

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Review articles

Обзор
УДК 578.76
DOI: 10.14489/lcmp.2023.02.pp.046-059

МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Т. В. Махорина¹, К. Э. Боева¹, Г. В. Малышкина¹, А. В. Семенов^{1, 2}

¹Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия, boeva_ke@eniivi.ru

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия, semenov_av@eniivi.ru

Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), и связанные с ними заболевания являются серьезной проблемой во всем мире. Особого внимания заслуживает иммунный ответ при инфицировании вирусом папилломы человека пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). ВПЧ служит этиологическим фактором и биологическим канцерогеном для поражений и рака, связанных с ВПЧ. В настоящее время известно множество возможных механизмов ускользания вирусов от факторов врожденного и адаптивного иммунитета. Несмотря на большое количество накопленных знаний о течении ВИЧ- и папилломавирусных инфекций, ранняя диагностика и своевременное лечение коинфицированных пациентов затруднены, что неблагоприятно сказывается на прогнозе их жизни. По-прежнему существует необходимость в расширении ранних методов диагностики инфицирования папилломавирусом у ВИЧ-инфицированных лиц и поиске эффективных методов лечения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммунный ответ, вирусное уклонение от иммунного ответа, вирус папилломы человека.

Для цитирования: Махорина Т.В., Боева К.Э., Малышкина Г.В., Семенов А.В. Механизмы ускользания вируса папилломы человека от иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2023. Т. 3, № 2. С. 46 – 59. DOI: 10.14489/lcmp.2023.02.pp.046-059

Review

MECHANISMS OF EVACUATION OF THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS FROM THE IMMUNE RESPONSE IN HIV-INFECTED PEOPLE

T. V. Makhorina¹, K. E. Boeva¹, G. V. Malyshkina¹, A. V. Semenov^{1, 2}

¹Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Research Institute of Viral Infection "Virome" Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing", Ekaterinburg, Yekaterinburg, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin», Yekaterinburg, Russia

Human papillomavirus (HPV) infections and related diseases are a major problem worldwide. The immune response to human papillomavirus infection in patients with human immunodeficiency virus (HIV) deserves special attention. HPV serves as an etiological agent and biological carcinogen for lesions and cancers associated with HPV. Currently, many possible mechanisms of escape of viruses from factors of innate and adaptive immunity are known. Despite the large amount

of accumulated knowledge about the course of HIV and papillomavirus infections, early diagnosis and timely treatment of co-infected patients are difficult, which adversely affects their life prognosis. There is still a need to expand early methods for diagnosing papillomavirus infection in HIV-infected individuals and finding effective treatments.

Key words: HIV-infection, immune response, viral evasion of the immune response, human papillomavirus.

For citation: Makhorina TV, Boeva KE, Malyshkina GV, Semenov AV. Mechanisms of evacuation of the human papilloma virus from the immune response in HIV-infected people. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2023;3(2):46-59. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2023.02.pp.046-059

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет серьезную проблему для мирового здравоохранения. Вызываемая им инфекция имеет разные проявления: от остроконечных кондилом и бородавок до развития рака прямой кишки, рака ротоглотки, гортани, кожи головы и шеи, шейки матки, влагалища. Особо серьезной проблемой становится угроза развития неоплазий у пациентов с иммуносупрессией. Серьезный вклад в развитие неоплазий кожи и слизистых вносят высокоонкогенные типы ВПЧ.

Вирус папилломы человека (*Human papilloma virus*) относится к безоболочечным вирусам: домена *Monodnaviria*, царства *Shotokuvirae*, типа *Cossaviricota*, класса *Papovaviricetes*, порядка *Zurhausenvirales*, семейства *Papillomaviridae* [1]. Вирус содержит двухцепочечную ДНК в виде замкнутого кольца, упакованную в капсид икосаэдрической формы. ВПЧ является облигатным эпителиотропным вирусом. Репликация ДНК ВПЧ происходит в клетках базального слоя, персистенция вирусных частиц в клетках других слоев эпидермиса. При инфицировании ВПЧ характерна низкая скорость сероконверсии и невысокий уровень продукции антител, в большинстве случаев антитела, образующиеся после инфицирования одним типом вируса, не предотвращают инфицирование другими типами ВПЧ [2].

По способности инициировать неопластические процессы, папилломавирусы классифицируют на три группы: онкогенные папилломавирусы низкого онкогенного риска (HPV 3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73); среднего онкогенного риска (HPV 30, 35, 45, 52, 53, 56, 58); высокого онкогенного риска (HPV 16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70) [3].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) традиционно рассматривается как инфекция, передающаяся половым путем. Риск заражения ВПЧ при половом контакте составляет более 60 %. В последние годы были доказаны и другие пути

заражения инфекцией: интранатальный с повреждением эпителия ротовой полости, слизистых глаз и гениталий новорожденных детей. Поэтому проблема своевременной диагностики заражения ВПЧ стоит остро как для взрослых, так и для детей.

В настоящее время основным способом профилактики ВПЧ является вакцинация. В мире зарегистрированы три вакцины для первичной профилактики заболеваний, связанных с ПВИ: двухвалентная Церварикс® [4], четырехвалентная Гардасил® и девятивалентная Гардасил-9® [5]. Единственным недостатком существующих вакцин является невозможность создания иммунной защиты против всех типов ВПЧ, что обусловлено широким антигенным разнообразием возбудителя.

Помимо вакцинации, профилактика ВПЧ-инфекции включает в себя цервикальный скрининг, направленный на раннюю диагностику и лечение дисплазий, а также выявление и лечение рака шейки матки. Существующие методы диагностики рака шейки матки (цитологический, гистологический, молекулярно-биологический) имеют ряд недостатков, таких как субъективизм и зависимость результата от качества взятого материала, квалификации врача КЛД, а также невозможности исполнения в лабораториях, где отсутствует специальное оборудование. В большинстве случаев ПВИ протекает бессимптомно, и пациенты не всегда своевременно обращаются к врачам.

Поскольку инфекции ВПЧ остаются широко распространенными во всем мире, то последствия их воздействия на человеческую популяцию признаны достаточно серьезными. Из-за особенностей проникновения в организм ВПЧ, инфекционный процесс протекает без развития острой воспалительной реакции, вирус способен персистировать в месте проникновения как угодно долго, таким образом, способствуя развитию рака шейки матки, гортани, ротоглотки, прямой кишки [6, 7].

У сексуально активного населения вероятность контакта с ВПЧ достаточно велика, однако, не у всех этот контакт приводит к развитию хронической инфекции ВПЧ, которая может в дальнейшем прогрессировать в неоплазии [8].

Показано, что только 10 – 15 % инфицированного ВПЧ населения сохраняют пожизненную инфекцию, поскольку у большинства инфицированных на начальных стадиях заражения ВПЧ возможно транзитное течение инфекции с иммунологическим клиренсом возбудителя [9].

Ускользание папилломавируса от иммунного надзора

ВПЧ первоначально заражает базальные клетки эпителия цервикса или эпителиальные клетки кожи, используя свойства вирусных поздних белков L1 и L2. Ранние вирусные белки E1 – E8 в начале инфекционного процесса способствуют репликации вируса и трансляции вирусного белка в клетках. В эпителиальных клетках белки ВПЧ E6 и E7, взаимодействуя с регуляторами клеточного цикла p53 и pRb, блокируют и снижают их активность. Как следствие, это приводит к неконтролируемой репликации вирусного генома и хромосомной нестабильности клеток эпителия, их пролиферации, дисплазии и малигнизации.

Во многом процесс элиминации ВПЧ из организма является следствием работы иммунной защиты. На ранних стадиях инфицирования значительный вклад в распознавание и элиминацию ВПЧ вносят факторы врожденного иммунитета.

Одними из первых на пути вируса встречаются слизистая оболочка и кожа. Повреждения этих барьеров способствуют проникновению ВПЧ в организм. Наличие на поверхности слизистых защитных белков (таких как муцин, лизоцим) также снижает вероятность попадания ВПЧ в организм [10].

