

УДК 616.22-006.52:576.8.093.2
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-78-83>

Системные и локальные изменения в иммунологическом статусе пациентов с папилломатозом гортани

В. И. Егоров¹, Д. М. Мустафаев¹, А. О. Кочнева¹

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, 129110, Россия

Systemic and local changes in the immunological status of patients with laryngeal papillomatosis

V. I. Egorov¹, D. M. Mustafaev¹, A. O. Kochneva¹

¹ Vladimirska Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110, Russia

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) включают большое семейство вирусов, которые считаются частью нормальной флоры человеческого эпителия. Однако активация этих патогенных агентов приводит к образованию бородавок кожных покровов или папиллом слизистых оболочек. Тем не менее у большинства иммунокомпетентных людей вирус остается в латентном состоянии. Пациенты с папилломатозом гортани (ПГ) и дыхательных путей зачастую имеют множественные рецидивы заболевания, что указывает на неспособность их иммунной системы препятствовать размножению вируса, и, вероятно, это является результатом сложной и локальной иммуносупрессии. Действительно, большой список работ, в которых исследуются иммунные клетки в местах поражения, отражает дефекты клеток Лангерганса (ЛК), увеличение количества регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), преобладание дифференцировки Т-хелперных клеток в Th-2-тип и дисфункцию естественных киллеров (NK) и В-лимфоцитов. Но на сегодняшний день не существует полного обзора механизма иммуносупрессии при папилломах, вызванных ВПЧ 6 и 11.

Ключевые слова: ВПЧ, рецидивирующий папилломатоз гортани, врожденный и приобретенный иммунитет.

Для цитирования: Егоров В. И., Мустафаев Д. М., Кочнева А. О. Системные и локальные изменения в иммунологическом статусе пациентов с папилломатозом гортани. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):78–83. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-78-83>

Human papillomaviruses (HPV) include a large family of viruses that are considered to be part of the normal flora of the human epithelium. However, the activation of these pathogenic agents leads to the formation of warts of the skin or papillomas of the mucous membranes. However, in most immunocompetent people, the virus remains latent. Patients with papillomatosis of the larynx (LP) and respiratory tract often have multiple relapses of the disease, which indicates the inability of their immune systems to inhibit the multiplication of the virus and is likely to be the result of complex and local immunosuppression. Indeed, a large list of works in which immune cells are studied at the sites of lesion describes defects in Langerhans cells (LC), an increase in the number of regulatory T-lymphocytes (Treg), the predominance of differentiation of T-helper cells into the Th2 type, and natural killer cell dysfunction (NK) and B-lymphocytes. But to date, there is no complete overview of the mechanism of immunosuppression in papillomas caused by HPV 6 and 11.

Keywords: HPV, recurrent laryngeal papillomatosis, congenital and acquired immunity.

For citation: Egorov V. I., Mustafaev D. M., Kochneva A. O. Systemic and local changes in the immunological status of patients with laryngeal papillomatosis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):78-83. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-78-83>

Сокращения

ВПЧ – вирусы папилломы человека
ПГ – папилломатоз гортани
ЛК – клетки Лангерганса
Treg – регуляторные Т-лимфоциты
NK – естественные киллеры
IL – интерлейкин
FN – интерферон
HLA – молекулы комплекса гистосовместимости

Вирус папилломы человека – ассоциированные заболевания, вероятно, являются результатом сложной, локальной иммуносупрессии. Имеется большой список работ, в которых исследуются иммунные клетки в местах поражения, где установлены множественные дефекты. Вместе эти измененные иммунные ответы вносят вклад в клеточную и гуморальную микросреду, которая способствует развитию ВПЧ 6 и 11 – ассоциированных заболеваний. Исследования показывают, что ЛК присутствуют, но имеют неправильное распределение в тканях, измененную морфологию и являются незрелыми и что Т-клетки в области поражения, по-видимому, преимущественно дифференцируются по Th-2 / Treg типу. Кроме того, Tregs подавляют NK-клетки, так что они не способны компенсировать сниженную функцию эффекторных Т-клеток. По мере того как мы узнаем больше о каждой из функций иммунных клеток у пациентов с персистирующими инфекциями ВПЧ 6 и 11, развивается новый взгляд на проблему, объясняющий отклонения в иммунной регуляции, которые поддерживают этот процесс.

