

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РАКА

О. В. ШАМШЕВА

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА, МОСКВА

Статья посвящена новейшим достижениям в области профилактики рака, индуцированного микроорганизмами. Представлены история изучения вирусной теории рака, классификация онкогенных микроорганизмов, патогенез микро-индуцированных опухолей, а также этапы создания первых противораковых вакцин — против первичного рака печени, рака шейки матки и рака желудка.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, рак

УДК 615.37:616-006

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д. м. н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей Московского ф-та РГМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1; т. 236-01-55

VACCINAL PREVENTION OF CANCER

O. V. SHAMSHEVA

STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF THE HIGHEST PROFESSIONAL EDUCATION RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY OF THE FEDERAL SERVICE FOR SURVEILLANCE IN HEALTHCARE AND SOCIAL DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION, MOSCOW

The article is devoted to the newest achievements in the area of prevention of cancer, induced by microorganisms. History of virus cancer theory study, classification of oncogenic microorganisms, pathogenesis of micro-induced tumors, and also stages of creation of the first anticancer vaccines – against primary liver cancer, uterine cervix cancer and stomach cancer are represented.

Key words: vaccinal prevention, cancer

Вирусная теория рака была впервые предложена в начале XX века французским вирусологом А. Боррелем (1903 г.), высказавшем гипотезу о фильтрующихся вирусах как причине злокачественных опухолей. Вскоре В. Эллерман и О. Банг (1908—1911 гг.) сообщают и готовы экспериментально подтвердить, что лейкозы у кур действительно могут иметь вирусное происхождение. В России И. И. Мечников в 1910 году печатает в газете «Русское слово» статью, в которой пишет: «Одна причина рака, безусловно, находится в самом организме, но другая попадает в него в виде экзогенного начала, скорее всего — вируса». Через год ветеринарный врач П. Раус представляет доказательства вирусной природы плотной (солидной) опухоли кур, названной впоследствии саркомой Рауса, за что ему была присуждена Нобелевская премия. Дополнительный интерес к вирусной теории рака возник после открытия вирусов, вызывающих корь, грипп, свинку, желтую лихорадку и много других и был связан с трудами выдающегося отечественного вирусолога Л. А. Зильбера. В 1935 году на Всесоюзном совещании по изучению ультрамикробов и фильтрующихся вирусов Л. А. Зильбер выступает с речью об успехах в области изучения этиологии некоторых злокачественных опухолей. «Позволительно думать, — говорит Зильбер, — что фактор, вызывающий некоторые опухоли млекопитающих, является не самой клеткой этой опухоли, а экзогенным, автономным от нее агентом, который в иных случаях, однако, так тесно связан с ней, что не может быть отделен от нее фильтрованием...». В докладе, сделанном в ноябре 1944 года на конференции Центрального онкологического института, Зильбер уверенно заявляет: «Фильтраты молодых, только что возникших опухолей... оказывались способными вызвать злокачественный рост. Гипотетический экстрацеллюлярный, внесенный в клетку извне возбудитель злокачественного роста стал реальным агентом, доступным для изучения». Свои мысли Л. А. Зильбер излагает в монографии «Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей», итогом же многолетней экспериментальной работы становится последняя, одиннадцатая по счету монография «Вирусогенетическая теория возникновения опухолей», увидевшая свет в 1966 году [1].

Таким образом история становления вирусной теории рака прошла как бы три периода:

1. В первом периоде (до 1910 года) преобладали теоретические, точнее умозрительные, предположения, поскольку вирусный онкогенез как таковой был неизвестен (А. Боррель, И. И. Мечников).

2. Во втором периоде (1910—1944 годы) были открыты специфические опухолеродные вирусы кур, мышей, кроликов и ряда других животных (Раус, Шоп, Ульман, Грин и др.).

3. Третий период был связан с развитием и утверждением вирусогенетической концепции Л. А. Зильбера о происхождении злокачественных новообразований.

