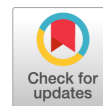


# ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВАКЦИН ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ



Н.М. Раевская<sup>1</sup>, Т.Н. Никитина<sup>1</sup>, А.С. Симбирцев<sup>2</sup>, И.Л. Соловьева<sup>3</sup>, А.Р. Волгин<sup>1</sup>,  
А.С. Коровкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГУП Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

**Резюме.** Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из серьезных проблем общественного здравоохранения. Длительно существующая ВПЧ-инфекция является главной причиной возникновения злокачественных заболеваний у мужчин и женщин. Рак относится к заболеваниям с высоким уровнем смертности. Установлено, что ВПЧ-инфекция примерно на 70% связана с раком влагалища, на 50% — с раком половых органов у мужчин, на 90% — с раком анального канала и 60% — с раком головы. Ежегодно у большого количества людей развиваются разные виды рака, инициированные ВПЧ, ведущим из которых является рак шейки матки. Рак шейки матки — один из наиболее распространенных и агрессивных видов рака, угрожающих здоровью, является четвертым по распространенности в мире раком у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2020 г. около 600 случаев заболеваемости раком шейки матки регистрируется ежедневно в различных странах мира. Возникновение рака шейки матки тесно связано с такими факторами, как длительно существующая (персистирующая) инфекция ВПЧ и соматические мутации генома хозяина. Несмотря на то что поражения, вызванные ВПЧ могут быть выявлены и удалены на ранней стадии с помощью высокоэффективных методов скрининга и хирургических процедур, канцерогенный риск, вызванный ВПЧ-инфекцией продолжает увеличиваться, и есть определенные сложности в ее устранении, особенно в странах с низким уровнем развития. Решением данного вопроса является создание терапевтических вакцин как на этапах профилактики, так и лечения. На сегодняшний день существует три лицензированные профилактические вакцины против ВПЧ на основе вирусоподобных частиц типа L1 (L1-VLP): бивалентная (ВПЧ-2), четырехвалентная (ВПЧ-4) и нонавалентная (ВПЧ-9) вакцины. Использование этих вакцин позволило эффективно устранить около 90% случаев инфицирования ВПЧ во всем мире. Однако терапевтического эффекта данных вакцин в отношении персистирующей ВПЧ-инфекции и вызванных ею поражений замечено не было. Особенностью терапевтических вакцин, разрабатываемых для онкобелков Е6/Е7, является активация клеточного иммунитета, что считается идеальным иммунным способом устранения вирусной инфекции. В представленном обзоре приведена информация, касающаяся классификации, механизма действия и клинических эффектов вакцин против ВПЧ, а также разработки и перспективных направлений в отношении терапевтических вакцин, используемых для профилактики и лечения злокачественных заболеваний.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вирусоподобные частицы, рак шейки матки, профилактические вакцины, терапевтические вакцины, иммуногенность вакцин.

## Адрес для переписки:

Раевская Наталья Михайловна  
127051, Россия, Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2,  
ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России.  
Тел.: 8 (499) 241-89-27. E-mail: raevskayanm@expmed.ru

## Contacts:

Natalja M. Raevskaya  
127051, Russian Federation, Moscow, Petrovsky boulevard, 8, build. 2,  
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.  
Phone: +7 (499) 241-89-27. E-mail: raevskayanm@expmed.ru

## Для цитирования:

Раевская Н.М., Никитина Т.Н., Симбирцев А.С., Соловьева И.Л.,  
Волгин А.Р., Коровкин А.С. Перспективы разработки терапевтических  
вакцин против папилломавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет.  
2024. Т. 14, № 4. С. 655–671. doi: 10.15789/2220-7619-POD-17636

## Citation:

Raevskaya N.M., Nikitina T.N., Simbirtsev A.S., Soloveva I.L., Volgin A.R.,  
Korovkin A.S. Prospectives of developing therapeutic HPV vaccines //  
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024,  
vol. 14, no. 4, pp. 655–671. doi: 10.15789/2220-7619-POD-17636

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00  
на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00  
and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 124022200103-5).

## PROSPECTIVES OF DEVELOPING THERAPEUTIC HPV VACCINES

Raevskaya N.M.<sup>a</sup>, Nikitina T.N.<sup>a</sup>, Simbirtsev A.S.<sup>b</sup>, Soloveva I.L.<sup>c</sup>, Volgin A.R.<sup>a</sup>, Korovkin A.S.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation*

<sup>b</sup> *State Research Institute of Highly Pure Biopreparations FMBA, St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>c</sup> *Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation*

**Abstract.** Human papillomavirus (HPV) represents one of the most serious global public health problems. Malignant female and male diseases mainly result from persistent HPV infection. Cancer belongs to a high mortality rate disease. It has been established that HPV infection causes about 70% vaginal cancer, 50% male genital cancer, 90% anal cancer and 60% head-and-neck cancer. Annually, a large number of people develop various HPV-caused cancer types, dominated by cervical cancer, one of the most common and aggressive types of cancer that threatens health holding the fourth place among most female common cancer worldwide. According to the World Health Organization (WHO), in 2020, about 600 cases of cervical cancer are recorded daily in different countries. Emergence of cervical cancer is closely related to factors such as long-term (persistent) HPV infection and somatic mutations of the host genome. Although HPV infection can be detected and cured early with highly effective screening methods and surgical procedures, the carcinogenic risk of HPV related diseases constantly increases, which elimination faces certain difficulties, especially in low- and mid-developed countries. The most acceptable solution to this is development and implementation of therapeutic vaccines for prevention and treatment of HPV related diseases. Three licensed HPV vaccines based on L1 type virus-like particles (L1-VLPs) technology are available globally: bivalent (HPV-2), quadrivalent (HPV-4) and nonavalent (HPV-9) vaccines. These vaccines demonstrated effectiveness in reducing HPV-related cervical cancer rate by up to 90% worldwide. However, the therapeutic effect of these vaccines on persistent HPV infection and lesions has not been observed. Therapeutic HPV vaccines candidates targeted E6/E7 cancer proteins activate cellular immunity that eliminates existing HPV infection. Here we review types, mechanisms of action and clinical effects of therapeutic HPV vaccines, as well as current and future developments in the field for prevention and treatment of HPV related diseases.

**Key words:** *Human papillomavirus (HPV), virus-like particles (VLP), cervical cancer, preventive vaccines, therapeutic vaccines, immunogenicity of vaccines.*

Вирус папилломы человека (ВПЧ) принадлежит к семейству *Papillomaviridae* и представлен вирусом, несущим кольцевую ДНК, содержащую около 8 тысяч пар оснований. В настоящее время обнаружено более 200 типов ВПЧ, среди них около 40 типов связано с половыми инфекциями и относятся к типам высокого и низкого онкогенного риска, 15 типов ВПЧ относятся к категории высокоонкогенного риска и связаны с наиболее агрессивными видами рака (рак шейки матки, рак головы, рак шеи и др.), 12 типов относятся к типам ВПЧ низкоонкогенного риска, которые в основном связаны с доброкачественными поражениями шейки матки и генитальными кондиломами [1, 3, 4, 9]. Наиболее распространенными высокоонкогенными типами ВПЧ являются ВПЧ 16-го типа (вызывают 80% патологий) и ВПЧ 18-го типа (вызывают 3% патологий). В 70% случаев эти типы ВПЧ являются причиной возникновения рака шейки матки, а в 90% случаев — других опухолей, вызванных ВПЧ [1, 2, 9].

Геном вируса папилломы человека включает следующие области: область (E), кодирующую ранние белки (E1, E2, E4, E5, E6, E7), ключевая роль которых заключается в репликации генома вируса, экспрессии генов и уклонении вируса от иммунитета и область (L), кодирующую белки (L1, L2), которые относятся к внутренней оболочке вируса — капсида. Эти

белки участвуют в инфицировании, осуществляют доставку и упаковку вирусных частиц. Жизненный цикл ВПЧ тесно связан с дифференцировкой основных клеток эпидермиса кожи человека (кератиноцитов) [77]. Вирус папилломы человека проникает в эпителий через микротрещины и заражает активно делящиеся стволовые эпителиальные клетки. Затем посредством капсидного белка L1 связывается с рецептором гепарансульфата протеогликана (Heparan Sulfate Proteoglycan — HSPG), расположенным на поверхности базальной мембраны клетки. Когда ВПЧ связывается с рецептором HSPG, N-концевая часть белка L2 претерпевает конформационное изменение, опосредованное циклофилином В. Затем N-концевая часть расщепляется фурином и/или пропротеинконвертазой PC5/6 (Proprotein Convertase — PC), после чего вирус связывается со вторичным рецептором на плазматической мембране клетки-мишени, а затем попадает внутрь клетки посредством эндоцитоза [37]. Спустя 24 часа после прикрепления к клеткам вирус попадает в ядро клетки-хозяина, где происходит запуск цикла вирусной репликации с участием белков E1 и E2. Число первоначально реплицированных копий в ядре клетки-хозяина невелико и составляет примерно 50–100 копий на ядро [9, 104]. Белок E2 относится к вирусным факторам транскрипции и регулирует

работу ранних вирусных промоторов (Р97 ВПЧ 16 и Р105 ВПЧ 18), расположенных выше открытых рамок считывания, кодирующих гены регуляторных белков Е6 и Е7. Экспрессия белков Е6 и Е7 позволяет поддержать жизнедеятельность клеток, зараженных ВПЧ [44]. По мере того как инфицированные клетки дифференцируются и вступают в более позднюю стадию цикла репликации, происходит инициация экспрессии ранних и поздних белков — Е4 и Е5, а также белков L1 и L2 соответственно. Экспрессия белков Е4 и Е5 усиливает механизм репликации, способствуя увеличению вирусного генома до нескольких тысяч копий на клетку. На поздней стадии цикла репликации белок Е4 играет роль в реорганизации филаментов кератиноцитов — клетки становятся хрупкими, облегчая высвобождение потомства вирусных частиц [44]. Белок L2 транспортируется в ядро, в то время как в цитоплазме клеток-хозяина происходит самосборка белка L1 с образованием пентамерных белков оболочки, которые также транспортируются в ядро [19]. В ядре белки L1 и L2 собираются в вирусные частицы, которые освобождаются из клетки при помощи белка Е4 [23]. Для поддержания активного механизма репликации в клетках присутствует экспрессия онкобелков Е6 и Е7 [35]. Белок Е7 активирует клеточный цикл инфицированных клеток, связываясь с белком ретинобластомы (retinoblastoma protein — pRb), с последующей деградацией транскрипционного репрессорного комплекса, содержащего транскрипционный фактор E2F. Фактор E2F освобождается для активации комплексов клеточной циклин-зависимой киназы 2 (cyclin-dependent kinase 2 — Cdk2) с циклином А (Cdk2/циклин А) и Cdk2 с циклином Е (Cdk2/циклин Е), препятствуя остановке клеточного цикла и стимулируя пролиферацию клеток [52]. Белок Е6 повышает устойчивость к апоптозу и запускает репликацию вирусной ДНК, разрушая белок p53 [74]. Хотя данные белки являются онкопротеинами, их экспрессия необходима для нормальной репликации генома ВПЧ.

На сегодняшний день наиболее эффективной мерой профилактики заражения ВПЧ (в том числе и с экономической точки зрения) является вакцинация. Гетерологичные антигены в составе вакцины попадают в организм, захватываются АПК и вводятся в Т-лимфоциты, стимулируя выработку В-лимфоцитами антител, что является основой профилактического эффекта вакцины [3, 79]. Антитела проникают через стенку кровеносного сосуда для доставки к месту заражения, где объединяются с вирусом, снижая его способность к заражению [79]. Иммунный ответ, вызванный естественной ВПЧ-инфекцией, является слабым, а концен-

трация вырабатываемых в ответ на инфекцию антител — очень низкая, в том числе из-за отсутствия фазы виремии, характерной при попадании ВПЧ в организм.

