень его составил 43 [26; 127] пг/мл. Уровень противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 не отличался в исследуемых группах.

2. Показано, что содержание секреторного иммуноглобулина А в цервиковагинальном секрете у женщин с дисплазией шейки матки было в 1,5 раза ниже, чем у женщин с нормоцитограммой ( $Me [Q25; Q75] = 2,3 [1,1; 4,6]$  и  $3,6 [1,2; 6,5]$  пг/мл, соответственно), что свидетельствует о снижении барьерных свойств слизистых оболочек влагалища и цервикального канала ШМ.

3. Установлено, что у женщин с ВПЧ-негативной дисплазией при наличии дисбиоза влагалища значимо повышенены уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 (62 [30; 117],  $p = 0,043$  и 104 [58; 175],  $p = 0,002$ , соответственно), что характеризует снижение колонизационной резистентности слизистой влагалища и развитие хронического воспаления.

4. Выявлены факторы, ассоциированные с ВПЧ-негативной цервикальной дисплазией. К ним относятся: снижение уровня секреторного иммуноглобулина А, повышение уровня провоспалительных цитокинов, низкий уровень противовоспалительных цитокинов, повышение уровня ИЛ-2, что указывает на активацию провоспалительного (Th1/Th17) ответа, на хроническое воспаление, которое приводит к обширному повреждению тканей и повышению риска озлокачествления поврежденных клеток.

5. Обнаруженные изменения в состоянии локального иммунитета влагалища способствуют объяснению механизма возможной опухолевой трансформации цервикального эпителия при ВПЧ-негативной дисплазии ШМ и могут служить предиктором прогрессирования атипичных изменений клеток эпителия шейки матки. Уменьшение количества секреторного иммуноглобулина А и лактобактерий приводит к нарушению колонизационной резистентности слизистой влагалища, способствуя развитию воспаления, повышенной выработке провоспалительных цитокинов при низком уровне противовоспалительных цитокинов, переходу воспаления в хроническую форму, повреждению клеток и запуску процессов канцерогенеза в шейке матки.

**Литература:**

- [1]. *Kabir I., Ribeiro R.M.* HPV and cervical cancer: From molecular diagnostics to emerging treatment approaches (Review) // World Academy of Sciences Journal. 2025. Vol. 58. № 7. P. 1–12.
- [2]. *Zhou Z.W., Long H.Z., Cheng Y. et al.* From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer // Front Microbiol. 2021. Vol.12. № 767931. P. 1–15.
- [3]. *Ray A.* Human Papillomavirus and Other Relevant Issues in Cervical Cancer Pathogenesis // Int J Mol Sci. 2025. Vol. 26. № 12. P. 1–46.
- [4]. *Lee J.E., Chung Y., Rhee S. et al.* Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer // BMB Rep. 2022. Vol. 55. № 9. P. 429–438.
- [5]. *Молчанов О.Л., Кира Е.Ф.* Микроэкосистема влагалища. Особенности функционирования в норме // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 1. С. 65–68.
- [6]. *Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В.* Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища // Акушерство и гинекология. 2021. № 8. С. 26–31.
- [7]. *Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V.* The Role of Sex Hormones in Immune Protection of the Female Reproductive Tract // Nat Rev Immunol. 2015. Vol. 15. № 4. P. 217–230.
- [8]. *Глушанова Н.А.* Биологические свойства лактобацилл // Бюллетень сибирской медицины. 2003. Т. 2. № 4. С. 50–58.
- [9]. *Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.B.* Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? // Transl Res. 2017. № 179. P. 168–182.
- [10]. *So K.A., Yang E.J., Kim N.R. et al.* Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection // PLoS One. 2020. Vol. 15. № 9. P. 1–10.
- [11]. *Yang Y., Zhu J., Feng R. et al.* Altered vaginal cervical microbiota diversity contributes to HPV-induced cervical cancer via inflammation regulation // PeerJ. 2024. № 12. P. 17415.
- [12]. *Schellekens H., Schmidt L., Morré S. et al.* Vaginal Microbiota and Local Immunity in HPV-Induced High-Grade Cervical Dysplasia: A Narrative Review // Int J Mol Sci. 2025. Vol. 26. № 9. P. 3954.
- [13]. *Carrero Y.N., Callejas D.E., Mosquera J.A.* In situ immunopathological events in human cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: Review // Transl Oncol. 2021. Vol. 14. № 5. P. 101058.
- [14]. *Zidek Z., Anzenbacher P., Kmonícková E.* Current status and challenges of cytokine pharmacology // Br J Pharmacol. 2009. Vol. 157. № 3. P. 342–361.
- [15]. *Mantovani A, Allavena P, Sica A. et al.* Cancer-related inflammation // Nature. 2008. Vol. 454. № 7203 P. 436–444.
- [16]. *Valle-Mendiola A., Gutiérrez-Hoya A., Lagunas-Cruz Mdel C. et al.* Pleiotropic Effects of IL-2 on Cancer: Its Role in Cervical Cancer // Mediators Inflamm. 2016. Vol.2016. Art. 2849523. P. 1–11.
- [17]. *Тийс Р.П., Осипова Л.П.* Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) // Медицинская генетика. 2022. Т. 21. № 1. С. 14–27.
- [18]. *Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A. et al.* Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance // Tumour Biol. 2016. Vol. 37. № 9. P. 11553–11572.
- [19]. *Alfaro C., Sanmamed M.F., Rodríguez-Ruiz M.E. et al.* Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up // Cancer Treat Rev. 2017. Vol. 60. P. 24–31.
- [20]. *Iwata T., Fujii T., Morii K. et al.* Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia // Int J Clin Oncol. 2015. Vol. 20. № 1. P. 126–133.
- [21]. *Скidanенко-Левина, О.В.* Цитокиновый профиль цервикальной слизи при различных формах папилломавирусной инфекции // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95. №5. С. 642–645.
- [22]. *Терещенко И.В., Каюшев П.Е.* Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6. № 9. С. 523–527.
- [23]. *Al-Qahtani A.A., Alhamlan F.S., Al-Qahtani A.A.* Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review // Trop Med Infect Dis. 2024. Vol. 9. № 1. P. 13.
- [24]. *Zang L., Feng R., Huang Y. et al.* Relationship between vaginal microecology and human papillomavirus infection as well as cervical intraepithelial neoplasia in 2,147 women from Wenzhou, the southeast of China // Front Oncol. 2024. Vol. 13. №1306376. P. 1–8.
- [25]. *Schellekens H.C.J., Schmidt L.M.S., Morré S.A. et al.* Vaginal Microbiota and Local Immunity in HPV-Induced High-Grade Cervical Dysplasia: A Narrative Review // Int J Mol Sci. 2025. Vol. 26. № 9. P. 3954.
- [26]. *Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В.* Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища // Акушерство и гинекология. 2021. №8. С. 26–31.

