

РОЛЬ В-КЛЕТОК И ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Загидуллина Э. Р. ¹,
Калиберденко В. Б. ¹,
Эминов Э. Э. ¹,
Гальченко А. А. ¹,
Перетоккина О. В. ¹,
Якубова Г. А. ¹,
Онипко В. В. ¹,
Кирюхина К. П. ¹,
Хименко А. Ю. ¹,
Зиновьев М. В. ¹,
Разманова Д. Г. ¹,
Олиферук А. А. ¹,
Линик В. В. ¹,
Самилык Е. А. ¹,
Бондаренко А. И. ¹

¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И.
Георгиевского

**THE ROLE OF B CELLS AND THE FORMATION OF IMMUNOLOGICAL
MEMORY AFTER VACCINATION AGAINST HUMAN
PAPILLOMAVIRUS**

Zagidullina E. R. ^a,
Kaliberdenko V. B. ^a,
Eminov E. E. ^a,
Galchenko A. A. ^a,
Peretokina O. V. ^a,
Yakubova G. A. ^a,
Onipko V. V. ^a,
Kiryukhina K. P. ^a,
Khimenko A. Y. ^a,
Zinoviev M. V. ^a,
Razmanova D. G. ^a,
Oliferuk A. A. ^a,
Linik V. V. ^a,
Samilyk E. A. ^a,
Bondarenko A. I. ^a

^a Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute

Резюме

Цель работы: Проанализировать особенности В-клеточного иммунного ответа и формирование иммунологической памяти у людей после вакцинации против вируса папилломы человека и при естественном заражении, а также оценить эффективность различных типов вакцин, режимов вакцинации и факторов, влияющих на длительность защиты от вируса папилломы человека

Материалы и методы: Литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Web of Science, CNKI и MEDLINE. Период поиска охватывал публикации с 2000 по 2023 год с упором на последнее десятилетие. Использовались ключевые слова и их комбинации: «HPV vaccine», «B cell memory», «memory B cells», «humoral immunity», «long-term immunity», «immunological memory», «plasma cells», «Gardasil», «Cervarix».

Критерии включения и исключения

В анализ включались оригинальные исследования (рандомизированные контролируемые, когортные исследования) и систематические обзоры, посвященные изучению гуморального иммунного ответа, динамики специфических антител и популяций В-лимфоцитов памяти после вакцинации против ВПЧ у людей. Критериями исключения служили: публикации не на английском или русском языках; исследования, сфокусированные исключительно на Т-клеточном иммунитете; работы, выполненные только на животных моделях; тезисы конференций и нерцензуемые статьи.

Процедура отбора

Отбор проводился в два этапа. На первом этапе производилась оценка релевантности по заголовку и аннотации. На втором этапе проводился полнотекстовый анализ статей, прошедших первичный фильтр, для окончательной проверки соответствия критериям включения. В итоговую подборку вошли 55 публикаций, наиболее полно отражающие современные представления о роли В-клеток в поствакцинальном иммунитете против ВПЧ.

Введение: Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной рака шейки матки. Существуют три вакцины: «Церварикс» (бивалентная), «Гардасил-4» (квадριвалентная) и «Гардасил-9» (новалентная), которые эффективны более чем на 90%. Вакцинация снижает риск развития рака шейки матки и других раков, связанных с ВПЧ. В 2020 году ВОЗ запустила глобальную стратегию по ликвидации рака шейки матки как важной проблемы здоровья населения.

Результаты: Эффективность вакцин против ВПЧ подтверждена клиническими и популяционными исследованиями. Вакцина 4vHPV снижает частоту остроконечных кондилом на 76%, а профилактика рака шейки матки у молодых женщин достигает 53-57%. В Финляндии вакцинация показала 100% защиту от ВПЧ-ассоциированного рака у вакцинированных по сравнению с невакцинированными. Схемы с двумя и тремя дозами обеспечивают сопоставимую защиту, а одноклассовый режим в ряде исследований демонстрирует эффективность 89-100%. Оптимальный

иммунный ответ достигается при вакцинации детей 9-13 лет с двумя дозами. Адъюванты усиливают антительный и В-клеточный ответ, что важно для иммунологической памяти. Такая эффективность создает предпосылки для расширения применения одноклового режима, что поможет повысить охват вакцинацией и снизить затраты на программы профилактики рака шейки матки.

Выводы: Несмотря на признаки того, что одна доза вакцины против ВПЧ обеспечивает хорошую защиту от предраковых поражений, уровень антител при одной дозе ниже, чем после двух или трех. Защита после одной дозы, возможно, больше зависит от ответа В-клеток памяти при повторном контакте с антигеном. Однако данных о В-клеточном ответе после одной дозы вакцины нет, равно как и достаточных исследований локальных анамнестических ответов при повторном воздействии. Было бы большим достижением в вакцинологии, если бы одна доза вакцины против ВПЧ доказала способность вызывать защитный В-клеточный память при повторном контакте с антигенами ВПЧ

Ключевые слова: вакцинация от ВПЧ, В-клетки, вирус папилломы человека, иммунный ответ, антитело, ревакцинация.

Abstract

Aim: To analyze the features of the B-cell immune response and the formation of immunological memory in humans after vaccination against human papillomavirus and during natural infection, as well as to evaluate the effectiveness of various types of vaccines, vaccination regimens and factors affecting the duration of protection against human papillomavirus

Materials and methods: The literature review includes an analysis of scientific papers from the databases PubMed, Embase, eLibrary, CyberLeninka and Web of Science, CNKI and MEDLINE. The search period covered publications from 2000 to 2023, with a focus on the last decade. Keywords and their combinations were used: "HPV vaccine", "B cell memory", "memory B cells", "humoral immunity", "long-term immunity", "immunological memory", "plasma cells", "Gardasil", "Cervarix".

Inclusion and exclusion criteria

The analysis included original studies (randomized controlled, cohort studies) and systematic reviews devoted to the study of the humoral immune response, the dynamics of specific antibodies and populations of memory B-lymphocytes after HPV vaccination in humans. The exclusion criteria were: publications not in English or Russian; research focused exclusively on T-cell immunity; work performed only on animal models; conference abstracts and uncensored articles.

Selection procedure

The selection was carried out in two stages. At the first stage, relevance was assessed based on the title and annotation. At the second stage, a full-text analysis of the articles that passed the primary filter was carried out for final verification of compliance with the inclusion criteria. The final selection includes 55 publications that most fully reflect the current understanding of the role of B cells in post-vaccination immunity against HPV.