В настоящее время разработаны и лицензированы вакцины против ВПЧ на основе вирусоподобных частиц (virus-like particles — VLP) основного капсидного белка L1 вируса папилломы, которые представляют собой пустые вирусные оболочки, состоящие из одного или нескольких типов полимерных капсидных белков [4, 24]. Вирусоподобные частицы не содержат вирусного генома и не являются инфекционными или канцерогенными. Они индуцируют сильный гуморальный иммунный ответ, что подтверждено наличием высокого титра длительно функционирующих нейтрализующих антител [4, 24, 28].

Из наиболее значимых профилактических вакцин против ВПЧ на сегодняшний день доступны три: четырехвалентная вакцина (ВПЧ-4), двухвалентная вакцина (ВПЧ-2) и нонавалентная вакцина (ВПЧ-9) [48]. Эти вакцины против ВПЧ были разработаны на основе VLP типа L1. По результатам клинических испытаний было установлено, что вакцины дают хороший профилактический эффект в отношении ВПЧ-инфицирования людей из разных регионов, разных рас и возрастных групп [8].

ВПЧ-4 — первая в мире четырехвалентная вакцина, которую выпустила в 2006 г. компания Merck (США) для профилактики ВПЧ-инфекции. Вакцина представляет собой суспензию белка для инъекций, полученную с помощью технологии рекомбинантной ДНК с последующей экспрессией в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. В ее состав входят самособирающиеся вирусоподобные частицы (VLP), состоящие из очищенного вирусного капсидного белка L1, дополненного аморфным сульфатом гидроксифосфата алюминия (amorphous aluminium hydroxophosphate sulfate — ААHS), который используется в качестве адъюванта [76]. Показано, что в 90% случаев вакцина предотвращает генитальные кондиломы, вызванные ВПЧ 6/11 типов, а в 70% случаев — рак шейки матки и рак анального канала, вызванные ВПЧ 16/18 типов [39]. Вакцина прошла клинические испытания до выхода на рынок, показав высокий уровень (около 98%) профилактики поражений шейки матки; она обеспечивает высокий уровень защиты женщин в возрасте от 15 до 45 лет и мужчин в возрасте от 16 до 26 лет. Также вакцина обладает 100% профилактической эффективностью в отношении заболеваний вульвы и влагалища, связанных с ВПЧ-инфекцией. В США, при наблюдении женщин в возрасте 14–19 и 20–24 лет в течение шести лет после вакцинации, распространен-

ность типов ВПЧ 6/11 и 16/18 снизилась на 64% и 34% соответственно [72]. Хотя большинство испытаний эффективности вакцины проведено у молодых женщин в возрасте 15–26 лет по результатам иммунобриджингового исследования по снижению прививочной дозы, эти вакцины были одобрены для первичной иммунизации как мужчин, так и женщин в возрасте от 9 до 25 лет. Эти исследования показали наличие средних титров антител к ВПЧ 16 у девочек и мальчиков в возрасте 10–15 лет, через месяц после третьей вакцинации, что в 2 раза превышало титры у женщин в возрасте 16–23 лет [12, 49]. Результаты испытаний показали, что вакцина ВПЧ-4 обладает хорошим популяционным профилактическим эффектом.

Вакцина ВПЧ-2, выпущенная компанией GlaxoSmithKline (Бельгия), была одобрена в сентябре 2007 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency — ЕМА) и в октябре 2009 г. Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA). Вакцина ВПЧ-2 является эффективной в отношении наиболее распространенных онкогенных генотипов: ВПЧ 16 и ВПЧ 18. В качестве вирусоподобных частиц (VLP) ВПЧ-2 содержит ВПЧ 16 и ВПЧ 18, а в качестве адьюванта — AS04, включающего монофосфориллипид А (Monophosphoryl Lipid A — MPL) и гидроксид алюминия. Монофосфориллипид А представляет собой детоксицирующий бактериальный липополисахарид, является агонистом Толл-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor — TLR) и используется для активации врожденных и адаптивных иммунных реакций. По результатам клинических испытаний вакцина ВПЧ-2 продемонстрировала 98,1% защиты от дисплазии шейки матки CIN16+ и CIN18+ (Cervical intraepithelial neoplasia — CIN), ассоциированных с ВПЧ-2. Данные по вакцинации женщин старше 25 лет, находившихся под наблюдением в течение 7 лет, показали, что вакцина ВПЧ-2 предотвращает инфекцию, цитологические аномалии и поражения, связанные с ВПЧ16/18. При проведении долгосрочного исследования вакцины против ВПЧ16/18 у женщин в возрасте 18–25 лет на 11-м году исследования установлено, что ВПЧ-2 эффективна против спонтанного развития CIN16+ и CIN18+, а кумулятивная эффективность вакцины составляла 97,4% и 94,9% соответственно [83]. Наряду с введением вакцины ВПЧ-4, которую использовали в широком возрастном диапазоне, ВПЧ-2 также вызывала сильный иммунный ответ у женщин в возрасте до 55 лет. Несмотря на то, что титр антител у женщин в возрасте 26–55 лет был ниже, чем у более молодых женщин, в возрасте 15–25 лет,

спустя 4 года титр антител к ВПЧ 16/18 все еще был в несколько раз выше, чем при естественной ВПЧ-инфекции [93, 96]. В исследованиях вакцины ВПЧ-2 с участием около 1000 женщин степень поражения вульвы, вызванный ВПЧ-16/18, был снижен на 50% у привитых по сравнению с непривитыми [61]. Несмотря на то что вакцина ВПЧ-2 потенциально обеспечивает меньшую защиту от двух типов ВПЧ, чем вакцина ВПЧ-4, она оказывает лучшее профилактическое действие на прогрессирующие поражения.

В декабре 2014 г. компания Merck (США) выпустила нонавалентную вакцину — ВПЧ-9, а Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices — ACIP) рекомендовал ВПЧ-9 в качестве одной из трех разрешенных вакцин против ВПЧ и назначил плановую вакцинацию на февраль 2015 г. Производство вакцины ВПЧ-9 выполнялось аналогично способу производства вакцины ВПЧ-4, но дополнительно включала еще пять типов ВПЧ, обеспечивая, таким образом, защиту от ВПЧ генотипов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 и 58. По результатам клинических исследований вакцина ВПЧ-9 может предотвращать до 90% случаев рака шейки матки [29].

Был проведен анализ эффективности и иммуногенности вакцины ВПЧ-9 у более чем 14 000 женщин в возрасте от 16 до 26 лет. Эффективность вакцины против CIN2+, поражений вульвы VIN2+ (Vulvar intraepithelial neoplasia — VIN) и влагиалища, вызванных ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, составила 96,7%. Клинические исследования показали, что вакцина ВПЧ-9 в 97,4% случаев защищает от поражений шейки матки, вульвы и влагиалища высокой степени злокачественности у женщин в возрасте от 16 до 26 лет [53].

Несмотря на столь обнадеживающие результаты из-за различий в распространенности конкретных типов ВПЧ, а также для людей разных рас и людей, проживающих в разных регионах, защита обеспечиваемая вакциной, существенно отличается. Результаты уровня защиты, полученные после вакцинации, при различных пострегистрационных исследованиях составили около 87,7% в Азии, 91,7% в Африке, 92% в Северной Америке, 90,9% в Европе и 86,5% в Австралии [110].

Исследования вакцин ВПЧ-2 и ВПЧ-4 показали, что иммуногенность двухдозовых ВПЧ-2 и ВПЧ-4 вакцин была не хуже у девочек в возрасте 9–14 лет при сравнении с женщинами в возрасте 15–26 лет, получивших три дозы вакцины [61, 62]. Было проведено введение трех дополнительных доз вакцины ВПЧ-9 у пациентов, ранее вакцинированных ВПЧ-4, однако клиническая значимость дополнительно зафиксированных пяти титров антител, которые

оказались ниже, пока неизвестна. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила вариант двухдозовой вакцинации для мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет, а также трехдозовой вакцинации для людей в возрасте от 15 лет и старше. При этом решение об использовании определенного типа вакцины принимается в индивидуальном порядке [34, 96].

Ключевой особенностью современных профилактических вакцин с использованием вирусоподобных частиц (L1 VLP) является их способность спонтанно образовывать вирусоподобные частицы VLP, обладающие высокой иммуногенностью [53]. Было установлено, что вакцины на основе белка L1 обеспечивают профилактическую защиту от ВПЧ. В настоящий момент большой интерес вызывает изучение вакцин на основе белка L2, обладающих более широким спектром защиты. Белок L2 является высококонсервативным и не образует спонтанных вирусных частиц, что также приводит к образованию титров нейтрализующих антител, но их уровень гораздо ниже по сравнению с титрами, индуцированными гомологичными вирусными частицами L1 [107]. Результаты проведенных исследований показали, что рекомбинантно-экспрессируемый тип белка L2 может действовать против папилломавирусной инфекции как иммуноген, но его способность индуцировать выработку нейтрализующих антител является низкой. Поэтому при разработке ВПЧ вакцины на основе белка L2 основной задачей является повышение ее иммуногенности. Одним из вариантов решения данного вопроса является слияние вирусных частиц типа L2 с иммуностимулирующими молекулами. В частности, описано использование бактериального флагеллина (FLA), являющегося лигандом TLR5, слитого с белком L2, с добавлением алюминия в качестве адъюванта, что обеспечило длительный иммунитет у лабораторных животных [54]. Кроме того, экспрессия пептидов в белках-носителях и в формах вирусоподобных частиц (VLP) является еще одним способом повышения иммуногенности. Имеется информация о создании фаговой вакцины на основе VLP, содержащей короткий пептид L2, индуцирующей выработку широкого спектра и высокого титра защитных антител [100]. Использование сильнодействующих адъювантов, таких как гидроксид алюминия/монофосфориллипид А (MPL), является простейшим способом усиления действия данного типа вакцин [6, 91]. В будущем есть перспектива создания вакцин на основе частиц VLP L2, а для профилактики и лечения полного спектра заболеваний предполагается создание вакцин, на основе комбинации антигенов [61]. К при-

меру, комбинации вирусных частиц L2/L1, L2 в сочетании с белками E6/E7, а также переход от текущих монотипических слияний вирусоподобных частиц L2 к мультитипическим могут быть использованы для профилактики заболеваний, вызванных большинством подтипов ВПЧ. Также существуют проблемы, одна из которых заключается в высокой стоимости вакцины VLP типа L1, на основе *Saccharomyces cerevisiae*, а другая — в том, что L1 VLP не имеет перекрестной защиты и может предотвращать инфекцию, вызванную только несколькими подтипами ВПЧ, за счет увеличения типов VLP, что является причиной высокой цены вакцины. Новый целевой антиген типа L2, предполагает использование защиты широкого спектра, что обеспечивает профилактику против нескольких подтипов ВПЧ [51]. Однако он обладает низкой иммуногенностью, что является основной проблемой при разработке вакцин данного типа, а титры индуцированных им нейтрализующих антител намного ниже, чем у вакцины типа L1 VLP [101].

Таким образом, разработка ВПЧ вакцин типа VLP-L1 направлена на снижение материальных затрат и повышение стойкого иммунитета организма против ВПЧ-инфекции, а разработка вакцин на основе белка L2 — на повышение их иммуногенности и, в сочетании с другими антигенами, для достижения широкого профилактического и терапевтического эффекта.

Возникновение рака шейки матки связано с такими факторами, как длительно существующая (персистирующая) инфекция ВПЧ и соматические мутации генома хозяина. Персистирующая инфекция высокого риска (ВПЧ16/18) является наиболее важным фактором в развитии данного вида рака [5, 21, 36, 103].

Основным принципом лечения рака шейки матки является комплексный подход, включающий хирургическое удаление неопластических образований (с обязательным гистологическим исследованием) и применение иммуномодулирующих препаратов [4, 9, 18, 26, 50, 92].

