

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ГЕНИТАЛИЙ
В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ
ПОПУЛЯЦИОННОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНТЕРФЕРОНАМ
И ИХ ИНДУКТОРАМ**

С.Н. МЕЛЬНИКОВ,
д.м.н., ст.н.с. отдела сексопатологии и андрологии
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,
г. Киев

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ГЕНИТАЛИЙ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ПОПУЛЯЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНТЕРФЕРОНАМ И ИХ ИНДУКТОРАМ

С.Н. МЕЛЬНИКОВ,

д.м.н., ст.н.с. отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

В последние годы папилломавирусная инфекция находится в центре внимания специалистов в области акушерства и гинекологии во всем мире. Особое значение данной инфекции придается ввиду ее высокой частоты распространения и высокого онкогенного риска, в частности, из-за роли в развитии рака шейки матки. Беременность у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), часто сопровождается нарушениями развития нервной трубки плода, что приводит к 10–12-кратному росту клинически значимых нарушений функций нервной системы у детей, рожденных от инфицированных ВПЧ матерей: прежде всего это аутизм, а также задержка психического и речевого развития ребенка [1, 2]. При спонтанных аборт, произошедших в первом триместре беременности, ВПЧ выявляется в абортивных тканях в более чем 60 % случаев, что примерно в 3 раза выше выявляемости этих вирусов в биоматериалах, полученных при медицинских аборт. ВПЧ-

инфекция вдвое снижает шансы на успех процедуры экстракорпорального оплодотворения. Заболев раком шейки матки, женщина теряет в среднем от 25 до 35 лет жизни [3, 5, 8].

В мировом масштабе около 630 млн человек инфицировано ВПЧ. До 82 % женщин считаются инфицированными уже через два года после сексуального дебюта, при этом, даже имея одного полового партнера, около 20 % женщин ВПЧ-инфицированы. В Европе ВПЧ выявляется у 60–80 % сексуально активных молодых женщин до 30 лет. При этом инфицированность популяции увеличивается с возрастом, достигая пика в 20–29 лет (40 %) и постепенно снижаясь к 50 годам [9–11]. Современная классификация ВПЧ-инфекции предложена в 1994 году Handley и соавторами:

1. Клинические формы (видимые невооруженным глазом или невидимые, но при наличии соответствующей симптоматики):