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the leading cause of cervical cancer. There are three vaccines: Cervarix (bivalent), Gardasil-4 (quadrivalent) and Gardasil-9 (nonavalent), which are more than 90% effective. Vaccination reduces the risk of developing cervical cancer and other HPV-related cancers. In 2020, WHO launched a global strategy to eliminate cervical cancer as an important public health problem.

Results: The effectiveness of HPV vaccines has been confirmed by clinical and population-based studies. The 4vHPV vaccine reduces the incidence of genital warts by 76%, and the prevention of cervical cancer in young women reaches 53-57%. In Finland, vaccination showed 100% protection against HPV-associated cancer in vaccinated people compared to those who were not vaccinated. Two- and three-dose regimens provide comparable protection, and a single-dose regimen has demonstrated 89-100% efficacy in a number of studies. The optimal immune response is achieved by vaccinating children aged 9-13 years with two doses.

Conclusions: Despite indications that one dose of the HPV vaccine provides good protection against precancerous lesions, the level of antibodies at one dose is lower than after two or three. Protection after a single dose may depend more on the

response of memory B cells upon repeated contact with the antigen. However, there is no data on the B-cell response after a single dose of the vaccine, as well as sufficient studies of local anamnestic responses upon repeated exposure. It would be a great achievement in vaccinology if a single dose of HPV vaccine proved its ability to induce protective B-cell memory upon repeated contact with HPV antigens.

Keywords: HPV vaccination, B cells, human papillomavirus, immune response, antibody, revaccination.

1 Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) признан непосредственной этиологической причиной рака шейки матки. Разработка и широкое применение вакцин против ВПЧ позволяет рассматривать рак шейки матки как профилактически значимое заболевание [25]. На сегодняшний день в обращении находятся три одобренных препарата для вакцинации против ВПЧ: бивалентный «Церварикс», действующий против двух типов вируса [40,27]; квадριвалентный «Гардасил-4», обеспечивающий защиту от четырёх разновидностей [4]; и «Гардасил-9», формирующий иммунитет против девяти типов ВПЧ[49]. Клинические исследования демонстрируют эффективность вакцин на уровне более 90% для двух- и четырехвалентных и свыше 95% для новалентной при введении до инфицирования ВПЧ[28]. Профилактическая иммунизация против ВПЧ является ключевым инструментом снижения заболеваемости и смертности от ассоциированных с данным вирусом онкологических патологий, включая не только рак шейки матки, но и злокачественные новообразования влагалища, вульвы, анального канала, полового члена и ротоглоточной области. Признанием этой роли стало принятие Всемирной ассамблеей здравоохранения в августе 2020 года резолюции, которая послужила основой для запуска ВОЗ масштабной программы по полной элиминации рака шейки матки из перечня значимых угроз системе здравоохранения [54].

Иммунитет после вакцинации от ВПЧ

Ключевой механизм иммунной защиты, индуцированный вакцинацией против ВПЧ, как и в случае с большинством профилактических препаратов, основан на генерации специфических антител. Часть этих иммуноглобулинов обладает нейтрализующей активностью в отношении вируса, предотвращая инфицирование. Результаты многочисленных клинических исследований, проведённых в различных регионах мира, подтвердили формирование иммунного ответа и длительную защиту после вакцинации препаратами 2vHPV[29,39], 4vHPV[43,19] и 9vHPV[30] у здоровых подростков. Максимальные титры антител достигаются примерно через месяц после иммунизации, после чего уровень антител снижается в течение примерно двух лет, выходя на устойчивое плато, сохраняющееся на протяжении многих лет [26].

Поддержание постоянного уровня сывороточных антител в кровотоке, являющихся основными молекулами, распознающими и нейтрализующими патогены, обеспечивается их непрерывной продукцией плазматическими клетками. Долгоживущие плазматические клетки (ДПК) представляют собой класс зрелых дифференцированных В-клеток, способных секретировать антитела специфически к антигену или вакцине в течение длительного времени, независимо от повторного воздействия антигена. В-лимфоциты памяти (Bmem) репрезентируют долгоживущую популяцию антиген-специфичных клеток, персистирующих в организме в состоянии иммунологического покоя. Ключевой функциональной характеристикой

данной популяции является способность к быстрой клональной экспансии и терминальной дифференцировке в антителопродуцирующие плазмocyты при реэкспозиции с гомологичным антигеном. Вакцинация, инициируя первичный иммунный ответ, индуцирует селекцию и клональную экспансию антиген-реактивных В-mem. Этот процесс формирует основу иммунологической памяти, что в конечном итоге детерминирует развитие высокоамплитудного и ускоренного вторичного гуморального ответа при последующих встречах с патогеном [1].

Вакцинация большинстве случаев инициируют продукцию большого количества антител. Однако не все антитела обладают одинаковыми свойствами. Существуют антитела, оказывающие минимальную защиту, при этом некоторые вирусы способны уклоняться от иммунного ответа, вызывая продукцию неэффективных антител, связывающихся с вирусом, но не обеспечивающих его элиминацию [35,51]. Большинство антител, связывающихся с ВПЧ-16, также обладают нейтрализующей активностью, что, вероятно, способствует высокой эффективности вакцины[6].

Иммунологическая память и эффективность вакцин от ВПЧ

Идеальная вакцина должна обеспечивать продолжительный иммунный ответ, гарантирующий долговременную защиту от этиологического агента. Вакцинация против вируса папилломы человека преимущественно направлена на детей и подростков с целью создания защиты до начала половой жизни [22]. Несмотря на то, что показатель эффективности вакцин зависит также от охвата вакцинацией, уровня ее принятия и программ догоняющей вакцинации, основой эффективности является именно длительный и устойчивый иммунный ответ у привитых лиц [41].