В качестве дополнения к хирургическому вмешательству для предотвращения рецидивов рака и как основной способ лечения инфекции, вызванной ВПЧ, были разработаны терапевтические вакцины. Ожидается, что существующие в настоящее время типы терапевтических вакцин будут вызывать более эффективные иммунные ответы. Большинство этих вакцин ориентировано на антигены-мишени E6 и E7 и предназначено для активации системного клеточного иммунитета, вызванного цитотоксическим ответом Т-лимфоцитов (ЦТЛ), направленных на уничтожение клеток, инфицированных ВПЧ. Тем не менее многие терапевтические вакцины, которые показали поло-

жительные доклинические результаты, в клинических испытаниях работают неэффективно, и существует необходимость оптимизации уже действующих схем вакцинации и разработки новых современных вакцин с терапевтическим действием.

Для лечения заболеваний, вызванных ВПЧ, существует четыре типа терапевтических вакцин, находящихся на разных стадиях разработки: живые векторные вакцины, белковые вакцины, вакцины на основе нуклеиновых кислот и цельноклеточные вакцины. Механизм действия этих вакцин заключается в доставке целевого антигена к АПК, активации специфических для ВПЧ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) типа CD8 и ответов Т-лимфоцитов-хелперов типа CD4. Онкопротеины E6 и E7 являются двумя наиболее важными антигенами-мишенями для терапевтических ВПЧ-вакцин, играют роль трансформирующих белков, участвующих в возникновении и поддержании злокачественных опухолей, и наиболее широко используются в современных разработках. Большую роль играют вакцины, разработанные на основе антигена E2. E2 является отрицательным регулятором E6 и E7, и его экспрессия при предраковых поражениях (в основном первичных) гораздо выше, чем у E6 и E7, поэтому вакцины типа E2 используются, в основном, для лечения предраковых поражений, остроконечных кондилом и других, менее агрессивных ВПЧ-заболеваний [7, 93].

Живые векторные вакцины можно разделить на две категории: бактериальные и вирусные векторные вакцины. Для данного типа вакцин используются ослабленные (аттенуированные) векторные носители, кодирующие гены специфических антигенов ВПЧ (E6, E7), запускающие репликацию в клетках-хозяевах и индуцирующие иммунный ответ против ВПЧ [109]. Эти вакцины обладают высокой иммуногенностью и могут вызывать сильный гуморальный и клеточный ответы. Иммунный ответ организма на сам вектор (вакцину) может быть сильнее, чем иммунный ответ на соответствующий антиген и данный факт является препятствием для использования вакцин на основе живых векторов [103].

Бактериальные векторные вакцины могут быть синтезированы на основе бактериальных штаммов: *Listeria monocytogenes* (Lm), *Lactobacillus casei* (*L. casei*) и *Salmonella* (SE), и использованы в клинических испытаниях, но в целом их разработка является ограниченной из-за проблем с безопасностью и эффективностью. Тем не менее такие вакцины являются важной частью разработки терапевтических вакцин. К примеру, вакцина ADXS11-001, известная как ADXS-HPV, представляет собой живую

аттенуированную бактериальную векторную вакцину на основе *Listeria monocytogenes* (Lm). Антиген вакцины состоит из человеческого ВПЧ-16 E7, слитого с усеченным негемолитическим фрагментом порообразующего токсина листериолизина O (*listeriolysin O* — LLO), и первое клиническое исследование вакцины было проведено в 2009 г. [69]. *Listeria monocytogenes* (Lm) представляет собой грамположительную факультативную внутриклеточную бактерию, которая для проникновения в клетку хозяина взаимодействует с рецепторным белком. В отличие от других бактерий, она использует порообразующий токсин LLO и фосфолипазу C (*phospholipase C* — PLC), что позволяет ей выходить из фагосомы клетки-хозяина в цитоплазму клетки-хозяина [46]. Для активации адаптивного ответа активируются два пути главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — МНС). Сначала для бактерий, подвергшихся действию фагосом, активируется путь МНС класса II, который стимулирует Т-клетки CD4, а затем для бактерий, которые успешно избегают фагосом клеток-хозяина, используется путь МНС класса I для извлечения полипептидов из бактериальных антигенов с последующим их представлением на поверхности клеток-хозяев, при этом происходит активация Т-клеток CD8 [31].

В клиническом исследовании фазы II оценивалась безопасность и эффективность вакцины ADXS11-001 у пациенток с рецидивирующим раком шейки матки после химиотерапии или лучевой терапии. Анализ результатов исследования показал, что переносимость вакцины ADXS11-001 группой монотерапии была хорошей, а в группе комбинированного лечения, где в дополнение использовался цисплатин, наблюдалось много побочных реакций. Частота общей выживаемости (ОВ) в двух группах показала, что 34,9% пациентов достигли ОВ в течение 12 месяцев, а 24,8% — достигли ОВ в течение 18 месяцев. Результаты являются обнадеживающими и требуют дальнейшего изучения [18]. Еще одна вакцина GLBL101c — производится с помощью термоаттенуированной рекомбинантной бактерии *Lactobacillus casei* (*L. casei*), экспрессирующей мутантный ВПЧ-16 E7, и является вакциной, используемой перорально. Клинические испытания вакцины в фазе I/IIa показали, что вакцина GLBL101c может вызывать регрессию CIN 16, связанного с белком E3 ВПЧ, а частота регрессии от CIN 3 к CIN 2 составила 80% после 9 недель лечения вакциной [55]. В исследовании эффективности и побочного действия вакцины GLBL101c у пациентов с CIN 2, результаты не показали никаких серьезных побочных реакций. Исчезновение всех патогенных очагов (полный ответ, complete response — CR) у груп-

пы, вакцинированной GLBL101c, и группы плацебо составило 11% случаев и 0% случаев соответственно, а суммарная эффективная частота, характеризующая исчезновение всех патогенных очагов и уменьшение суммы их диаметров менее чем на 30% (частичный ответ, partial response — PR), составила 22% [52]. Результаты исследования показали, что клиническая эффективность вакцины невысока и существует необходимость ее доработки.

Вакцины на основе вирусных векторов, где используются аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, альфавирусы, лентивирусы и вирусы коровьей оспы, являются самым многообещающим и наиболее широко цитируемым вариантом вакцин с дефицитом репликации [42, 66]. Технология изготовления векторов на основе аденовируса (AD) является передовой и наиболее выигрышной [10]. Особенностью AD-векторов является их способность вызывать сильный системный ответ Т-лимфоцитов и стимулировать выработку высокого титра сывороточных антител после внутримышечной иммунизации [17]. В качестве вакцинного вектора наиболее широко используется аденовирус AD5, являющийся наиболее распространенным серотипом человека. Векторная технология, с использованием нескольких серотипов AD, достигла хороших результатов при вакцинации различных заболеваний, вызванных ВПЧ [38]. Исследованы терапевтические вакцины AD1 и AD3 с дефицитом репликации делеции E26/E35, экспрессирующих слитый белок ВПЧ16 E6/E7. Иммунизация данным белком мышей вызвала сильный специфический ответ Т-клеток типа CD8, с последующей секрецией многофункциональных цитокинов, однако специфического Т-клеточного ответа CD4 обнаружено не было [31]. Тот же эффект, направленный на лечение всех стадий заболевания, вызванных ВПЧ-инфекцией, лежит в основе работы других терапевтических вакцин AD26 и AD35, экспрессирующих ранние белки E2/E6/E7 ВПЧ16/18. Хорошие результаты как по высокой иммуногенности у мышей, так и на модели опухоли ТС-1 дало использование антигена E2 в сочетании с вариантами N-концевого слияния белков E6 и E7 с образованием двух антигенов [57].

Вирус коровьей оспы представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус с большим и стабильным геномом, который может экспрессировать большое количество антигенов. Он широко используется в качестве иммуногена и хорошо переносится. TA-HPV представляет собой живую рекомбинантную вакцину на основе вируса осповакцины, экспрессирующую белки ВПЧ16/18, E6 и E7. В раннем клиническом исследовании фазы I/II с участием 8 пациентов

с распространенным вариантом рака шейки матки, вызванным ВПЧ, у 3 пациенток обнаружен специфический ответ антител, а специфический цитотоксический ответ Т-лимфоцитов ВПЧ был обнаружен у одного пациента. В эксперименте с использованием вакцины TA-ВПЧ и цисплатина на мышинной модели опухоли ТС-1 был получен более сильный E7-специфический ответ Т-лимфоцитов CD8 [63].

Рекомбинантный вирус осповакцины MVA E2 представляет собой вирус коровьей оспы Анкара (Modified Vaccinia Virus Ankara — MVA), содержащий белок вируса папилломы крупного рогатого скота E2. Введенный в качестве ингибитора экспрессии белков E6/E7 и E2 в клетки хозяина, комплекс может ингибировать активность E6 и E7, излечивая предраковые поражения и даже ингибируя рак. Было показано, что комплекс MVA E2 предотвращает рост опухолей у человека и мышей и индуцирует регрессию опухолей у кроликов [86]. Вакцину MVA E2 также использовали для лечения аногенитальных интраэпителиальных поражений, вызванных ВПЧ. В 2014 г. в клиническом исследовании III фазы с участием 1356 пациентов (мужчин и женщин) общая эффективность лечения поражений CIN составила примерно 90%, при этом у всех пациентов-мужчин наблюдалась их полная эрадикация [87]. В клинических исследованиях фазы I/II, оценивающих возможность применения терапевтических вакцин, вакцину MVA E2 использовали для снижения вероятности рецидива респираторного папилломатоза (Recurrent respiratory papillomatosis — RRP): 13 случаев (44,8%) поражений были полностью устранены, а 16 случаев (55,2%) поражений дали рецидив через 6–18 месяцев после лечения. Впоследствии, после второго раунда терапии MVA E2, симптомов новых рецидивов не наблюдалось, что указывает на хороший потенциал вакцины MVA E2 для достижения полной регрессии поражений RRP [25].

Вакцина TG4001 экспрессирует ВПЧ16 E6/E7. В исследовании, оценивающем ее безопасность и эффективность у пациентов с (CIN) 2/3, у 7 из 10 пациентов клиренс мРНК ВПЧ 16 был связан с цитологической и кольпоскопической регрессией CIN 2/3 [22]. Эти многообещающие данные требуют дальнейшего изучения терапевтического действия вакцины TG4001.

Другую терапевтическую противораковую вакцину, сделанную на основе альфавируса Vvax001 и экспрессирующую ВПЧ16 E6/E7, оценивали на людях в отношении иммунологической активности, безопасности и переносимости в первом исследовании фазы I. Результаты показали, что иммунизация вакциной Vvax001 была безопасной и хорошо переносилась пациентами, а в месте инъекции наблюдались лег-

кие реакции, приводящие к Т-клеточным ответам CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> против антигенов Е6 и Е7 [59].

Неплохие перспективы для лечения ВПЧ-ассоциированных раковых заболеваний имеют реплицирующиеся вирусные векторные вакцины на основе пенистых вирусов (foamy virus — FV). Репликационно-активные пенистые вирусы (FV) могут интегрировать в геном хозяина и запускать иммунную передачу сигналов, что приводит к устойчивой экспрессии антигена и надежному иммунному ответу. В отдельном исследовании в качестве каркаса для терапевтической доставки эпитопов В- и Т-клеток *in vitro* был использован белок кошачьего пенистого вируса (feline foamy virus — FFV), прикрепленный к вектору экспрессии, который защищал мышей от трансформированных ВПЧ-16 опухолевых клеток [64].

Вакцины на основе белков представляют собой антигены в виде белков или их части, которые используются и презентуются дендритными клетками (ДК), с дальнейшей активацией путей МНС класса I или II и стимуляцией иммунного ответа Т-клеток CD8 или CD4 [101]. Белковые вакцины богаты Т-клеточными эпитопами CD4 и CD8, что позволяет избежать ограничений со стороны МНС [81]. Белковые вакцины безопасны и стабильны, но их основным недостатком является низкая иммуногенность. Существует необходимость исследования пути презентации класса II МНС, который приводит к менее надежному ответу цитотоксических Т-лимфоцитов. Усовершенствовать белковые вакцины можно с помощью адъювантов или иммуностимулирующих молекул, увеличивающих эндогенный процессинг и усиливающих действие антигенов по пути МНС I [102].