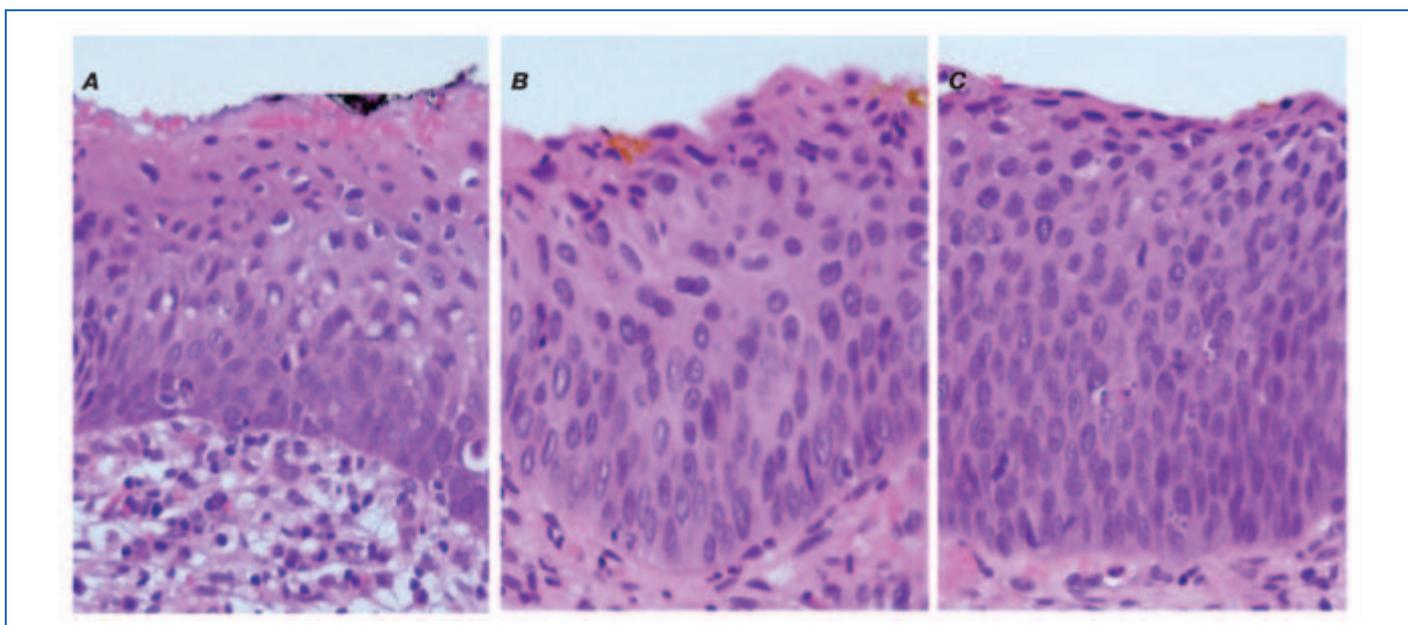


Рисунок 1. Стадии дисплазии шейки матки

— бородавки (остроконечные кондиломы, плоские кондиломы, вульгарные бородавки);

— симптоматические интраэпителиальные неоплазии (ИН) на ранних стадиях — койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы).

2. Субклинические формы (невидимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):

— асимптоматические ИН на ранних стадиях — койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии.

3. Латентные формы (отсутствие морфологических или гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ) [12, 13].

В клинической практике наиболее распространено разделение дисплазий по стадиям (Richart, 1968), которые подтверждаются соответствующей гистологической картиной (рис. 1):

— легкая дисплазия шейки матки (CIN I, дисплазия I) — изменение строения клеток выражено незначительно и затрагивает лишь нижнюю треть эпителия (А);

— умеренная дисплазия шейки матки (CIN II, дисплазия II) — изменение строения эпителия затрагивает две трети от толщины эпителия, уровень морфологических клеточных изменений прогрессирует (В);

— тяжелая дисплазия шейки матки — неинвазивный рак (CIN III, дисплазия III) — патологически измененные клетки присутствуют во всех слоях эпителия, но не происходит их прорастания в сосуды, мышцы и другие окружающие ткани (С) [14, 15].

Согласно существующим принципам по ведению больных с клиническими проявлениями, связанными с ВПЧ, лечение аногенитальных ВПЧ-поражений направлено на разрушение тем или иным методом папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса.

Для лечения как клинических проявлений ВПЧ-инфекции, так и ассоциированных с ней заболеваний (в первую очередь это касается CIN II и CIN III) применяют деструктивные методы — хирургические, физические (крио-, электро- или лазеротерапия, радиоволновая хирургия) и химические. При CIN I тактика может различаться в зависимости от величины поражения шейки матки, наличия другой патологии и возможностей самой пациентки.

При небольшом поражении чаще рекомендуют оставить женщину под наблюдением и периодически выполнять обследования — тесты на ВПЧ, кольпоскопию, цитологию.

Очень важно при этом диагностировать и лечить воспалительные, дисгормональные и другие заболевания урогенитального тракта. Большую роль в определении тактики ведения больных в этих случаях играет желание пациентки и ее возможность регулярного посещения врача для проведения обследования.

Более эффективным методом лечения при патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, является комбинация деструкции с противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Применение активаторов противовирусного иммунитета позволяет повысить эффективность лечения за счет снижения частоты рецидивов, а также воздействия непосредственно на репродукцию вируса [4, 5].

Основные цели лечения ВПЧ-инфекции у женщин фертильного возраста сводятся к следующему:

1. Максимально снизить вирусную нагрузку ниже критического уровня 100 000 генокопий/мл, при котором считается вероятным прогрессирование заболевания, и предотвратить трансформацию эпителия шейки матки по патологическому каскаду CIN-1 — CIN-2 — CIN-3.