Далее при попадании вируса в клетку хозяина, она распознается как чужеродная. Успешному распознаванию и устранению вирусных патогенов на начальных стадиях заражения ВПЧ способствует высокая экспрессия толл-рецепторов: TLR2, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9. Активация стимулятора гена интерферонов (STING) влечет за собой активацию транскрипционных факторов NF- κ B и интерферонрегуляторных факторов IRF3/IRF7.

Было показано, что эпителий шейки матки с низкой экспрессией TLR9 более чувствителен к инфекции ВПЧ, а клетки эпителия с высокой экспрессией TLR9 редко заражены ВПЧ [11]. Также известно, что ускользанию папилломавируса от иммунного надзора способствует белок E6 ВПЧ, снижая экспрессию TLR9 и ингибируя элементы сигнального каскада TLR9.

У пациентов с хроническими вирусными инфекциями отмечается значимое подавление синтеза интерферона. Продукция интерферонов альфа

(IFN- α) или бета (IFN- β) является наиболее ранней реакцией при контакте организма с вирусом, интерфероны формируют защитный барьер значительно раньше специфической защиты иммунитета, стимулируя клеточную резистентность [12]. Важность этого раннего неспецифического ответа на инфекцию неоспорима.

Синтез интерферона-гамма (IFN- γ) происходит в активированных Т-хелперах 1 типа (Th1) и натуральных киллерах (NK), который, в свою очередь, активирует макрофаги. IFN- γ индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α и экспрессию на макрофагах антигенов МНС II. Под воздействием IFN- γ выражена экспрессия Fc-рецепторов для IgG, способствующая фагоцитарной активности и антителоопосредованной цитотоксичности. Таким образом, интерфероны являются важными факторами в противовирусном иммунном ответе.

Подавление белком E7 ВПЧ транскрипции генов, ответственных за TLR9 или IRF1, STING и интерферон-стимулированных генов (ISGs) приводит к уклонению вируса от иммунного ответа, невозможности ингибировать поврежденные вирусом клетки и блокированию реализации механизма апоптоза.

Связывание белком E6 ВПЧ16 регуляторного фактора транскрипции интерферона (IRF-3) снижает продукцию IFN- β . Это еще раз доказывает ключевую позицию IRF-3 в индукции врожденного иммунного ответа против вирусных инфекций [13].

Одним из ранних событий при контакте с вирусом папилломы является продукция цитокинов IL-1, TNF, IL-6, IL-8. Нарушения цитокинового баланса могут привести к нарушению клеточной кооперации и дисбалансу иммунитета. В раннюю фазу неспецифического иммунного ответа макрофаги нарабатывают IL-12, а NK IFN- γ . Ключевую роль в активации клеточноопосредованной противовирусной защиты играет провоспалительный IL-12 и другие провоспалительные цитокины IL-1 и TNF, которые синергичны IL-12. Основная цель этих цитокинов – продукция IFN- γ NK. Противовоспалительный цитокин IL-10, в свою очередь, является физиологическим ингибитором синтеза IL-12 и ингибитором синтеза IFN- γ . Известно, что IL-10 способствует дифференцировке Т-наивных в Т-регуляторные (T-reg). От того, какие из цитокинов будут преобладать при активации иммунной защиты, во многом зависит выбор направления между неспецифическими защитными реакциями и адаптивным иммунным ответом. Цитокинами контролируется направление дифферен-

цировки Т-лимфоцитов CD4+, обуславливающее форму специфического иммунного ответа при попадании инфекции. Дифференцировка в Th1 происходит в присутствии IL-12 и IFN- γ . Секретция Th1, IL-2, IFN- γ , TNF способствует формированию клеточного специфического иммунного ответа. Трансформация Т-лимфоцитов CD4+ в Т-хелперы 2 типа (Th2) происходит под воздействием IL-4. Th2 секретируют IL-4, IL-5, IL-6 и запускают синтез специфических иммуноглобулинов. Важную роль в передаче сигналов иммунной системы играет ядерный фактор NF- κ B. Именно поэтому этот ключевой фактор транскрипции интерферонов и провоспалительных цитокинов становится мишенью для папилломавирусов [14, 15]. От баланса противовоспалительных цитокинов во многом зависит исход инфицирования и возможность персистенции вируса в организме.

Для активации цитокина необходимым условием является экспрессия на поверхности чувствительных клеток специфических рецепторов, которые могут состоять как из двух, так и более рецепторных молекул. Необходимо отметить, что для эффективного функционирования цитокиновой системы необходимо как увеличение выработки цитокинов клетками в зоне проникновения вируса, так и обеспечение достаточного количества рецепторов на клетках.

Для ускользания от иммунного ответа белка E6 и E7 ингибируется передача сигналов ядерному фактору NF- κ B, что приводит к подавлению синтеза провоспалительных цитокинов IFN- α , IL-6, IL-8, TNF- α .

Белок E6 связывается с IL-18, основным индуктором IFN- γ , что приводит к нарушению клеточной цитотоксичности. Уклонение ВПЧ от иммунного ответа происходит по средствам блокады вирусными белками E6 и E7 экспрессии генов, кодирующих IL-18.

Немаловажную роль в формировании воспаления играют хемокины. CXCL14 инициирует прямой хематаксис в зону проникновения ВПЧ, в клетки Лангерганса (LC), дендритные клетки (DC), NK, Т-клетки [16, 17]. Именно поэтому для вирусного уклонения от иммунного ответа ВПЧ опосредованно через E7 модифицирует метилирование промотора CXCL14 для подавления экспрессии данного хемокина. Известно о подавлении белками E6 и E7 экспрессии хемокинов CCL2, CCL20.

Хемокины CCL19 и CCL21 участвуют в направлении DC к лимфатическим сосудам. Также для представления и инициации специфических иммунных реакций DC необходима экс-

прессия родственного рецептора CCR7. Под воздействием CCL21 DC перемещаются в более крупные сосуды, где они пассивно транспортируются потоком лимфы. Более того, CCR7-опосредованная миграция DC координирует активацию специфических Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg), тем самым они способствуют периферической иммунной толерантности [18].

DC являются ключевыми клетками, участвующими как во врожденном, так и в приобретенном иммунном ответе. Именно по этой причине они могут быть мишенью для вирусов, являясь в отдельных случаях резервуаром патогена. Известно, что нарушению внутриклеточного транспорта вирусных частиц в DC и клетках LC способствует минорный белок L2 ВПЧ, который препятствует созреванию антигенпрезентирующих клеток [19].

DC в ответ на появление вирусоподобных частиц (VPL) ВПЧ 16 секретируют провоспалительные цитокины: IFN- α , IL-6, IL-8, TNF- α . В инфицированных ВПЧ 16 кератиноцитах активируются наработка каспазы-1 и IL-1 β .

Наличие вирусных патогенов и пораженных вирусом клеток привлекает в зону повреждения, помимо клеток LC и DC, NK и Т-лимфоциты с функцией NK (TNK) [20].

Важное участие в элиминации папилломавируса принимают NK, которые лизируют инфицированные клетки. Для активации NK необходима достаточная экспрессия рецепторов NKp30, NKp45, которая снижается при интраэпителиальных поражениях и раке шейки матки, связанных с ВПЧ16. Доказан факт повышенной частоты инфицирования ВПЧ и развития ВПЧ-связанных раковых заболеваний у людей с нарушенной функцией NK-клеток [21].

Особую роль в элиминации ВПЧ отводят Т-цитотоксическим (CD8+), Th (CD4+), Т-лимфоцитам и Т-супрессорам. Экспериментально на модели вируса папилломы мышей (MmuPV1) была доказана функция CD8+ и CD4+ Т-клеток как в формировании папилломы, так и в избавлении от ВПЧ [22, 23].

