

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1627071>

Влияние пептида L2 вируса папилломы человека 16-го типа на цитокиновый профиль дендритных клеток *in vitro*

К.Э. Боева, Г.В. Малышкина, И.В. Вялых

Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Вирус папилломы человека является этиологическим фактором и биологическим канцерогеном при опухолевых поражениях и раке. В настоящее время известно множество возможных механизмов иммунной эвазии вирусов. По-прежнему существует необходимость в расширении ранних методов диагностики инфицирования вирусом папилломы человека и поиска эффективных методов лечения.

Цель исследования — изучение цитокинового профиля дендритных клеток в ответ на стимуляцию пептидом L2 вируса папилломы человека 16-го типа *in vitro*.

Методы. Культуры дендритных клеток получали из образцов крови доноров, не имеющих в анамнезе признаков инфицирования вирусом папилломы человека. В качестве контроля использовали культуру без стимуляции пептидом. В качестве экспериментальных групп — культуры, в которые вносили синтезированный свободный пептид L2 вируса папилломы человека 16-го типа. Количество про- и противовоспалительных цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. После внесения пептида L2 вируса папилломы человека 16-го типа в сравнении со спонтанным ответом в контрольной группе регистрировали увеличение концентрации IL-10, MCP-1, VEGF, IL-6, IFN- γ , достоверно значимого изменения концентрации IL-1 β , IL-4 и IL-8, IFN- α , TNF- α не происходило.

Заключение. Полученные результаты подтверждают способность вируса папилломы человека к уклонению от противовирусного иммунного ответа организма путём воздействия на синтез ряда цитокинов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; цитокины; хемокины; иммунная эвазия; фактор роста эндотелия сосудов.

Как цитировать:

Боева К.Э., Малышкина Г.В., Вялых И.В. Влияние пептида L2 вируса папилломы человека 16-го типа на цитокиновый профиль дендритных клеток *in vitro* // Цитокины и воспаление. 2023. Т. 20, № 2. С. 24–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/C1627071>

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci627071>

Effects of peptide L2 of human papillomavirus type 16 on the cytokine profile of dendritic cells *in vitro*

Ksenia A. Boeva, Galina V. Malyshkina, Ivan V. Vyalykh

Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The human papillomavirus is an etiological factor and a biological carcinogen in tumor lesions and cancer. Currently, there are several known possible mechanisms of immune evasion of human papillomavirus. Therefore, early methods for diagnosing papillomavirus infection and effective treatments.

AIM: To analyze the cytokine profile should be established of dendritic cells in response should be determined to stimulation by peptide L2 of human papillomavirus type 16 *in vitro*.

METHODS: Dendritic cell cultures were obtained from the blood of donors without signs of the human papillomavirus infection in history. A culture without stimulation was used as a control. As experimental groups, cultures synthesized peptide with L2 of the human papillomavirus type 16 were used. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines.

RESULTS: In comparison with spontaneous response in the control group after inoculation with peptide L2 of human papillomavirus type 16, increased IL-10, MCP-1, VEGF, IL-6, and IFN- γ concentrations and significant changes in IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN- α , and TNF- α concentrations were not detected.

CONCLUSIONS: The results confirm the ability of the human papillomavirus to evade the antiviral immune response by affecting the synthesis of several cytokines.

Keywords: human papillomavirus; cytokines; chemokines; immune evasion; vascular endothelial growth factor.

To cite this article:

Boeva KA, Malyshkina GV, Vyalykh IV. Effects of peptide L2 of human papillomavirus type 16 on the cytokine profile of dendritic cells *in vitro*. *Cytokines and Inflammation*. 2023;20(2):24–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci627071>

ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) является одним из факторов канцерогенеза. У большинства людей при заражении ВПЧ защитные противовирусные механизмы оказываются эффективными и происходит элиминация возбудителя из организма, только часть инфицированных приобретает хроническую форму папилломавирусной инфекции, у некоторых развиваются онкологические заболевания. Первыми ВПЧ поражает клетки кожи и слизистых оболочек, при проникновении вируса происходит запуск воспалительных иммунных реакций, в которых принимают участие интерлейкины, хемокины, факторы роста, интерфероны, а также продуцирующие их клетки (кератиноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фибробласты, эндотелиоциты, лимфоциты) при участии рецепторного аппарата [1]. От состояния иммунной системы индивидуума зависит как инфицирование ВПЧ, так и развитие определённой клинической формы инфекции [2].