Краеугольным камнем учения Зильбера явилось положение о том, что опухолеродные вирусы представляют собой не инфекционные, а интеграционные агенты. Эти агенты вызывают образование комплекса вирус-клетка, в котором происходит объединение, интеграция геномов микроорганизма и клетки-хозяина. Оказалось, что для возникновения заболевания может быть достаточно одной лишь нуклеиновой кислоты и в одних случаях она действительно индуцирует острый процесс и разрушение клеток (инфекционные вирусы), а в других — интегрируется с геномом. По мнению А. А. Смородинцева, «роль вирусных нуклеиновых кислот может быть учтена как существенный или даже главный фактор развития вирусных опухолей...». В своем докладе «Неинфекционные вирусы» в 1964 году Л. А. Зильбер говорит о ДНК-содержащих онкогенных вирусах, механизм действия которых заключается в «...интеграции их нуклеиновой кислоты с геномом клетки, благодаря чему в клетке возникают наследственные изменения, выводящие клетку из соподчинения системам, регулирующим клеточный рост». В дальнейшем правомерность вирусогенетической концепции происхождения злокачественных опухолей была доказана сначала для ДНК-содержащих онкогенных вирусов (Л. А. Зильбер, Р. Далбекко, 1966 г.), а затем и для РНК-содержащих онкогенных вирусов (Г. Темин, 1970 г.). В эксперименте вирусы полиомы и SV40 («Обезьяний вирус 40»), из группы паповавирусов*, состоящие из двухцепочечных молекул ДНК, размножаясь в клетках тканевой культуры, вызывают их лизис и гибель. В то

же время, в других клетках размножение вируса подавляется, и вирусная ДНК интегрируется в клеточную ДНК, что может приводить к опухолевой трансформации. В трансформированной клетке образуется белок (Т-антиген), который запускает репликацию уже клеточной ДНК, и в результате начинается размножение клеток. Инъекция такого рода трансформированных клеток животным приводит к быстрому образованию опухолей.

К возникновению опухолей у людей и животных могут быть причастны и ретровирусы, получившие свое название в связи с участием в их размножении фермента — обратной транскриптазы. Среди них известны возбудители лейкозов и некоторых плотных опухолей млекопитающих, птиц и рептилий (саркома Рауса у кур и лейкемия у мышей), возбудитель опухолевого процесса у человека (вирус Т-клеточного лейкоза людей) и ВИЧ, не являющийся опухолеродным. РНК этих вирусов не может воспроизводиться путем простой репликации, необходима ее предварительная транскрипция в ДНК (провирус) с последующей интеграцией в клеточную хромосомную ДНК.

Интегрированная ДНК ретровируса реплицируется вместе с геномом клетки-хозяина и поэтому содержится в каждой клетке опухоли (саркомы). Оказалось, что за весь процесс злокачественной трансформации отвечает один единственный ген, который был назван онкогеном *src*.

Представление об опухолях как интеграционных заболеваниях создало новые аспекты изучения их патогенеза, профилактики и лечения. Так, стало известно, что в геном клетки-хозяина могут интегрировать ранние белки Е6 и Е7 папилломавируса и вызывать «озлокачествление». С другой стороны, именно эти белки считаются перспективными для создания терапевтической противораковой вакцины. В другом исследовании полная регрессия генитальных бородавок и сильный антителный ответ были достигнуты у 22 из 33 больных после применения препарата из вирусоподобных частиц, несущих L1 антиген папилломавируса штаммов 6 и 11 [2].

Уже сейчас известно много микроорганизмов, включая вирусы, бактерии и гельминты, способные индуцировать рак и, по-видимому, еще многие будут открыты. Принято считать, что в общей сложности до 20% всех раков у человека индуцированы микробами [3]. Предпринимаются попытки классифицировать онкогенные микробы с целью создания некоей концепции для лучшего понимания механизмов микроб-индуцированного рака. Так, например, по классификации М. J. Blazer (2008), различают три класса микробов, индуцирующих рак у человека [3].

Класс А. Клеткой-мишенью для микробов данного класса являются иммунциты, а результатом их воздействия — лимфомы и/или состояние иммуносупрессии, вследствие которого уже другие микробы индуцируют опухоль. Примером в данном случае может служить Т-клеточный лимфотропный вирус 1 типа, вызывающий Т-клеточный лейкоз/лимфому у человека и ВИЧ, инфицирование которым приводит к развитию иммунодепрессии, при которой герпес-вирус 8 типа индуцирует саркому Капоши, а папилломавирус — аногенитальные раки.