При попадании антигенов вируса в антигенпрезентирующие клетки (DC, LC) происходит презентация антигена через MHC I и MHC II классов. Это приводит к генерации CD8+ цитотоксических Т-клеток или CD4+ хелперных Т-клеточных реакций соответственно. Для представления антигенных детерминант вирусных белков ВПЧ с участием MHC I класса, стимулирующих CD8+ Т-клетки, белки предварительно обрабатываются и расщепляются в более мелкие пептиды протеа-

сомой антигенпрезентирующих клеток. Успех клеточно-опосредованного иммунного ответа в элиминации поврежденных вирусом папилломы человека клеток во многом зависит от презентации вирусных эпитопов молекулами МНС I. Чтобы избежать распознавания и активации иммунного ответа, папилломавирусы, как и другие вирусы, подавляют поверхностную экспрессию молекул МНС I [24]. Белок E5 блокирует перенос МНС I на поверхности клеток хозяина, связываясь с несколькими трансмембранными белками клеток [25]. Доказаны подавление белком E7 ВПЧ16 молекул МНС I, ведущее к снижению клеточной активности Т-цитотоксических (CD8+), и супрессивное действие белка E5 ВПЧ16 на поверхностную экспрессию молекул МНС II и CD1d, угнетающего CD4+ хелперные Т-клеточные реакции и ответ ТНК на вирус [26, 27]. E5 ВПЧ 16 соединяется гидрофобной областью с тяжелой α -цепью молекулы МНС I и мешает выйти из эндоплазматического ретикулума на поверхность клетки [28].

Для уклонения от ответа вирусный белок E7 ВПЧ16 вызывает иммуносупрессию LC и CD8+ Т-клеток, которая, возможно, связана с притоком Т-рег и толерантностью Т-цитотоксических.

Интересна роль, отводящаяся минорным белкам ВПЧ L1 и L2. Предполагается, что L2 белок ВПЧ16 блокирует созревание DC, тем самым нарушает презентацию вирусного антигена, и, как следствие, не происходит активации цитотоксических Т-клеточных ответов [29].

Для эффективного устранения инфекции, вызываемой ВПЧ, важна слаженная работа как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Дефекты отдельных звеньев иммунного ответа могут приводить к длительной персистенции вируса и онкогенному повреждению клеток. Кроме того, для успешного лечения и борьбы с вирусной инфекцией важно понимание механизмов ускользания ВПЧ от иммунного ответа.

Сочетанная инфекция ВПЧ + ВИЧ

Специфического лечения ВПЧ не существует, и немаловажную роль играет иммунная система человека, особенно при сочетанной инфекции ВИЧ-ВПЧ.

Изучению ВИЧ-инфекции посвящено большое количество публикаций, часть из которых связана с изучением иммунного статуса ВИЧ-инфицированных. В последние годы предпринято много шагов для улучшения прогноза заболевания ВИЧ и увеличения сроков жизни пациентов. Не смотря на антиретровирусную терапию (ВААРТ), одним

из неблагоприятных исходов заболевания является развитие неопластических процессов, в том числе с участием ВПЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Синергизм между ВПЧ и ВИЧ до конца не изучен. Предполагается, что ВИЧ-инфекция может способствовать изменению целостности эпителия, при котором увеличивается вероятность заражения ВПЧ [30].

ВИЧ-инфекция и вызываемое ею состояние хронического воспаления повышает концентрацию воспалительных маркеров, что ведет к хронической иммунной активации и истощению CD8+ Т-клеток. Кроме того, уменьшается количество CD4+ Т-лимфоцитов, даже у пациентов на антиретровирусной терапии. Доказана взаимосвязь снижения активности CD8+ Т-лимфоцитов и развития раковых опухолей. Комбинированное хроническое воспаление, обусловленное ВПЧ и ВИЧ, приводит к истощению клеток. Снижение CD4+ и CD8+ лимфоцитов способствует снижению возможности клиренса ВИЧ, ВПЧ, а также развитию дисплазий и прогрессированию злокачественных опухолей.

Таким образом, на исход коинфекции ВПЧ у ВИЧ-инфицированных влияет несколько факторов:

- 1) исходная иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных пациентов;
- 2) иммуносупрессия, обусловленная вторжением папилломавируса и его способностью ускользать от иммунного ответа;
- 3) несвоевременность диагностики ВПЧ у ВИЧ-инфицированных.

При этом перед исследователями встают вопросы, связанные с особенностями иммунитета у ВИЧ-инфицированных, слабым иммунным ответом на внедрение ВПЧ и поиском новых предикторов заражения папилломавирусом у таких пациентов.

Модификация иммунного надзора за папилломавирусной инфекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов

Пациенты с коинфекцией ВИЧ-ВПЧ имеют повышенный риск предраковых поражений цервикального, анального каналов, полового члена, ротоглотки, вульвы. Риск развития рака у ВИЧ-инфицированных лиц возможен даже при нормальном количестве CD4+ клеток [31 – 33]. Многие дефекты клеточной защиты при СПИДе связаны со способностью ВИЧ ингибировать синтез IL-12. При сохранении продукции других провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF), ингибирование IL-12 приводит к длительному персистированию возбудителя в организме хозяина. Прогноз течения инфекции напрямую связан со способно-

стью возбудителя стимулировать синтез IL-12. Важную роль отводят IL-18 – этот провоспалительный цитокин индуцируется в ответ на индукцию IFN- α , - β и способствует наработке IFN- γ натуральными киллерами. IL-18 является мощным хемоаттрактантом для DC.

Повышенный риск развития неоплазий при коинфекции ВИЧ-ВПЧ обусловлен многими факторами. В связи с улучшением медицинской помощи у пациентов с ВИЧ увеличилась продолжительность жизни, и, как следствие, заболеваемость злокачественными новообразованиями, связанными с ВИЧ, возросла [28, 29]. Одним из главных факторов повышения риска неоплазий является иммуносупрессия, обусловленная ВИЧ, при которой снижена возможность устранения инфицированных ВПЧ клеток. Низкое количество CD4+ Т-клеток до применения ВААРТ обусловлено высоким риском рецидива у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВПЧ-ассоциированной анальной плоскоклеточной карциномой (SCC) [34].

В ответ на внедрение ВИЧ на DC экспрессируются толл-рецепторы (TLR7, TLR9) и происходит активация регуляторного фактора интерферона IRF7, в результате чего плазматические DC продуцируют INF- α , - β . DC являются важным связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом. При хроническом течении ВИЧ-инфекции количество плазматических DC уменьшается в периферической крови и, как следствие, снижается синтез IFN- α , - β , что напрямую коррелирует со снижением CD4+ Т-лимфоцитов, имеет обратную корреляцию с вирусной нагрузкой и связано с развитием оппортунистических инфекций. При хронизации процесса у пациентов, инфицированных ВИЧ, DC снижают способность вырабатывать IFN- α и - β , слабо реагируя на повторную стимуляцию TLR9 вирусом.

ВПЧ-ассоциированные поражения имеют более высокое содержание CD4+ Т-клеток, DC и макрофагов, которые являются известными мишенями для ВИЧ-инфекции, что делает потенциально возможным заражение ВИЧ в этих участках [35, 36].

Ранее считалось, что ВИЧ в основном проникает в клетки через поверхностные рецепторы CD4, недавние исследования показывают, что ВИЧ использует дополнительные рецепторы, включая CXCR4 и CCR5 [37]. Как известно, CXCR4, наряду с его лигандом CXCL12, участвует в миграции клеток и хемотаксисе [38]. CCR5 также в основном экспрессируется на лейкоцитах и участвует в нескольких путях иммунной модуляции [39]. Оба рецептора облегчают проникновение ВИЧ

в клетки, связываясь с гликопротеином оболочки ВИЧ, что способствует проникновению вируса. После проникновения в клетки происходит экспрессия и репликация вирусных генов ВИЧ, особенно в результате активности белка ВИЧ Tat [40]. Таким образом, эпителиальные клетки не только восприимчивы к поражениям ВПЧ, но и подвергаются воздействию экспрессирующих CD4, CXCR4 и CCR5 иммунных клеток, несущих ВИЧ. Коинфекция ВИЧ-ВПЧ увеличивает онкогенность ВПЧ в результате вызванных ВИЧ изменений в иммунной системе и снижения иммунного ответа на ВПЧ [41]. В увеличении риска онкогенности ВПЧ предполагается участие Tat белка ВИЧ: наличие ВИЧ Tat не только усиливает экспрессию генов ВИЧ, но и может повышать экспрессию генов другой вирусной ДНК в клетках с продуктивными внутриклеточными уровнями ВИЧ Tat. ВИЧ Tat связывает РНК-полимеразу II, а также другие белки, необходимые для транскрипции, тем самым способствуя транскрипции вирусной ДНК и репликации вируса [42]. Была определена роль ВИЧ Tat в онкогенезе, ассоциированном с ВПЧ; Tat может повышать экспрессию онкопротеинов E6 и E7, а также белка E2, который отвечает за репликацию генома ВПЧ [43]. Это взаимодействие было продемонстрировано ВПЧ-ассоциированной с эпителием слизистых, аногенитальных и верхних дыхательных путей плоскоклеточной трансформацией клеток. В другом исследовании Tat не только повысил уровень онкогенеза, связанного с ВПЧ, но и снизил уровень белка p53, тем самым увеличивая злокачественный потенциал [44, 45].