Папилломавирусы (ПВ) в процессе своей эволюции приобрели различные биологические особенности, которые необходимы для их облигатной эпителиотропности. Представители данной группы патогенов являются онкогенными безоболочечными вирусами с двухцепочечной ДНК. При их репликации происходит синтез ранних (Е) и поздних (L) белков. При микротравмах осуществляется первичное инфицирование базальных эпителиальных клеток, в которых вирус сохраняется в низких титрах, при этом репликация вируса связана с дифференцировкой многослойного эпителия. Синтез белков капсида L1 и L2, а также инкапсуляция генома вируса происходит исключительно в верхних слоях эпителия, затем вирионы отделяются вместе с отслоившимися эпителиальными клетками. ВПЧ локально персистируют в очаге инфекции при отсутствии системной виремии, что препятствует доступу антигенпрезентирующих клеток и обеспечивает нелимитированный цикл репликации вируса [3].

ВПЧ при проникновении в организм активирует защитные функции врождённого иммунитета. С помощью толл-подобных рецепторов (TLR4, TLR7, TLR8, TLR9), расположенных на клетках Лангерганса, макрофагах и других иммунных клетках, происходит распознавание чужеродных нуклеиновых кислот. Как только инфекция ВПЧ выходит из-под контроля врождённого иммунитета, адаптивный иммунитет становится ведущим при уничтожении инфицированных ВПЧ эпителиальных клеток шейки матки посредством системного иммунного ответа, осуществляемого с участием дендритных клеток (ДК) в регионарных лимфоидных органах, или посредством местного иммунного ответа. Обход ВПЧ иммунной системы обусловлен локальной иммуносупрессией, а также отсутствием цитолиза и виремии, помимо этого ВПЧ способен тормозить активацию и миграцию клеток Лангерганса [4].

Цитокины выполняют важные физиологические функции, в том числе участвуют в ответе на воздействие патогена, относятся к классу полипептидных медиаторов клеток иммунной системы, посредством которых происходят межклеточные взаимодействия [5]. В связи с этим уделяется большое внимание изучению роли цитокинов в реализации регуляторных иммунных процессов.

Интерлейкины участвуют во всех этапах системного и локального иммунного ответа: при распознавании антигенов; активации антигенпрезентирующих клеток; миграции иммунокомпетентных клеток к месту воспаления; выработке различных клонов цитотоксических клеток [6].

Показано увеличение провоспалительных цитокинов IL-8, снижение противовоспалительного IL-10 при исследовании локального иммунного ответа на инфицирование ВПЧ высокого канцерогенного риска в цервикальной слизи у женщин и эякуляте у мужчин. В работах отмечалась низкая концентрация антиапоптотического IL-1 β и TNF- α , значение IFN- γ у инфицированных ВПЧ пациентов превышало нормальный уровень, а содержание IFN- α практически не отличалось от контрольной группы. Таким образом, разнонаправленные изменения концентрации цитокинов и интерферонов способствуют длительной персистенции ВПЧ, снижая возможность элиминации вируса, замедляя процесс апоптоза, что приводит к развитию интраэпителиальных поражений [7].

Наличие гибких свойств ДК и прямое участие в регуляции воспаления характеризуют их как экспрессивные регуляторы эффективности клеточного иммунитета. ДК являются источниками цитокинов, выступающих важными стимуляторами первичного иммунного ответа [8], и ключевым звеном в иммунном ответе на патоген, участвуя в презентации антигенов Т-клеткам [9, 10].