* «папова» образовано из первых слогов названий ДНК-содержащих онкогенных вирусов папилломы, полиомы, вакуиолизирующего вируса (ПАПОВА)

Таблица 1. Злокачественные заболевания, ассоциированные с микроорганизмами

Микро- организмы	Классы микроорганизмов, индуцирующие рак у человека		
	А	В	С
EBV	Лимфома		
HTLV-1	Т-клеточная лейкемия/ лимфома		
HHV-8		Саркома Капоши	
HIV	Лимфома	Саркома Капоши	
Гепатит В		Гепатоцеллюлярная карцинома	
Гепатит С		Гепатоцеллюлярная карцинома	
<i>H. pylori</i>	Мукозо-ассоциированная лимфома желудка	Аденокарцинома желудка	Эзофагиальная аденокарцинома
HPV		Аногенитальные карциномы, оро- фарингеальная карцинома	

Класс В. Включаются инфекционные агенты, прямое воздействие которых на паренхиму (клетки эпителия, эндотелия или мезенхимы) вызывает малигнизацию тканей или органа. Результатом взаимодействия клетки-хозяина и микроба является развитие метаплазии и дисплазии, которые могут привести, в конечном итоге, к малигнизации. В качестве примера можно привести гепатокарциному и вирусы гепатита, а также *H. pylori* и рак желудка, шистосомы и рак мочевого пузыря. При инфицировании *H. pylori* ответом организма хозяина может быть также формирование злокачественных лимфоидных клонов с образованием лимфомы.

Класс С. Инфицирование микробами этого класса вызывает локальные изменения в эпителии тканей, влекущие за собой системные нарушения организма (напр., гормональный сдвиг), в отдаленном будущем приводящие к развитию рака. Так, *H. pylori*-индуцированный гастрит может привести к нарушениям в микробиоте в сторону появления токсигенных для ткани желудка, а впоследствии и онкогенных штаммов. Известно, что изменение уровня эстрогенов в организме может вызвать риск развития рака в гормонально зависимых органах и тканях (молочные железы, яичники и эндометрий).

Злокачественные заболевания, ассоциированные с микроорганизмами, в соответствии с классами представлены в таблице 1.

Кроме того, оказалось, что микробы, обитающие на поверхности тканей (напр., слизистая желудочно-кишечного тракта, кожа и др.) и составляющие так называемую «микробиоту» человека, являясь частью единого метаболизма, способны увеличивать риск развития рака кожи, легких, кишечника и др.. Блестящим подтверждением вирусной теории рака считают недавнее открытие полиомавируса, который, как оказалось, является причиной одной из наиболее агрессивных форм рака кожи — рака из клеток Мерке-

Таблица 2. Соматические заболевания, ассоциированные с микроорганизмами

Микробы	Заболевания
Корь	Подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Крона, кардиомиопатии, энцефаломиелиты, хронические отиты, рассеянный склероз
Краснуха	Ювенильный ревматоидный артрит, артралгии, диабет I типа, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Меньера, хронический панкреатит, нефрит, глаукома, поражение зрительного нерва, полирадикулоневриты, рассеянный склероз
Паротит	Эндокардиальный фиброэластоз, хронические артриты, нефриты, миозиты, ювенильный диабет, миокардиты, хронический панкреатит, полирадикулоневриты, энцефаломиелиты, болезнь Крона
Аденовирусы	Миокардиты, кардиомиопатии, артриты, фиброэластоз, хронический панкреатит
Энтеровирусы	Миокардиты, кардиомиопатии, фиброэластоз, диабет, поражение зрительного нерва, полирадикулоневриты, артриты
Парвовирус В19	Артриты
Гепатит С	Артриты, миокардиты
Ретровирусы	Артриты
Альфовирусы	Артриты
Цитомегаловирус	Диабет I типа, миокардиты, болезнь Меньера
Вирус простого герпеса I типа	Болезнь Меньера, миокардиты, поражение зрительного нерва
Вирус герпеса 6 типа	Энцефалит, менингоэнцефалит, церебеллит, острые гепатиты, рассеянный склероз, аутоиммунный тиреоидит
Ветряная оспа	Болезнь Меньера, полирадикулоневриты, энцефаломиелиты, рассеянный склероз
Грипп	Инфаркт, инсульт
<i>Helicobacter pylori</i>	Язва желудка и 12-перстной кишки, гастриты

ля. Новый вирус (Markel cell polyomavirus, MCV) присутствует в 80% опухолей этого типа и в 8% контрольных образцов, взятых из различных участков тела здоровых людей. При исследовании образцов тканей опухоли из клеток Меркеля была обнаружена чужеродная ДНК, интегрированная в собственный геном опухоли. По мнению исследователей, вирус может являться одним из основных факторов, провоцирующих рост опухоли. Предполагается, что вирус может синтезировать белок, способствующий росту опухоли, либо воздействовать на ген, сдерживающий рост опухоли. Полученные данные могут стать основой для создания диагностического теста или вакцины, профилактирующей заболевание [4].