Коинфекция ВИЧ изменяет клеточно-опосредованный иммунный ответ на поражения ВПЧ, первоначально приводя к нарушению функции CD4+ Т-клеток, затем ВИЧ может изменять функцию CD8+ Т-лимфоцитов, которая является ведущей для иммунного ответа при поражениях, связанных с ВПЧ. При ВПЧ-инфекции уровень CD8+ Т-клеточного иммунного ответа является значимым предиктором прогрессирования поражения и будущего онкологического риска [46 – 48]. Клетки, инфицированные ВПЧ, атакуются CD8+ Т-клетками, поскольку онкопротеины E6 и E7 перерабатываются и представляются МНС I. Поэтому E6 или E7 специфические CD8+ Т-клетки могут индуцировать цитотоксический лимфоцитоз инфицированных ВПЧ клеток путем секреции перфорина и гранзимы В. Аналогичен противоопухолевый эффект CD8+ Т-клеток (рис. 1).

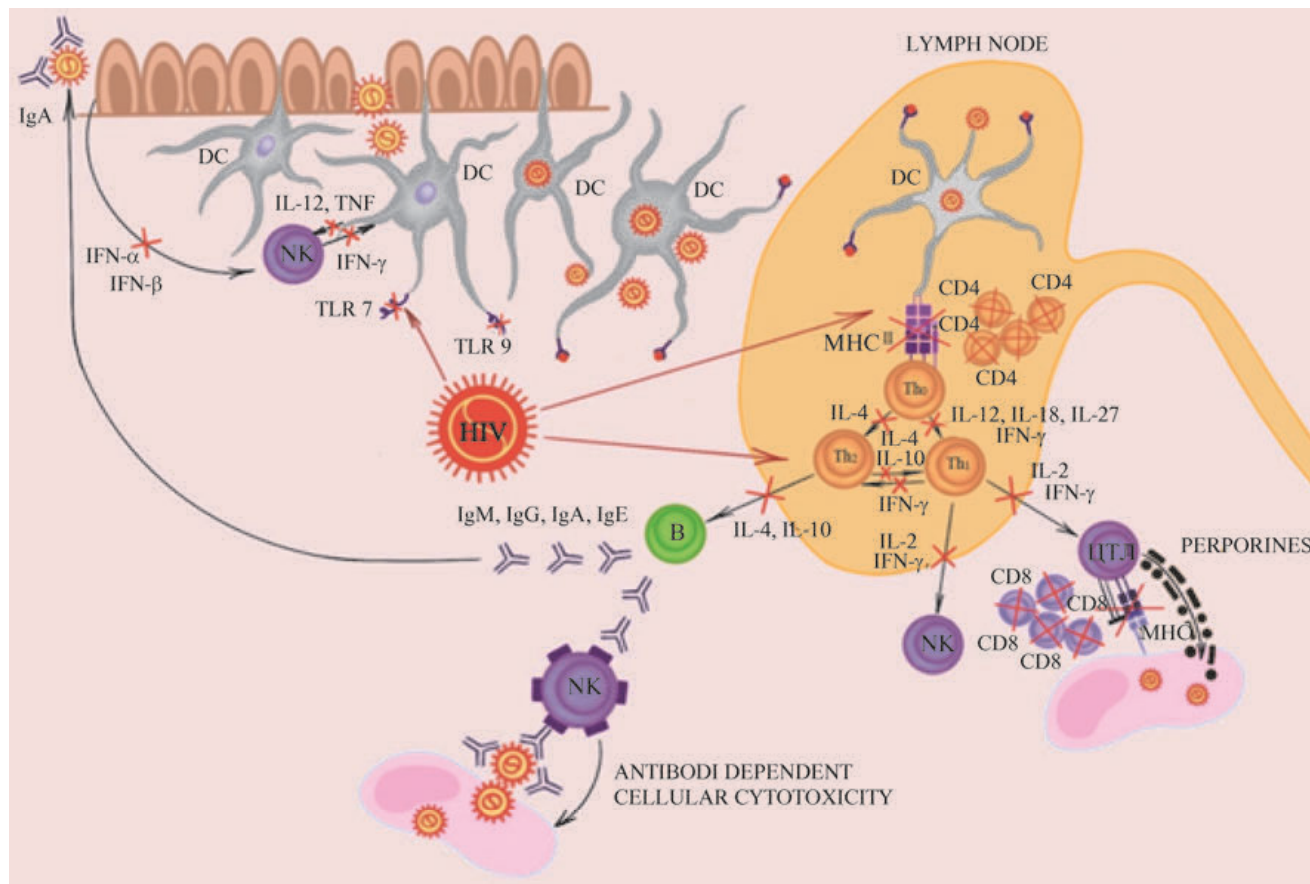


Рис. 1. Разработано автором К. Э. Боевой. Клеточно-опосредованный ответ при коинфекции ВИЧ-ВПЧ:

Антиген, Y Рецептор, Y Иммуноглобулин, —> Активирующее действие, X —> Ингибирующее действие

Fig. 1. Developed by the author K. E. Boeva. Cell-mediated immune response in HIV-HPV coinfection.

Antigen, Y Receptor, Y Immunoglobulin, —> Activation, X —> Inhibition

У пациентов с коинфекцией ВИЧ-ВПЧ, ВИЧ-инфекция способствует сверхэкспрессии FoxP3 в регуляторных Т-клетках и приводит к истощению местных DC [49]. Также ВИЧ может повышать экспрессию PD-L1 на CD, тем самым снижая их эффективность в иммунном ответе против ВПЧ и дополнительно подчеркивая взаимодействие между ВИЧ и PD-1/PD-L1 [50].

Как показало исследование, у женщин, принимавших антиретровирусную терапию, ВИЧ снижал плотность DC в анальной слизистой оболочке как часть иммунного ответа, индуцированного ВПЧ [51].

Продолжающееся воспаление и активный иммунный ответ, особенно секреция IFN-γ, вызывают повышенную экспрессию PD-L1 и, таким образом, активируют взаимодействие PD-1/PD-L1. Физиологически это служит важной проверкой потенциально сверхактивного иммунного ответа и предотвращает иммунопатологию. PD-1 является ингибирующим рецептором, экспрессируемым на Т-клетках, он контролирует функцию и проли-

ферацию Т-клеток путем взаимодействия с PD-L1, который может быть экспрессирован регуляторными Т-клетками, миелоидными клетками и опухолевыми клетками. Онкопротеины E6 и E7 ВПЧ увеличивают экспрессию PD-L1, тем самым активируя рецепцию PD-1 белка и снижая местный иммунный ответ на ВПЧ-инфицированные клетки [52].

Активные CD8+ Т-лимфоциты экспрессируют PD-1, который физиологически служит балансирующим механизмом для ингибирования активных иммунных реакций. В контексте CD8+ Т-клеточных противоопухолевых ответов, как описано выше, опухоли, экспрессирующие PD-L1, могут уклоняться от CD8+ Т-клеточной цитотоксичности [53].

CD4+ Т-клетки играют решающую роль в поддержании CD8+ Т-клеточного опосредованного иммунного ответа. Коинфекция ВИЧ-ВПЧ модифицирует иммунный ответ, так как ВИЧ снижает реакцию на ВПЧ-ассоциированные предраковые поражения, уменьшая количество циркулирующих CD4+Т-лимфоцитов у пациентов, чья

нагрузка на ВИЧ не контролируется [54]. Таким образом неконтролируемая ВИЧ-инфекция снижает противоопухолевую активность CD8+ Т-лимфоцитов и, соответственно, способствует прогрессированию предраковых поражений в злокачественные опухоли.

