

<https://doi.org/10.25208/vdv16844>

Цитокиновый профиль слизистой оболочки шейки матки при папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных женщин

© Вялых И.В*, Мищенко В.А.

«Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия

Вирус папилломы человека (ВПЧ) признан основным этиологическим агентом рака шейки матки. Среди женщин с ВИЧ папилломавирусная инфекция приводит к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и рака в 3–4 раза чаще по сравнению с ВИЧ-отрицательными, несмотря на эффективную комбинированную антиретровирусную терапию. Иммунный ответ организма-хозяина имеет решающее значение для определения течения инфекции, а цитокины и хемокины играют важную роль в защите от ВПЧ, влияя на репликацию вируса и модуляцию иммунного ответа. В данном обзоре приведен анализ уровня цитокинов и хемокинов в пробах биопсийного материала, соскобов шейки матки и цервикального канала у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВПЧ в репродуктивном возрасте от 18 лет и старше. Показаны особенности цитокинового профиля интерферона гамма (IFN- γ), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина-6 (IL-6) и воспалительного белка макрофагов (MIP). Знания об иммунологических механизмах и их влиянии на инфицирование ВПЧ у женщин, живущих с ВИЧ, могут помочь в понимании естественного течения инфекции, совершенствовании диагностики и разработке эффективных методов профилактики и лечения для предотвращения прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; папилломавирусная инфекция; рак шейки матки; хемокины; цитокины

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Изучение эффективности клеточного иммунного ответа у ВИЧ-позитивных лиц, инфицированных вирусом папилломы человека» (рег. номер в ЕГИСУ НИОКТР 122040600157-0) отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора.

Для цитирования: Вялых И.В., Мищенко В.А.. Цитокиновый профиль слизистой оболочки шейки матки при папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных женщин. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(2):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16844>



<https://doi.org/10.25208/vdv16844>

Cytokine profile of the cervical mucosa of HIV-infected women with papillomavirus infection

© Ivan V. Vyalykh*, Vladimir A. Mishchenko

"Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia

Human papillomavirus is recognized as the main etiologic agent of cervical cancer. Among women with HIV, human papillomavirus infection leads to the development of cervical intraepithelial neoplasia and cancer 3–4 times more often compared with HIV-negative women, despite effective combination antiretroviral therapy. The host immune response is critical in determining the course of infection, and cytokines and chemokines play an important role in protection against HPV by influencing viral replication and modulating the immune response. An analysis of data on studies of the level of cytokines and chemokines in samples of biopsy material and scrapings of the cervix and cervical canal in women with co-infection with HIV and HPV of reproductive age 18 years and older is presented. Data on the cytokine profiles of interferon gamma (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6) and macrophage inflammatory protein (MIP) are presented. Knowledge of immunological mechanisms and their influence on HPV infection in HIV-positive women can help in understanding the natural history of infection, improving diagnosis and developing effective methods of prevention and treatment to prevent progression of the disease.

Keywords: HIV infection; human papillomavirus infection; cervical cancer; chemokines; cytokines

Conflict of interest: the authors have confirmed that there are no conflicts of interest to disclose.

Funding source: the work was carried out within the framework of the research work "Study of the effectiveness of the cellular immune response in HIV-positive individuals infected with the human papillomavirus" (reg. number in EGISU NIOKTR No. 122040600157-0) of the industry research program of Rospotrebnadzor.

For citation: Vyalykh IV, Mishchenko VA. Cytokine profile of the cervical mucosa of HIV-infected women with papillomavirus infection. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(2):XX–XX.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16844>



Введение

Рак шейки матки является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин. Согласно статистическим данным за 2022 г., он занимает четвертое место по заболеваемости раком (6,9%; 662 301 случай заболевания) и пятое место по смертности (8,1%; 348 874 случая смертей) среди женского населения во всем мире [1].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) признан основным этиологическим агентом рака шейки матки, что подтверждается множеством исследований в области гинекологии и онкологии [2, 3]. Типы ВПЧ, поражающие слизистые оболочки, можно классифицировать по опасности возникновения рака шейки матки на группы с низким или высоким канцерогенным риском. ВПЧ низкого риска выступает частой причиной остроконечных кондилом. В то же время большинство случаев рака шейки матки и аногенитальных органов вызывается персистирующим ВПЧ высокого канцерогенного риска [4, 5].