- [27]. Huang R., Liu Z., Sun T. et al. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: Mechanisms and therapeutic potential // Microbiol Res. 2024. Vol. 287. № 127857. P. 1–20.
- [28]. Zheng J.J., Miao J.R., Wu Q. et al. Correlation between HPV-negative cervical lesions and cervical microenvironment // Taiwan J Obstet Gynecol. 2020. Vol. 59. № 6. P. 855–861.
- [29]. Kwon B. The two faces of IL-2: a key driver of CD8+ T-cell exhaustion // Cell Mol Immunol. 2021. Vol. 18 № 7. P. 1641–1643.
- [30]. Torcia M.G. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. № 266. P. 1–13.
- [31]. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli // Front Med (Lausanne). 2018. Vol. 5. № 181. P. 1–11.
- [32]. Francescone R., Hou V., Grivennikov S.I. Microbiome, inflammation, and cancer // Cancer J. 2014. Vol. 20. № 3. P. 181–189.
- [33]. Liu Y.Y., Ohashi Y., Ushijima T. How chronic inflammation fuels carcinogenesis as an environmental epimutagen // Discov Oncol. 2025. Vol. 16. № 1 P. 1150.
- [34]. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Кожемярова И.В. Секреция sIgA в цервикальной слизи у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки // Медицинский альманах. 2009. № 4. С. 134–136.
- [35]. Li Y., Jin L., Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System // Biomed Res Int. 2020. Vol. 2020. № 2032057. P. 1–6.

V. P. LOHINAVA<sup>1</sup>, N. I. SHEVCHENKO<sup>1</sup>, E. L. GASICH<sup>2</sup>

## FEATURES OF LOCAL IMMUNITY OF THE VAGINA IN HPV-NEGATIVE CERVICAL DYSPLASIA

<sup>1</sup> State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup> State Institution Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health", Minsk, Republic of Belarus

### Summary

The article considers the state of local immunity of the vagina in HPV-negative dysplasia of the cervix. The study was conducted for groups of women of reproductive age with HPV-negative dysplasia of the cervix and without pathological changes in the cervix. The results showed that significant changes in the state of local immunity of the vagina were revealed in HPV-negative dysplasia of the cervix. Thus, proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8), and the regulatory cytokine IL-2, were significantly increased, the level of anti-inflammatory cytokines (IL-10) was not changed, and a decrease in the content of secretory immunoglobulin A in cervicovaginal secretions was noted. The revealed changes in the state of local immunity of the vagina explain the mechanism of possible tumor transformation of the cervical epithelium in HPV-negative dysplasia of the cervix.

**Keywords:** women of reproductive age, cervical dysplasia, lactobacilli, interleukins, secretory immunoglobulin A.