Клетки Лангерганса и их цитокины. Клетки Лангерганса (ЛК) являются основной подгруппой дендритных клеток, обнаруживаемых в эпителиальной ткани. Это мигрирующие клетки, которые специализируются на поглощении, транспорте, обработке и презентации антигенов Т-клеткам [1–5]. ЛК созревают во время встречи с антигеном и мигрируют в лимфатические узлы [6], где они представляют эти антигены Т-клеткам. ЛК являются мишенями для множества вирусных инфекций, например, ВИЧ непосредственно инфицирует ЛК. Считается, что ВПЧ не распознаются ЛК, так как они не способны индуцировать костимуляторные молекулы и маркеры созревания [7]. Хотя большинство авторов указывают и на то, что и количество ЛК в очагах поражения, вызванных ВПЧ 6 и 11 типов, снижается [1, 8, 9]. При более тщательном анализе выявляются четкие признаки того, что ЛК, присутствующие в местах поражения, вызванных ВПЧ 6 и 11, имеют неравномерное распределение в тканях и измененную морфологию, что указывает на нарушение функции. ЛК в папилломах гортани обнаруживаются в виде сгустков в базальном слое эпидермиса, а

антигенпрезентирующие процессы укорочены или отсутствуют [1].

Существуют споры о том, являются ли ЛК, присутствующие в области поражения ВПЧ 6 и 11, просто незрелыми и нефункциональными или они играют активную роль в патогенезе заболевания. Имеются данные, что полученные незрелые ЛК от пациентов с папилломатозом дыхательных путей демонстрируют ослабленный ответ на провоспалительный цитокин интерлейкин (IL)-36γ, экспрессируемый пораженными кератиноцитами [1, 10], что свидетельствует о том, что функция этих клеток снижена.

Кроме того, у пациентов с тяжелыми формами ПГ, дисфункция ЛК проявлялась в дефиците IL-12 и IL-18, которые они экспрессируют для поддержки созревания Th-1-клеток и синтеза интерферона-γ (IFN-γ), обеспечивающих противовирусный иммунитет [11].

Напротив, в некоторых исследованиях было показано, что ЛК в папилломах являются источниками цитокинов CCL17, CCL18, CCL20 и CCL22, которые привлекают регуляторные Т-лимфоциты в пораженные ткани [1]. Кроме того, ремиссия пациентов с респираторным папилломатозом в клинических испытаниях целекоксиба происходит на фоне снижения уровня этих хемокинов в плазме [12]. Если можно подтвердить, что ЛК являются источником CCL17 и CCL22 в папилломах, то можно и предположить, что ЛК играют активную роль в создании и поддержании местной иммунной супрессии путем привлечения Т-регуляторных клеток в инфицированные ВПЧ 6 и 11 эпителиальные ткани [11].

Т-клетки, цитокины, Т-киллеры. Многими исследованиями было показано, что у пациентов с папилломатозом именно в верхних дыхательных путях происходит угнетение иммунного ответа через субпопуляции Т-клеток, макрофагов и дендритных клеток, которые продуцируют ингибирующие и регуляторные цитокины и хемокины и все вместе блокируют эффекторные Th-1-иммунные реакции на ВПЧ 6 и 11 [13].

Белок ранней фазы Е6 ВПЧ является доминирующим индуктором иммунной дисрегуляции при ПГ. Есть доказательства того, что Е6 может напрямую ингибировать экспрессию IL-2 и IL-18,

которые способствуют поддержанию адекватного иммунного ответа и специфической для ВПЧ функции цитотоксических Т-клеток. Кроме того, антигены ВПЧ Е6 и Е2, представленные в составе молекул комплекса гистосовместимости (HLA) II класса дендритных клеток, индуцируют и поддерживают Th-2-клетки памяти, которые экспрессируют IL-4 и IL-10. IL-10 подавляет Th-1-клетки, помогающие в очищении от вирусной инфекции посредством продукции цитокинов, таких как IFN- γ , IL-2 и TNF- α [11, 14–17].

Th-2-подобные Т-клетки памяти, в условиях пониженного количества IFN- γ в области поражения, способны параллельно активировать макрофаги, которые экспрессируют Th-2-подобные хемокины и направляют дифференцировку наивных CD4 + Т-клеток по Th-2-типу, подавляя клиренс ВПЧ [11].

Следовательно, иммунный ответ у пациентов с ПГ дифференцируется по Th-2-подобному или Т-регуляторному типу. При этом повышенный синтез Th-2-цитокинов коррелирует с тяжестью заболевания ПГ и служить биомаркером для прогнозирования течения заболевания [11, 12, 15, 18, 19].