В настоящее время установлена связь между ВПЧ 16 и 18 типов и развитием рака шейки матки. По статистике на их долю приходится от 70 до 76% всех случаев этого заболевания в мире, за исключением материковой части Азии. В этом регионе показатель варьирует от 68% в Восточной Азии до 82% в Западной и Центральной Азии. Около 20% случаев рака шейки матки ассоциировано с другими онкогенными типами ВПЧ: 31, 33, 45, 52 и 58 [2–4].

Папилломавирусы преимущественно поражают базальные эпителиальные клетки, их эффективное уклонение от иммунного ответа в итоге может привести к возникновению цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и раку шейки матки [6, 7].

Примерно 80% женского населения подвергается воздействию ВПЧ в течение своей жизни, при этом инфекция обычно носит временный характер, и у 70–90% инфицированных лиц происходит элиминация вируса в течение года [8]. Коинфекция ВПЧ и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) способствует усилению патогенности ВПЧ у женщин [4]. Среди женщин с ВИЧ папилломавирусная инфекция (ПВИ) приводит к развитию ЦИН и рака в 3–4 раза чаще по сравнению с ВИЧ-отрицательными, несмотря на эффективную комбинированную антиретровирусную терапию [9, 10]. ВПЧ в присутствии ВИЧ приводит к развитию злокачественной опухоли в течение 6–12 месяцев после инфицирования [11, 12].

В ряде случаев взаимосвязь между развитием рака шейки матки и инфицированием ВИЧ может быть обусловлена специфическими особенностями образа жизни, способствующими заражению как ВИЧ, так и ВПЧ, также существует вероятность снижения эффективности элиминации онкогенных типов ВПЧ из организма, что может быть связано с дефицитом Т-клеток, играющих ключевую роль в иммунной защите от вирусных инфекций [6, 13]. Данное предположение подтверждается результатами исследований, демонстрирующими наличие статистически значимой корреляции между снижением количества CD4-лимфоцитов и развитием рака шейки матки у женщин, живущих с ВИЧ [14].

С развитием иммунодефицита у женщин с положительным ВИЧ-статусом и сопутствующей ПВИ возрастают доля и степень тяжести дисплазий цервикального эпителия. Этот показатель достигает 18,7%,

что в 5,6 раза превышает аналогичный показатель в общей популяции [15]. Более продолжительное воздействие ВПЧ на организм ВИЧ-инфицированных пациенток приводит к увеличению риска развития неопластических процессов в нижнем генитальном тракте. Количество кондилом при ВПЧ у данной группы пациенток увеличивается в 3 раза, а на фоне иммуносупрессии — в 16 раз. Риск возникновения опухолей влагалища и шейки матки возрастает в 3,9 раза [16, 17]. Развитие неоплазии связывают также с влиянием других экзогенных (питание, использование гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии, курение, количество сексуальных партнеров, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем) и эндогенных (возраст, менопаузальный статус, генетическая наследственность и иммунный ответ) факторов, которые могут влиять на персистенцию инфекции и, как следствие, прогрессирование опухоли [18, 19].

Иммунный ответ организма-хозяина имеет решающее значение для определения течения инфекции, а цитокины и хемокины играют важную роль в защите от ВПЧ, влияя на репликацию вируса и модуляцию иммунного ответа по типу Th1 или Th2 [20]. У пациенток с раком шейки матки или ЦИН обнаруживают снижение доли Th1-клеток и концентрации IFN-γ в крови по сравнению со здоровой контрольной группой [21]. Напротив, Th2-клетки, ответственные за гуморальный иммунитет, индуцируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, которые стимулируют дифференцировку клеток Th0 в клетки Th2, способствуют активации макрофагов и дифференцировке В-лимфоцитов, отвечающих за выработку антител [22]. В исследованиях сообщается о преобладании Th2-ответа над Th1-ответом у ВИЧ-положительных женщин, что может частично объяснить восприимчивость к ПВИ, возникновение плоскоклеточной ЦИН и последующего рака шейки матки [23, 24].