Исследование белка теплового шока mHSP110 на моделях мышей с использованием эпитопа белка Е7 ВПЧ-16 в качестве иммунного адъюванта показало, что белок обладает высоким сродством связывания с антигенами и может повышать их иммуногенность. Был сконструирован белковый комплекс, представляющий собой слитый вариант белков mHSP110 и Е7, меченного флуоресцеин-5-изотиоцианатом (FITC), используемого в качестве индикатора [42, 101, 111]. Иммунизация данным комплексом мышей с опухолями может вызвать сильный ответ цитотоксических Т-лимфоцитов и защитить мышей от атаки опухоли, ингибируя ее рост и увеличивая время жизни животных [85].

Дополнительный домен А белка фибронектина человека (hEDA) является белком-агонистом TLR4 и антигеном для дендритных клеток *in vivo*, индуцируя их созревание путем связывания с TLR4 [70]. Полноразмерный белок Е7

ВПЧ16/18 и hEDA были объединены с образованием двухвалентного рекомбинантного белка, который в сочетании с адъювантами Poly-IC (полиинозин-полицитидиловая кислота) и Poly-ICLC (синтетический комплекс карбоксиметилцеллюлозы, полиинозин-полицитидиловой кислоты и двухцепочечной РНК поли-L-лизина) был использован для оценки эффективности, иммуногенности и потенциальной терапевтической активности в отношении опухолей ВПЧ16 ТС-1 *in situ* в подкожных или генитальных областях. Результаты показали, что действие вакцины стимулирует специфический цитотоксический ответ Т-лимфоцитов (cytotoxic T lymphocyte — CTL) и устраняет имеющиеся опухоли, при этом в некоторых группах для данного комплекса в сочетании с адъювантом был достигнут 100% противоопухолевый эффект [19]. Этот результат является прогрессивным и в будущем обещает хорошие клинические показатели. Данный тип вакцин является многообещающим в отношении терапии рака и усовершенствование ее протоколов позволит улучшить клиническое лечение онкобольных с ВПЧ-инфекцией.

В перспективе будут рассматриваться пути улучшения действия комплексной белковой вакцины, одним из которых является оценка влияния опухолевой супрессивной среды на ее эффективность, предполагающая создание среды, более близкой к росту опухоли *in vivo*. Планируется работа по улучшению экспериментального дизайна вакцины, который, с одной стороны, поможет усовершенствовать способы лечения в экспериментальных группах с крупными опухолями и прогрессирующими раковыми заболеваниями. С другой стороны, определение оптимальной дозы вакцины также является важным фактором иммунной эффективности: высокие дозы введения могут вызывать побочные реакции, которые должны быть зафиксированы по мере их возникновения.

Другим вариантом вакцин для лечения ВПЧ-инфекций являются вакцины на основе нуклеиновых кислот.

Использование ДНК-вакцин стало еще одним преимущественным методом иммунотерапии для лечения рака благодаря таким качествам, как простота, стабильность и эффективность. ДНК-вакцины конструируют на основе бактериальных плазмид, кодирующих антигены, гены которых управляются высокоэффективными эукариотическими промоторами. После инъекции эффективные ДНК-вакцины с помощью молекул МНС класса I проникают в ядро и запускают экспрессию антигенов с последующей активацией иммунной системы [11, 85]. В отличие от живых векторных вакцин, ДНК-вакцины относительно безопасны — при



введении ДНК-вакцин в организм антитела не образуются, и для повышения иммунитета вакцины можно вводить повторно. Одним из главных недостатков ДНК-вакцин является неспособность введенной ДНК к самостоятельной амплификации, что приводит к слабой иммуногенности организма. В целях ее повышения при разработке вакцин используется ряд вспомогательных методов, таких как электропорация дендритных клеток, использование иммуномодуляторов (как правило, это сильные адъюванты) и иммуностимуляторов (цитокины и костимулирующие молекулы) [13]. В клинических исследованиях проводили оценку безопасности, эффективности и иммуногенности ДНК-вакцин у 16 пациентов с CIN 2/3, связанных с ВПЧ [39]. ДНК-вакцина включала экспрессионный вектор рNGVL4a, содержащий кодирующую последовательность ВПЧ 16 E7, связанную с кальретикулином (CRT), белком, связывающим ионы кальция [30]. Из 32 испытуемых пациентов с ВПЧ-16 CIN2/3, вакцинированных с помощью эпидермального введения, внутримышечной инъекции или прямой внутриматочной инъекции у 22 (69%) пациентов наблюдались побочные реакции, связанные с вакциной, а у 8 из 27 (30%) наблюдался гистологический регресс CIN 1. Полученные данные показали возникновение сильного иммунного ответа и появление большого количества Т-лимфоцитов типа CD8 в ответ на введение данной вакцины [16]. Еще одно клиническое исследование было направлено на изучение терапевтического влияния ДНК-вакцины GX-188e на процесс регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN3). Вакцина GX-188e включала сигнальную последовательность тканевого активатора плазминогена, лиганд FMS-подобной тирозинкиназы 3 и рекомбинантный ген ВПЧ 16/18 E6/E7 [58]. В результате исследования у 67% пациентов наблюдался гистопатологический регресс, у 77% пациентов с гистологической регрессией наблюдался клиренс ВПЧ. Полученные данные свидетельствуют о том, что введение вакцины GX-188E вызывает значительную активацию клеточного иммунитета, направленного на устранение гистологических поражений, вызванных ВПЧ. При исследовании эффекта действия другой ДНК-вакцины AMV 002 было показано, что вакцина хорошо переносится при введении разных дозировок и повышает специфический иммунитет к опухолеассоциированным антигенам у пациентов, с ранее проведенной терапией [26].

Наиболее многообещающей стратегией в иммунотерапии патологий, вызванных ВПЧ, является использование мРНК-вакцин, которые в настоящее время относятся к наиболее

популярным видам вакцин. В 1989 г. Мэлоун и сотр. показали, что мРНК успешно трансфицируется и экспрессируется в различных эукариотических клетках путем инкапсуляции катионного липида (N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-хлорида триметиламмония (DOTMA)) [68]. Впоследствии, в 1990 г., мРНК, транскрибируемая *in vitro*, была экспрессирована в клетках скелетных мышц мыши. Таким образом, впервые проведенная успешная экспрессия мРНК *in vitro* продемонстрировала целесообразность разработки мРНК-вакцины.

В состав мРНК включены: 5'-кэп-область, 5'- и 3'-области, кодирующие последовательность белка и 3'-поли-А-хвост [73]. Большое число исследований показало, что мРНК не способна интегрироваться в геном (то есть является безопасной), а новое поколение самоамплифицирующихся мРНК-вакцин (саРНК-вакцин) обладает высокой способностью к автономной репликации. Таким образом, самовоспроизводящиеся мРНК-вирусные векторы имеют высокий уровень экспрессии и обладают лигандной активностью и при введении вместе с TLR7/8, в качестве естественного адъюванта, способны вызывать сильный иммунный ответ [33]. По сравнению с активной разработкой ДНК-вакцин, одной из причин, определяющих медленное развитие исследований в отношении мРНК-вакцин, является их невысокая стабильность и слабая эффективность доставки. Поэтому для введения в организм мРНК часто упаковывают в векторы доставки, включая векторы DC, протамин, катионные липосомные системы доставки и полимерные материалы [67, 78].

Экспериментальных данных об исследовании мРНК-вакцин против ВПЧ немного. Одно из последних направлено на оценку иммуногенности инкапсулированной в липосомальный аппарат мРНК вакцины, экспрессирующей антиген HPV16 E7 с образованием РНК-липидных комплексов (РНК-LPX). Экспериментально было показано, что после внутривенной инъекции мышам вакцина вызвала сильный антиген-специфический эффект и иммунный ответ Т-клеток памяти типа CD-8 [45]. В целом перспективы разработки мРНК-вакцин в настоящее время оцениваются как положительные.

В настоящий момент проведено немного исследований для ВПЧ вакцин на основе нуклеиновых кислот и данные, полученные разными лабораториями в экспериментах на животных, различаются между собой. Исследования, касающиеся мРНК-вакцин, становятся все более популярными благодаря их безопасности и эффективности.

Разновидностью терапевтических ВПЧ-вакцин являются вакцины постоянного тока на основе дендритных клеток. Дендритные

клетки являются наиболее эффективными антиген-презентирующими клетками (АПК) иммунной системы и играют важную роль в иммунной регуляции и презентации антигенов. Они обладают мощной способностью захватывать и обрабатывать антигены для их последующей презентации Т-лимфоцитам *in vivo* и *in vitro*, а многие данные подтверждают способность моноцитарных ДК стимулировать наивные Т-лимфоциты типов CD4 и CD8 *in vivo* и *in vitro*. Кроме того, ДК могут действовать как естественные адьюванты, играя роль в повышении иммуногенности вакцин [89]. Существует два способа приготовления вакцин против ВПЧ, в составе которых используются ДК. Одним из способов является культивирование ДК *in vitro*, а затем их стимуляция антигеном ВПЧ E6/E7. Другой метод заключается в том, что ДК стабильно трансфицируют *in vitro* вектором, экспрессирующим антиген ВПЧ, затем такие клетки вводят в организм пациента, где они представляют антиген наивным Т-клеткам и стимулируют ответ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [82, 103]. В создании ДК-вакцин широко используется агонисты Толл-подобных рецепторов (TLR). TLR является частью рецептора распознавания клеток постоянного тока и имеет в составе: рецептор лектина С-типа (CLR), доменоподобный рецептор нуклеотид-связывающей олигомеризации (NLR) и рецептор, подобный гену, индуцированный ретиноевой кислотой (PK) [54, 98]. Лиганд TLR может стимулировать созревание дендритных клеток, а также регулировать метаболизм клеток и продолжительность их жизни [27, 65].

Была исследована безопасность и иммуногенность вакцинации пациентов с раком шейки матки на стадиях IB или IIA зрелыми ДК с гемогляцином [89]. Для введения ДК было использовано три дозировки (низкая, средняя и высокая), клетки вводили каждые 21 день (всего 5 раз). Пациенты, получавшие вакцины на основе ДК, показали хорошую переносимость и отсутствие значимых токсических и побочных эффектов, кроме того, отмечено значительное увеличение экспрессии белка E7 и уровня CD4 Т-лимфоцитов после вакцинации.

Интересные исследования были проведены с фрагментами антител (нанотела, или Variable Heavy domain of Heavy chain — VHH), полученными из крови представителей семейства верблюдовых. Установлено, что нанотела распознают белки клеточной поверхности на АПК и могут служить целевыми средствами доставки прикрепленных к ним антигенов. Подобное исследование провели для оценки действия верблюжьих нанотел (VHH) на опухолевые клетки типа DC2.4, а иммунизация мышей с опухолью, вызванной ВПЧ, привела к образованию боль-

шего количества CD8-лимфоцитов, инфильтрирующих данную опухоль [108]. Несмотря на проведенные исследования в отношении вакцин постоянного тока на основе ДК, эти вакцины имеют ограничения. Во-первых, из-за несовершенства технологий, нет гарантии получить ДК, соответствующие требуемому объему и качеству. Эти вакцины также трудно производить в больших масштабах. Таким образом, при разработке данного типа вакцин предстоит преодолеть много препятствий.