Таким образом, взаимосвязь между характером инфекционного процесса, состоянием врождённого и приобретённого иммунитета и уровнем экспрессии цитокинов вызывает большой интерес. При этом в качестве экспериментальной модели для оценки выработки медиаторов воспалительного процесса в ответ на внедрение ВПЧ в организм наиболее актуальным представляется использование ДК.

Цель исследования — изучение цитокинового профиля ДК в ответ на стимуляцию пептидом L2 ВПЧ 16-го типа *in vitro*. В качестве модельного пептида для стимуляции ДК нами был выбран консервативный участок минорного капсидного белка L2 ВПЧ 16-го типа, содержащий с 17-го по 36-й аминокислотные остатки. Данный пептид, согласно данным других исследователей, индуцирует выработку антител с широкой перекрёстной нейтрализацией гетерологичных типов ВПЧ и обеспечивает перекрёстную защиту [11, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы крови для получения ДК получали от доноров крови в возрасте 22 \pm 5 лет, не имеющих в анамнезе

признаков инфицирования ВПЧ. Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли по методу А. Воут [13]. Кровь наслаивали на фиколл-урографин, центрифугировали в течение 40 мин при скорости 1500 об/мин. Полученную взвесь мононуклеарных клеток крови отмывали двукратно фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ), ресуспендировали DMEM, переносили в культуральные флаконы, инкубировали при 37 °C в течение 2 ч в CO₂-инкубаторе, затем отмывали ФСБ неприкрепившиеся клетки, слой моноцитов отделяли с использованием раствора трипсина-версена, отмывали ФСБ, доводили до концентрации 5×10⁶ кл/мл путём разведения в полной среде DMEM с L-глутамином и гентамицином (40 мкг/мл). Для трансформации моноцитов в ДК вносили стимуляторы роста IL-4 в концентрации 50 нг/мл и GM-CSF в концентрации 72 нг/мл трёхкратно на 1, 3 и 7-е сут культивирования. Фенотипирование ДК проводили по наличию CD80, CD86, HLA-DR с использованием проточного цитометра FACS Canto II (Becton Dickinson and Company, США).

В качестве контрольной группы использовали культуру ДК без стимуляции пептидом (группа 1). В качестве экспериментальных групп — культуры ДК, в которые вносили синтезированный свободный пептид L2 ВПЧ 16-го типа в концентрации 50 нг/мл (группа 2) и 250 нг/мл (группа 3). Исследуемые группы культур ДК оставляли для экспозиции от 1 до 3 сут.

Количество про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в контрольных и экспериментальных группах культур ДК определяли методом иммуноферментного анализа с применением коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Статистический анализ

Описательную статистику для непрерывных переменных, при условии соответствия нормальному распределению, представляли в виде среднего арифметического с указанием 95% доверительного интервала (95% confidence interval) — 95% ДИ (CI) (M [нижняя граница — верхняя граница 95% ДИ]); для показателей (выборок), распределение которых не соответствует нормальному, центральные тенденции и меры разброса выражали в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q₁–Q₃]).

Для проверки условия соответствия выборок нормальному распределению применяли критерий согласия Шапиро–Уилка.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы StatTech, v. 3.0.6 (ООО «Статтех», Россия).

Все аспекты работы заслушаны и одобрены на заседании локального этического комитета ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (протокол ЛЭК № 3 от 24.06.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения уровня продукции цитокинов, спонтанного и индуцированного синтезированным пептидом белка L2 ВПЧ 16-го типа в культуре ДК *in vitro*, представлены в табл. 1.