2. Обеспечить женщине возможность нормальной беременности и родов, предотвратить аномалии плода и возможные структурно-функциональные нарушения при развитии ребенка.

3. Удалить очаги папилломатоза и по возможности добиться длительного (не менее 6 месяцев) безрецидивного периода [18, 19].

В недавних работах подтверждена роль фактора онкотрансформации ВПЧ-позитивных кератиноцитов — онкопротеина E7 (рис. 2, 3). В трансформирующихся клетках онкопротеин E7 ослабляет функцию пептида pRB, нарушая его способность связываться с фактором транскрипции E2F. Это приводит к дерегулированию пролиферации клеток, генетической нестабильности и гиперэкспрессии белка p16, который предопределяет дальнейшую онкогенную трансформацию [20]. И что не менее важно, стали понятны причины недостаточной эффективности противовирусной и противоопухолевой терапии интерферонами и их индукторами. Это связывают с уровнем онкобелка E7, который нейтрализует их противовирусную и противоопухолевую активность за счет способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном (ISG — interferon stimulated genes) (рис. 4). Также онкопротеин E7 способен внутриклеточно инактивировать фактор регуляции актив-



Рисунок 2. Этапы и минимальная продолжительность ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза (годы) [16, 17]

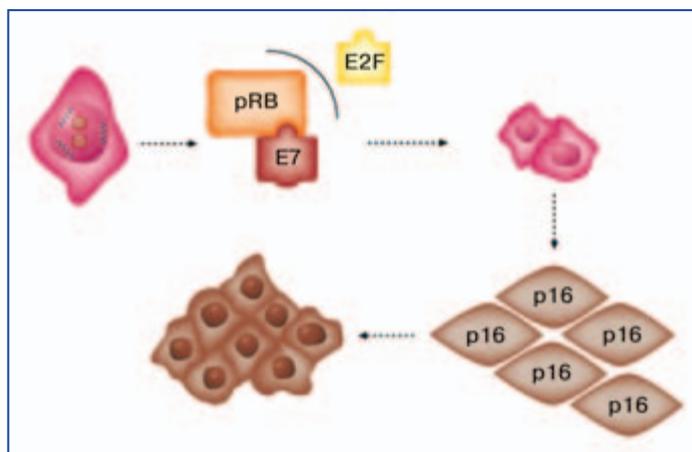


Рисунок 3. Влияние онкопротеина E7 на процесс онкотрансформации

ности интерферона (IRF), являющегося фактором транскрипции и активирующегося в клетках под воздействием на них ИФН- α и ИФН- β . Эти процессы лежат в основе развития популяционной резистентности к лечению ВПЧ-инфекции экзогенными интерферонами [21, 22].

Наряду с распространением ВПЧ-инфекции в акушерско-гинекологической практике в последнее время отмечается рост заболеваемости генитальным герпесом. Генитальный герпес поражает все популяционные группы, 98 % взрослого населения во всем мире имеют антитела к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 или -2). В 7 % генитальный герпес протекает бессимптомно. ВПГ-2 в 80 % случаев является возбудителем генитального и неонатального герпеса, в 20 % — ВПГ-1 [23].

Первичный эпизод генитального герпеса обычно возникает после интимного контакта с инфицированным лицом. Инкубационный период длится в среднем 1–3 недели. У женщин чаще всего поражаются половые губы, вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала, но могут возникать и экстрагенитальные поражения промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, причем у 70–90 % женщин диагностируется цервицит. Первичный герпетический вульвовагинит характеризуется развитием выраженного отека и гиперемии больших и малых половых губ, влагалища, области промежности. На фоне гиперемии появляются сгруппированные пузырьки. После их вскрытия образуются мокнущие эрозии, часть из них постепенно сливается между собой, образуя неглубокие болезненные язвочки. Эрозивно-язвенные дефекты эпителизируются с образованием пигментных пятен.