Исследования различных групп подтвердили формирование иммунологической памяти после вакцинации против ВПЧ. Все три вакцины вызывают увеличение числа циркулирующих В-клеток памяти. Аналогично результатам серологических тестов, реакции памяти, специфичные к ВПЧ16, превосходят ответы к ВПЧ18 спустя один месяц после вакцинации[16,17]. Вакцина 2vHPV индуцирует антительный ответ большей величины по сравнению с 4vHPV, что сопровождается увеличением количества В-клеток памяти после 2vHPV в сравнении с 4vHPV [36,37]. Однако через 4–5 лет после вакцинации доля вакцинированных с обнаруживаемыми В-клетками памяти была выше среди получавших 4vHPV (90%), чем 2vHPV (47%). Введение вакцины на основе вирусоподобных частиц HPV16 вызвало образование В-клеток памяти у 73,7% участников через месяц после второй дозы и у 100% — после третьей, в то время как у получавших плацебо реакции не было [12].

Проведение ревакцинации спустя 5 лет после первичной иммунизации индуцировало анамнестический гуморальный ответ, что подтверждает формирование устойчивой иммунологической памяти при использовании как 9vHPV, так и 4vHPV вакцин. Наблюдаемый серологический буст-эффект при реэкспозиции антигену рассматривается в качестве маркера активации В-лимфоцитов памяти, демонстрируя функциональную сохранность механизмов

иммунологического памяти. Отмечено, что среди вакцинированных 2vHPV присутствовали лица с антителами в сыворотке, но без обнаруживаемых В-клеток памяти, тогда как среди вакцинированных 4vHPV некоторые имели В-клетки памяти при отсутствии антител. При этом у 2vHPV привитых выявлялось больше В-клеток памяти, специфичных к ВПЧ18, чем у 4vHPV. Анамнестический ответ, вызванный повторной дозой спустя 5 лет после трехкратной вакцинации 9vHPV, свидетельствует о стойкой иммунной памяти и наличии В-клеток памяти[9]. Лица, ранее получившие три дозы 2vHPV, при введении четвертой дозы спустя 7 лет демонстрировали быстрый и мощный анамнестический ответ. Исследование также отмечает 100% ответ В-клеток памяти спустя месяц после четвертой дозы 2vHPV с увеличением числа специфичных В-клеток против ВПЧ16 и 18 в 55 и 15 раз соответственно, а также высокой кросс-реакцией к ВПЧ31 и 45 с 39- и 37-кратным увеличением [18]. Это может быть связано с высоким сходством генетических последовательностей между типами ВПЧ16 и 31, а также ВПЧ18 и 45. Таким образом, три дозы 2vHPV способны вызвать иммунологическую память не только к целевым типам, но и к близкородственным [18,20].

Эффективность индукции В-клеток памяти зависит от возраста реципиентов, количества доз и типа адъюванта. Оптимальный ответ наблюдается у детей 9–13 лет после двух доз 4vHPV, что поддерживает режим вакцинации с двумя дозами у этой возрастной группы. У лиц старше 16 лет иммунологическая память была снижена после трех доз по сравнению с младшей группой. Это свидетельствует о значимости возраста для формирования иммунологической памяти и указывает, что вакцинация в возрасте 9–13 лет имеет максимальную эффективность[48]. Мы ранее сообщали, что В-клеточная память формируется слабее после третьей дозы вакцины по сравнению с бустерной дозой через 24 месяца после основной серии. Это указывает на субоптимальное время введения третьей дозы, что подчёркивает необходимость подбора схемы вакцинации с учетом индуцируемого ею иммунного ответа. Интервал между дозами играет критическую роль, так как В-клетки требуют 4–6 месяцев на созревание и дифференцировку в высокоаффинные клетки памяти после первой дозы[47]. Это означает, что вторая доза должна вводиться с таким интервалом, чтобы обеспечить оптимальное созревание иммунной памяти и активацию В-клеток, которые бы эффективно секретиовали антитела [44].

В 2017 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были утверждены режимы вакцинации против ВПЧ, предусматривающие введение двух доз для детей. Для вакцин 2vHPV и 9vHPV рекомендован интервал между введением доз 0 и 5–13 месяцев для реципиентов в возрасте 9–14 лет, тогда как для препарата 4vHPV установлена схема 0 и 6 месяцев для возрастной группы 9–15 лет. Для лиц, инициирующих вакцинацию в более старшем возрасте (≥ 15 лет для 2vHPV/9vHPV и ≥ 14 лет для 4vHPV), рекомендовано применение трехдозовой схемы иммунизации. Стандартные графики введения предполагают инъекции в моменты времени 0, 1 и 6 месяцев для 2vHPV, и 0,

2 и 6 месяцев для 4vHPV и 9vHPV. Показанием для введения дополнительной (третьей) дозы является также несоблюдение установленных временных интервалов между первичными инъекциями, а именно: введение второй дозы ранее 5-месячного срока для 2vHPV и 9vHPV, и ранее 6-месячного срока для 4vHPV [55].

Тип и количество адъювантов также влияют на антительный ответ. Важно изучить, насколько это применимо к специфическим В-клеткам памяти. Например, AS04 (комбинация монофосфорила липида А и алюминиевого соли) индуцирует В-клеточный ответ в 2.2–5.2 раза выше, чем адъюванты, содержащие только алюминий, что подтверждает влияние адъювантов на формирование В-клеточной памяти. MPL — это детоксифицированный липополисахарид *Salmonella minnesota* с иммуноактивирующими свойствами, стимулирующий врожденный иммунитет через длительную активацию антиген-презентирующих клеток. Эта активация может способствовать поддержанию плазматических клеток, ответственных за высокие уровни циркулирующих антител у вакцинированных 2vHPV [21].

Индуцируемый вакцинацией долговременный и стабильный гуморальный иммунитет характеризуется формированием специфических антител не только к типам высокого онкогенного риска (ВПЧ 16 и 18), но и к типам низкого онкогенного риска (ВПЧ 6 и 11), входящим в спектр действия 4-валентной вакцины против ВПЧ [38]. Согласно данным клинических исследований, вакцинация против ВПЧ индуцирует интенсивный ответ, достигающий максимальных значений через месяц после завершения курса иммунизации. В последующем наблюдается постепенное снижение титров антител с последующей стабилизацией на плато примерно через 24 месяца после вакцинации. Данная динамика серологического профиля может быть объяснена кратковременным периодом полувыведения сывороточных иммуноглобулинов, составляющим от нескольких суток до одного месяца [34], длительное поддержание высокого уровня антител обеспечивается постоянным пополнением за счет долгоживущих плазматических клеток (LLPCs), специфичных к вакцине, и происходит в антителозависимом механизме без участия В-клеток памяти (Bmems). Если бы устойчивый гуморальный ответ после вакцины против ВПЧ был вызван активацией В-клеток памяти, при повторном контакте с антигеном наблюдался бы резкий всплеск титров антител, чего не происходит [33].