Очевидно, что круг интеграционных заболеваний более широк, чем представлялось ранее, и в него входят не только опухоли, но и другие соматические заболевания. Широко обсуждается воздействие на генный аппарат клетки таких вирусов как вирус кори (подострый склерозирующий панэнцефалит, (ПСПЭ)), краснухи (ювенильный ревматоидный артрит, диабет, нейропатии), паротита (эндокардиальный фиброэластоз, артриты, нефриты) и др. (табл. 2).

Считается, например, что вирус кори способен инфицировать головной мозг путем интеграции вирусного генома в нервную клетку, с дальнейшей его внутриклеточной репликацией и продуцированием вирусных частиц [5]. Неспособность вируса завершить свой репликативный цикл объясняется различными отклонениями в продуктивной функции вирусного генома, а именно экспрессии, устойчивости функции матричного белка или гемагглютиниона. Данные отклонения, вероятно, связаны с мутацией вируса кори, а мутировавший вирус получил название вирус ПСПЭ. Макроорганизм играет важную роль в эволюции этого возбудителя, при этом формирование иммунного ответа может

происходить избирательно на вирусные мутанты, реплицирующиеся внутриклеточно. Интерферон также участвует в формировании персистенции коревой инфекции. От пациентов с ПСПЭ выделены интерферон-резистентные варианты вируса кори.

Другим примером может служить *Helicobacter pylori*, чистые культуры которого изолировали в 50% случаев при обследовании пациентов с гастритом, у 70–90% больных с язвой желудка и у 95% лиц, страдающих язвой двенадцатиперстной кишки [6].

Несмотря на то, что микробные агенты и заболевания (опухоли), которые они индуцируют, крайне вариabельны, имеются несколько общих черт, их объединяющих. Во-первых, микробы, как правило, циркулируют в организме длительное время (годы или дольше), когда клетки хозяина не в состоянии их элиминировать. Например, развитие клеточной аденокарциномы является следствием длительного воспаления слизистой носоглотки, вызванного персистенцией в организме вируса Эпштейна-Барр.

Во-вторых, появление микробов, ассоциированных с соматическим или злокачественным заболеванием, имеет место внутри одного вида, как, например, при папилломавирусной инфекции, некоторые штаммы которой индуцируют раки или геликобактерной инфекции, отдельные генотипы которой особенно вирулентны. Изучение роли вируса Коксаки В показало, что лишь немногие штаммы этого возбудителя обладают диабетогенной активностью [7]. В-третьих, имеет значение микробная нагрузка, что иллюстрируется при инфицировании вирусами гепатита или при шистосомозе. И последнее, что характеризует микробы — это их способность передаваться в поколении.

Патогенез соматических или онкологических заболеваний, ассоциированных с микроорганизмами, изучен недо-

статочно. М. J. Blazer (2008) выделяет 4 основных процесса: трансдукция (перенос генетического материала) в клетку хозяина, хроническое воспаление, изменения, имеющие место в организме самого хозяина, и влияние на другие микроорганизмы [3]. Высказывается мнение о действии микроорганизма как кофактора, усиливающего эффекты субпороговых доз других факторов. В качестве примера рассматривают развитие злокачественного процесса при взаимодействии вируса папилломы человека, никотина, оральных противозачаточных препаратов при дефиците витаминов А и С у людей с определенным генетическим статусом [7]. Возможно, что при развитии соматического или злокачественного процесса, ассоциированного с микроорганизмом, действует несколько повреждающих механизмов, которые обусловлены этим патогеном. При этом большую роль играет генетическая предрасположенность организма, что хорошо продемонстрировано на примере диабета I типа и папилломатоза наружных половых органов [7]. Не исключено также, что после запуска патологического процесса инфекционный патоген может исчезнуть из организма и в этом случае процесс в дальнейшем развивается самостоятельно. Выявление у пациентов с инсулинзависимым диабетом, ассоциированным с вирусами, аутоантител и аутореактивных Т-лимфоцитов, направленных против β-клеток поджелудочной железы, говорит в пользу развития аутоиммунного процесса, направленного против клеток органа-мишени.