При первичном эпизоде генитального герпеса высыпания сопровождаются выраженными местными симптомами (болью, жжением, зудом, покалыванием), могут беспокоить боли по ходу седалищного нерва, дизурические явления, выделения из влагалища, уретры, паховый лимфаденит. Рецидивы простого герпеса возникают с разной частотой — от 1–2 раз в год до нескольких эпизодов в месяц. Провоцирующими факторами рецидивов часто служат другие инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, длительные переохлаждения, УФ-облучение, психические или физические стрессы, острые дисфункции или цикли-



Рисунок 4. Онкопротеин E7 блокирует интерферонзависимые гены и инактивирует фактор регуляции активности интерферона

ческие (менструации) изменения гормонального статуса [24, 25].

Лечение генитального герпеса с применением ациклических нуклеозидов и препаратов интерферона не всегда является эффективным. Установлено, что у вируса герпеса также есть защита от противовирусной терапии, похожая на таковую у ВПЧ: индукция синтеза пептидов ICP0 и ICP22 [26–28]. Известно, что антигены мембран инфицированных клеток имеют на своей поверхности как иммуногенные, так и неиммуногенные фрагменты. Неиммуногенные фрагменты не взаимодействуют с клетками иммунного надзора, что способствует хронизации инфекционного процесса и его рецидивам [29, 30].

В связи с этим возникают вполне закономерные вопросы. Существует ли действенная альтернатива интерферонзависимому пути формирования противовирусного иммунного ответа? Есть ли способ повысить иммуногенность маскирующихся инфицированных и измененных клеток, чтобы дать возможность иммунной системе распознать и уничтожить их?

Действенная альтернатива существует. И есть способ инфицированные клетки сделать уязвимыми. В последние несколько лет в клинической практике успешно применяется инновационный иммунокорректор Пропес® — комплекс регуляторных пептидов, в том числе альфа- и бета-дефенсинов (производитель НПП «НИР», Украина). Являясь преимущественно противоинфекционными пептидами, дефенсины способны ингибировать репликацию папилломавирусов и герпесвирусов, а также усиливать активность CD4 и CD8 клеток, стимулировать синтез интерлейкинов, активировать систему комплемента. Дефенсины способны интегрироваться в неиммуногенные фрагменты мембран инфицированных клеток и преобразовать их в иммуногенные. В результате инфицированные клетки подвергаются усиленному иммунному надзору и становятся уязвимыми для иммунокомпетентных

клеток: макрофагов и Т-лимфоцитов. Применение Пропеса® целесообразно в том числе и потому, что в отличие от препаратов интерферона противовирусные пептиды не встречают противодействия со стороны онкопротеина E7, белков ICP0 и ICP22, а значит, беспрепятственно формируют противовирусный иммунный ответ [6, 7, 31, 32].

За период с 2010 по 2012 год на базе отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» в рамках предгравидарной подготовки обследовано 148 пациенток с патологией шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции в возрасте от 23 до 39 лет. Всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее изучение анамнеза, общий и гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, ПЦР-типирование, цитологическое исследование соскобов с шейки матки.

Высокоонкогенные типы вируса обнаружены у 98 (66,2 %) пациенток, средне- и низкоонкогенные — у 50 (33,8 %). У большинства пациенток ВПЧ был выявлен вместе с микст-инфекцией гениталий (*Ch. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*). Моноинфекция имела место лишь у 36 (24,3 %), два инфекционных фактора отмечены у 62 (41,9 %) пациенток, три и более инфекционных агента выявлены у 50 (33,8 %) обследуемых.

Всем пациенткам до начала лечения и после него проводилась простая и расширенная кольпоскопия. На начальном этапе обследования выявлены разнообразные кольпоскопические картины:

- эктопия с зоной трансформации, множественными открытыми и закрытыми протоками желез;
- признаки очагового и диффузного кольпита;
- зона трансформации с атипичным эпителием в виде лейкоплакии;
- йоднегативные зоны, «мозаика» в различных сочетаниях.

При цитологическом исследовании соскобов с шейки матки I тип дисплазии (CIN-1) установлен у 51,2 % обследованных, II тип (CIN-2) — у 48,8 %.