Также отмечают повышение примерно в 2 раза риска заражения ВИЧ при ПВИ [25]. Это свидетельствует о местном изменении слизистой оболочки половых путей при персистенции ВПЧ, которое может способствовать репликации ВИЧ. Например, биопсия при ЦИН высокой степени часто характеризуется инфильтрацией лимфоцитов и макрофагов, которые являются мишенями для репликации ВИЧ [26].

Таким образом, лучшее понимание патогенеза ПВИ, в частности возможных изменений в уровне иммунных медиаторов, известных как цитокины и хемокины, при персистенции ВПЧ у ВИЧ-положительных женщин, может быть необходимо для разработки ранних методов диагностики и стратегий предотвращения и лечения прогрессирования онкологических заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ.

Цель данной работы — анализ имеющихся данных исследований о концентрации цитокинов в слизистой оболочке шейки матки и их влияния на развитие ПВИ у ВИЧ-инфицированных женщин.

В обзоре проведен анализ опубликованных данных исследований, в которых оценивался уровень цитокинов и хемокинов у женщин, живущих с ВИЧ, в репродуктивном возрасте от 18 лет и старше. В анализ включены когортные, перекрестные исследования и исследования типа «случай-контроль». Наиболее изучены в данной группе пациентов интерферон

гамма (IFN- γ), интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-6 (IL-6) и воспалительный белок макрофагов (MIP).

Особенности цитокинового профиля при ПВИ у ВИЧ-инфицированных

Интерферон-гамма (IFN- γ)

A.F. Nicol и соавт. показали, что в шейке матки у лиц с сочетанным инфицированием ВИЧ и ВПЧ наблюдается заметное снижение (по оценке *t*-критерия Стьюдента) количества клеток, экспрессирующих IFN- γ , по сравнению с моноинфекцией ВПЧ [27]. В исследовании A. Kobayashi и соавт. было обнаружено, что у женщин с поражениями ЦИН 2/3 и ВПЧ экспрессия IFN- γ значительно повышена по сравнению с женщинами с аналогичными поражениями ЦИН 2/3, но инфицированными ВИЧ [26]. Этот факт указывает на активацию Т-хелперов первого типа (Th1-клеток) при ВПЧ у иммунокомпетентных лиц и их угнетение у ВИЧ-инфицированных женщин. Предполагается, что количество клеток, ответственных за экспрессию IL-6, IFN- γ и TNF- α , понижено в связи с их разрушением, отсутствием рекрутирования клеток CD68 и CD4, а также пониженной модуляцией данных цитокинов в макрофагах и лимфоцитах в результате инфекции ВИЧ-1.

A.P. Fernandes и соавт. обнаружили, что у пациентов с инфекцией ВПЧ 16 типа уровень IFN- γ был повышен, а у пациентов с ВПЧ 18 типа — понижен в сравнении с неинфицированными пациентами, при этом не выявлено существенных различий в зависимости от тяжести ВИЧ-инфекции или ЦИН [28].

Другие исследователи не выявили статистически значимых различий [29, 30].

Интерлейкин-10 (IL-10)

A.F. Nicol и соавт. обнаружили, что количество клеток, экспрессирующих IL-4, IL-8 и IL-10, увеличено в случаях ЦИН высокого уровня у женщин с коинфекцией ВИЧ и ВПЧ по сравнению с женщинами с моноинфекцией ВПЧ [27]. Полученные результаты указывают на то, что ВИЧ-инфекция может модулировать иммунный ответ на ПВИ, о чем свидетельствует локальное снижение количества CD68-клеток, увеличение количества CD8-клеток и изменение экспрессии цитокинов, что может ускорять переход ЦИН в рак.