После внесения пептида L2 ВПЧ 16-го типа в сравнении со спонтанным ответом в контрольной группе регистрировали два варианта цитокинового ответа ДК: 1) с увеличением концентрации цитокина (1-й вариант); 2) без достоверно значимого изменения концентрации

Таблица 1. Продукция цитокинов в культуре дендритных клеток *in vitro*

Table 1. Cytokine production in dendritic cell culture *in vitro*

Цитокины, нг/мл Cytokines (ng/ml)	Спонтанный ответ (группа 1, n=46) Spontaneous response (group 1, n=46)		Ответ, стимулированный пептидом L2 вируса папилломы человека 16-го типа Response stimulated by peptide L2 of the human papillomavirus type 16			
	M/Me	95% ДИ (CI) / Q ₁ –Q ₃	50 нг/мл (группа 2, n=46) 50 ng/ml (group 2, n=46)		250 нг/мл (группа 3, n=46) 250 ng/ml (group 3, n=46)	
			M/Me	95% ДИ (CI) / Q ₁ –Q ₃	M/Me	95% ДИ (CI) / Q ₁ –Q ₃
IL-1β	10	[6–13]	10	[7–13]	10	[9–17]
IL-4	162	[155–169]	164	[163–165]	164	[162–166]
IL-6	5	[4–16]	11	[7–15]	16	[6–25]
IL-8	255	[249–261]	257	[253–261]	258	[253–264]
IL-10	8	[4–11]	27	[22–33]	13	[11–16]
MCP-1	1245	[1062–1428]	2211	[1987–3088]	2263	[1690–2836]
IFN-α	5	[0–15]	5	[0–15]	6	[0–17]
IFN-γ	9	[8–10]	12	[10–14]	13	[12–14]
TNF-α	1	[1–2]	1	[1–2]	2	[1–4]
VEGF	4	[3–7]	24	[11–203]	18	[5–153]

цитокина (2-й вариант). В 1-й вариант реагирования вошли IL-10, MCP-1, VEGF, IL-6, IFN- γ , во 2-й вариант — IL-1 β , IL-4 и IL-8, IFN- α , TNF- α .

Наибольшую реактивность на воздействие пептида L2 ВПЧ 16-го типа показали MCP-1 и VEGF, в 100% проб произошёл рост концентрации хемотаксанта, при этом уровень реагирования MCP-1 и VEGF при меньшей концентрации пептида (50 нг/мл) был выше, чем при его большей концентрации (250 нг/мл).

Повышения концентрации цитокина IL-1 β в ответ на внесение пептида вне зависимости от дозы не выявлено. В ответ на стимуляцию вирусным пептидом L2 ВПЧ 16-го типа ДК увеличился синтез IL-10: при этом при более низкой концентрации пептида (50 нг/мл) произошёл рост в 3 раза, а при более высокой концентрации (250 нг/мл) — только в 1,5 раза в сравнении со спонтанным ответом.

В вариант без достоверно значимого изменения концентрации цитокинов вошли IL-4, IL-8, IFN- α и TNF- α , стимуляции их синтеза при воздействии пептида L2 ВПЧ 16-го типа не происходило вне зависимости от его концентрации.

В ответ на действие пептида минорного капсидного протеина L2 ВПЧ 16-го типа выявлено увеличение продукции ДК IL-6, IFN- γ .

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку цитокины координируют работу иммунных клеток при активации иммунного ответа, определение концентрации цитокинов, вырабатываемых ДК, позволяет оценить их функциональную активность. Пониженный синтез цитокинов в ответ на стимуляцию антигенами может являться одним из признаков развития иммунодефицитного состояния.

Подтверждённая в опыте стимуляция продукции IL-6 (провоспалительный цитокин, медиатор межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов) и IL-10 (противовоспалительный цитокин) в ответ на воздействие на ДК пептида L2 ВПЧ 16-го типа *in vitro*, вероятно, способствует поляризации иммунного ответа организма, приводит к низкой степени активности очага воспаления и длительной персистенции вируса [14].

MCP-1 (моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор) в большом количестве синтезируется макрофагами, являясь наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов, Т-клеток памяти (CD4+, CD8+), базофилов и ДК к фокусам воспаления в организме, в связи с чем играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, сопровождающихся мононуклеарной инфильтрацией тканей [15]. В нашем эксперименте выявлено активное реагирование ДК на пептид вируса с активацией синтеза MCP-1, что создает предпосылки для активизации миграции клеток в очаг поражения.