Каждый тип рака несет большое количество потенциально опухолевых антигенов, поэтому для вакцинации всех опухолевых клеток оптимальной стратегией является применение опухолевых вакцин, с включением всех потенциально значимых антигенов. Применение данного подхода позволяет обходить ограничения со стороны основного комплекса гистосовместимости (МНС) [97]. Эффективность такого подхода оценивали в клинических испытаниях на протяжении многих лет, исследуя различные виды опухолей, включая колоректальные, легочные опухоли, почечно-клеточный рак, меланому и рак предстательной железы. Поскольку ВПЧ является хорошо известным опухолевым специфическим антигеном, вакцины на основе опухолевых клеток могут являться не самым подходящим вариантом иммунотерапии против рака, связанного с ВПЧ. К настоящему моменту накоплено мало данных, оценивающих полезность этого типа вакцины при ВПЧ-ассоциированных раковых заболеваниях.

Основная роль терапевтических вакцин заключается в повышении адаптивного Т-клеточного иммунитета, в инициации наивных Т-клеток и последующей генерацией цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ, cytotoxic T-cell — CTL), нацеленных на клетки, инфицированные ВПЧ, а также для индукции Т-клеток типа CD4, стимулирующих выработку необходимых цитокинов и усиливающих действие АПК. На сегодняшний день все терапевтические вакцины, которые были проверены в клинических испытаниях, являются безопасными и хорошо переносятся. Тем не менее многие вакцины, испытание которых уже вступило в III клиническую фазу, пока не были объявлены из-за их более низких ожидаемых клинических эффектов. Также эти вакцины показали успешные результаты на животных моделях, но оказались неэффективными при раке, вызванном ВПЧ человека, что подчеркивает ограничения используемых в настоящее время доклинических моделей вакцин [47]. Фактически, в микроокружении опухоли может находиться большое количество иммуносупрессивных сред, влияющих на эффективность индукции вакциной Т-клеток, вызванной различными механизмами

ми уклонения от иммунитета и иммуносупрессивными механизмами, снижающими иммунный эффект. Например, ассоциированные с раком фибробласты (cancer-associated fibroblasts — CAF) обладают проонкогенными функциями и вызывают иммунное уклонение от опухолей с помощью нескольких механизмов. В опухолях человека, богатых CAF, наблюдается отсутствие Т-клеток типа CD8. В другом исследовании обнаружены слабые иммунные эффекты опухолей с CAF, после введения мышам CAF, смешанных с клетками-мишенями для формирования состояния, аналогичного опухолевой среде, с последующим проведением иммунотерапии [40]. Именно поэтому важно учитывать влияние опухолевой среды на эффективность действия вакцины, и существует необходимость исследования большего числа опухолей *in situ*, включая опухоли шейки матки, половых органов, головы и шеи, в целом, для увеличения числа доклинических испытаний. Полученные факты являются весомым доказательством важности влияния опухолевой среды на работу ВПЧ-вакцин, за которым необходимо проведение досконального обсуждения вопросов улучшения качества вакцин. Одним из таких направлений является повышение иммуногенности вакцин на текущем этапе исследований. Хотя многие вакцины на стадии разработки с применением моделей опухолей мышей способны достичь высоких показателей клиренса или даже случаев полного клиренса, их показатели на клинической стадии все еще остаются средними. Это обуславливает необходимость более интенсивного продвижения разработок, к примеру, в отношении мРНК-вакцин или комбинированных схем вакцинно-лекарственной терапии, с точки зрения повышения иммунной эффективности. Сегодня мРНК-вакцины являются самым популярным вариантом вакцин и обладают высокой иммуногенностью в комбинации с использованием липидных наночастиц (lipid nanoparticles — LNP) в качестве естественного адъюванта, что делает эту форму вакцины весьма эффективной. В настоящее время мРНК-вакцины составляют очень небольшую долю в разработках терапевтических вакцин против ВПЧ, но в будущем будет наблюдаться тенденция к более широкому исследованию этой формы вакцины. Кроме того, комбинация вакцин и лекарственных средств может являться эффективным способом лечения ВПЧ-инфекций, дающим наилучший результат. Классическим вариантом такого лечения является комбинация с ингибиторами иммунных контрольных точек. Например, биотерапевтические препараты пембролизумаб и ниволумаб, являющиеся антителами против белка рецептора программируемой клеточной гибели (Programmed

cell death 1 — PD-1), показали хорошую эффективность в сочетании с вакцинами против ВПЧ [108].

В настоящее время представлен новый способ лечения рака — Т-клеточная генно-инженерная терапия, разделенная на терапию CAR-T (химерный антигенный рецептор, сконструированный у Т-клеток) и терапию TCR-T (Т-клеточный рецептор, сконструированный у Т-клеток), показавшая эффективность при гематологических раковых заболеваниях [41]. В отдельном исследовании был идентифицирован TCR высокой чистоты, нацеленный на ВПЧ-16 E7, распознающий эпитопный комплекс E7. Таким образом для лечения метастатического эпителиального рака, вызванного ВПЧ, была разработана терапия с помощью TCR-T. По результатам испытаний у 6 из 12 исследуемых пациентов, получавших лечение в клиническом исследовании фазы I, наблюдалась регрессия опухоли [78]. Эти данные дают представление о стратегиях лечения, предусматривающих сочетание вакцин против ВПЧ с генно-инженерной терапией с участием Т-клеток. Известно, что использование адъювантов позволяет повысить терапевтическую эффективность вакцин. К примеру, использование адъюванта Poly-ICLC позволило добиться 100% регрессии опухоли в некоторых экспериментальных группах. В будущем необходимо увеличивать объем знаний о Poly-ICLC, а также исследовать более эффективные адъюванты.

В поиске новых терапевтических мишеней для большинства современных вакцин основное внимание будет сосредоточено на антигенах E6 и E7, поскольку продолжающееся увеличение экспрессии данных антигенов способствует прогрессированию опухолей. Существуют разработки, ориентированные на антиген E2, касающиеся лечения предраковых симптомов и поражений (к примеру, генитальные кондиломы). Однако для лечения рака антиген E2 никогда не был эффективен, что требовало поиска новых белков-мишеней. Белок E1 необходим для репликации вируса, является самым крупным белком ВПЧ (последовательность белка E1 ВПЧ-16 составляет 649 аминокислот), и вероятно, имеет большее количество потенциальных эпитопов для Т-клеток по сравнению с белками ВПЧ-16 E6 и E7 меньшего размера (154 а.к. и 98 а.к. соответственно). [20]. В последнее время доказана роль белка E1 в канцерогенезе, что позволяет поставить его в ряды белков-кандидатов для разработки терапевтических вакцин. Подобно ему, другой белок, E2, используется для разработки вакцин против предраковых поражений и в будущем ожидается возможность разработки терапевтических схем против рака с его участием. Белок E5 ВПЧ является еще одной,

перспективной мишенью для разработки терапевтических вакцин. Экспериментально показано, что у пациентов с ВПЧ-положительным раком головы и шеи экспрессируются Т-клетки типа CD8, к которым у белка Е5 ВПЧ имеется несколько эпитопов. Таким образом, белок Е5 можно рассматривать в качестве вакцинного антигена, запускающего опухолеро-реактивные ответы Т-клеток CD8 [36].

Создание терапевтических ВПЧ вакцин является важным этапом в эволюции вакцин, направленных против патологий, вызванных вирусом папилломы человека и будущие стратегии в исследовании терапевтических вакцин будут направлены на поиск и разработку новых мишеней для ВПЧ-антигенов, создание более мощных адъювантов и обогащение доклинических моделей.

## Список литературы/References

1. Аляутдина О.С., Прилуцкая В.Ю. Текущие проблемы и будущие направления вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т. 8, № 3. С. 141–150. [Alyautdina O.S., Prilutskaya V.Yu. Ongoing challenges and future directions in Human papillomavirus vaccination. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 141–150. (In Russ.)] doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-141-150
2. Винокурова С.В. Вирусы папилломы человека 6 и 11 типов: распространенность, патогенность и онкогенность // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022. Т. 4. С. 6–16. [Vinokurova S.V. Human papillomavirus types 6 and 11: prevalence, pathogenicity and oncogenicity. *Voprosy prakticheskoi kolposkopii. Genitalnye infekcii = Issues of Practical Colposcopy*, 2022, vol. 4, pp. 6–16. (In Russ.)] doi: 10.46393/27826392\_2022\_4\_6
3. Зароченцева Н.В., Краснополяский В.И., Белая Ю.М. Успехи вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в мире и в России. Обзор литературы // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022. Т. 1. С. 8–16. [Zarochentseva N.V., Krasnopol'skiy V.I., Belaya Yu.M. Progress in vaccination of HPV-associated diseases and cervical cancer in the world and in Russia. Literature review. *Voprosy prakticheskoi kolposkopii. Genitalnye infekcii = Colposcopy Issues. Genital Infections*, 2020, vol. 1, pp. 8–16. (In Russ.)]
4. Каира А.Н., Свитич О.А., Политова Н.Г. Папилломавирусная инфекция — эпидемиология и профилактика: учебное пособие. М., 2022. [Kaira A.N., Svitich O.A., Politova N.G. Papillomavirus infection — epidemiology and prevention. *Moscow*, 2022. (In Russ.)]
5. Капительный В.А., Ефимова В.А., Лазаренко А.Н. Возможности и перспективы таргетной терапии персистирующей папилломавирусной инфекции // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2023. Т. 10, № 1. С. 13–24. [Kaptilnyy V.A., Efimova V.A., Lazarenko A.N. Possibilities and prospects of targeted therapy for persistent human papillomavirus infection. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*, 2023, vol. 10, no. 1, pp. 13–24. (In Russ.)] doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24
6. Куценко И.И., Боровиков И.О., Томина О.В., Горринг Х.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Вакцинация против вируса папилломы человека после адъювантной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. Т. 29, № 3. С. 103–120. [Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Tomina O.V., Gorring Kh.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Vaccination against human papillomavirus after adjuvant therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Kubanskii nauchnyi medicinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2022, vol. 29, no. 3, pp. 103–120. (In Russ.)] doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-103-120
7. Михалев Д.Е., Байдик О.Д., Мухамедов М.Р., Александров Г.О. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта // Российский стоматологический журнал. 2022. Т. 26, № 3. С. 267–276. [Mikhalev D.E., Baydik O.D., Mukhamedov M.R., Aleksandrov G.O. The role of the human papilloma virus in the development of potentially malignant diseases and squamous cell carcinomas of the oral mucosa. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry*, 2022, vol. 26, no. 3, pp. 267–276. (In Russ.)] doi: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276
8. Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Папилломавирусная инфекция как междисциплинарная проблема современного здравоохранения // Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 1. С. 99–103. [Pestrikova T.Yu., Ismaylova I.F., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Papilloma virus infection as an interdisciplinary problem of current healthcare. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal = Far Eastern Medical Journal*, 2022, no. 1, pp. 99–103. (In Russ.)] doi: 10.35177/1994-5191-2022-1-17
9. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Основные молекулярные механизмы канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11, № 4. С. 39–47. [Polatova D. Sh., Madaminov A.Yu. Main molecular mechanisms of carcinogenesis induced by human papillomavirus. *Zlokachestvennye opykholi = Malignant Tumors*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 39–47. (In Russ.)] doi: 10.1765/2313-805X-2021-11-2-31-40
10. Рябова Е.И., Деркаев А.А., Есмагамбетов И.Б., Щербяков Д.В., Довгий М.А., Бырихина Д.В., Прокофьев В.В., Чемоданова И.П. Сравнение различных технологий получения рекомбинантного аденоассоциированного вируса в лабораторном масштабе // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021. Т. 21, № 4. С. 266–278. [Ryabova E.I., Derkaev A.A., Esmagambetov I.B., Shcheryakov D.V., Dovgiy M.A., Byrikhina D.V., Prokofiev V.V., Chemedanova I.P. Comparison of different technologies for producing recombinant adeno-associated virus on a laboratory scale. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*, 2021, vol. 21, no. 4, pp. 266–278. (In Russ.)] doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-4-266-278
11. Седова Е.С., Первойкина К.А., Щербинин Д.Н., Шмаров М.М. Генетические конструкции, выполняющие функции адъювантов, в составе вакцин на основе аденовирусных векторов // Иммунология. 2022. Т. 43, № 1. С. 5–17. [Sedova E.S., Pervoykina K.A., Shcherbinin D.N., Shmarov M.M. Genetic constructs as adjuvants in vaccines based on adenoviral vectors. *Immunologiya = Immunology*, 2022, vol. 43, no. 1, pp. 5–17. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-5-17