Ранее мы сообщили об обратной корреляции между ответом В-клеток памяти и уровнем существующих антител. Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал, что интенсивность ответа В-лимфоцитов памяти, оцененная через неделю после завершения стандартного курса вакцинации (схема 0, 2 и 6 месяцев), была существенно ниже по сравнению с реакцией, зарегистрированной через неделю после введения бустерной дозы, примененной спустя 24 месяца после первичной иммунизации.

Предполагаемый механизм данного феномена заключается в блокаде реактивации и клональной экспансии В-лимфоцитов памяти высокими титрами специфических антител, индуцированных первыми двумя дозами 4-валентной вакцины (0 и 2 месяца). Циркулирующие иммуноглобулины способны нейтрализовать антигенный состав третьей дозы, предотвращая тем самым рестимуляцию памятьевых В-клеток. Однако по мере снижения сывороточного уровня антител через 2 года бустерная иммунизация приводит к более выраженной активации и пролиферации данного клеточного пула [45].

Обнаруженная закономерность имеет аналогии с иммунным ответом при вакцинации против жёлтой лихорадки препаратом YF-17D. Установлено, что предсуществующие нейтрализующие антитела, сформированные после первичной однократной иммунизации, ингибируют репликацию вирусных частиц при последующем введении бустерной дозы через 10-летний срок [5]. Продемонстрированный феномен иммунного вмешательства имеет аналогии в формировании иммунитета против вируса гриппа. Высокие превакцинальные титры специфических антител к определенному штамму вируса гриппа супрессируют клональную экспансию антителопродуцирующих плазмочитов и реактивацию В-лимфоцитов памяти при ревакцинации гомологичным антигеном.

Парадоксальным образом, несмотря на ожидание более интенсивного серологического ответа при повторной презентации идентичных антигенных детерминант, максимальная активация В-клеточного звена наблюдалась в отношении антигенно дивергентного штамма, впервые включенного в вакцинный препарат. Полученные данные свидетельствуют, что формирование В-клеточного ответа при разработке новых стратегий иммунизации определяется сложным взаимодействием между предсуществующим репертуаром В-клеток памяти и уровнем циркулирующих специфических иммуноглобулинов [3].

Индукция В-клеточного иммунитета при инфицировании вирусом папилломы человека

Формирование В-клеточного ответа при инфицировании ВПЧ имеет ряд особенностей, обусловленных спецификой жизненного цикла вируса. Полный репликативный цикл ВПЧ протекает исключительно в эпителиальных тканях, что позволяет патогену минимизировать экспрессию высокоиммуногенных капсидных белков в зонах, доступных для иммунного надзора. Синтез вирусных капсидов происходит преимущественно в терминально дифференцированных слоях эпидермиса, что объясняет низкие сывороточные титры специфических антител при естественной инфекции.

Существенным аспектом патогенеза является исключительно медленная кинетика репликации ВПЧ, представляющая собой многостадийный процесс. Последовательные этапы включают связывание белка L1 с гепарансульфат-содержащими протеогликанами базальной мембраны, конформационную перестройку L1 и протеолитическое расщепление белка L2 феррином перед интернализацией вирусной частицы. Данный многочасовой процесс (12-24

221 часа) создает продолжительное временное окно для нейтрализации вируса
222 антителами, индуцированными вакцинацией.

223 Предполагается, что исключительная эффективность вакцин против
224 ВПЧ может быть обусловлена уязвимостью вируса именно на стадии
225 проникновения в клетку-мишень [46].

226 Большинство сексуально активных женщин заражаются ВПЧ как
227 минимум один раз в жизни. Точно определить число женщин, когда-либо
228 инфицированных ВПЧ, сложно, так как не у всех происходит сероконверсия
229 или сохраняется положительный уровень антител. Однако большинство
230 инфекций являются временными и самостоятельно проходят в течение 2 лет.
231 Данные показывают, что уровень антительного ответа после естественной
232 инфекции ВПЧ значительно ниже (примерно в 40 раз), чем после
233 вакцинации [8,15,24,50]. Исследование вакцины против ВПЧ в Коста-Рике —
234 рандомизированное испытание эффективности 2-валентной вакцины для
235 профилактики ВПЧ 16/18 и предраковых поражений показало, что высокий
236 уровень антител, вызванных естественным образом, может защищать от
237 повторного заражения. Среди невакцинированных женщин в контрольной
238 группе те, у кого титры антител к ВПЧ16 и ВПЧ18 были выше, имели
239 значительно меньший риск последующей инфекции ВПЧ16 (снижение риска
240 на 50%) и ВПЧ18 (снижение на 64%) в течение до 4 лет наблюдения [42]. Тем
241 не менее до сих пор не ясно, способна ли естественная инфекция вызвать
242 настолько сильный ответ, чтобы запустить каскад образования и поддержания
243 большого количества В-клеток памяти, обеспечивающих долгосрочную
244 защиту. Женщины, ранее инфицированные ВПЧ и имевшие антитела до
245 вакцинации, при прививке 4-валентной вакциной имели титры антител
246 примерно в 12–26 раз выше, чем женщины, не имевшие ВПЧ до вакцинации,
247 что дополнительно свидетельствует о целесообразности вакцинации женщин
248 с положительным статусом ВПЧ [52].

249 **Опыт вакцинации и иммунный ответ при других инфекциях**

250 Различные вакцины демонстрируют существенные различия в
251 продолжительности формируемого иммунитета. Исторически значимая
252 вакцина против натуральной оспы — первая успешная вакцина в истории
253 человечества, приведшая к эрадикации заболевания — индуцирует
254 специфический иммунный ответ, сохраняющийся на протяжении десятилетия.
255 Данный ответ характеризуется одновременным поддержанием пула
256 циркулирующих антител, памятьных В-лимфоцитов и CD4+ Т-клеток [7,11].
257 Функциональная компетентность В-клеток памяти подтверждается развитием
258 анамнестического ответа при ревакцинации и наличием положительной
259 корреляции между уровнем специфических иммуноглобулинов и величиной
260 данного клеточного пула.

261 Схожие закономерности наблюдаются при использовании бесклеточной
262 коклюшной и живой аттенуированной коревой вакцин, где также
263 регистрируется положительная корреляция между гуморальным и клеточным
264 компонентами иммунной памяти [31].