Установление роли инфекционных патогенов в этиологии рака открывает перспективу не только разработки эффективной этиотропной терапии, но и наиболее действенной профилактики с помощью вакцин. Механизм действия противоопухолевых вакцин, в общем, сходен с таковым у вакцин, применяемых для профилактики инфекций, так как в основе его лежит формирование специфического иммунного ответа на антиген. Однако в отличие от большинства вакцин против инфекционных агентов, раковая вакцина является терапевтической, то есть специфический иммунный ответ формируется против антигенов опухоли, действию которых иммунная система уже подверглась. С другой стороны возможна иммунопрофилактика некоторых форм рака, связанных с вирусной инфекцией, т.е. на основе противовирусной вакцинации. Прежде всего, это касается первичного рака печени, рака шейки матки и рака желудка, а в перспективе — лимфомы Беркита, рака носоглотки и лимфогранулематоза и многих других.

Вакцинопрофилактика первичного рака печени. Гипотеза о роли «сывороточного» (вирусного) гепатита в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы была выдвинута Е. М. Тареевым в 1960 году, то есть еще задолго до того, как был открыт вирус гепатита В (HBV). В соответствии с теорией острый гепатит, цирроз и первичный рак печени рассматривались как последовательные стадии единого патологического процесса. Эта теория была подтверждена только через 10 лет, после появления возможности определения специфических антигенов HBV, и, прежде всего, HBsAg [8].

Первичный рак печени — злокачественное новообразование, имеющее эпителиальное происхождение. Различают первичную гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) — из гепатоцитов и холангиому — из эпителиоцитов желчных протоков. Наибольшее распространение имеет ГЦК. Среди опухолей, поражающих человека, она стоит на 7-м месте. Ежегодно в мире от ГЦК погибают 1 250 000 человек [9].

Распространенность опухоли зависит от географической зоны. Наиболее часто ГЦК встречается у жителей стран Африки и Азии, у которых она почти всегда развивается на фоне цирроза печени. В странах Юго-Восточной Азии ГЦК — 2-я по распространенности злокачественная опухоль [10].

В настоящее время точно установлено, что HBV и HCV при участии ряда кофакторов играют решающую роль в развитии ГЦК. Существует четкая зависимость между частотой инфицирования HBV и HCV и распространенностью ГЦК [11]. Наибольшее значение в качестве предракового состояния имеет хронический гепатит В с исходом в цирроз. HBV приводит к развитию рака посредством интеграции, трансактивации, мутации генов, супрессии опухолей и повышения уровня трансформирующего фактора роста опухоли α. Среди больных с анти-HCV частота ГЦК в 4 раза выше, чем у носителей HBsAg [12]. При этом развитие ГЦК при HCV-инфекции не зависит от генотипа вируса. Поскольку HCV в отличие от HBV является РНК-содержащим и не имеет фермента обратной транскриптазы и, следовательно, не способен интегрироваться в геном клеток хозяина, процесс развития ГЦК остается неясным; по-видимому, он происходит на фоне цирротической трансформации печени. Однако в опухоли и окружающей печеночной ткани этих больных можно обнаружить геном HCV [13]. Допускается взаимодействие HBV и HCV в развитии ГЦК, так как у больных с коинфекцией HCV и HBV (HBsAg-положительных) ГЦК развивается чаще, чем у больных с наличием только анти-HCV. Установление вирусной природы ГЦК открыло блестящие перспективы профилактики с помощью вакцин. Несмотря на то, что со времени разработки и начала применения в медицинской практике вакцин против гепатита В (вначале — плазменной — 1982 г. и затем — генноинженерной — 1986 г.) прошло не так много времени, уже сейчас можно оценить те успехи в борьбе с этой инфекцией, которые достигнуты не только во многих странах Европы и США, но и в некоторых развивающихся странах Азии и Африки. Как правило, наиболее значимые результаты были достигнуты в тех странах, в которых были реализованы широкие программы вакцинопрофилактики. Так, в Гамбии после 4-х летней вакцинации против ГВ детей, не было зарегистрировано ни одного случая хронического гепатита В и первичного рака печени, в то время как в контрольной группе заболеваемость оставалась на обычном уровне [14]. На Тайване после начала массовой вакцинации в 1984 г. резко снизилось не только число носителей вируса, но и в 2 раза уменьшилось количество регистрируемых случаев первичного рака печени [14]. Снижение заболеваемости хроническими формами гепатита В и первичным раком печени после начала вакцинопрофилактики отмечено также в Китае и Таиланде, и есть все основания полагать, что уже в ближайшее десятилетие появятся новые данные о возможности профилактики гепатоцеллюлярной карциномы при помощи прививки против гепатита В в странах проводящих широкомасштабную вакцинацию.