Данный факт подтверждают и другие авторы. Так, A.P. Fernandes и соавт. выявили, что у женщин с ВПЧ 16 типа происходит повышение уровня IL-10 по сравнению с отрицательными на ВПЧ 16 типа, а у мужчин с коинфекцией ВИЧ и ВПЧ 16 типа выявлено повышение уровня IL-10 по сравнению с ВИЧ-инфицированными, но отрицательными на ВПЧ 16 типа [28]. Результаты исследования подтверждают предположение о том, что увеличение уровня IL-10 при поражении шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин с инфекцией ВПЧ 16 типа может способствовать усилению опухолевого роста. Аналогичные результаты были получены D. Guha и R. Chatterjee в ходе исследования выделений шейки матки у ВИЧ-позитивных женщин по сравнению с серонегативными, что указывает на преобладание цитокинов Т-хелперов второго типа (Th2) у ВИЧ-положительных женщин [31].

Другие исследователи не выявили статистически значимых различий между группами по уровню IL-10 [26, 29, 32].

Фактор некроза опухоли (TNF- α)

A.F. Nicol и соавт. показали, что в шейке матки у женщин при сочетанной инфекции ВИЧ и ВПЧ наблюдается статистически значимое снижение количества клеток, экспрессирующих TNF- α , в сравнении с моноинфекцией ВПЧ [27]. В дальнейшем A.F. Nicol и соавт. обнаружили статистически значимое увеличение экспрессии TNF- α у женщин с коинфекцией ВИЧ и ВПЧ по сравнению с ВИЧ- и ВПЧ-отрицательными [33]. В ходе исследования, проведенного A.P. Fernandes и соавт., было обнаружено, что при инфицировании ВПЧ 18 типа отмечается снижение уровня TNF- α вне зависимости от ВИЧ-статуса пациента, это позволяет предположить затруднение элиминации ВПЧ 18 по сравнению с ВПЧ 16 типа [28].

Другие ученые значимых различий не выявили [29, 30].

Интерлейкин-6 (IL-6)

D. Guha и R. Chatterjee обнаружили повышенный уровень провоспалительного цитокина IL-6 у ВИЧ-положительных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными, при ПВИ — по сравнению с отрицательными на ВПЧ и при выявленной ЦИН — по сравнению с женщинами без цитологических нарушений [31]. A.F. Nicol и соавт. подтвердили факт повышенной экспрессии IL-6 у женщин, которые имеют сочетанную инфекцию ВИЧ и ВПЧ, в сравнении с теми, кто не инфицирован обоими вирусами [27].

В ходе когортного исследования, проведенного J.M. Kriek и соавт., было обнаружено, что у женщин, инфицированных ВИЧ, концентрация IL-6 в организме превышает аналогичный показатель у женщин без ВИЧ-инфекции. В рамках исследования не было найдено статистически значимых изменений уровня IL-6 у женщин, инфицированных как ВИЧ, так и ВПЧ, по сравнению с группой женщин, инфицированных исключительно ВИЧ [32].

В других исследованиях не выявлено существенной разницы в концентрации IL-6 между ВИЧ-инфицированными женщинами с ПВИ или без нее [30, 33].

Воспалительный фактор макрофагов (MIP)

В исследовании, проведенном H. Behbahani и соавт., было установлено, что уровень MIP-1 β в половых путях женщин, инфицированных как ВИЧ, так и ВПЧ, значительно превышает таковой у женщин, зараженных только ВПЧ, а также у представительниц контрольной группы [29].

Другие исследователи не выявили статистически значимых различий [30, 32].

Обсуждение

Многие медиаторы воспаления, такие как цитокины и хемокины, могут активизировать опухолевый рост, воздействуя на раковые клетки непосредственно, стимулируя их пролиферацию и метастазирование, в то время как другие факторы действуют косвенно, создавая благоприятные условия для развития опухоли [34]. Мы проанализировали данные исследований уровня важных представителей Th1 (IFN- γ , TNF) и IL-6) и Th2 цитокинов (IL-10).

IFN- γ является одним из наиболее важных цитокинов для эффективного клеточного иммунного ответа на ПВИ. По данным некоторых исследований снижение уровня IFN- γ в шейке матки при ПВИ в сочетании с ВИЧ

по сравнению с моноинфекцией ВПЧ подтверждает важность IFN- γ в канцерогенезе у ВИЧ-инфицированных женщин. Высокий уровень продукции IFN- γ связывают с эффективной защитой организма от вирусной инфекции, а персистенция ВПЧ и развитие ЦИН могут быть связаны с его снижением [22, 35–37].