В случае рекомбинантной вакцины против гепатита В, содержащей поверхностный антиген (HBsAg) и адъювант на основе солей алюминия, специфические антитела детектируются в сыворотке крови даже спустя 10 лет после иммунизации [4,14]. При этом у значительной части ревакцинированных лиц с недетектируемыми титрами антител наблюдается быстрая сероконверсия с выраженным анамнестическим ответом, свидетельствующая о сохранении функционально активного пула В-лимфоцитов памяти [53]. Однако корреляция между количеством HBsAg-специфичных В-клеток памяти и уровнем соответствующих антител в сыворотке отсутствует. Исследования иммунного ответа на корь и дифтерийный анатоксин показали отсутствие значимой линейной корреляции между числом циркулирующих IgG-позитивных В-клеток памяти и уровнем специфических IgG в сыворотке [32,2]. Уровень антител к столбняку остается стабильным после удаления селезенки и лимфатических узлов, что свидетельствует о том, что В-клетки памяти не обязательны для поддержания иммунного ответа [23]. Из-за высокой изменчивости вирусов гриппа ежегодно появляются новые штаммы, а антитела после вакцинации формируются на короткий срок, поэтому ежегодно необходимы повторные прививки. Плазматические клетки костного мозга, специфичные к вирусу гриппа, обнаруживаются через 4 недели после иммунизации инактивированной вакциной, но их количество возвращается почти к исходному уровню через один год. Короткий срок жизни этих клеток частично объясняет ограниченную длительность защиты от гриппа [13].

2 Результаты

Эффективность вакцин подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и крупными популяционными когортными исследованиями в разных странах. Так, например, эффективность 4vHPV вакцины по снижению частоты остроконечных кондилом достигла 76%, а профилактика рака шейки матки - более 53-57% для молодых женщин. Эффективность вакцины против ВПЧ в отношении предотвращения ВПЧ-ассоциированного рака в Финляндии составила 100% в группе вакцинированных по сравнению с невакцинированными. Схемы вакцинации с двумя и тремя дозами показали сопоставимую защиту, а однократный режим в некоторых исследованиях тоже продемонстрировал высокую эффективность (89-100%).

Возраст вакцинации и схема дозирования имеют важное значение: оптимальная эффективность иммунного ответа наблюдается при вакцинации детей 9-13 лет с двумя дозами. Адъюванты влияют на величину антительного и В-клеточного ответа, что важно для формирования иммунологической памяти.

3 Выводы

Выдающаяся эффективность вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ) обусловлена совокупностью ключевых факторов. Высокая иммуногенность вирусоподобных частиц (VLP), используемых в данных препаратах, связана с их структурной организацией, обеспечивающей

пространственную презентацию множества конформационных В-клеточных эпитопов. Продуцируемый в ответ гуморальный иммунитет характеризуется индукцией высокоаффинных нейтрализующих антител, демонстрирующих исключительную персистенцию с сохранением значительных титров на протяжении многих лет после завершения курса иммунизации.

Несмотря на появляющиеся эпидемиологические данные о достаточной эффективности однократного введения для профилактики предраковых поражений, серологические исследования убедительно свидетельствуют, что величина гуморального ответа при схеме с одной дозой является статистически значимо ниже по сравнению с уровнями, достигаемыми при двух- или трехдозовых режимах вакцинации. Защита после одной дозы, возможно, больше зависит от ответа В-клеток памяти при повторном контакте с антигеном. Однако данных о В-клеточном ответе после одной дозы вакцины нет, равно как и достаточных исследований локальных анамнестических ответов при повторном воздействии. Было бы большим достижением в вакцинологии, если бы одна доза вакцины против ВПЧ доказала способность вызывать защитный В-клеточный ответ при повторном контакте с антигенами ВПЧ.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сравнительная характеристика вакцин против ВПЧ
Table 1. Comparative characteristics of HPV vaccines

Характеристика Characteristic	Церварикс (2vHPV) Cervarix (2vHPV)	Гардасил-4 (4vHPV) Gardasil-4 (4vHPV)	Гардасил-9 (9vHPV) Gardasil-9 (9vHPV)
Валентность Valency	Бивалентная Bivalent	Квадривалентная Quadrivalent	Новалентная Nonavalent
Целевые типы ВПЧ Target HPV Types	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Защита от остроконечных кондилом Protection against Genital Warts	Нет No	Есть Yes	Есть Yes
Адъювант Adjuvant	AS04 (MPL + соль Al) AS04 (MPL + Al salt)	Соль алюминия Aluminum salt	Соль алюминия Aluminum salt
Заявленная эффективность Stated Efficacy	>90%	>90%	>95%

Таблица 2. Динамика гуморального и В-клеточного иммунного ответа после вакцинации

Table 2. Dynamics of humoral and B-cell immune response after vaccination

Временной период Time Period	Характеристика гуморального иммунитета Humoral Immunity Characteristics	Характеристика В- клеточного иммунитета B-cell Immunity Characteristics
Через 1 месяц после курса 1 Month Post- Vaccination Course	Достижение пиковых титров антител Peak antibody titers are reached	Начало формирования пула В-клеток памяти Initial formation of the B- memory cell pool
24 месяца после курса 24 Months Post- Vaccination Course	Снижение титров и выход на устойчивое "плато" Antibody titers decline and reach a stable "plateau"	Пул сформирован, но его реактивность может быть подавлена высокими титрами антител The pool is formed, but its reactivity may be suppressed by high antibody titers
Ревакцинация Revaccination	Мощный "буст- эффект", резкий рост титров (анамнестический ответ) Powerful "boost effect," sharp increase in titers (anamnestic response)	Значительная активация, клональная экспансия и дифференцировка в плазмоциты Significant activation, clonal expansion, and differentiation into plasmocytes
Сравнение: 2vHPV и 4vHPV Comparison: 2vHPV vs 4vHPV	Более высокий начальный уровень антител у 2vHPV Higher initial antibody levels with 2vHPV	Больше В-клеток памяти сразу после вакцинации у 2vHPV, но выше доля лиц с обнаруживаемыми В- клетками через 4-5 лет у 4vHPV More B-memory cells shortly after vaccination with 2vHPV, but a higher

		proportion of individuals with detectable B-memory cells after 4-5 years with 4vHPV
Роль в долгосрочной защите Role in Long-Term Protection	Обеспечивается долгоживущими плазматическими клетками (LLPCs) Maintained by long-lived plasma cells (LLPCs)	Обеспечивает быстрый и мощный ответ при повторной встрече с антигеном Provides a rapid and powerful response upon re-exposure to the antigen