Было также показано, что ВИЧ непосредственно снижает активность и эффективность CD8+ Т-лимфоцитов. ВИЧ-инфекция вызывает состояние хронического воспаления во всем организме, связанное с повышенными воспалительными маркерами и хронической иммунной активацией, и в частности, хронической активацией CD8+ Т-клеток [55]. Это состояние хронической иммунной активации приводит к истощению пула CD8+ Т-лимфоцитов [56]. Считается, что истощение CD8+ Т-клеток частично опосредовано модулирующим воздействием ВИЧ на экспрессию PD-1/PD-L1; хроническая активация CD8+ Т-лимфоцитов приводит к повышению экспрессии PD-1 [57]. При ВИЧ-инфекции взаимодействие PD-1 белка и лиганда PD-L1 приобретает все большую значимость, так как увеличивается количество различных типов клеток, экспрессирующих этот лиганд. Обсуждаемая ранее экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках обычно связана с неблагоприятным прогнозом, даже у пациентов с ВААРТ [58]. Риск истощения CD8+ Т-клеток увеличивается при коинфекции ВИЧ-ВПЧ, комбинированное хроническое воспаление от обоих вирусов также приводит к истощению у пациентов на ВААРТ. Это снижает клиренс ВПЧ в инфицированных клетках, что способствует развитию диспластических поражений и прогрессированию злокачественности [59].

ВИЧ-инфекция приводит к хроническим воспалительным изменениям во всем организме. Развитие инфекционного процесса увеличивает экспрессию PD-1 на CD8+ Т-клетках, снижая активность системного иммунного ответа. Поскольку CD8+ Т-клетки инфильтрируют диспластические и злокачественные поражения и имеют решающее значение для противоопухолевого ответа, эта повышенная экспрессия PD-1 (вторичная по отношению к хронической ВИЧ-инфекции) позволяет PD-L1-экспрессирующим опухолям избежать противоопухолевого ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Современные возможности коррекции течения папилломавирусной инфекции

Разнообразные методы борьбы с папилломавирусной инфекцией направлены на профилактику заболевания (профилактическая вакцинация), уст-

ранение очагов поражения хирургическими методами и методами криодеструкции (при локальной инфекции). Но этих методов не всегда бывает достаточно для устранения инфекции, и тогда на помощь в борьбе с ВПЧ приходят иммуномодуляторы и препараты, оказывающие воздействие на репликацию, транскрипцию ДНК вируса. Одним из потенциальных методов лечения является использование терапевтических вакцин. В отличие от профилактических вакцин, которые предназначены для генерации нейтрализующих антител против вирусных частиц, терапевтические вакцины предназначены для стимуляции клеточных опосредованных иммунных реакций, чтобы специфически нацеливаться и убивать инфицированные клетки. Во многих случаях, когда ВПЧ-ассоциированные поражения перерастают в рак, вирусная ДНК ВПЧ будет интегрирована в ген. Как правило, процесс интеграции приводит к делеции многих ранних (E1, E2, E4 и E5) и поздних (L1 и L2) генов. Делеция генов L1 и L2 во время интеграции ДНК ВПЧ делает профилактические вакцины неэффективными в нацеливании на инфицированные клетки. Кроме того, E2 является отрицательным регулятором онкогенов ВПЧ E6 и E7; таким образом, делеция гена E2 во время интеграции приводит к увеличению экспрессии этих онкопротеинов. Считается, что этот процесс способствует канцерогенезу ВПЧ-ассоциированных поражений, а неконтролируемая экспрессия E6 и E7 считается биологической отличительной чертой рака, связанного с ВПЧ. Поскольку онкопротеины ВПЧ E6 и E7 необходимы для генерации и поддержания злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ, они, следовательно, постоянно экспрессируются и остаются присутствующими и транскрипционно активными в трансформированных клетках при ВПЧ-индуцированном раке и предраковых поражениях. Кроме того, поскольку E6 и E7 являются чужеродными белками, они способны обойти снижение иммунной толерантности к собственным антигенам, проблему, связанную со многими другими видами рака. Таким образом, E6 и E7 служат идеальными мишенями для терапевтических вакцин против ВПЧ [60]. Эти результаты положили начало многим усилиям по созданию оптимального иммунотерапевтического лечения инфекций и заболеваний ВПЧ.

Большинство терапевтических вакцин содержат антигены E6 и E7 в различных формах и направлены на доставку этих антигенов в антигенпрезентирующие клетки (АПК) для стимуляции презентации антигена через МНС класса I и МНС класса II. Это приводит к генерации CD8+ цито-

токсических Т-клеток или CD4 + хелперных Т-клеточных реакций соответственно. Прежде чем антигены Е6 и Е7 могут быть представлены на молекуле класса I МНС для стимуляции реакций CD8+ Т-клеток, они обрабатываются и перевариваются в более мелкие пептиды протеасомой в APC. Не все фрагменты пептидов могут быть успешно загружены в молекулу МНС и распознаны антиген-специфическими Т-клетками. Только некоторые из коротких пептидов, которые содержат последовательность антигенных эпитопов, могут связываться с молекулой МНС и взаимодействовать с рецептором (TCR) антиген-специфических Т-клеток для получения иммунного ответа.

Заключение

Несмотря на успехи в профилактике ВПЧ-инфекций и злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ, по-прежнему существует необходимость в расширении методов специфической диагностики ранних этапов инфицирования и лечения существующих инфекций ВПЧ, особенно актуальна эта проблема у ВИЧ-инфицированных лиц.

Необходимы дальнейшие исследования влияния ВИЧ на иммунологический ответ при коинфекции ВИЧ-ВПЧ и изучение межклеточных взаимодействий DC, NK, CD8+, Т-рег (Foxp3), способствующих предраковым и неопластическим поражениям.

Список литературы

- Lefkowitz E.J., Dempsey D.M., Hendrickson R.C., et al. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) // *Nucleic Acids Research*. 2018. Vol. 46, N D1. P. 708-717. DOI: 10.1093/nar/gkx932
- Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z., et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments // *Virology*. 2019. Vol. 39, N 29. P. 70-79. DOI: 0.1016/j.virol.2010.02.002
- De Villiers E.M. Classification of papillomaviruses // *Virology*. 2004. Vol. 324, N 1. P. 17-27. DOI: 10.1016/j.virol.2004.03.033
- Szarewski A. Cervarix®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types // *Expert Rev Vaccines*. 2012. Vol. 11, N 6. P. 645-657. DOI: 10.1586/erv.12.42
- Zhai L., Tumban T. Gardasil-9®: A global survey of projected efficacy // *Antiviral Research*. 2016. Vol. 130. P. 101-109. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.03.016
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. C.A: A Cancer // *Jourlan for Clinicians*. 2017. Vol. 67, N 1. P. 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387
- Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018. Vol. 47. P. 14-26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
- Viarisio D., Gissmann L., Tommasino M. Human papillomaviruses and carcinogenesis: well-established and novel models // *Current Opinion in Virology*. 2017. Vol. 26. P. 56-62. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.07.014
- Brianti P., De Flammis E., Mercuri S.R. Review of HPV-related diseases and cancers // *New Microbiologica*. 2017. Vol. 40, N 2. P. 80-85. PMID: 28368072.
- Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer // *Lancet*. 2013. Vol. 382, N 9895. P. 889-899. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
- Daud I.I., Scott M.E., Ma Y. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence // *International Journal of Cancer*. 2011. Vol. 128, N 4. P. 879-886. DOI: 10.1002/ijc.25400
- Joseph A.W., Cody J.W., Dohun P. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus // *Virus Research*. 2017. Vol. 231. P. 21-33. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.023
- Haller O., Kochs G., Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses // *Virology*. 2006. Vol. 344, N 1. P. 119-130. DOI: 10.1016/j.virol.2005.09.024
- Tummers B., Goedemans R., Pelascini L.P., et al. The interferon-related developmental regulator 1 is used by human papillomavirus to suppress NFκB activation // *Nature Communications*. 2015. Vol. 6. P. 6537. DOI: 10.1038/ncomms7537
- Richards K.H., Doble R., Wasson C.W., et al. Human papillomavirus E7 oncoprotein increases production of the anti-inflammatory interleukin-18 binding protein in keratinocytes // *Journal of Virology*. 2014. Vol. 88, N 8. P. 4173-4179. DOI: 10.1128/JVI.02546-13
- Shurin G.V., Ferri R.L., Tourkova I.L., et al. Loss of new chemokine CXCL14 in tumor tissue is associated with low infiltration by dendritic cells (DC), while restoration of human CXCL14 expression in tumor cells causes attraction of DC both in vitro and in vivo // *Journal of Immunology*. 2005. Vol. 174, N 9. P. 5490-5498. DOI: 10.4049/jimmunol.174.9.5490
- Cicchini L., Westrich J.A., Xu T., et al. Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14 // *MBio*. 2016. Vol. 7, N 3. P. e00270-16. DOI: 10.1128/mBio.00270-16
- Sotlar K., Köveker G., Aepinus C., et al. Human papillomavirus type 16-associated primary squamous cell carcinoma of the rectum // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120, N 4. P. 988-994. DOI: 10.1053/gast.2001.22523
- Fahey L.M., Raff A.B., Da Silva D.M., et al. A major role for the minor capsid protein of human papillomavirus type 16 in immune escape // *Journal of Immunology*. 2009. Vol. 183, N 10. P. 6151-6156. DOI: 10.4049/jimmunol.0902145
- Amador-Molina A., Hernandez-Valencia J.F., Lamoyi E., et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response // *Viruses*. 2013. Vol. 5, N 11. P. 2624-2642. https: 10.3390/v5112624