12. Шамшева О.В. Эволюция национального календаря профилактических прививок. Результаты и перспективы // Детские инфекции. 2022. Т. 21, № 1. С. 5–15. [Shamsheva O.V. Evolution of the national vaccination calendar. Results and prospects. *Detские infektsii = Children Infections*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 5–15. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-5-15
13. Afrough B., Dowall S., Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clin. Exp. Immunol.*, 2019, vol. 196, no. 2, pp. 157–166. doi: 10.1111/cei.13295
14. Alvarez R.D., Huh W.K., Bae S., Lamb L.S., Jr., Conner M.G., Boyer J., Wang C., Hung Ch-Fu, Sauter E., Paradis M., Adams E., Hester Sh., Jackson B., Wu T., Trimble C. A Pilot Study of Pngv14a-CRT/E7(detox) for the Treatment of Patients With HPV16+ Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3 (CIN2/3). *Gynecol. Oncol.*, 2007, vol. 140, no. 2, pp. 245–252. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.026
15. Angelo M.G., Zima J., Tavares Da Silva F., Baril L., Arellano F. Post-licensure safety surveillance for Human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2014, vol. 23, no. 5, pp. 456–465. doi: 10.1002/pds.3593
16. Arribillaga L., Echeverria I., Belsue V., Gomez T., Lozano T., Casares N., Villanueva L., Domingos-Pereira S., Romero P., Nardelli-Haeffliger D., Hervás-Stubbs S., Sarobe P., Rodriguez M., Carrascosa J., Zürcher Th., Lasarte J. Bivalent therapeutic vaccine against HPV16/18 genotypes consisting of a fusion protein between the extra domain a from human fibronectin and HPV16/18 E7 viral antigens. *J. Immunother.*, 2020, vol. 8, no. 1: e000704. doi: 10.1136/jitc-2020-000704
17. Barouch D.H., Kik S.V., Weverling G.J., Dilan R., King S.L., Maxfield L.F., Clark S., Ng'ang'a D., Brandariz K.L., Abbink P., Sinangil F., Bruyn G., Gray G. E., Roux S., Bekker L-G., Dilraj A., Kibuuka H., Robb M.L., Michael N.L., Anzala O., Amornkul P.N., Gilmour J., Hural J., Buchbinder S.P., Seaman M.S., Dolin R., Baden L.R., Carville A., Mansfield K.G., Pau M.G., Goudsmit J. International Seroepidemiology of Adenovirus Serotypes 5, 26, 35, and 48 in Pediatric and Adult Populations. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 32, pp. 5203–5209 doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.025
18. Basu P., Mehta A., Jain M., Gupta S., Nagarkar R.V., John S., Petit R. A Randomized Phase 2 Study of ADXS11-001 Listeria Monocytogenes-Listeriolysin O Immunotherapy With or Without Cisplatin in Treatment of Advanced Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2018, vol. 28, no. 4, pp. 764–772. doi: 10.1097/igc.0000000000001235
19. Becker K.A., Florin L., Sapp C., Sapp M. Dissection of Human Papillomavirus Type 33 L2 Domains Involved in Nuclear Domains (ND) 10 Homing and Reorganization. *Virology*, 2003, vol. 314, no. 1, pp. 161–167. doi: 10.1016/s0042-6822(03)00447-1
20. Boileson D.R., Nielsen K.N., Holst P.J. Novel Antigenic Targets of HPV Therapeutic Vaccines. *Vaccines*, 2021, vol. 9, no. 11: 1262. doi: 10.3390/vaccines9111262
21. Bossler F., Hoppe-Seyler K., Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR Signaling Regulates the Virus/Host Cell Crosstalk in HPV-Positive Cervical Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 9: 2188. doi: 10.3390/ijms20092188
22. Brun J.L., Dalstein V., Leveque J., Mathevet P., Raulic P., Baldauf J.J., Scholl S., Huynh B., Douvier S., Riethmuller D., Clavel C., Birembaut Ph., Calenda V., Baudin M., Bory J.P. Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia With TG4001 Targeted Immunotherapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011, vol. 204, no. 2, pp. 169.e1–169.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.020
23. Buck C.B., Day P.M., Trus B.L. The Papillomavirus Major Capsid Protein L1. *Virology*, 2013, vol. 445, no. 1–2, pp. 169–174. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.038
24. Burd E.M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, vol. 16, no. 1, pp. 1–17. doi: 10.1128/cmr.16.1.1-17.2003
25. Cabo Beltran O.R., Rosales Ledezma R. MVA E2 Therapeutic Vaccine for Marked Reduction in Likelihood of Recurrence of Respiratory Papillomatosis. *Head Neck*, 2019, vol. 41, no. 3, pp. 657–665. doi: 10.1002/hed.25477
26. Chandra J., Woo W.P., Finlayson N., Liu H.Y., McGrath M., Ladwa R., Brauer M., Xu Y., Hanson S., Panizza B., Frazer I.H., Porceddu S.V. A Phase 1, Single Centre, Open Label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Therapeutic Human Papillomavirus (HPV) DNA Vaccine (AMV002) for HPV-Associated Head and Neck Cancer (HNC). *Cancer Immunol. Immunother.*, 2021, vol. 70, no. 3, pp. 743–753. doi: 10.1007/s00262-020-02720-7
27. Chen M., Huang L., Wang J. Deficiency of Bim in Dendritic Cells Contributes to Overactivation of Lymphocytes and Autoimmunity. *Blood*, 2007, vol. 109, no. 10, pp. 4360–4367. doi: 10.1182/blood-2006-11-056424
28. Chen C.H., Wu T.C. Experimental Vaccine Strategies for Cancer Immunotherapy. *J. Biomed. Sci.*, 1998, vol. 5, no. 4, pp. 231–252. doi: 10.1007/bf02255855
29. Cheng L., Wang Y., Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines*, 2020, vol. 8, no. 3: 3915. doi: 10.3390/vaccines8030391
30. Cheng W.F., Hung C.F., Chai C.Y., Hsu K.F., He L., Ling M., Wu T.-C.T.-C. Tumor-Specific Immunity and Antiangiogenesis Generated by a DNA Vaccine Encoding Calreticulin Linked to a Tumor Antigen. *J. Clin. Invest.*, 2001, vol. 108, no. 5, pp. 669–678. doi: 10.1172/jci12346
31. Cory L., Chu C. ADXS-HPV: A Therapeutic Listeria Vaccination Targeting Cervical Cancers Expressing the HPV E7 Antigen. *Hum. Vaccines Immunotherapeut.*, 2014, vol. 10, no. 11, pp. 3190–3195. doi: 10.4161/hv.34378
32. Çuburu N., Khan S., Thompson C.D., Kim R., Vellinga J., Zahn R., Lowy D.R., Schepher G., Schiller J.T. Adenovirus Vector-Based Prime-Boost Vaccination via Heterologous Routes Induces Cervicovaginal CD8(+) T Cell Responses Against HPV16 Oncoproteins. *Int. J. Cancer*, 2018, vol. 142, no. 7, pp. 1467–1479. doi: 10.1002/ijc.31166
33. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H., Akira S., Reis e Sousa C. Innate Antiviral Responses by Means of TLR7-Mediated Recognition of Single-Stranded RNA. *Science*, 2004, vol. 303, no. 5663, pp. 1529–1531. doi: 10.1126/science.1093616
34. Dillely S., Miller K.M., Huh W.K. Human Papillomavirus Vaccination: Ongoing Challenges and Future Directions. *Gynecol. Oncol.*, 2020, vol. 156, no. 2, pp. 498–502. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.018
35. Dyson N., Howley P.M., Münger K., Harlow E. The Human Papilloma Virus-16 E7 Oncoprotein is Able to Bind to the Retinoblastoma Gene Product. *Science*, 1989, vol. 243, no. 4893, pp. 934–937. doi: 10.1126/science.2537532
36. Eberhardt C.S., Kissick H.T., Patel M.R., Cardenas M.A., Prokhnevskaya N., Obeng R.C., Nasti T.H., Griffith C.C., Im S.J., Wang X., Shin D.M., Carrington M., Chen Z.G., Sidney J., Sette A., Saba N.F., Wieland A., Ahmed R. Functional HPV-Specific PD-1(+) Stem-Like CD8 T Cells in Head and Neck Cancer. *Nature*, 2021, vol. 597, no. 7875, pp. 279–284. doi: 10.1038/s41586-021-03862-z