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Загидуллина Эмилия Рафилевна, студент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского;
адрес: 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия;
индекс: 295034;
телефон: +79782239066;
ORCID: 0009-0005-9693-5461;
e-mail: m.igarasi@yandex.ru

Zagidullina Emiliya Rafilevna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute;
address: 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia;
index: 295034;
telephone: +79782239066;
ORCID: 0009-0005-9693-5461;
e-mail: m.igarasi@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Калиберденко В. Б. к.м.н. Доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Kaliberdenko Vitalii Borisovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

vit_boris@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1693-3190>

Эминов Эльвис Эрнестович, студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Eminov Elvis Ernestovich, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

eminov.elvis@mail.ru

0009-0002-2744-670X

Гальченко Анастасия Алексеевна, студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Galchenko Anastasia Alekseevna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

ngalcheno@mail.ru

0009-0000-7701-1291

Перетоккина Ольга Владимировна, студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Peretokina Olga Vladimirovna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

gavrish_0102@mail.ru

Якубова Гульназ Айдеровна, студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Yakubova Gulnaz Ayderovna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

gulnaz.yakubova.04@mail.ru

0009-0004-1766-7757

Онипко Виктория Викторовна, студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Onipko Victoria Viktorovna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

arhideya.v@mail.ru

0009-0001-6188-5039

Кирюхина Ксения Павловна, студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Kiryukhina Kseniya Pavlovna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

0009-0006-1746-9464

kiryukhina.ks@yandex.ru

Хименко Алиса Юрьевна, студент Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Khimenko Alisa Yurievna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.

alisa.tk02@gmail.com

0009-0002-9234-075X

Зиновьев Максим Владимирович, студент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

Zinoviev Maxim Vladimirovich, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

maksimzinovev367@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-7072-0993>

Разманова Дарья Геннадьевна, студент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

Razmanova Daria Gennadievna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

<https://orcid.org/0009-0000-0910-3469>

Dasha.razmanova2003@mail.ru

Олиферук Алена Александровна, студент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

Oliferuk Alena Aleksandrovna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

<https://orcid.org/0009-0009-4733-5338>

alenaoliferuk@gmail.com

Линик Вероника Владимировна, студент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

Linik Veronika Vladimirovna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

<https://orcid.org/0009-0007-4834-1161>

vlinik05@mail.ru

Самилык Екатерина Анатольевна, студент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

Samilyk Ekaterina Anatolyevna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

Ekaterina.Samilyk@mail.ru

[0009-0007-5395-1159](https://orcid.org/0009-0007-5395-1159)

Бондаренко Анна Игоревна, студент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

Bondarenko Anna Igorevna, student Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

abondarenko_87@mail.ru

[0009-0005-4715-145X](https://orcid.org/0009-0005-4715-145X)

Блок 3. Метаданные статьи

РОЛЬ В-КЛЕТОК И ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ
ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
THE ROLE OF B CELLS AND THE FORMATION OF IMMUNOLOGICAL
MEMORY AFTER VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РОЛЬ В-КЛЕТОК И ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ
THE ROLE OF B CELLS AND HPV - VACCINATION

Ключевые слова: вакцинация от ВПЧ, В-клетки, вирус папилломы человека, иммунный ответ, антитело, ревакцинация.

Keywords: HPV vaccination, B cells, human papillomavirus, immune response, antibody, revaccination.

Обзоры.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

14.10.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Ссылка
1	Amanna I.J., Slifka M.K. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. Immunol. Rev, 2010, vol.236, no. 1, pp.125–138. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x.		doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x.
2	Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N. Engl. J. Med., 2021, vol. 357, no. 19, pp. 1903–1915.		doi: 10.1056/NEJMoa066092.
3	Andrews S.F., Kaur K., Pauli N.T. High preexisting serological antibody levels correlate with diversification of the influenza vaccine response. J. Virol., 2022, vol.89, no. 6, pp. 3308–3317.		doi: 10.1128/JVI.02871-14.
4	Banatvala J., Van Damme P., Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: The role of vaccine immunogenicity in immune memory. Vaccine, 2020, vol. 19, no. 7, pp. 877–885.		doi: 10.1016/S0264-410X(00)00224-3.
5	Bovay A., Nassiri S., Maby–El Hajjami H. Minimal immune response to booster vaccination against Yellow Fever associated with pre-existing antibodies. Vaccine, 2020, vol. 38, no. 10, pp. 2172–2182.		doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.045.

6	Bournazos S., Gupta A., Ravetch J.V. The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> 2020, vol. 20, no. 10, pp. 633–643.		doi: 10.1038/s41577-020-00410-0.
7	Buisman A.M., de Rond C.G.H., Öztürk K. Long-term presence of memory B-cells specific for different vaccine components. <i>Vaccine</i> , 2019, vol. 28, no. 1, pp. 179–186.		doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.102.
8	Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. <i>J. Infect. Dis.</i> 2023, vol. 181, no. 6, pp. 1911–1919.		doi: 10.1086/315498.
9	Cao Y., Gordic M., Kobold S. An optimized assay for the enumeration of antigen-specific memory B cells in different compartments of the human body. <i>J. Immunol. Methods</i> , 2020, vol. 358, no. 1-2, pp. 56–65.		doi: 10.1016/j.jim.2010.03.009.
10	Cheng L., Wang Y., Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. <i>Vaccines</i> , 2020, vol. 8, no. 3, p. 391.		doi: 10.3390/vaccines8030391.
11	Crotty S., Felgner P., Davies H., Glidewell J., Villarreal L., Ahmed R. Cutting Edge: Long-Term B Cell Memory in Humans after Smallpox Vaccination. <i>J. Immunol.</i> 2023, vol. 171, no. 10, pp. 4969–4973.		doi: 10.4049/jimmunol.171.10.4969.
12	Dauner J.G., Pan Y., Hildesheim A. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16		doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.018.