21. Orange J.S. Natural killer cell deficiency // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013. Vol. 132, N 3. P. 515-525. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.020
22. Handisurya A., Day P.M., Thompson C.D., et al. Strain-specific properties and T cells regulate the susceptibility to papilloma induction by *Mus musculus* papillomavirus 1 // *PLOS Pathogens*. 2014. Vol. 10, N 8. P. e1004314. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004314
23. Uberoi A., Yoshida S., Frazer I.H., et al. Role of ultraviolet radiation in papillomavirus-induced disease // *PLOS Pathogens*. 2016. Vol. 12, N 5. P. e1005664. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005664
24. Jackson S.E., Mason G.M., Wills M.R. Human cytomegalovirus immunity and immune evasion // *Virus Research*. 2011. Vol. 157, N 2. P. e1005664 151-160. DOI: 10.1016/j.virusres.2010.10.031
25. DiMaio D., Petti L.M. The E5 proteins // *Virology*. 2013. Vol. 445, N 1-2. P. 99-114. DOI: 10.1016/j.virol.2013.05.006
26. Campo M.S., Graham S.V., Cortese M.S., et al. HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells // *Virology*. 2010. Vol. 407, N 1. P. 137-142. DOI: 10.1016/j.virol.2010.07.044
27. Miura S., Kawana K., Schust D.J., et al. CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanism for immune evasion by HPV // *Journal of Virology*. 2010. Vol. 84, N 22. P. 11614-11623. DOI: 10.1128/JVI.01053-10
28. Ashrafi G.H., Haghshenas M., Marchetti B., et al. E5 protein of human papillomavirus 16 downregulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain // *International Journal of Cancer*. 2006. Vol. 119, N 9. P. 2105-2112. DOI: 10.1002/ijc.22089
29. Seitz H., Schmitt M., Bohmer G., et al. Natural variants in the major neutralizing epitope of human papillomavirus minor capsid protein L2 // *International Journal of Cancer*. 2013. Vol. 132, N 3. P. E139-148. DOI: 10.1002/ijc.27831
30. Strickler H.D., Burk R.D., Fazzari M., et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women // *Journal of the National Cancer Institute*. 2005. Vol. 97, N 8. P. 577-586. DOI: 10.1093/jnci/dji073
31. Wang C.J., Sparano J., Palefsky J.M. Human immunodeficiency virus/AIDS, human papillomavirus, and anal cancer // *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2017. Vol. 26, N 1. P. 17-31. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.010
32. Bonnet F., Chêne G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV // *Current Opinion in Oncology*. 2008. Vol. 20, N 5. P. 534-540. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32830a5080
33. Shiels M.S., Cole S.R., Kirk G.D., et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009. Vol. 52, N 5. P. 611-622. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b327ca
34. Williamson A.L. The interaction between human immunodeficiency virus and human papillomaviruses in heterosexuals in Africa // *Journal of Clinical Medicine*. 2015. Vol. 4, N 4. P. 579-592. DOI: 10.3390/jcm4040579
35. Scott M., Nakagawa M., Moscicki A.B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001. Vol. 8, N 2. P. 209-220. DOI: 10.1128/CDLI.8.2.209-220.2001
36. Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4 // *Current Opinion in HIV AIDS*. 2009. Vol. 4, N 2. P. 96-103. DOI: 10.1097/COH.0b013e328324bbec
37. Burger J.A., Kipps T.J. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment // *Blood*. 2006. Vol. 107, N 5. P. 1761-1767. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3182
38. Ansari A.W., Heiken H., Moenkemeyer M., et al. Dichotomous effects of C-C chemokines in HIV-1 pathogenesis // *Immunology Letters*. 2007. Vol. 110, N 1. P. 1-5. DOI: 10.1016/j.imlet.2007.02.012
39. Rice A.P. The HIV-1 Tat protein: mechanism of action and target for HIV-1 cure strategies // *Current Pharmaceutical Design*. 2017. Vol. 23, N 28. P. 4098-4102. DOI: 10.2174/1381612823666170704130635
40. Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection // *Advances in Dental Research*. 2006. Vol. 19, N 1. P. 99-105. DOI: 10.1177/154407370601900120
41. Das A.T., Harwig A., Berkhout B. The HIV-1 Tat protein has a versatile role in activating viral transcription // *Journal of Virology*. 2011. Vol. 85, N 18. P. 9506-9516. DOI: 10.1128/JVI.00650-11
42. Syrjanen S. Human papillomavirus infection and its association with HIV // *Advances in Dental Research*. 2011. Vol. 23, N 1. P. 84-89. DOI: 10.1177/0022034511399914
43. Barillari G., Palladino C., Bacigalupo I., et al. Entrance of the Tat protein of HIV-1 into human uterine cervical carcinoma cells causes upregulation of HPV-E6 expression and a decrease in p53 protein levels // *Oncology Letters*. 2016. Vol. 12, N 4. P. 2389-2394. DOI: 10.3892/ol.2016.4921
44. Nyagol J., Leucci E., Onnis A., et al. The effects of HIV-1 Tat protein on cell cycle during cervical carcinogenesis // *Cancer Biology and Therapy*. 2006. Vol. 5, N 6. P. 684-690. DOI: 10.4161/cbt.5.6.2907
45. Nakagawa M., Stites D.P., Palefsky J.M., et al. CD4-positive and CD8-positive cytotoxic T lymphocytes contribute to human papillomavirus type 16 E6 and E7 responses // *Clinical and Vaccine Immunology*. 1999. Vol. 6, N 4. P. 494-498. DOI: 10.1128/CDLI.6.4.494-498
46. Welters M.J., Kenter G.G., Piersma S.J., et al. Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine // *Clinical Cancer Research*. 2008. Vol. 14, N 1. P. 178-187. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1880
47. Maskey N., Thapa N., Maharjan M., et al. Infiltrating CD4 and CD8 lymphocytes in HPV infected uterine cervical milieu // *Cancer Management and Research*. 2019. Vol. 11. P. 7647-7655. DOI: 10.2147/CMAR.S217264
48. Yaghoobi M., Le Gouvello S., Aloulou N., et al. FoxP3 overexpression and CD1a+ and CD3+ depletion in anal tissue as possible mechanisms for increased risk of human papillomavirus-related anal carcinoma in HIV infection // *Colorectal Disease*. 2011. Vol. 13, N 7. P. 768-773. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02283.x