Всем пациенткам, у которых был определен ВПЧ, была назначена системная противовирусная иммунотерапия: в исследуемой группе (n = 60) препарат Пропес®, в контрольной группе (n = 88) — индуктор интерферона циклоферон (меглумина акридоната). Согласно рекомендациям ВОЗ, одновременно проводилось лечение полового партнера.

Пропес® применяли по схеме: по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки через день, всего 10 инъекций в течение 20 дней. Индуктор интерферона применяли по 2 мл внутримышечно, всего 10 инъекций,

1 раз в сутки (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й день лечения). Пациенткам с микст-инфекцией и их половым партнерам проводилась системная антибактериальная терапия. У 32 (53,3 %) женщин исследуемой группы и 35 (39,8 %) женщин контрольной группы для удаления папилломатозных элементов (остроконечных кондилом, бородавок) применялась криодеструкция или вапоризация. Криодеструкция также была применена для удаления оча-

гов дисплазии и/или лейкоплакии шейки матки у 49 (55,7 %) женщин контрольной группы и 30 (50,0 %) женщин исследуемой группы.

Для оценки эффективности терапии использованы следующие подходы:

- определение вирусной нагрузки в динамике (ПЦР Real Time) до начала лечения и через 1 и 6 месяцев после окончания курса лечения;
- определение влияния терапии на показатели иммунного статуса пациенток;
- анализ частоты рецидивов папиллом после лечения.

После применения пептидного иммунокорректора Пропес® и после применения индуктора интерферона как в группе исследования, так и в группе контроля наблюдался регресс клинических проявлений папилломавирусной инфекции, в том числе нормализация кольпоскопической картины. В обеих группах уменьшилось количество ВПЧ-положительных пациенток (фиксировалось отсутствие ДНК вируса в биоматериале: в исследуемой группе — у 37 (61,7 %) пациенток, в контрольной — у 45 (51,1 %)).

У женщин, которые остались после лечения ВПЧ-положительными, в обеих группах наблюдалось значительное снижение вирусной нагрузки. Однако в отличие от индуктора интерферона препарат Пропес® обеспечил это снижение у большего количества пациенток ниже критического уровня, что принципиально важно для минимизации риска прогрессирования заболевания (рис. 5–7).

Как в группе исследования, так и в группе контроля фиксировалась нормализация иммунологических показателей. Но в отличие от референтной группы иммунорегуляторный индекс (ИРИ) и пул клеток CD4 после применения Пропеса® восстанавливались уже в первые 4–6 недель после курса терапии. Медиана времени до нормализации регуляторного индекса в исследуемой группе составила 5 недель, в контрольной — 9 недель после окончания курса лечения (рис. 8).

После применения пептидного иммунокорректора Пропес® у ВПЧ-положительных женщин исследуемой группы через 12 месяцев после окончания курса лечения наблюдались лишь единичные случаи появления папиллом — у 2 (3,3 %) пациенток, тогда как в группе контроля они возникли у 6 (6,8 %) пациенток.

У 19 (31,6 %) пациенток исследуемой группы и у 20 (22,7 %) пациенток контрольной группы были жалобы на периодические обострения генитального

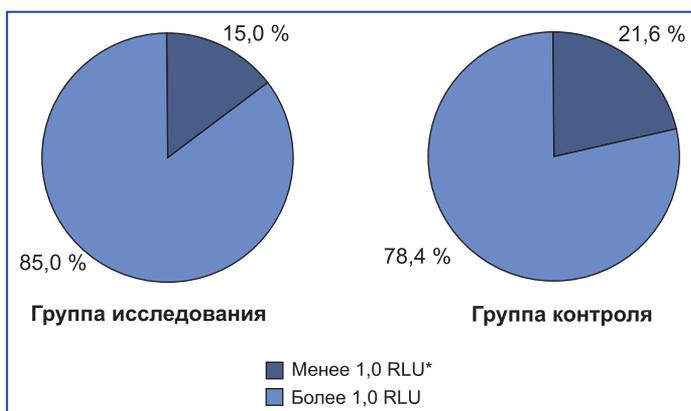


Рисунок 5. Доля пациенток с критическим уровнем вирусной нагрузки до начала лечения