TNF- α представляет собой регуляторный белок, который играет важную роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа. TNF- α обладает провоспалительным действием и участвует в адаптивном иммунном ответе. Полиморфные варианты гена TNF- α могут влиять на функцию белка фактора некроза опухоли, что отражается на риске развития рака шейки матки [38]. Снижение количества клеток, экспрессирующих TNF- α , в шейке матки у женщин, инфицированных одновременно ВИЧ и ВПЧ, в сравнении с моноинфекцией ВПЧ позволяет предположить, что ВИЧ-инфекция может модулировать пониженную иммунную реакцию на ВПЧ-инфекцию.

В большинстве исследований было выявлено, что в слизистой оболочке шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ и ВИЧ, преобладает противовоспалительный цитокин IL-10, усиливающий иммуносупрессивную способность CD8 $^{+}$ регуляторных Т-клеток и способствующий хронизации процесса, длительному сохранению вируса, что подтверждает гипотезу о том, что ВИЧ-инфицированные женщины более восприимчивы к неоплазии шейки матки [21, 23, 24, 37].

Н. Li и соавт., изучая ВИЧ-инфицированных с раком шейки матки, обнаружили, что экзосомы, полученные из Т-клеток инфицированных ВИЧ-1, содержат микроРНК miR-155-5p, которая модулирует иммунный ответ,

влияя на секрецию клетками IL-1, IL-6 и IL-8, что также способствует пролиферации, миграции и инвазии клеток рака шейки матки [39]. IL-6 непосредственно активирует белок STAT3, что также может способствовать пролиферации и ингибированию апоптоза злокачественных клеток [40]. В исследованиях выявлено увеличение концентрации IL-6 у ВИЧ-положительных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными, при ПВИ — по сравнению с ее отсутствием, а также при ЦИН — по сравнению с женщинами без цитологических нарушений, что подчеркивает роль данного цитокина в развитии хронического воспаления и канцерогенезе.

Нарушения местного иммунного ответа играют важную роль в развитии ПВИ и цервикальных новообразований. Во время развития рака шейки матки происходят сбои в клеточном иммунном ответе, которые ограничивают распознавание и уничтожение опухолевых клеток.

Заключение

Знания об иммунологических механизмах и их влиянии на инфицирование ВПЧ у женщин, живущих с ВИЧ, могут помочь в понимании естественного течения инфекции, совершенствовании диагностики и разработке эффективных методов профилактики и лечения для предотвращения прогрессирования заболевания. В связи с повышенной опасностью инфицирования ВПЧ и последующего развития цервикальных интраэпитальных нарушений и рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин следует рассмотреть возможность усиления мер по профилактической вакцинации против ВПЧ. ■

Литература/References

1. International Agency for Research on Cancer: Global Cancer Observatory. URL: <https://gco.iarc.fr/en> (accessed: 22.06.2024).
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937
3. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927–935. doi: 10.1002/ijc.25396
4. Kriek JM, Jaumdally SZ, Masson L, Little F, Mbulawa Z, Gumbi PP, et al. Female genital tract inflammation, HIV co-infection and persistent mucosal Human Papillomavirus (HPV) infections. *Virology*. 2016;493:247–254. doi: 10.1016/j.virol.2016.03.022
5. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis*. 2009;199(7):936–944. doi: 10.1086/597309
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1–441.
7. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431–435. doi: 10.1002/path.4424
8. Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013;133(6):1271–1285. doi: 10.1002/ijc.27828
9. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Брюзгин В.В., Козаченко В.П., Никоголян С.О. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология*. 2005;7(3):170–1730. [Kedrova AG, Podistov Yul, Kuznecov VV, Bryuzgin VV, Kozachenko VP, Nikogolyan SO. Rol' protivovirusnoj terapii v kompleksnom lechenii bol'nyh epitelial'nyh displaziyami i preinvazivnym rakom shejki matki. *Gynecology*. 2005;7(3):170–1730. (In Russ.)]
10. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e161–e169. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30459-9
11. Дианова Т.В., Свердлова Е.С. Возможные пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. *Сибирский медицинский журнал*. 2010;6:113–115. [Dianova TV, Sverdlova ES. Possible ways of prevention of cervical cancer in HIV-infected women. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2010;6:113–115. (In Russ.)]
12. Свердлова Е.С., Дианова Т.В. Особенности папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных женщин. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;17(4):9–11. [Sverdlova ES, Dianova TV. Features of papillomavirus infection in HIV-infected women. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012;17(4):9–11. (In Russ.)] doi: 10.17816/EID40631