49. Meier A., Bagchi A., Sidhu H.K., et al. Upregulation of PD-L1 on monocytes and dendritic cells by HIV-1 derived TLR ligands // *AIDS*. 2008. Vol. 22, N 5. P. 655-658. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f4de23
50. Sobhani I., Walker F., Aparicio T., et al. Effect of anal epidermoid cancer-related viruses on the dendritic (Langerhans) cells of the human anal mucosa // *Clinical Cancer Research*. 2002. Vol. 8, N 9. P. 2862-2869. PMID: 12231528.
51. Allouch S., Malki A., Allouch A., et al. High-risk HPV oncoproteins and PD-1/PD-L1 interplay in human cervical cancer: recent evidence and future directions // *Frontiers in Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 914. DOI: 10.3389/fonc.2020.00914
52. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // *Annual Review of Immunology*. 2008. Vol 26. P. 677-704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
53. Matloubian M., Concepcion R.J., Ahmed R. CD4+ T cells are required to sustain CD8+ cytotoxic T-cell responses during chronic viral infection // *Journal of Virology*. 1994. Vol. 68, N 12. P. 8056-8063. DOI: 10.1128/JVI.68.12.8056-8063.1994
54. Deeks S.G., Tracy R., Douek D.C. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection // *Immunity*. 2013. Vol. 39, N 4. P. 633-645. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.001
55. Gulzar N., Copeland K.F. CD8+ T-cells: function and response to HIV infection // *Current HIV Research*. 2004. Vol. 2, N 1. P. 23-37. DOI: 10.2174/1570162043485077
56. Day C.L., Kaufmann D.E., Kiepiela P., et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression // *Nature*. 2006. Vol. 443, N 7109. P. 350-354. DOI: 10.1038/nature05115
57. Cockerham L.R., Jain V., Sinclair E., et al. Programmed death-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells in treated and untreated HIV disease // *AIDS*. 2014. Vol. 28, N 12. P. 1749-1758. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000314
58. Porichis F., Kaufmann D.E. Role of PD-1 in HIV pathogenesis and as target for therapy // *Current HIV/AIDS Reports*. 2012. Vol. 9, N 1. P. 81-90. DOI: 10.1007/s11904-011-0106-4
59. Grabmeier-Pfistershammer K., Steinberger P., Rieger A., et al. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011. Vol. 56, N 2. P. 118-124. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181fbab9f
60. Papasavas E., Surrey L.F., Glencross D.K., et al. High-risk oncogenic HPV genotype infection associates with increased immune activation and T cell exhaustion in ART-suppressed HIV-1-infected women // *Oncoimmunology*. 2016. Vol. 5, N 5. P. e1128612. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1128612
2. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2019;39(29):70-79. DOI: 0.1016/j.virol.2010.02.002
3. De Villiers EM. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27. DOI: 10.1016/j.virol.2004.03.033
4. Szarewski A. Cervarix®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(6):645-57. DOI: 10.1586/erv.12.42.
5. Zhai L, Tumban T. Gardasil-9®: A global survey of projected efficacy. *Antiviral Research*. 2016;130:101-9. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.03.016
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *C.A // A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21387
7. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;47:14-26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
8. Viarisio D, Gissmann L, Tommasino M. Human papillomaviruses and carcinogenesis: well-established and novel models. *Current Opinion in Virology*. 2017;26:56-62. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.07.014
9. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiologica*. 2017;40(2):80-85. PMID: 28368072.
10. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889-99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
11. Daud II, Scott ME, Ma Y. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence/ *International Journal of Cancer*. 2011;128(4):879-86. DOI: 10.1002/ijc.25400
12. Joseph AW, Cody JW, Dohun P. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Research*. 2017;231:21-33. DOI: 10.1016/j.virusres.2016. 11.023
13. Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology*. 2006;344(1):119-30. DOI: 10.1016/j.virol.2005.09.024
14. Tummers B, Goedemans R, Pelascini LP, et al. The interferon-related developmental regulator 1 is used by human papillomavirus to suppress NFκB activation. *Nature Communications*. 2015;6:6537. DOI: 10.1038/ncomms7537
15. Richards KH, Doble R, Wasson CW, et al. Human papillomavirus E7 oncoprotein increases production of the anti-inflammatory interleukin-18 binding protein in keratinocytes. *Journal of Virology*. 2014;88(8):4173-9. DOI: 10.1128/JVI.02546-13
16. Shurin GV, Ferri RL, Tourkova IL, et al. Loss of new chemokine CXCL14 in tumor tissue is associated with low infiltration by dendritic cells (DC), while restoration of human CXCL14 expression in tumor cells causes attraction of DC both in vitro and in vivo. *Journal of Immunology*. 2005;174(9):5490-8. DOI: 10.4049/jimmunol.174.9.5490
17. Cicchini L, Westrich JA, Xu T, et al. Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus

References

1. Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, et al. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Research*. 2018;46(D1):708-17. DOI: 10.1093/nar/gkx932

through epigenetic downregulation of CXCL14. *MBio*. 2016;7(3):e00270-16. DOI: 10.1128/mBio.00270-16

18. Sotlar K, Köveker G, Aepinus C, et al. Human papillomavirus type 16-associated primary squamous cell carcinoma of the rectum. *Gastroenterology*. 2001;120(4):988-94. DOI: 10.1053/gast.2001.22523

19. Fahey LM, Raff AB, Da Silva DM, et al. A major role for the minor capsid protein of human papillomavirus type 16 in immune escape. *Journal of Immunology*. 2009;183(10):6151-6. DOI: 10.4049/jimmunol.0902145

20. Amador-Molina A, Hernandez-Valencia JF, Lamoyi E, et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*. 2013;5(11):2624-42. https: 10.3390/v5112624

21. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(3):515-25. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.020

22. Handisurya A, Day PM, Thompson CD, et al. Strain-specific properties and T cells regulate the susceptibility to papilloma induction by *Mus musculus* papillomavirus 1. *PLOS Pathogens*. 2014;10(8):e1004314. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004314

23. Uberoi A, Yoshida S, Frazer IH, et al. Role of ultraviolet radiation in papillomavirus-induced disease. *PLOS Pathogens*. 2016;12(5):e1005664. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005664

24. Jackson SE, Mason GM, Wills MR. Human cytomegalovirus immunity and immune evasion. *Virus Research*. 2011;157(2):e1005664 151-60. DOI: 10.1016/j.virusres.2010.10.031

25. DiMaio D, Petti LM. The E5 proteins. *Virology*. 2013;445(1-2):99-114. DOI: 10.1016/j.virol.2013.05.006

26. Campo MS, Graham SV, Cortese MS, et al. HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells. *Virology*. 2010;407(1):137-42. DOI: 10.1016/j.virol.2010.07.044

27. Miura S, Kawana K, Schust DJ, et al. CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanism for immune evasion by HPV. *Journal of Virology*. 2010;84(22):11614-23. DOI: 10.1128/JVI.01053-10

28. Ashrafi GH, Haghshenas M, Marchetti B, et al. E5 protein of human papillomavirus 16 downregulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain. *International Journal of Cancer*. 2006;119(9):2105-12. DOI: 10.1002/ijc.22089

29. Seitz H, Schmitt M, Bohmer G, et al. Natural variants in the major neutralizing epitope of human papillomavirus minor capsid protein L2. *International Journal of Cancer*. 2013;132(3):e139-48. DOI: 10.1002/ijc.27831

30. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(8):577-86. DOI: 10.1093/jnci/dji073

31. Wang CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus/AIDS, human papillomavirus, and anal cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2017;26(1):17-31. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.010

32. Bonnet F, Chêne G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Current Opinion in Oncology*. 2008;20(5):534-40. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32830a5080

33. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;52(5):611-22. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b327ca

34. Williamson AL. The interaction between human immunodeficiency virus and human papillomaviruses in heterosexuals in Africa. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4(4):579-92. DOI: 10.3390/jcm4040579

35. Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001;8(2):209-20. DOI: 10.1128/CDLI.8.2.209-220.2001

36. Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. *Current Opinion in HIV AIDS*. 2009;4(2):96-103. DOI: 10.1097/COH.0b013e328324bbec

37. Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood*. 2006;107(5):1761-7. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3182