37. Egawa K. Do Human Papillomaviruses Target Epidermal Stem Cells. *Dermatology*, 2003, vol. 207, no. 3, pp. 251–254. doi: 10.1159/000073085
38. Ewer K.J., Lambe T., Rollier C.S., Spencer A.J., Hill A.V., Dorrell L. Viral Vectors as Vaccine Platforms: From Immunogenicity to Impact. *Curr. Opin. Immunol.*, 2016, vol. 41, pp. 47–54. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.014
39. Flogging Gardasil. *Nat. Biotechnol.*, 2007, vol. 25, no. 3: 261. doi: 10.1038/nbt0307-261
40. Ford K., Hanley C.J., Mellone M., Szyndralewicz C., Heitz F., Wiesel P., Wood O., Machado M., Lopez M.-A., Ganesan A.-P., Wang C., Chakravarthy A., Fenton T.R., King E.V., Vijayanand P., Ottensmeier C.H., Al-Shamkhani A., Savelyeva N., Thomas G.J. NOX4 Inhibition Potentiates Immunotherapy by Overcoming Cancer-Associated Fibroblast-Mediated CD8 T-Cell Exclusion From Tumors. *Cancer Res.*, 2020, vol. 80, no. 9, pp. 1846–1860. doi: 10.1158/0008-5472.Can-19-3158
41. Gao Q., Dong X., Xu Q., Zhu L., Wang F., Hou Y., Chao C.-C. Therapeutic Potential of CRISPR/Cas9 Gene Editing in Engineered T-Cell Therapy. *Cancer*, 2019, vol. 8, no. 9, pp. 4254–4264. doi: 10.1002/cam4.2257
42. Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N., Block S.L., Brown D.R., DiNubile M.J., Lindsay B.R., Kuter B.J., Perez G., Dominiak-Felden G., Saah A.J., Drury R., Das R., Velicer C. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-World Experience. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 63, no. 4, pp. 519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354
43. Gomez-Gutierrez J.G., Elpek K.G., Montes de Oca-Luna R., Shirwan H., Sam Zhou H., McMasters K.M. Vaccination With an Adenoviral Vector Expressing Calreticulin-Human Papillomavirus 16 E7 Fusion Protein Eradicates E7 Expressing Established Tumors in Mice. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2007, vol. 56, no. 7, pp. 997–1007. doi: 10.1007/s00262-006-0247-2
44. Graham S.V. The Human Papillomavirus Replication Cycle, and its Links to Cancer Progression: A Comprehensive Review. *Clin. Sci.*, 2017, vol. 131, no. 17, pp. 2201–2221. doi: 10.1042/cs20160786
45. Grunwitz C., Salomon N., Vascotto F., Selmi A., Bukur T., Diken M., Kreitera S., Türecia Ö., Sahin U. HPV16 RNA-LPX Vaccine Mediates Complete Regression of Aggressively Growing HPV-Positive Mouse Tumors and Establishes Protective T Cell Memory. *Oncimmunology*, 2019, vol. 8, no. 9: e1629259. doi: 10.1080/2162402x.2019.1629259
46. Guirnalda P., Wood L., Paterson Y. Listeria Monocytogenes and its Products as Agents for Cancer Immunotherapy. *Adv. Immunol.*, 2012, vol. 113, pp. 81–118. doi: 10.1016/b978-0-12-394590-7.00004-x
47. Hancock G., Hellner K., Dorrell L. Therapeutic HPV Vaccines. *Best Pract. Res. Clin. Obstetr. Gynaecol.*, 2018, vol. 47, pp. 59–72. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.008
48. Hanna E., Bachmann G. HPV Vaccination With Gardasil: A Breakthrough in Women's Health. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2006, vol. 6, no. 11, pp. 1223–1227. doi: 10.1517/14712598.6.11.1223
49. Herrero R., González P., Markowitz L.E. Present Status of Human Papillomavirus Vaccine Development and Implementation. *Lancet Oncol.*, 2015, vol. 16, no. 5, pp. e206–e216. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70481-4
50. Hu Z., Ma D. The Precision Prevention and Therapy of HPV-Related Cervical Cancer: New Concepts and Clinical Implications. *Cancer Med.*, 2018, vol. 7, no. 10, pp. 5217–5236. doi: 10.1002/cam4.1501
51. Huber B., Wang J.W., Roden R.B. S., Kirnbauer R. RG1-VLP and Other L2-Based, Broad-Spectrum HPV Vaccine Candidates. *J. Clin.*, 2021, vol. 10, no. 5: 1044. doi: 10.3390/jcm10051044
52. Ikeda Y., Adachi K., Tomio K., Eguchi-Kojima S., Tsuruga T., Uchino-Mori M., Taguchi A., Komatsu A., Nagamatsu T., Oda K., Kawana-Tachikawa A., Uemura Y., Igimi S., Osuga Y., Fujii T., Kawana K. A Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized (Phase IIB) Trial of Oral Administration With HPV16 E7-Expressing Lactobacillus, GLBL101c, for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (Cin2). *Vaccines*, 2021, vol. 9, no. 4: 329. doi: 10.3390/vaccines9040329
53. Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., Moreira E.D., Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E., Pitisuttithum P., Restrepo J.A., Stuart G., Woelber L., Yang Y.C., Cuzick J., Garland S.M., Huh W., Kjaer S.K., Bautista O.M., Chan I.S.F., Chen J., Gesser R., Moeller E., Ritter M., Vuocolo S., Luxembourg A. A 9-Valent HPV Vaccine Against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, no. 8, pp. 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1405044
54. Kalnin K., Chivukula S., Tibbitts T., Yan Y., Stegalkina S., Shen L., Cieszynski J., Costa V., Sabharwal R., Anderson S.F., Christensen N., Jagu S., Roden R.B.S., Kleantous H. Incorporation of RG1 Epitope Concatemers Into a Self-Adjuvanting Flagellin-L2 Vaccine Broaden Durable Protection Against Cutaneous Challenge With Diverse Human Papillomavirus Genotypes. *Vaccine*, 2017, vol. 35, no. 37, pp. 4942–4951. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.086
55. Kawana K., Adachi K., Kojima S., Taguchi A., Tomio K., Yamashita A., Nishida H., Nagasaka K., Arimoto T., Yokoyama T., Wada-Hiraike O., Oda K., Sewaki T., Osuga Y., Fujii T. Oral Vaccination Against HPV E7 for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 (CIN3) Elicits E7-Specific Mucosal Immunity in the Cervix of CIN3 Patients. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 47, pp. 6233–6239. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.020
56. Kawasaki T., Kawai T., Akira S. Recognition of Nucleic Acids by Pattern-Recognition Receptors and its Relevance in Autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2011, vol. 243, no. 1, pp. 61–73. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01048.x
57. Khan S., Oosterhuis K., Wunderlich K., Bunnik E.M., Bhagoe M., Boedhoe S., Karia S., Steenbergen R.D.M., Bosch L., Serroyen J., Janssen S., Schuitemaker H., Vellinga J., Scheper G., Zahn R., Custers J. Development of a Replication-Deficient Adenoviral Vector-Based Vaccine Candidate for the Interception of HPV16- and HPV18-Induced Infections and Disease. *Int. J. Cancer*, 2017, vol. 141, no. 2, pp. 393–404. doi: 10.1002/ijc.30679
58. Kim T.J., Jin H.T., Hur S.Y., Yang H.G., Seo Y.B., Hong S.R., Lee C.-W., Kim S., Woo J.-W., Park K.S., Hwang Y.-Y., Park J., Lee I.-H., Lim K.-T., Lee K.-H., Jeong M.S., Surh C.D., Suh Y.S., Park J.S., Sung Y.C. Clearance of Persistent HPV Infection and Cervical Lesion by Therapeutic DNA Vaccine in CIN3 Patients. *Nat. Commun.*, 2014, vol. 5: 5317. doi: 10.1038/ncomms6317
59. Komdeur F.L., Singh A., van de Wall S., Meulenber J.J.M., Boerma A., Hoogeboom B.N., Pajens S.T., Oyarce C., de Bruyn M., Schuurin E., Regts J., Marra R., Werner N., Sluis J., van der Zee A.G.J., Wilschut J.C., Allersma D.P., van Zanten C.J., Kosterink J.G.W., Jorritsma-Smit A., Yigit R., Nijman H.W., Daemen T. First-In-Human Phase I Clinical Trial of an SFV-Based RNA Replicon Cancer Vaccine Against HPV-Induced Cancers. *Mol. Ther.*, 2021, vol. 29, no. 2, pp. 611–625. doi: 10.1016/j.ythte.2020.11.002

60. Kreimer A.R., González P., Katki H.A., Porras C., Schiffman M., Rodriguez A.C., Solomon D., Jiménez S., Schiller J.T., Lowy D.R., van Doorn L.-J., Struijk L., Quint W., Chen S., Wacholder S., Hildesheim A., Herrero R. Efficacy of a Bivalent HPV 16/18 Vaccine Against Anal HPV 16/18 Infection Among Young Women: A Nested Analysis Within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.*, 2011, vol. 12, no. 9, pp. 862–870. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70213-3
61. Lang Kuhs K.A., Gonzalez P., Rodriguez A.C., van Doorn L.J., Schiffman M., Struijk L., Chen S., Quint W., Lowy D.R., Porras C., DelVecchio C., Jimenez S., Safaeian M., Schiller J.T., Wacholder S., Herrero R., Hildesheim A., Kreimer A.R. Reduced Prevalence of Vulvar HPV16/18 Infection Among Women Who Received the HPV16/18 Bivalent Vaccine: A Nested Analysis Within the Costa Rica Vaccine Trial. *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 210, no. 12, pp. 1890–1899. doi: 10.1093/infdis/jiu357
62. Lazcano-Ponce E., Stanley M., Muñoz N., Torres L., Cruz-Valdez A., Salmerón J., Rojas R., Herrero R., Hernández-Ávila M. Overcoming Barriers to HPV Vaccination: non-Inferiority of Antibody Response to Human Papillomavirus 16/18 Vaccine in Adolescents Vaccinated With a Two-Dose vs. A Three-Dose Schedule at 21 Months. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 6, pp. 725–732. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.059
63. Lee S.Y., Kang T.H., Knoff J., Huang Z., Soong R.S., Alvarez R.D., Hung C.-F., Wu T.-C. Intratumoral Injection of Therapeutic HPV Vaccinia Vaccine Following Cisplatin Enhances HPV-Specific Antitumor Effects. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2013, vol. 62, no. 7, pp. 1175–1185. doi: 10.1007/s00262-013-1421-y
64. Lei J., Osen W., Gardyan A., Hotz-Wagenblatt A., Wei G., Gissmann L., Eichmüller S., Löchelt M. Replication-Competent Foamy Virus Vaccine Vectors as Novel Epitope Scaffolds for Immunotherapy. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9: e0138458. doi: 10.1371/journal.pone.0138458
65. Li X., Jiang S., Tapping R.I. Toll-Like Receptor Signaling in Cell Proliferation and Survival. *Cytokine*, 2010, vol. 49, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.010
66. Liu D.W., Tsao Y.P., Kung J.T., Ding Y.A., Sytwu H.K., Xiao X., Shen S.-L. Recombinant Adeno-Associated Virus Expressing Human Papillomavirus Type 16 E7 Peptide DNA Fused With Heat Shock Protein DNA as a Potential Vaccine for Cervical Cancer. *J. Virol.*, 2000, vol. 74, no. 6, pp. 2888–2894. doi: 10.1128/jvi.74.6.2888-2894.2000
67. Lungwitz U., Breunig M., Blunk T., Göpferich A. Polyethylenimine-Based non-Viral Gene Delivery Systems. *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.*, 2005, vol. 60, no. 2, pp. 247–266. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.11.011
68. Macartney K.K., Chiu C., Georgousakis M., Brotherton J.M. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review. *Drug Saf.*, 2013, vol. 36, no. 6, pp. 393–412. doi: 10.1007/s40264-013-0039-5
69. Maciag P.C., Radulovic S., Rothman J. The First Clinical Use of a Live-Attenuated *Listeria Monocytogenes* Vaccine: A Phase I Safety Study of Lm-LLO-E7 in Patients With Advanced Carcinoma of the Cervix. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 30, pp. 3975–3983. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.041
70. Malone R.W., Felgner P.L., Verma I.M. Cationic Liposome-Mediated RNA Transfection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1989, vol. 86, no. 16, pp. 6077–6081. doi: 10.1073/pnas.86.16.6077
71. Mansilla C., Berraondo P., Durantez M., Martínez M., Casares N., Arribillaga L., Rudilla F., Fioravanti J., Lozano T., Villanueva L., Sarobe P., Borrás F., Leclerc C., Prieto J, Lasarte J.J. Eradication of Large Tumors Expressing Human Papillomavirus E7 Protein by Therapeutic Vaccination With E7 Fused to the Extra Domain a From Fibronectin. *Int. J. Cancer*, 2012, vol. 131, no. 3, pp. 641–651. doi: 10.1002/ijc.26412
72. Markowitz L.E., Liu G., Hariri S., Steinau M., Dunne E.F., Unger E.R. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*, 2016, vol. 137, no. 3: e20151968. doi: 10.1542/peds.2015-1968
73. Maruggi G., Zhang C., Li J., Ulmer J.B., Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol. Ther.*, 2019, vol. 27, no. 4, pp. 757–772. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020
74. McIntyre M.C., Ruesch M.N., Laimins L.A. Human Papillomavirus E7 Oncoproteins Bind a Single Form of Cyclin E in a Complex With Cdk2 and P107. *Virology*, 1996, vol. 215, no. 1, pp. 73–82. doi: 10.1006/viro.1996.0008
75. Melamed A., Margul D.J., Chen L., Keating N.L., Del Carmen M.G., Yang J., Seagle B.-L.L., Alexander A., Seagle B.-L.L., Alexander A., Shahabi S., Rauh-Hain J.A. Survival After Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *New Engl. J. Med.*, 2018, vol. 379, no. 20, pp. 1905–1914. doi: 10.1056/NEJMoa1804923
76. Mohsen M.O., Zha L., Cabral-Miranda G., Bachmann M.F. Major Findings and Recent Advances in Virus-Like Particle (VLP)-Based Vaccines. *Semin. Immunol.*, 2017, vol. 34, pp. 123–132. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.014
77. Moody C.A., Laimins L.A. Human Papillomavirus Oncoproteins: Pathways to Transformation. *Nat. Rev. Cancer*, 2010, vol. 10, no. 8, pp. 550–560. doi: 10.1038/nrc2886
78. Nagarsheth N.B., Norberg S.M., Sinkoe A.L., Adhikary S., Meyer T.J., Lack J.B., Warner A.C., Schweitzer C., Doran S.L., Korrapati S., Stevanović S., Trimble C.L., Kanakry J.A., Bagheri M.H., Ferraro E., Astrow S.H., Bot A., Faquin William C., Stroncek D., Gkitsas N., Highfill S., Hinrichs C.S. TCR-Engineered T Cells Targeting E7 for Patients With Metastatic HPV-Associated Epithelial Cancers. *Nat. Med.*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 419–425. doi: 10.1038/s41591-020-01225-1
79. Nardelli-Haeffliger D., Wirthner D., Schiller J.T., Lowy D.R., Hildesheim A., Ponci F., Grandi P. Specific Antibody Levels at the Cervix During the Menstrual Cycle of Women Vaccinated With Human Papillomavirus 16 Virus-Like Particles. *J. Natl Cancer Inst.*, 2003, vol. 95, no. 15, pp. 1128–1137. doi: 10.1093/jnci/djg018
80. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA Vaccines — a New Era in Vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2018, vol. 17, no. 4, pp. 261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243
81. Paris R., Bejrachandra S., Thongcharoen P., Nitayaphan S., Pitisuttithum P., Sambor A., Gurunathan S., Francis D., Ratto-Kim S., Karnasuta C., Souza M.S. de, Polonis V.R., Brown A.E., Kim J.H., Stephens H.A. HLA Class II Restriction of HIV-1 Clade-Specific Neutralizing Antibody Responses in Ethnic Thai Recipients of the RV144 Prime-Boost Vaccine Combination of ALVAC-HIV and AIDSVAX(®) B/E. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 5, pp. 832–836. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.002
82. Peng S., Kim T.W., Lee J.H., Yang M., He L., Hung C.F., Wu T.-C. Vaccination With Dendritic Cells Transfected With BAK and BAX siRNA Enhances Antigen-Specific Immune Responses by Prolonging Dendritic Cell Life. *Hum. Gene Ther.*, 2005, vol. 16, no. 5, pp. 584–593. doi: 10.1089/hum.2005.16.584