В настоящее время ведутся исследования по разработке новых вакцин, особенно DNA, способных вызвать иммунный ответ у серонегативных или имеющих низкий протективный уровень anti-HBs людей после введения плазменных или рекомбинантных вакцин, а также вакцин для иммунотерапии опухолей человека [15].

Вакцинопрофилактика рака шейки матки. Рак шейки матки (РШМ) возникает при условии персистенции высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), среди кото-

рых в Европе и РФ наиболее часто встречаются типы 16, 18, 31, 45. Более того, эти типы считаются в половине случаев причиной рака влагалища и вульвы, а также пениса у мужчин [16]. В силу своей эпителиофильности вирус в крови не обнаруживается, а выработка антител иммунной системой отмечается далеко не во всех ситуациях инфицирования — приблизительно в половине случаев. При этом уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительную надежную защиту от развития заболевания. ДНК ВПЧ сохраняется в эпителии долгое время и при воздействии факторов риска рано или поздно приводит к развитию предрака и рака шейки матки и других органов. Кроме злокачественной патологии известен целый ряд заболеваний генитальной и негенитальной областей, обусловленный ВПЧ низкого онкогенного риска (чаще всего типами 6 и 11), таких как экзофитные кондиломы, субклинические формы инфекции гениталий, рецидивирующий респираторный папилломатоз, хронические цервициты и др. Известно, что папилломавирусы легко передаются половым путем (вероятность заражения ВПЧ при половом контакте составляет около 70%) и распространение их в последние годы увеличивается. Так, при массовых исследованиях ВПЧ был обнаружен у 40–50% молодых женщин [17]. По статистическим данным CDC (Атланта, США), ВПЧ встречается в 3 раза чаще, чем генитальный герпес. По эпидемиологическим оценкам в мире инфицировано 9–13% населения или приблизительно 630 млн человек [18].

Профилактическая вакцинация против ВПЧ нескольких типов является методом первичной профилактики РШМ, экзофитных кондилом, заболеваний вульвы, влагалища, пениса и, возможно, анальных раков. Первая в мире квадριвалентная вакцина стала большим достижением современной медицины, она зарегистрирована, начиная с июня 2006 года, более чем в 50 странах мира, включая страны Евросоюза и Россию, внесена в Национальный календарь вакцинации таких стран, как США, Австралия. Мишенью для создания профилактической вакцины был выбран белок L2, относящийся к позднему капсидным (входящим в оболочку вируса) белкам и обладающий наибольшей иммуногенностью. Именно он был призван затормозить продукцию ВПЧ и предотвратить образование критической концентрации для возникновения заболевания. Введение вакцины приводило к стимуляции выработки антител, причем в нейтрализации вируса принимали участие только нейтрализующие антитела. Революционной вехой в истории создания вакцины против ВПЧ явилось изобретение австралийскими учеными рекомбинантной вирусоподобной частицы, которая была синтезирована искусственным путем и не содержит геномного материала, т.е. ДНК ВПЧ. Вирусоподобная частица (VLP) создана путем экзогенной экспрессии белка L1 в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.). Она не инфекционна, при электронной микроскопии не отличима от вириона ВПЧ, не способна вызывать инфицирование папилломавирусом, однако успешно стимулирует продукцию нейтрализующих антител, которые впоследствии связываются с капсидом ВПЧ при инфицировании [16]. Таким образом, субъединицей вакцины явился рекомбинантный протеин вирусного капсида L1 (или вирусоподобная частица — VLP).

В настоящее время существуют две вакцины для профилактики инфекции, вызванной двумя самыми распространенными онкогенными типами ВПЧ, предназначенные для женщин в возрасте 9–55 лет. На протяжении как минимум 5 лет обе вакцины демонстрируют абсолютную эффектив-

ность в предотвращении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) 2–3 степени, обусловленной ВПЧ 16 или 18 типа, у женщин, которые не были инфицированы на момент введения первой дозы, независимо от возраста [13]. В настоящее время находится на II–III стадии испытаний рекомбинантная вакцина против папилломавирусов человека фирмы ГлаксоСмитКляйн (Бельгия).

Вакцинопрофилактика рака желудка. В настоящее время получены неопровержимые доказательства этиологической роли *H. pylori* (НР) при раке желудка (РЖ). НР — микроаэрофильный грамотрицательный спиралевидный микроорганизм, впервые описан в 1983 г. австралийскими учеными В. J. Marshall и J. R. Warren, удостоенными в 2005 г. за это открытие Нобелевской премии по медицине. В 1994 году Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло НР к «канцерогенам первого порядка» [20].