Кроме того, в папилломах было отмечено снижение количества специфических для ВПЧ популяции эффекторных CD8 + Т-клеток и выраженное угнетение их функции. Поскольку ЛК необходимы для развития CD8 + Т-клеток, Devoti и соавт. предположили, что дефицит продукции ЛК – IL-12 и CCL1 может объяснить снижение активности CD8 + CD28 – Т-клеток на ВПЧ-инфицированные клетки и снижение продукции IFN- γ [10, 11].

Регуляторная экспрессия Т-клеток (Treg) при папилломатозе. Известно, что Treg являются супрессорами иммунного ответа, присутствуют и активно функционируют в респираторных папилломах. В анализах микрокультуры Treg подавляли пролиферацию мононуклеарных клеток [1, 20].

В исследованиях было показано, что количество Tregs в тканях папиллом было увеличено от 2 до 7 раз по сравнению с их содержанием в крови этих же пациентов с ПГ [21]. Кроме того, Tregs в пораженной области способны подавлять NK-клетки, так что они не могут компенсировать дефектную функцию эффекторных Т-клеток.

Tregs, возможно, являются одним из основных компонентов иммуносупрессивного цикла иммуноцитов, способствуют хронизации инфекции ВПЧ и обуславливают рецидивы заболевания [13, 20, 21].

Естественные клетки-убийцы (NK). В папилломах гортани экспрессия HLA класса I значительно снижена или отсутствует, а клетки естественных киллеров (NK), присутствующие в пораженных тканях, должны удалять эти керати-

ноциты, в которых нет экспрессии HLA класса I. Однако NK-клетки ингибированы большим количеством Tregs в очагах поражения, поскольку установлено, что они способны влиять на активность NK. Более того, исследования показывают, что подавление функции NK-клеток не ограничивается областью поражения ВПЧ, поскольку NK, полученные из мононуклеарных клеток пациентов с ПГ, также проявляют подавленную цитолитическую активность. Предполагается, что механизмом этой подавленной активности является снижение продукции IL-2 и IFN γ [1, 22–25].

Таким образом, у пациентов с ПГ имеются и дефекты врожденного клеточного иммунитета, которые проявляются как неспособность NK-клеток активироваться клетками-мишенями, в которых отсутствуют молекулы HLA класса I. Следовательно, папилломы, содержащие кератиноциты, у которых, как было показано, отсутствует экспрессия HLA класса I, не будут очищаться NK-клетками, которые присутствуют в папилломах [13, 22, 23, 26].

В-лимфоциты и иммуноглобулины. Как клеточный, так и гуморальный иммунитет играют ключевую роль в защите от вирусной инфекции. При этом вопрос о том, участвует ли гуморальный иммунитет в прогрессировании ПГ, остается открытым. Исследования пациентов с респираторным папилломатозом, проведенные в Китае, показали, что общий сывороточный IgG был значительно снижен у пациентов с папилломатозом, в то время как уровни IgA и IgM оставались в пределах нормы. В совокупности эти результаты показали, что возникновение ПГ было связано со снижением секреции именно сывороточного IgG. Чтобы исследовать, было ли снижение уровня IgG в сыворотке у пациентов с ПГ результатом снижения числа В-клеток, они исследовали частоту циркулирующих CD3 – CD19 + В-клеток у пациентов с папилломатозом. В-клетки можно разделить на плазматические клетки CD19 + CD27 hi, IgD + CD27 – наивные В-клетки, CD27 + В-клетки памяти. Частота как плазматических клеток CD19 + CD27 hi, так и В-клеток памяти CD27 + у пациентов ПГ была снижена. При этом у пациентов с ПГ был значительно повышенный уровень IgD + CD27 – наивных В-клеток [27].

Было установлено, что у пациентов с ПГ имеется увеличенное количество CD3 – CD19 + В-клеток по сравнению со здоровым контролем. Дальнейший анализ поверхностных маркеров созревания и активации В-клеток показал, что имеется значительное увеличение именно незрелых В-клеток, что сказывается на их способности продуцировать IgG. В ранее проведенных исследованиях было показано, что одной из причин нарушения созревания В-клеток у пациентов с ПГ, возможно, является снижение продукции Т-хелперами IL-21,

который как раз играет ключевую роль в ускорении созревания В-клеток [11, 27].