Примечание: * — 1 RLU (отн. ед.) — соответствует вирусной нагрузке в 100 000 генокопий вируса на 1 мл биоматериала

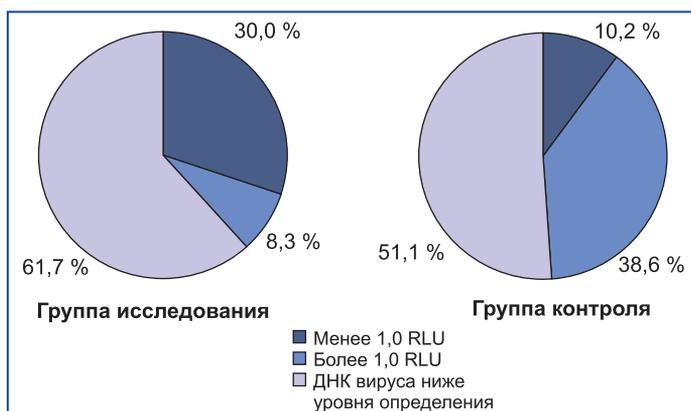


Рисунок 6. Доля ВПЧ-негативных пациенток и пациенток с критическим уровнем вирусной нагрузки через месяц после окончания лечения

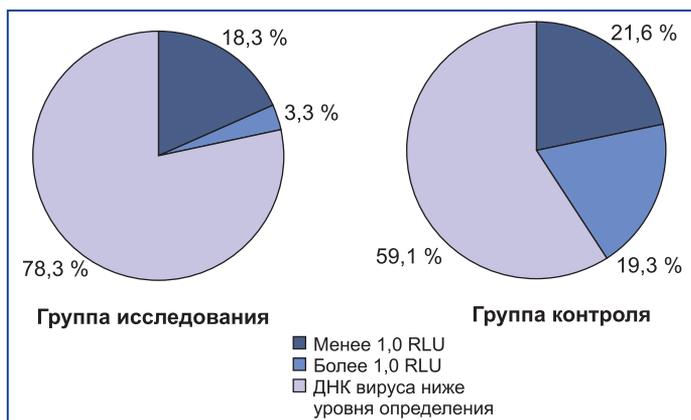


Рисунок 7. Доля ВПЧ-негативных пациенток и пациенток с критическим уровнем вирусной нагрузки через 6 месяцев после окончания лечения

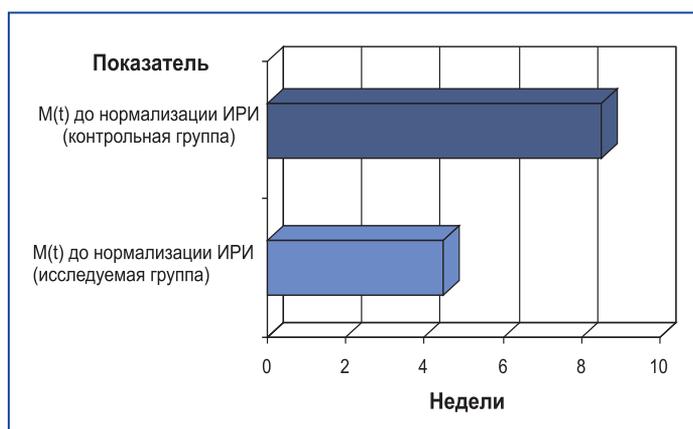


Рисунок 8. Медиана времени $M(t)$ до нормализации иммунорегуляторного индекса (ИРИ) $CD4/CD8$ у пациенток исследуемой и контрольной групп, $p \leq 0,004$