Патогенность НР характеризуется рядом факторов. К ним относятся ферменты (уреаза, протеазы, липолитические ферменты, ДНК-аза), специфические гемагглютинины и др. Некоторые штаммы продуцируют вакуолизирующий цитотоксин VacA и цитотоксинассоциированный антиген CagA, являющиеся маркерами их особой вирулентности. Цитотоксичные CagA(+) штаммы вызывают наиболее выраженное воспаление и высокий уровень секреции цитокинов. Предполагается, что при транслокации хеликобактерного протеина CagA в клетки желудочного эпителия происходит нарушение функции цитоплазматической тирозин-фосфатазы, что и способствует в дальнейшем развитию рака желудка [20].

С НР-инфекцией ассоциируется два типа аденокарциномы желудка. Чаще всего встречается интестинальный тип, при котором в тканях желудка появляются участки, гистологически сходные с кишечными железами. Это обычно изъязвленный экзофитный участок на границе антрума и тела желудка. Другой тип — диффузная аденокарцинома желудка. В этом случае опухоль внедряется в ткани без формирования каких-либо идентифицируемых желез и не имеет тенденции к изъязвлению. НР-инфекция носит, как правило, хронический характер. У большинства пациентов она продолжается десятилетиями. Самопроизвольного излечения практически не бывает. Рак желудка является конечной стадией этого длительного процесса, постепенно прогрессирующего от антрального гастрита к мультифокальному атрофическому гастриту, кишечной метаплазии, дисплазии и, наконец, к карциноме. При этом кишечная метаплазия имеет критическое значение в данной прогрессии. Поэтому повреждения эпителия кишечного типа рассматриваются как предшественники рака желудка. НР-инфекция увеличивает риск развития рака желудка в 3–6 раз [20]. Кишечная метаплазия и НР-инфекция связаны с желудочным канцерогенезом возрастнo-зависимым образом. Причем возраст и инфекция являются независимыми факторами риска развития метаплазии.

Другим инфекционным агентом, обнаруженным при раке желудка, является *вирус Эпштейна-Барр* (EBV). EBV инфицировано более 90% населения. О роли EBV в патогенезе определенных морфологических форм рака желудка свидетельствует обнаружение вирусных маркеров (m РНК EBER-1) в 80–100% опухолевых клеток этих больных, а также демонстрация моноклональной интеграции генома в клетках опухоли. В Японии EBV-ассоциированная форма РЖ встречается в 7%, в США — в 16%, в России — в 9% случаев. В то же время рабочая группа Международного Агентства по изучению рака пришла к заключению, что имеется доста-

точно данных для подтверждения роли EBV в этиологии лимфомы Беркита, рака носоглотки, лимфогранулематоза, синоназальной ангиоцентрической Т-клеточной лимфомы, лимфомы у больных с иммунодефицитом и недостаточно — для рака желудка [11].

Установление роли инфекционных патогенов в этиологии рака желудка открыло перспективу для профилактики заболевания с помощью вакцин. Ранее в исследованиях на животных была продемонстрирована эффективность предупреждения экспериментальной инфекции при проведении иммунизации с использованием вакцины, содержащей вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), цитотоксин-связанный антиген (CagA), нейтрофил-активирующий белок (NAP) по отдельности или в комбинации. В настоящее время создана антихеликобактерная вакцина, демонстрирующая хорошую безопасность и иммуногенность и стимулирующая антиген-специфическую Т-клеточную иммунологическую память у людей. Вакцина, состоящая из рекомбинантных компонентов (вакуолизирующего цитотоксина А, цитотоксин-связанного антигена, нейтрофил-активирующего белка), с использованием алюминия гидрохлорида в качестве адьюванта, была введена неинфицированным здоровым добровольцам. Местные и системные, нежелательные реакции на вакцинацию были слабо выражены и сопоставимы с наблюдаемыми в группе плацебо. Все вакцинируемые ответили на 1 или 2 антигена, и 86% всех введенных вакцин вызвали антительный ответ (IgG) на все 3 антигена. Кроме того, при введении вакцины отмечался и антигеноспецифический клеточный иммунный ответ [20]. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

В последние годы в мире резко активизировались исследования роли различных микроорганизмов в регрессии злокачественных новообразований с целью создания лечебных вакцин. Среди них весьма перспективным является изучение микробных токсических субстанций (аналоги Coley's vaccine). Основными действующими факторами таких препаратов являются: мощная стимуляция иммунной системы, непосредственное губительное воздействие микробных токсинов на атипичные клетки и ряд других факторов. Учитывая наличие у НР токсических субстанций, логично было предположить об их возможном ингибирующем действии на атипичные клетки. Предварительные результаты проводимых в данном направлении исследований подтверждают эту гипотезу. Так, в эксперименте на мышах применение микробных метаболитов и клеточных субстанций НР способствовало существенной регрессии карциномы тонкой кишки [21, 22].