Интерфероны (INF). В многочисленных исследованиях установлено, что именно система INF обеспечивает неспецифическую противовирусную защиту организма. В настоящее время изучено около 20 различных интерферонов. Эти белки делятся на три вида (α , β , γ) и различаются по структуре и биологическим свойствам. В той или иной степени синтезировать INF способны все клетки организма, но иммунокомпетентные клетки являются основными продуцентами INF [28].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ВПЧ-ассоциированные заболевания развиваются на фоне изменений в системе INF [29, 30]. Вопрос о пути воздействия интерферонов на ВПЧ остается открытым. Считают, что INF способны снижать количество вирусных мРНК в клетках и оказывать антипролиферативный эффект на трансформированные клетки в области поражения. По мнению ряда исследователей, при изучении ВПЧ в эпителиальных клетках выявлено, что INF γ способен ингибировать экспрессию генов E6 и E7 ВПЧ и подавлять пролиферацию самих клеток.

При респираторном папилломатозе наблюдается снижение способности иммунокомпетентных клеток к синтезу интерферонов, особенно к продукции α - и γ -INF. У некоторых больных эндогенный INF в крови не определяется вовсе, что указывает на сильное угнетение системы интерферона [29–32].

Отсутствие эффективного этиотропного лечения и особенности патогенеза ПГ диктуют основные направления в тактике ведения таких больных, которые должны включать не только

хирургическое лечение, но и для увеличения сроков ремиссии медикаментозную противорецидивную терапию. Учитывая выраженные изменения в системе интерферонов у пациентов с ПГ, перспективным направлением казалось назначение в качестве адъювантной терапии различных препаратов интерферонов: человеческий лейкоцитарный интерферон, роферон А, реаферон, виферон и др. Однако системный путь применения препаратов интерферона имеет определенные недостатки: курс лечения должен быть длительным и непрерывным. Кроме того, в дальнейшем происходит образование нейтрализующих антител, которые резко снижают эффективность лечения. Также после системного введения INF было отмечено большое количество побочных и токсических реакций. В связи с этим дальнейшее применение группы таких лекарственных средств пока затруднительно.

Заключение

При рассмотрении изменений в иммунологическом статусе пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, стало ясно, что они являются результатом нарушения и врожденных и приобретенных иммунных реакций, которые затрагивают многие уровни локального и системного иммунитета. Основные вопросы, которые остаются открытыми: каково же прямое влияние белков самого ВПЧ на эту иммунную дисфункцию, и как эти процессы можно использовать в дальнейшем для разработки новых эффективных методов противорецидивного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alexandra V. Lucs, James A. DeVoti, Lynda Hatam, Ali Afzal, Allan L. Abramson, Bettie M. Steinberg, Vincent R. Bonagura. Immune Dysregulation in Patients Persistently Infected with Human Papilloma viruses 6 and 11. *J. Clin. Med.*, 2015; 4: 375-388. <https://doi.org/10.3390/jcm4030375>
2. Steinman, R.M. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu. Rev. Immunol.* 1991; 9: 271-296. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.09.040191.001415>
3. Hart D. N. Dendritic cells: Unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood.* 1997; 90: 3245–3287. <https://doi.org/10.1182/blood.v90.9.3245>
4. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu. Rev. Immunol.* 1994; 12: 991–1045. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.12.040194.005015>
5. Noel W., Raes G., Hassanzadeh Ghassabeh G., de Baetselier P., Beschin A. Alternatively activated macrophages during parasite infections. *Trends Parasitol.* 2004; 20: 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.01.004>
6. Shortman K., Liu Y. J. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2: 151-161. <https://doi.org/10.1038/nri746>
7. Da Silva D. M., Movius C. A., Raff A. B., Brand H. E., Skeate J. G., Wong M. K., Kast W. M. Suppression of langerhans cell activation is conserved amongst human papillomavirus α and β genotypes, but not a μ genotype. *Virology.* 2014; 452-453:279-286. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.01.031>
8. Bhawan J., Dayal Y., Bhan A. K. Langerhans cells in molluscum contagiosum, verruca vulgaris, plantar wart, and condyloma acuminatum. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 15: 645-649. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(86\)70219-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)70219-3)
9. Viac J., Chardonnet Y., Euvrard S., Chignol M. C., Thivolet J. Langerhans cells, inflammation markers and human papillomavirus infections in benign and malignant epithelial tumors from transplant recipients. *J. Dermatol.* 1992; 19: 67-77. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1992.tb03183.x>