	L1 VLP vaccine. Vaccine, 2020, vol. 28, no. 33, pp. 5407–5413.		
13	Davis C.W., Jackson K.J.L., McCausland M.M., Darce J., Chang C., Linderman S.L., Chennareddy C., Gerkin R., Brown S.J., Wrammert J., et al. Influenza vaccine–induced human bone marrow plasma cells decline within a year after vaccination. Science, 2020, vol. 370, no. 6513, pp. 237–241.		doi: 10.1126/science.aaz8432.
14	Dentico P., Crovari P., Lai P.L., Ponzio F., Safary A., Pellegrino A., Meurice F., Di Pasquale A., Tornieporth N., Volpe A., et al. Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titres. Vaccine, 2020, vol. 20, no. 32, pp. 3725–3730.		doi: 10.1016/S0264-410X(02)00356-0.
15	Dillner J. The serological response to papillomaviruses. Semin. Cancer Biol., 2020, vol. 9, no. 6, pp. 423–430.		doi: 10.1006/scbi.1999.0146.
16	Einstein M.H., Baron M., Levin M.J., Chatterjee A., Edwards R.P., Zepp F., Carletti I., Dessy F.J., Trofa A.F., Schuind A., et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. Hum. Vaccines, 2019, vol. 5, no. 10, pp. 705–719.		doi: 10.4161/hv.5.10.9518.

17	Einstein M.H., Levin M.J., Chatterjee A., Chakhtoura N., Takacs P., Catteau G., Dessy F.J., Moris P., Lin L., Struyf F., et al. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18–45 years: Follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. Hum. Vaccines Immunother, 2019, vol. 10, no. 12, pp. 3455–3465.		doi: 10.4161/hv.36117.
18	Farber D.L. Tissues, not blood, are where immune cells function. Nature, 2021, vol. 593, no. 7860, pp. 506–509.		doi: 10.1038/d41586-021-01396-y.
19	Galsson S.E., Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A., Andrade R.P., Malm C., Iversen O.E., Høye J., Steinwall M., Riis-Johannessen G., et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Vaccine, 2017, vol. 25, no. 26, pp. 4931–4939.		doi: 10.1016/j.vaccine.2007.03.049.
20	Guevara A., Cabello R., Woelber L., Moreira E.D., Joura E., Reich O., Shields C., Ellison M.C., Joshi A., Luxembourg A. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5years following administration of the 9-valent HPV vaccine. Vaccine, 2017, vol. 35, no. 37, pp. 5050–5057.		doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.017.

21	Giannini S.L., Hanon E., Moris P., Van Mechelen M., Morel S., Dessy F., Fournau M.A., Colau B., Suzich J., Losonksy G., et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. <i>Vaccine</i> , 2021, vol. 24, no. 33-34, pp. 5937–5949.		doi: 10.1016/j.vaccine.2006.06.005.
22	Haderxhanaj L.T., Leichter J.S., Aral S.O., Chesson H.W. Sex in a lifetime: Sexual behaviors in the United States by lifetime number of sex partners, 2006–2010. <i>Sex. Transm. Dis</i> , 2015, vol. 41, no. 6, pp. 345–352.		doi: 10.1097/OLQ.0000000000000132.
23	Hammarlund E., Thomas A., Amanna I.J., Holden L.A., Slayden O.D., Park B., Gao L., Slifka M.K. Plasma cell survival in the absence of B cell memory. <i>Nat. Commun</i> , 2017, vol. 8, no. 1, p. 1781.		doi: 10.1038/s41467-017-01901-w.
24	Harro C.D., Pang Y.Y., Roden R.B., Hildesheim A., Wang Z., Reynolds M.J., Mast T.C., Robinson R., Murphy B.R., Karron R.A., et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. <i>J. Natl. Cancer Inst</i> , 2021, vol. 93, no. 4, pp. 284–292.		doi: 10.1093/jnci/93.4.284.
25	Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—A brief historical account. <i>Virology</i> , 2020, vol. 384, no. 2, pp. 260–265.		doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046.

26	Harper D.M., DeMars L.R. HPV vaccines—A review of the first decade. <i>Gynecol. Oncol</i> , 2017, vol. 146, no. 1, pp. 196–204.		doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004.
27	Herrero R., Hildesheim A., Rodríguez A.C., Wacholder S., Bratti C., Solomon D., González P., Porras C., Jiménez S., Guillen D., et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. <i>Vaccine</i> , 2021, vol. 26, no. 37, pp. 4795–4808.		doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.002.
28	Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., Moreira E.D., Jr., Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E., et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. <i>N. Engl. J. Med</i> , 2015, vol. 372, no. 8, pp. 711–723.		doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
29	Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., Moreira E.D., Jr., Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E., et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. <i>N. Engl. J. Med</i> , 2015, vol. 372, no. 8, pp. 711–723.		doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
30	Kjaer S.K., Nygård M., Sundström K., Munk C., Berger S., Dzabic M., Fridrich K.E., Waldstrøm M., Sørbye S.W., Bautista O., et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in		doi: 10.1080/21645515.2020.1839292.

	Scandinavian women: Interim analysis after 8 years of follow-up. Hum. Vaccines Immunother, 2021, vol. 17, no. 4, pp. 943–949.		
31	Koff R.S. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: Implications of immune memory. Vaccine, 2021, vol. 20, no. 31-32, pp. 3695–3701.		doi: 10.1016/S0264-410X(02)00405-X.
32	Leyendeckers H., Odendahl M., Löhndorf A., Irsch J., Spangfort M., Miltenyi S., Hunzelmann N., Assenmacher M., Radbruch A., Schmitz J. Correlation analysis between frequencies of circulating antigen-specific IgG-bearing memory B cells and serum titers of antigen-specific IgG. Eur. J. Immunol, 2015, vol. 29, no. 4, pp. 1406–1417.		doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199904)29:04<1406
33	Manz R.A., Löhning M., Cassese G., Thiel A., Radbruch A. Survival of long-lived plasma cells is independent of antigen. Int. Immunol, 2020, vol. 10, no. 11, pp. 1703–1711.		doi: 10.1093/intimm/10.11.1703.
34	Mankarious S., Lee M., Fischer S., Pyun K.H., Ochs H.D., Oxelius V.A., Wedgwood R.J. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. J. Lab. Clin. Med, 2018, vol. 112, no. 5, pp. 634–640.		PMID: 3183495
35	Mayr L.M., Su B., Moog C. Non-Neutralizing Antibodies Directed against HIV and Their Functions. Front. Immunol, 2017, vol. 8, p. 1590.		doi: 10.3389/fimmu.2017.01590.