Таким образом, начало XXI века ознаменовалось прогрессирующим интересом к инфекционной теории многих так называемых онкологических и соматических заболеваний, чему в первую очередь способствовали неопровержимые данные об этиологической роли инфекционных патогенов в канцерогенезе. Осознание роли инфекционных патогенов в возникновении онкогематологических заболеваний может оказаться крайне плодотворным, поскольку открывает перспективу разработки самой эффективной этиотропной терапии, а также наиболее действенной профилактики с помощью вакцин. Однако на сегодняшний день наши знания еще слишком скудны, а полученные фактические материалы касаются в основном лечебных, а не профилактических противораковых вакцин. Тем не менее, создание профилактических вакцин против папилломавирусной инфекции и гепати-

та В, несомненно, являются яркими примерами на пути к победе над раковыми заболеваниями.

Литература:

1. Зильбер Л. А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. — М., 1946.
2. Jaeckel E., Manns M. and Von Herrath M. // Ann N.Y. Acad. Sci. — 2002. — V. 958 — P. 7—25.
3. Martin J. Blaser. Cancer Prev. Res. 2008; Online First 2008: OF1—OF6.
4. Merkel cells bear the touch of epidermis / Van Keymeulen et al // J. Cell Biol.— 2009. — V. 187 — P. 2.
5. Akiko Hirano, 1992.
6. Hee-Sook Jun, Ji-Won Yoon. // Diabetes. Metab. Res. Rev. — 2003. — V.19 — P. 8—31.
7. Семенов Б. Ф., Зверев В. В., Клименко С. М. // Бюлл. Вакцинация. — 2004.
8. Зверев В. В., Семенов Б. Ф. // Бюлл. Вакцинация. — 2004.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.
10. Increased risk of hepatocellular carcinoma development in patients with cirrhosis and with high hepatocellular proliferation / G. Ballardini et al // J. Hepatol. — 1994. — V. 20. — P. 218.
11. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В. Руководство по клинической вакцинологии: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 590 с.
12. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients / S. Takano et al // Hepatology. — 1995. — V. 21. — P. 650.
13. Detection of replicative hepatitis C virus sequences in hepatocellular carcinoma / M. A. Gerber et al // Am. J. Pathol. — 1992. — V. 6. — P. 85.
14. Merle P., Trepo C. Vaccination against hepatitis B on France // Arch. Pediatr. — 1998. — V. 5. — P. 326—332.
15. Роговская С. И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака // Ж. Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 3—7.
16. Асламзян Л. К. Генитальные кандиломы. Распространенность, этиология, лечение и профилактика / Л. К. Асламзян, Л. С. Намазова, М. Г. Галицкая // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 4. — С. 10—13.
17. Минкина Г. Н. Гардасил — первая вакцина для профилактики рака шейки матки // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2007. — № 2. — С. 1—5.
18. Харпер Д. // Вакцины против вируса папилломы человека для профилактики рака шейки матки: обзор исследований Фазы II и III // Therapy. — 2008. — V. 5 (3). — P. 1—12.
19. Двойственная роль *H. pylori* при раке желудка / Л. Г. Баженов, М. К. Кабулов, Т. Л. Баженова, Т. М. Кабулов // IV международная дистанционная НПК «Новые технологии в медицине-2007».
20. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study / P. Malfertheiner et al // J. Gastroenterology. — 2008. — V. 135 (3). — P. 787—795.
21. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity / F. Kamanagar et al // J. Natl. Cancer. Inst. — 2006. — V. 98 (20). — P. 1445—1452.
22. Баженов Л. Г., Баженова Т. Л. Регрессия злокачественных опухолей с помощью микроорганизмов и перспективы использования этого феномена в медицинской практике. В кн.: Новые технологии в медицине. — Санкт-Петербург, 2005. — С. 111—113.