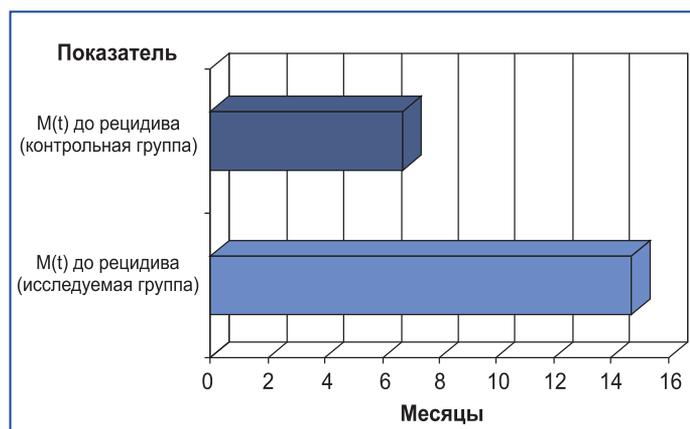


Рисунок 9. Медиана времени $M(t)$ от окончания курса лечения до рецидива генитального герпеса у пациенток исследуемой и контрольной групп, $p \leq 0,05$

герпеса. Во время противовирусной иммунотерапии в исследуемой группе у 9 (47,4 %) пациенток, а в контрольной у 8 (40,0 %) возникли рецидивы заболевания. После этого на протяжении 12 месяцев в исследуемой группе только у 3 (15,7 %) пациенток снова возникли рецидивы, в то время как в контрольной группе таких пациенток было 7 (35,0 %). Медиана продолжительности безрецидивного периода генитального герпеса в исследуемой группе составила 15,3 месяца, а аналогичный показатель в контрольной группе был 7,5 месяца (рис. 9).

Таким образом, пептидный иммунокорректор Пропес® проявил высокую эффективность в лечении вирусных инфекций у женщин фертильного возраста в сравнении с референтным препаратом — индуктором интерферона. Применение препарата Пропес® приводит к регрессу клинической симптоматики ВПЧ-инфекции, нормализации иммунологических показателей и предотвращает рецидивы папиллом гениталий. После одного курса терапии препаратом Пропес® вирусная нагрузка у пациенток снижается до минимальных значений, что принципиально важно для будущей беременности. Также подтверждена высокая эффективность препарата в лечении генитального герпеса: безрецидивный период у большинства пациенток исследуемой группы был в среднем в 2 раза дольше, чем у пациенток контрольной группы.

Следует подчеркнуть, что позитивные результаты противовирусной терапии важны не только для предгравидарной подготовки и профилактики онкопатологии, но и для улучшения качества жизни. Отсутствие рецидивов папилломатоза и герпетической сыпи генитальной области способствует восстановлению интимного комфорта и сексуального благополучия семейной пары.

Итоги этой работы позволяют обоснованно рекомендовать Пропес® для лечения вирусных инфекций гениталий в условиях развития популяционной резистентности к интерферонам и их индукторам.

Литература

1. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. — М.: МИА, 2008.
2. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н., Данилов А.Н., Полетаев А.Б. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска // Проблемы репродукции. — 2008. — № 1. — С. 24-29.
3. Полетаев А.Б. Вирусы папилломы человека и нарушения развития ЦНС в раннем онтогенезе: к вопросу об этиологии некоторых форм врожденной патологии нервной системы // Нейроиммунология. — 2003. — № 1(4). — С. 14-17.
4. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Турчанинов Д.В. и др. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования // Гинекология. — 2009. — № 13(4). — С. 40-44.
5. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации // Гинекология. — 2009. — № 11(5). — С. 22-33.
6. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины — эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами // Болезни и антибиотики. — 2012. — № 2(7). — С. 27-39.
7. Волошина Н.П., Терешенко Л.П. Перспективы применения препарата Пропес в стратегии лечения больных с хроническими нейроинфекциями // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 5(43). — С. 18-26.