38. Ansari AW, Heiken H, Moenkemeyer M, et al. Dichotomous effects of C-C chemokines in HIV-1 pathogenesis. *Immunology Letters*. 2007;110(1):1-5. DOI: 10.1016/j.imlet.2007.02.012

39. Rice AP. The HIV-1 Tat protein: mechanism of action and target for HIV-1 cure strategies. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(28):4098-102. DOI: 10.2174/1381612823666170704130635

40. Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection. *Advances in Dental Research*. 2006;19(1):99-105. DOI: 10.1177/154407370601900120

41. Das AT, Harwig A, Berkhout B. The HIV-1 Tat protein has a versatile role in activating viral transcription. *Journal of Virology*. 2011;85(18):9506-16. DOI: 10.1128/JVI.00650-11

42. Syrjanen S. Human papillomavirus infection and its association with HIV. *Advances in Dental Research*. 2011;23(1):84-89. DOI: 10.1177/0022034511399914

43. Barillari G, Palladino C, Bacigalupo I, et al. Entrance of the Tat protein of HIV-1 into human uterine cervical carcinoma cells causes upregulation of HPV-E6 expression and a decrease in p53 protein levels. *Oncology Letters*. 2016;12(4):2389-94. DOI: 10.3892/ol.2016.4921

44. Nyagol J, Leucci E, Onnis A, et al. The effects of HIV-1 Tat protein on cell cycle during cervical carcinogenesis. *Cancer Biology and Therapy*. 2006;5(6):684-90. DOI: 10.4161/cbt.5.6.2907

45. Nakagawa M, Stites DP, Palefsky JM, et al. CD4-positive and CD8-positive cytotoxic T lymphocytes contribute to human papillomavirus type 16 E6 and E7 responses. *Clinical and Vaccine Immunology*. 1999;6(4):494-8. DOI: 10.1128/CDLI.6.4.494-498.1999

46. Welters MJ, Kenter GG, Piersma SJ, et al. Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(1):178-87. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1880

47. Maskey N, Thapa N, Maharjan M, et al. Infiltrating CD4 and CD8 lymphocytes in HPV infected uterine cervical milieu. *Cancer Management and Research*. 2019;11:7647-55. DOI: 10.2147/CMAR.S217264
48. Yaghoobi M, Le Gouvello S, Aloulou N, et al. FoxP3 overexpression and CD1a+ and CD3+ depletion in anal tissue as possible mechanisms for increased risk of human papillomavirus-related anal carcinoma in HIV infection. *Colorectal Disease*. 2011;13(7):768-73. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02283.x
49. Meier A, Bagchi A, Sidhu HK, et al. Upregulation of PD-L1 on monocytes and dendritic cells by HIV-1 derived TLR ligands. *AIDS*. 2008;22(5):655-8. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f4de23
50. Sobhani I, Walker F, Aparicio T, et al. Effect of anal epidermoid cancer-related viruses on the dendritic (Langerhans) cells of the human anal mucosa. *Clinical Cancer Research*. 2002;8(9):2862-9. PMID: 12231528.
51. Allouch S, Malki A, Allouch A, et al. High-risk HPV oncoproteins and PD-1/PD-L1 interplay in human cervical cancer: recent evidence and future directions. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:914. DOI: 10.3389/fonc.2020.00914
52. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual Review of Immunology*. 2008;26:677-704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
53. Matloubian M, Concepcion RJ, Ahmed R. CD4+ T cells are required to sustain CD8+ cytotoxic T-cell responses during chronic viral infection. *Journal of Virology*. 1994;68(12):8056-63. DOI: 10.1128/JVI.68.12.8056-8063.1994
54. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39(4):633-45. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.001
55. Gulzar N, Copeland KF. CD8+ T-cells: function and response to HIV infection. *Current HIV Research*. 2004;2(1):23-37. DOI: 10.2174/1570162043485077
56. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature*. 2006;443(7109):350-4. DOI: 10.1038/nature05115
57. Cockerham LR, Jain V, Sinclair E, et al. Programmed death-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells in treated and untreated HIV disease. *AIDS*. 2014;28(12):1749-58. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000314
58. Porichis F, Kaufmann DE. Role of PD-1 in HIV pathogenesis and as target for therapy. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012;9(1):81-90. DOI: 10.1007/s11904-011-0106-4
59. Grabmeier-Pfistershammer K, Steinberger P, Rieger A, et al. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(2):118-24. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181fbab9f
60. Papasavvas E, Surrey LF, Glencross DK, et al. High-risk oncogenic HPV genotype infection associates with increased immune activation and T cell exhaustion in ART-suppressed HIV-1-infected women. *Oncoimmunology*. 2016;5(5):e1128612. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1128612

Поступила в редакцию / Received 03.05.2023

Принята к публикации / Accepted 14.06.2023

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена по теме государственного задания из плана НИР ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, № гос. регистрации 122040600157-0.

Financing. The work was carried out on the topic of the state assignment from the research plan of the Federal Budgetary Institution FNIIVI "Virom" of Rospotrebnadzor, state no. registration 122040600157.

Вклад авторов.

Махорина Т. В. – ответственный исполнитель темы НИР. Анализ литературного материала, формирование концепции, дизайн статьи, написание текста статьи.

Боева К. Э. – исполнитель темы НИР. Анализ литературного материала, формирование концепции, дизайн статьи, написание текста статьи.

Малышкина Г. В. – исполнитель темы НИР. Обработка литературного материала и написание текста статьи.

Семенов А. В. – руководитель темы НИР. Определение концепции и дизайн исследования.

Authors' contributions.

Makhorina T. V. – Responsible executor of the research topic. Analysis of literary material, concept formation, article design, article text writing.

Bueva K. E. – performer of the research theme. Analysis of literary material, concept formation, article design, article text writing.

Malyshkina G. V. – performer of the research theme. Processing of literary material and writing the text of the article.

Semenov A. V. – leader of the research topic. Concept definition and study design.

Сведения об авторах / Information about authors



Татьяна Владимировна Махорина – к.м.н., научный сотрудник лаборатории «Трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита» Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия

Tatiana V. Mahorina – PhD, researcher, laboratory of arthropod-borne viral infections and tick-borne encephalitis, Federal Budgetary Institution of Science “Federal Scientific Research Institute of Viral Infection “Virome” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing”, Ekaterinburg, Russian Federation.

E-mail: lisa430@yandex.ru. **ID РИНЦ:** 86794

ORCID: 0000-0003-3223-8219



Ксения Эльбертовна Боева – младший научный сотрудник лаборатории «Трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита» Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия

Ksenia E. Boeva – junior researcher, laboratory of arthropod-borne viral infections and tick-borne encephalitis, Federal Budgetary Institution of Science “Federal Scientific Research Institute of Viral Infection “Virome” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing”, Ekaterinburg, Russian Federation.

E-mail: boeva_ke@eniivi.ru. **ID РИНЦ:** 1124499

ORCID: 0000-0001-5467-0702



Галина Владимировна Малышкина – младший научный сотрудник лаборатории «Трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита» Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия

Galina V. Malyshkina – junior researcher, laboratory of arthropod-borne viral infections and tick-borne encephalitis, Federal Budgetary Institution of Science “Federal Scientific Research Institute of Viral Infection “Virome” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing”, Ekaterinburg, Russian Federation.

E-mail: galinamalyshkina@yandex.ru. **ID РИНЦ:** 918965

ORCID: 0000-0002-1259-8850



Александр Владимирович Семёнов – д.б.н., руководитель Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, член общества «Санкт-Петербургское региональное отделение Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов». Профессор кафедры экспериментальной биологии и биотехнологии «Института естественных наук и математики» Уральского федерального университета имени Первого президента России Б. Н. Ельцина.

Alexandr V. Semenov – Head of Federal Budgetary Institution of Science “Federal Scientific Research Institute of Viral Infection “Virome” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing”, Ekaterinburg, Russian Federation; Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; member of Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (St. Petersburg Branch), professor of the experimental biology and biotechnology department, Institute of Natural Sciences and Mathematics of Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russian Federation.

E-mail: semenov_av@eniivi.ru. **ID РИНЦ:** 86794

ORCID: 0000-0003-3223-8219