13. Lekoane KMB., Kuupiel D., Mashamba-Thompson TP, Ginindza TG. The interplay of HIV and human papillomavirus-related cancers in sub-Saharan Africa: Scoping review. *Syst Rev.* 2020;9(1):88. doi: 10.1186/s13643-020-01354-1
14. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, et al. Association of anti-retroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2018;5(1):e45–e58. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30149-2
15. Аутеншлюс А.И., Лыков А.П., Шкунов А.Н., Вараксин Н.А., Пустошилова Н.М., Морозов В.Д., и др. Оценка про- и противовоспалительных факторов иммунитета у женщин с онкологической патологией и дисплазией генитальной сферы. Цитокины и воспаление. 2008;7(2):18–22. [Autenshlius AI, Lykov AP, Shkunov AN, Varaksin NA, Pustoshilova NM, Morozov VD, et al. Evaluation of the inflammatory and antiinflammatory factors of immunity in women with genital cancer and epithelial dysplasia. *Cytokines and Inflammation.* 2008;7(2):18–22. (In Russ.)]
16. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.; 2000. 151 с. [Hmelnickij OK. *Citologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevanij shejki i tela matki.* Saint Petesburg; 2000. 151 p. (In Russ.)]
17. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 32 с. [Prilepskaya VN, Rogovskaya SI, Kondrikov NI, Suhij GT. *Papillomavirusnaya infekciya: diagnostika, lechenie, profilaktika: Posobie dlya vrachej.* Moscow: MEDpress-inform; 2007. 32 p. (In Russ.)]
18. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS.* 2018;32(6):795–808. doi: 10.1097/QAD.0000000000001765
19. Karim S, Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Cervical cancer induction enhancement potential of chlamydia trachomatis: A systematic review. *Curr Microbiol.* 2018;75(12):1667–1674. doi: 10.1007/s00284-018-1439-7
20. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342–350. doi: 10.1038/nrc798
21. Lin W, Niu Z, Zhang H, Kong Y, Wang Z, Yang X, et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(9):3604–3612.
22. Fernandes JV, De Medeiros Fernandes TA, De Azevedo JC, Cobucci RN, DE Carvalho MG, Andrade VS, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncol Lett.* 2015;9(3):1015–1026. doi: 10.3892/ol.2015.2884
23. Olaitan A, Johnson MA, Reid WM, Poulter LW. Changes to the cytokine microenvironment in the genital tract mucosa of HIV+ women. *Clin Exp Immunol.* 1998;112(1):100–104. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00561.x
24. Berti FCB, Pereira APL, Cebinelli GCM, Trugilo KP, Brajão de Oliveira K. The role of interleukin 10 in human papilloma virus infection and progression to cervical carcinoma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;34:1–13. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.002
25. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26(17):2211–2222. doi: 10.1097/QAD.0b013e328358d908
26. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Young M, et al. Functional attributes of mucosal immunity in cervical intraepithelial neoplasia and effects of HIV infection. *Cancer Res.* 2004;64(18):6766–6774. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1091
27. Nicol AF, Fernandes AT, Grinsztejn B, Russomano F, E Silva JR, Tristão A, et al. Distribution of immune cell subsets and cytokine-producing cells in the uterine cervix of human papillomavirus (HPV)-infected women: Influence of HIV-1 coinfection. *Diagn Mol Pathol.* 2005;14(1):39–47. doi: 10.1097/01.pas.0000143309.81183.6c
28. Fernandes AP, Gonçalves MA, Duarte G, Cunha FQ, Simões RT, Donadi EA. HPV16, HPV18, and HIV infection may influence cervical cytokine intralesional levels. *Virology.* 2005;334(2):294–298. doi: 10.1016/j.virol.2005.01.029