36	Moscicki A.B., Wheeler C.M., Romanowski B., Hedrick J., Gall S., Ferris D., Poncelet S., Zahaf T., Moris P., Geeraerts B., et al. Immune responses elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in previously vaccinated adult women. <i>Vaccine</i> , 2022, vol. 31, no. 1, pp. 234–241.		doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.037.
37	Nesin L., Schiepers A., Ersching J., Barbulescu A., Cavazzoni C.B., Angelini A., Okada T., Kurosaki T., Victora G.D. Restricted Clonality and Limited Germinal Center Reentry Characterize Memory B Cell Reactivation by Boosting. <i>Cell</i> , 2020, vol. 180, no. 1, pp. 92–106.		doi: 10.1016/j.cell.2019.11.032.
38	Nicoli F., Mantelli B., Gallerani E., Telatin V., Bonazzi I., Marconi P., Gavioli R., Gabrielli L., Lazzarotto T., Barzon L., et al. HPV-Specific Systemic Antibody Responses and Memory B Cells are Independently Maintained up to 6 Years and in a Vaccine-Specific Manner Following Immunization with Cervarix and Gardasil in Adolescent and Young Adult Women in Vaccination Programs in Italy. <i>Vaccines</i> , 2020, vol. 8, no. 1, p. 26.		doi: 10.3390/vaccines8010026.
39	Nygard M., Saah A., Munk C., Tryggvadottir L., Enerly E., Hortlund M., Sigurdardottir L.G., Vuocolo S., Kjaer S.K., Dillner J. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV		doi: 10.1128/CVI.00133-15.

	Vaccine. Clin. Vaccine Immunol, 2015, vol. 22, no. 8, pp. 943–948.		
40	Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X., Naud P., Salmerón J., Wheeler C.M., Chow S.N., Apter D.L., Kitchener H.C., Castellsague X., et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet, 2017, vol. 369, no. 9580, pp. 2161–2170.		doi: 10.1016/S0140-6736(07)60946-5.
41	Pollard A.J., Bijker E.M. A guide to vaccinology: From basic principles to new developments. Nat. Rev. Immunol, 2021, vol. 21, no. 2, pp. 83–100.		doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.
42	Safaeian M., Porras C., Schiffman M., Rodriguez A.C., Wacholder S., Gonzalez P., Quint W., van Doorn L.-J., Sherman M.E., Xhenseval V., et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. J. Natl. Cancer Inst, 2020, vol. 102, no. 21, pp. 1653–1662.		doi: 10.1093/jnci/djq384.
43	Sankaranarayanan R., Prabhu P.R., Pawlita M., Gheit T., Bhatla N., Muwonge R., Nene B.M., Esmy P.O., Joshi S., Poli U.R., et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol, 2022, vol. 17, no. 1, pp. 67–77.		doi: 10.1016/S1470-2045(15)00414-3.

44	Sang R., Murillo F.M., Delannoy M.J., Blosser R.L., Yutzy W.H., Uematsu S., Takeda K., Akira S., Viscidi R.P., Roden R.B.S. B Lymphocyte Activation by Human Papillomavirus-Like Particles Directly Induces Ig Class Switch Recombination via TLR4-MyD88. J. Immunol. 2005;174:7912–7919. doi: 10.4049/jimmunol.174.12.7912Schiller J.T., Day P.M., Kines R.C. Current understanding of the mechanism of HPV infection. Gynecol. Oncol, 2020, vol. 118, no. 1, pp. S12–S17.		doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.004.
45	Scherer E.M., Smith R.A., Carter J.J., Wipf G.C., Gallego D.F., Stern M., Wald A., Galloway D.A. Analysis of Memory B-Cell Responses Reveals Suboptimal Dosing Schedule of a Licensed Vaccine. J. Infect. Dis, 2018, vol. 217, no. 4, pp. 572–580.		doi: 10.1093/infdis/jix566.
46	Siegrist C.-A. 2-Vaccine Immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M., editors. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands, 2018. pp. 16–34		Doi:10.1016/B978-0-323-35761-6.00002-X
47	Smolen K.K., Gelinas L., Franzen L., Dobson S., Dawar M., Ogilvie G., Krajden M., Fortuno E.S., Kollmann T.R. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. Vaccine, 2022, vol. 30, no. 24, pp. 3572–3579.		doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.051.
48	The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade		doi: 10.1056/NEJMoa061741.

	cervical lesions. N. Engl. J. Med, 2017, vol. 356, no. 19, pp. 1915–1927.		
49	Tong Y., Ermel A., Tu W., Shew M., Brown D.R. Association of HPV types 6, 11, 16, and 18 DNA detection and serological response in unvaccinated adolescent women. J. Med. Virol, 2023, vol. 85, no. 10, pp. 1786–1793.		doi: 10.1002/jmv.23664.
50	Tyler D.S., Lyrly H.K., Weinhold K.J. Minireview Anti-HIV-1 ADCC. AIDS Res. Hum. Retrovir, 2019, vol. 5, no. 6, pp. 557–563.		doi: 10.1089/aid.1989.5.557.
51	Vesin L., Schiepers A., Ersching J., Barbulescu A., Cavazzoni C.B., Angelini A., Okada T., Kurosaki T., Victora G.D. Restricted Clonality and Limited Germinal Center Reentry Characterize Memory B Cell Reactivation by Boosting. Cell, 2020, vol. 180, no. 1, pp. 92–106.		doi: 10.1016/j.cell.2019.11.032.
52	Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R., Costa R.L.R., Petta C.A., Andrade R.P., Brown D.R., Ferenczy A., Harper D.M., Koutsky L.A., et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. Vaccine, 2021, vol. 24, no. 33-34, pp. 5571–5583.		doi: 10.1016/j.vaccine.2006.04.068.
53	Ward S.M., Phalora P., Bradshaw D., Leyendeckers H., Klenerman P. Direct Ex Vivo Evaluation of Long-Lived Protective Antiviral Memory B Cell Responses against Hepatitis B Virus. J. Infect. Dis, 2020, vol. 198, no. 6, pp. 813–817.		doi: 10.1086/591094.

54	World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020.		
55	WHO Human papillomavirus vaccines. Wkly. Epidemiol. Rec , 2020, vol. 92, no. 19, pp. 241–268.		