10. Devoti J., Hatam L., Lucs A., Afzal A., Abramson A., Steinberg B., Bonagura V. Decreased langerhans cell responses to IL-36 γ : Altered innate immunity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Mol. Med.* 2014; 20: 372–380. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00098>
11. Ivancic R., Iqbal H., de Silva B., Panand Q., Matrka L. Immunological tolerance of low-risk HPV in recurrent respiratory papillomatosis. *British Society for Immunology. Clinical and Experimental Immunology.* 2019;199(2):3-13. <https://doi.org/10.1111/cei.13387>
12. Rosenthal D. W., De Voti J. A., Steinberg B. M., Abramson A. L., Bonagura V. R. T(h)2-like chemokine patterns correlate with disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Mol. Med.* 2012;18:1338-1345. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00284>
13. Vincent R. Bonagura, Lynda J. Hatam, David W. Rosenthal, James A. de Voti, Fung Lam, Bettie M. Steinberg, Allan L. Abramson. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Complex Defect in Immune Responsiveness to Human Papillomavirus-6 and -11. *APMIS.* 2010 June;118(6-7):455-470. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x>
14. Armstrong L., Jordan N., Millar A. Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax.* 1996;51:143-149. <https://doi.org/10.1136/thx.51.2.143>
15. Bonagura V. R., Hatam L. J., Rosenthal D. W., DeVoti J. A., Fung Lam, Steinberg B. M., Abramson A. L. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS.* 2010;6-7(118):455-470. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x>
16. Cho Y. S., Kang J. W., Cho M., Cheong-Weon Cho Shin Je Lee, Yong-Kyung Choe, Yong Man Kim, In Pyo Choi, Sue-Nie Park, Soo Hyun Kim, Charles A. Dinarello, Do-Young Yoon. Down modulation of IL-18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18. *FEBS Lett.* 2001;2-3(501):139-145. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02652-7](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02652-7)
17. De Voti J. A., Steinberg B. M., Rosenthal D. W., Lynda Hatam, Andrea Vambutas, Allan L. Abramson, Mark J. Shikowitz, Vincent R. Bonagura. Failure of gamma interferon but not interleukin-10 expression in response to human papillomavirus type 11 E6 protein in respiratory papillomatosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:538-547. <https://doi.org/10.1128/cdli.11.3.538-547.2004>
18. Rosenthal D. W., DeVoti J. A., Schmidtayerova H., Steinberg B. M., Bonagura V. R. Human papillomavirus causes a TH2-like chemokine predominance in recurrent respiratory papillomatosis (RRP). *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: S15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.062>
19. Rosenthal D. W., Schmidtayerova H., Steinberg B. M., Steinberg B. M., Bonagura V. R. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP): Disease severity associates with enhanced TH2-like dendritic cell chemokine (DC-CK1) plasma expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:S81. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.336>
20. Hatam L. J., De Voti J. A., Rosenthal D. W., Lam F., Abramson A. L., Steinberg B. M., Bonagura V. R. Immune suppression in premalignant respiratory papillomas: Enriched functional CD4(+)FOXP3(+) regulatory T cells and PD-1/PD-L1/L2 expression. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:1925-1935. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-2941>
21. Hatam L. J., Rosenthal D. W., DeVoti J. A., Lam F., Abramson A. L., Steinberg B. M., Bonagura V. R. CD4+Foxp3+CD127+low T-regulatory cells are increased in HPV infected Papillomas in patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008; 121(2): S211. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.789>
22. Bonagura V. R., Du, Z., Ashouri E., Luo L., Hatam L. J., DeVoti J. A., Rosenthal D. W., Steinberg B. M., Abramson A. L., Gjertson D. W. Activating killer cell immunoglobulin-like receptors 3DS1 and 2DS1 protect against developing the severe form of recurrent respiratory papillomatosis. *Hum. Immunol.* 2010;71:212-219. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.10.009>
23. Bonagura V. R., Siegal F. P., Abramson A. L., Santiago-Schwarz F., MEO'Reilly, Shah K., Drake B., Santiago-Schwarz M. F., MEO'Reilly, Shah K., Drake D. BM Steinberg Steinberg. Enriched HLA-DQ3 phenotype and decreased class I major histocompatibility complex antigen expression in recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1(1):357-360. <https://doi.org/10.1128/cdli.1.3.357-360.1994>
24. Cauda R., Tying S. K., Grossi C. E., Tilden A. B., Hatch K. D., Sams W. M., Baron S., Whitley R. J. Patients with condyloma acuminatum exhibit decreased interleukin-2 and interferon gamma production and depressed natural killer activity. *J. Clin. Immunol.* 1987;7:304-311. <https://doi.org/10.1007/bf00915552>
25. Pedroza-Pacheco I., Madrigal A., Saudemont A. Interaction between natural killer cells and regulatory T cells: Perspectives for immunotherapy. *Cell. Mol. Immunol.* 2013;10:222-229. <https://doi.org/10.1038/cmi.2013.2>
26. Rosenthal D. W., De Voti J. A., Steinberg B. M., Abramson A. L., Bonagura V. R. T(h)2-like chemokine patterns correlate with disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Mol. Med.* 2012;18:1338-1345. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00284>
27. Xun Yao Wu., Guoliang Wang, Xi Chen, Jie Zhang, Jing Zhao, Jun Wang, Yang Xiao, Jun Tai, Shengcai Wang, Guixiang Wang, Hua Wang, Lina Bai, Jingang Gui, Xin Ni. Impaired T Cell-dependent Humoral Immune Response Associated with Juvenile-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Progression. *Scientific Reports.* 2016;6:36378. <https://doi.org/10.1038/srep36378>
28. Рафальский В. В. Клиническое применение препаратов интерферона. Смоленск.: Русич-Принт, 1997. 234 с. [Rafal'skii V. V. *Klinicheskoe primenenie preparatov interferona.* Smolensk.: Rusich-Print, 1997. 234 p. (In Russ.)]
29. Ашуров З. М., Зенгер В. Г. Респираторный папилломатоз у детей. М.: Медиа-сфера, 2004. 192 с. [Ashurov Z. M., Zenger V. G. *Respiratornyi papillomatoz u detei.* M.: Media-sfera, 2004. 192 p. (In Russ.)]