83. Porras C., Tsang S.H., Herrero R., Guillén D., Darragh T.M., Stoler M.H., Hildesheim A., Wagner S., Boland J., Lowy D.R., Schiller J.T., Schiffman M., Schussler J., Gail M.H., Quint W., Ocampo R., Morales J., Rodríguez A.C., Hu S., Sampson J.N., Kreimer A.R. Efficacy of the Bivalent HPV Vaccine Against HPV 16/18-Associated Precancer: Long-Term Follow-Up Results From the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.*, 2020, vol. 21, no. 12, pp. 1643–1652. doi: 10.1016/s1470-2045(20)30524-6
84. Rajcáni J., Mosko T., Rezuchová I. Current Developments in Viral DNA Vaccines: Shall They Solve the Unsolved. *Rev. Med. Virol.*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 303–325. doi: 10.1002/rmv.467
85. Ren F., Xu Y., Mao L., Ou R., Ding Z., Zhang X., Tang J., Li B., Jia Z., Tian Z., Ni B., Wu Y. Heat Shock Protein 110 Improves the Antitumor Effects of the Cytotoxic T Lymphocyte Epitope E7(49-57) in Mice. *Cancer Biol. Ther.*, 2010, vol. 9, no. 2, pp. 134–141. doi: 10.4161/cbt.9.2.10391
86. Rosales C., Graham V.V., Rosas G.A., Merchant H., Rosales R. A Recombinant Vaccinia Virus Containing the Papilloma E2 Protein Promotes Tumor Regression by Stimulating Macrophage Antibody-Dependent Cytotoxicity. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2000, vol. 49, no. 7, pp. 347–360. doi: 10.1007/s002620000125
87. Rosales R., López-Contreras M., Rosales C., Magallanes-Molina J.R., Gonzalez-Vergara R., Arroyo-Cazarez J.M., Ricardez-Arenas A., Follo-Valencia A. del, Padilla-Arriaga S., Guerrero M.V., Pirez M.A., Arellano-Fiore C., Villarreal F. Regression of Human Papillomavirus Intraepithelial Lesions is Induced by MVA E2 Therapeutic Vaccine. *Hum. Gene Ther.*, 2014, vol. 25, no. 12, pp. 1035–1049. doi: 10.1089/hum.2014.024
88. Santesso N., Mustafa R.A., Wiercioch W., Kehar R., Gandhi S., Chen Y., Cheung A., Hopkins J., Khatib R., Ma B., Mustafa A.A., Lloyd N., Wu D., Broutet N., Schünemann H.J. Systematic Reviews and Meta-Analyses of Benefits and Harms of Cryotherapy, LEEP, and Cold Knife Conization to Treat Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2016, vol. 132, no. 3, pp. 266–271. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.026
89. Santin A.D., Bellone S., Palmieri M., Ravaggi A., Romani C., Tassi R., Roman J.J., Burnett A., Pecorelli S., Cannon M.J. HPV16/18 E7-Pulsed Dendritic Cell Vaccination in Cervical Cancer Patients With Recurrent Disease Refractory to Standard Treatment Modalities. *Gynecol. Oncol.*, 2016, vol. 100, no. 3, pp. 469–478. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.040
90. Santin A.D., Hermonat P.L., Ravaggi A., Chiriva-Internati M., Zhan D., Pecorelli S., Parham G.P., Cannon M.J. Induction of Human Papillomavirus-Specific CD4(+) and CD8(+) Lymphocytes by E7-Pulsed Autologous Dendritic Cells in Patients With Human Papillomavirus Type 16- and 18-Positive Cervical Cancer. *J. Virol.*, 1999, vol. 73, no. 7, pp. 5402–5410. doi: 10.1128/jvi.73.7.5402-5410.1999
91. Schellenbacher C., Roden R., Kirnbauer R. Chimeric L1-L2 Virus-Like Particles as Potential Broad-Spectrum Human Papillomavirus Vaccines. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, no. 19, pp. 10085–10095. doi: 10.1128/jvi.01088-09
92. Schiffman M., Solomon D. Clinical Practice. Cervical-Cancer Screening With Human Papillomavirus and Cytologic Cotesting. *New Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 24, pp. 2324–2331. doi: 10.1056/NEJMcp1210379
93. Schwarz T.F., Spaczynski M., Schneider A., Wysocki J., Galaj A., Schulze K., Poncelet S.M., Catteau G., Thomas F., Descamps D. Persistence of Immune Response to HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine in Women Aged 15-55 Years. *Hum. Vaccines*, 2011, vol. 7, no. 9, pp. 958–965. doi: 10.4161/hv.7.9.15999
94. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 2016, vol. 66, no. 1, pp. 7–30. doi: 10.3322/caac.21332
95. Smith J.A., Haberstroh F.S., White E.A., Livingston D.M., DeCaprio J.A., Howley P.M. SMCX and Components of the TIP60 Complex Contribute to E2 Regulation of the HPV E6/E7 Promoter. *Virology*, 2018, vol. 470, pp. 311–321. doi: 10.1016/j.virol.2014.08.022
96. Stanley M., Joura E., Yen G.P., Kothari S., Luxembourg A., Saah A., Walia A., Perez G., Khoury H., Badgley D., Brown D.R. Systematic Literature Review of Neutralizing Antibody Immune Responses to non-Vaccine Targeted High-Risk HPV Types Induced by the Bivalent and the Quadrivalent Vaccines. *Vaccine*, 2021, vol. 39, no. 16, pp. 2214–2223. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.060
97. Tagliamonte M., Petrizzo A., Tornesello M.L., Buonaguro F.M., Buonaguro L. Antigen-Specific Vaccines for Cancer Treatment. *Hum. Vaccines Immunotherapeut.*, 2014, vol. 10, no. 11, pp. 3332–3346. doi: 10.4161/21645515.2014.973317
98. Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, 2010, vol. 140, no. 6, pp. 805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022
99. Tewari K.S., Sill M.W., Long III H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved Survival With Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 8, pp. 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748
100. Tumban E., Peabody J., Peabody D.S., Chackerian B. A Universal Virus-Like Particle-Based Vaccine for Human Papillomavirus: Longevity of Protection and Role of Endogenous and Exogenous Adjuvants. *Vaccine*, 2013, vol. 31, no. 41, pp. 4647–4654. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.052
101. Tyler M., Tumban E., Chackerian B. Second-Generation Prophylactic HPV Vaccines: Successes and Challenges. *Expert Rev. Vaccines*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 247–255. doi: 10.1586/14760584.2014.865523
102. Valdez Graham V., Sutter G., José M.V., García-Carranca A., Erfle V., Moreno Mendoza N., Merchant H., Rosales R. Human Tumor Growth is Inhibited by a Vaccinia Virus Carrying the E2 Gene of Bovine Papillomavirus. *Cancer*, 2000, vol. 88, no. 7, pp. 1650–1662. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000401)88:7<1650::aid-cnrc20>3.0.co;2-l
103. Wang B., Li X., Liu L., Wang M.  $\beta$ -Catenin: Oncogenic Role and Therapeutic Target in Cervical Cancer. *Biol. Res.*, 2020, vol. 53, no. 1, pp. 33. doi: 10.1186/s40659-020-00301-7
104. Wang J.W., Roden R.B. L2, the Minor Capsid Protein of Papillomavirus. *Virology*, 2013, vol. 445, no. 1–2, pp. 175–186. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.017
105. Wang R., Pan W., Jin L., Huang W., Li Y., Wu D., Gao C., Ma D., Liao S. Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Cancer: Opportunity and Challenge. *Cancer Lett.*, 2020, vol. 471, pp. 88–102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
106. Wang T.L., Ling M., Shih I.M., Pham T., Pai S.I., Lu Z., Kurman R.J., Pardoll D.M., Wu T.-C. Intramuscular Administration of E7-Transfected Dendritic Cells Generates the Most Potent E7-Specific Anti-Tumor Immunity. *Gene Ther.*, 2000, vol. 7, no. 9, pp. 726–733. doi: 10.1038/sj.gt.3301160



107. Wendel Naumann R., Leath C.A., 3rd. Advances in Immunotherapy for Cervical Cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 2020, vol. 32, no. 5, pp. 481–487. doi: 10.1097/cco.0000000000000663
108. Woodham A.W., Cheloha R.W., Ling J., Rashidian M., Kolifrath S.C., Mesyngier M., Duarte J.N., Bader J.M., Skeate J.G., Da Silva D.M., Kast W.M., Ploegh H.L. Nanobody-Antigen Conjugates Elicit HPV-Specific Antitumor Immune Responses. *Cancer Immunol. Res.*, 2018, vol. 6, no. 7, pp. 870–880. doi: 10.1158/2326-6066.Cir-17-0661
109. Yang A., Farmer E., Wu T.C., Hung C.F. Perspectives for Therapeutic HPV Vaccine Development. *J. Biomed. Sci.*, 2016, vol. 23, no. 1: 75. doi: 10.1186/s12929-016-0293-9
110. Zhai L., Tumban E. Gardasil-9: A Global Survey of Projected Efficacy. *Antiviral Res.*, 2016, vol. 130, pp. 101–109. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.03.016
111. Zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, vol. 2, no. 5, pp. 342–350. doi: 10.1038/nrc798

---

**Авторы:**

**Раевская Н.М.**, к.б.н., эксперт управления аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия;

**Никитина Т.Н.**, к.м.н., главный эксперт управления аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия;

**Симбирцев А.С.**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГУП Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург, Россия;

**Соловьева И.Л.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия;

**Волгин А.Р.**, к.м.н., зам. директора Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия;

**Коровкин А.С.**, к.м.н., директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия.

**Authors:**

**Raevskaya N.M.**, PhD (Biology), Expert of the Allergens, Cytokines and Other Immunomodulators Department, Centre for Biological Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

**Nikitina T.N.**, PhD (Medicine), Head Expert of the Allergens, Cytokines and Other Immunomodulators Department, Centre for Biological Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

**Simbirtsev A.S.**, RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation;

**Solovyeva I.L.**, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation;

**Volgin A.R.**, PhD (Medicine), Deputy Director, Centre for Biological Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

**Korovkin A.S.**, PhD (Medicine), Director of the Centre for Biological Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.