29. Behbahani H, Walther-Jallow L, Klareskog E, Baum L, French AL, Patterson BK, et al. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(1):9–19. doi: 10.1097/QAI.0b013e3180415da7
30. Buckley N, Huber A, Lo Y, Castle PE, Kemal K, Burk RD, et al. Association of high-risk human papillomavirus with genital tract mucosal immune factors in HIV-infected women. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(2):146–154. doi: 10.1111/aji.12461
31. Guha D, Chatterjee R. Cytokine levels in HIV infected and uninfected Indian women: Correlation with other STAs. *Exp Mol Pathol.* 2009;86(1):65–68. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.10.001
32. Kriek JM, Jaumdally SZ, Masson L, Little F, Mbulawa Z, Gumbi PP, et al. Female genital tract inflammation, HIV co-infection and persistent mucosal Human Papillomavirus (HPV) infections. *Virology.* 2016;493:247–254. doi: 10.1016/j.virol.2016.03.022
33. Nicol AF, Nuovo GJ, Wang Y, Grinsztejn B, Tristão A, Russomano F, et al. In situ detection of SOCS and cytokine expression in the uterine cervix from HIV/HPV coinfecting women. *Exp Mol Pathol.* 2006;81(1):42–47. doi: 10.1016/j.yexmp.2006.01.002
34. Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(12):895–905. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0209
35. Song SH, Lee JK, Lee NW, Saw HS, Kang JS, Lee KW. Interferon-gamma (IFN-gamma): A possible prognostic marker for clearance of high-risk human papillomavirus (HPV). *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):543–548. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.11.006
36. Peghini BC, Abdalla DR, Barcelos AC, Teodoro Ld, Murta EF, Michelin MA. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia. *Hum Immunol.* 2012;73(9):920–926. doi: 10.1016/j.humimm.2012.06.003
37. Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, Smith-McCune K. Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis. *Mucosal Immunol.* 2008;1(5):412–420. doi: 10.1038/mi.2008.33
38. Wang Y, Yang J, Huang J, Tian Z. Tumor necrosis factor-α polymorphisms and cervical cancer: Evidence from a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;85(2):153–158. doi: 10.1159/000502955
39. Li H, Chi X, Li R, Ouyang J, Chen Y. HIV-1-infected cell-derived exosomes promote the growth and progression of cervical cancer. *Int J Biol Sci.* 2019;15(11):2438–2447. doi: 10.7150/ijbs.38146
40. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(12):773–789. doi: 10.1038/s41577-018-0066-7

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста, редактирование статьи — И.В. Вялых; обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи — В.А. Мищенко. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature review, collection and analysis of literary sources, text writing and editing — Ivan V. Vyalykh; literature review, collection and analysis of literary sources, text editing — Vladimir A. Mishchenko. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Вялых Иван Владимирович** — к.ветеринар.н.; адрес: 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8359>; eLibrary SPIN: 9107-4118; e-mail: vyalykh_iv@niivirom.ru

Мищенко Владимир Алексеевич — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4280-283X>; eLibrary SPIN: 7758-6050; e-mail: mischenko_va@niivirom.ru

Information about the authors

***Ivan V. Vyalykh** — Cand. Sci. (Veterinary); address: 23 Letnaya street, 620030 Yekaterinburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8359>; eLibrary SPIN: 9107-4118; e-mail: vyalykh_iv@niivirom.ru

Vladimir A. Mishchenko — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4280-283X>; eLibrary SPIN: 7758-6050; e-mail: mischenko_va@niivirom.ru

Статья поступила в редакцию: XX.XX.2025

Принята к публикации: XX.XX.2025

Опубликована онлайн: XX.XX.2025

Submitted: XX.XX.2025

Accepted: XX.XX.2025

Published online: XX.XX.2025