30. Семенов Д. М., Занько С. Н., Дмитраченко Т. И. Папиллома вирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). СПб.: Диалект, 2008. 83 с. [Semenov D. M., Zan'ko S. N., Dmitrachenko T. I. *Papilloma virusnaya infektsiya (kliniko-patogeneticheskie osobennosti, lechenie, profilaktika)*. Saint Petersburg: Dialekt, 2008. 83 p.]
31. Плужников М. С., Катинас Е. Б., Рябова М. А., Карпищенко С. А., Сысоев К. А., Чухловин А. Б., Тотолян Арег А. Местное применение препаратов рекомбинантного интерферона-альфа2 в терапии рецидивирующего респираторного папилломатоза. *Медицинская иммунология*. 2006;8;5-6:679-688 [Plouzhnikov M., Katinas E., Ryabova M., Karpishenko S., Syssoev K., Chukhlovin A., Totolian A. Local application of recombinant interferon-alpha2 for treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2006;8(5-6):679-688. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-679-688>
32. Свистушкин В. М., Старостина С. В., Егоров В. И., Рагимов А. А., Мустафаев Д. М., Матвеев А. В., Волкова К. Б. Анализ эффективности комбинированного лечения больных папилломатозом гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2017;1: 47-51 [Svistushkin V. M., Starostina S. V., Egorov V. I., Ragimov A. A., Mustafaev D. M., Matveev A. V., Volkova K. B. The analysis of the effectiveness of the combined treatment of the patients presenting with laryngeal papillomatosis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;1:47-51. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/otorino201782147-51>

Информация об авторах

Егоров Виктор Иванович – доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник, заведующий отделом головы и шеи, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2); тел.: 8 (495) 631-08-01; e-mail: evi.lor-78@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения оториноларингологии отдела головы и шеи, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2); тел.: 8 (495) 631-08-01; e-mail: mjavanshir@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1081-0317>

✉ **Кочнева Анастасия Олеговна** – научный сотрудник отделения оториноларингологии отдела головы и шеи, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2); e-mail: Anastasia1112@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0509-0730>

Information about authors

Viktor I. Egorov – MD, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher, Head of the Head and Neck Department, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (61/2, Shchepkina st., Moscow, Russia, 129110); phone: 8 (495) 631-08-01; e-mail: evi.lor-78@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Dzhavanshir M. Mustafaev – MD Candidate, Senior Researcher, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Department, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (61/2, Shchepkina st., Moscow, Russia, 129110); phone: 8 (495) 631-08-01; e-mail: mjavanshir@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1081-0317>

✉ **Anastasiya O. Kochneva** – Researcher, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Department, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (61/2, Shchepkina st., Moscow, Russia, 129110); e-mail: Anastasia1112@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0509-0730>