8. Marjut A.M. Rintala, Seija E. Grénman, Mirja H. Puranen, Erika Isolauri, Ulla Ekblad, Pentti O. Kero, and Stina M. Syrjänen Transmission of High-Risk Human Papillomavirus (HPV) between Parents and Infant // *J. Clin. Microbiol.* — 2005 January. — 43(1). — 376-381.
9. Deng D., Wen L., Chen W., Ling X. Asymptomatic genital infection of human papillomavirus in pregnant women and the vertical transmission route // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* — 2005. — 25(3). — 343-5.
10. Bollen L.J., Chuachoowong R., Kilmarx P.H. et al. Human papillomavirus (HPV) detection among human immunodeficiency virus-infected pregnant Thai women: implications for future HPV immunization // *Sex Transm. Dis.* — 2006 Apr. — 33(4). — 259-64.
11. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz, F.X. Bosch, S. de Sanjose, R. Herrero, X. Castellsague, K.V. Shah et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 518-52.
12. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update // *Int. J. Cancer.* — 2007. — № 121. — P. 621-632.
13. Handley J.M., Dinsmore W. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 1994. — 3(3). — 251-265.
14. Tsoumpou I., Arbyn M., Kyrgiou M., Wentzensen N., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Malamou-Mitsi V., Paraskevaidis E. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Treat. Rev.* — 2009. — 35. — 210.
15. Jian-Jun Wei, Pathology of cervical carcinoma // *Glob. libr. women's med.* — 2009.
16. Antonsson A., Karanfilovska S., Lindqvist P.G., Hansson B.G. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — № 41. — P. 2509-2514.
17. Braga E. Critical Tumor suppressor gene regions on chromosom 3p in majior humanepithelial malignancies: allelotyping and quatitative real-time PCR / E. Braga, V. Chernenko, I. Bazov et al. // *Cancer.* — 2002. — 100. — P. 534-551.
18. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 348. — 518-527.
19. Naucler P., Ryd W., Tornberg S., Strand A., Wadell G., Elfgrén K., Radberg T., Strander B., Forslund O., Hansson B.G., Rylander E. Human papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — 1589-1597.
20. Andreas Ledl, Darja Schmidt & Stefan Müller. Viral oncoproteins E1A and E7 and cellular LxCxE proteins repress SUMO modification of the retinoblastoma tumor suppressor // *Oncogene.* — 2005. — 24. — 3810-3818.
21. John W. Schoggins, Sam J. Wilson, Maryline Panis, Mary Y. Murphy, Christopher T. Jones & Charles M. Rice. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response // *Nature.* — 2011. — Vol. 472. — P. 481-485.
22. Nees M. et al. — 2008.
23. Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes // *Lancet.* — 2007. — 370. — 2127-2137.
24. Cohen J. Painful failure of promising genital herpes vaccine // *Science.* — 2010. — 330. — 304.
25. Magaret A.S., Wald A., Huang M.L., Selke S., Corey L. Optimizing PCR positivity criterion for detection of herpes simplex virus DNA on skin and mucosa // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — 45. — 1618-1620.
26. Melroe G.T., DeLuca N.A., Knipe D.M. Herpes simplex virus 1 has multiple mechanisms for blocking virus-induced interferon production // *J. Virol.* — 2004 Aug. — 78(16). — 8411-20.
27. Everett R.D., Orr A. Herpes simplex virus type 1 regulatory protein ICP0 aids infection in cells with a preinduced interferon response but does not impede interferon-induced gene induction // *J. Virol.* — 2009 May. — 83(10). — 4978-83.
28. Lin R., Noyce R.S., Collins S.E., Everett R.D., and Mossman K.L. The herpes simplex virus ICP0 RING finger domain inhibits IRF3- and IRF7-mediated activation of interferon-stimulated genes // *J. Virol.* — 2004. — 78. — 1675-1684.
29. Chen T.T. et al. // *J. Immunol.* — 1994. — 153. — 4775.
30. Hakim I. et al. // *J. Immunol.* — 1996. — 157. — 5503.
31. Pascale Hubert, Ludivine Herman, Catherine Mailard, Jean-Hubert Caberg, Arjen Nikkels, Gerald Pierard, Jean-Marie Foidart, Agnès Noel, Jacques Boniver and Philippe Delvenne. Defensins induce the recruitment of dendritic cells in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions formed in vitro and transplanted in vivo // *The FASEB Journal.* — 2007. — 21. — 2765-2775.
32. Hubert P., Giannini S.L., Vanderplasschen, A., Franzen-Detrooz E., Jacobs N., Boniver J. and Delvenne P. Dendritic cells induce the death of human papillomavirus-transformed keratinocytes // *FASEB J.* — 2001. — 15. — 2521-2523. □