В проведённом нами исследовании цитокины IFN- α и TNF- α , способствующие пролиферации поражённых клеток цервикса, не показали достоверно значимого

увеличения концентраций в ответ на стимуляцию пептидом L2 ВПЧ 16-го типа [16]. При этом получили увеличение продукции IFN- γ , который обуславливает активирующее действие на клетки иммунной системы [17]. Данные изменения в интерфероновом звене воздействуют на качество противовирусного иммунного ответа. Модифицированный интерфероновый ответ на ВПЧ также может способствовать длительной персистенции вируса в организме хозяина с последующей онкогенной трансформацией.

Выявленный реактивный ответ VEGF привлекает особое внимание в качестве регулятора роста опухолей и формирования метастазов, являясь наиболее важным индуктором ангиогенеза, ассоциированного с дисплазией шейки матки высокой степени канцерогенеза и с инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки [18].

Установленный дисбаланс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ответ на внесение пептида L2 ВПЧ 16-го типа в культуру ДК способствует депрессии воспалительного ответа, формированию иммунодефицитного состояния организма и длительной персистенции вируса в нём.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают способность ВПЧ к уклонению от противовирусного иммунного ответа организма путём воздействия на синтез ряда цитокинов. Необходимо проводить дальнейшие исследования для сравнительного изучения воздействия пептидов ВПЧ на цитокиновый профиль у здоровых и инфицированных ВПЧ лиц на разных стадиях инфекционного процесса, что может быть использовано в дальнейшем для разработки методов ранней диагностики, а также при проведении иммунокорректирующей терапии у пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: К.Э. Боева — проведение исследований, сбор данных, написание черновика рукописи; Г.В. Малышкина — проведение исследований; И.В. Вялых — разработка концепции работы, написание и редактирование текста рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was performed within the research project "Study of the effectiveness of cellular immune response in HIV-positive individuals infected with human papillomavirus" (registration in Unified State Information System for Accounting of Scientific Research, Experimental and Technological Studies No. 122040600157-0) of the sectoral research program of Rospotrebnadzor (Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ntanasis-Stathopoulos I., Kyriazoglou A., Lontos M., Dimopoulos M.A., Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection // *J BUON*. 2020. Vol. 25, N 3. P. 1281–1285.
2. Hong S., Laimins L.A. Manipulation of the innate immune response by human papillomaviruses // *Virus Research*. 2017. Vol. 231. P. 34–40. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.004
3. 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. D708–D717. doi: 10.1093/nar/gkx932
4. Brockmann L., Soukou S., Steglich B., Czarnewski P. Molecular and functional heterogeneity of IL-10-producing CD4+ T cells // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9, N 1. P. 5457. doi: 10.1038/s41467-018-07581-4
5. Rojas-Sepúlveda D.A., Gleisner A., Pereda C., López M., Onfray F.S. Tumor lysate loaded dendritic cells induce a T cell specific antitumor response against gallbladder cancer // *Journal of Immunology*. 2017. Vol. 198, Suppl. 1, N 79. P. 18–79. doi: 10.4049/jimmunol.198.Supp.79.18
6. Skelin J., Sabol I., Tomaić V. Do or Die: HPV E5, E6 and E7 in Cell Death Evasion // *Pathogens*. 2022. Vol. 11, N 9. P. 1027. doi: 10.3390/pathogens11091027
7. Garg A.D., Vara Perez M., Schaaf M., et al. Trial watch: Dendritic cell-based anticancer immunotherapy // *Europe PMC*. 2017. Vol. 6, N 7. P. e1328341. doi: 10.1080/2162402X.2017.1328341
8. Gutiérrez-Hoya A., Soto-Cruz I. NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy // *Cells*. 2021. Vol. 10, N 11. P. 3104. doi: 10.3390/cells10113104
9. Nakayama T., Kashiwagi Y., Kawashima H. Long-term regulation of local cytokine production following immunization in mice // *Medical Microbiology and Immunology*. 2018. Vol. 62, N 2. P. 124–131. doi: 10.1111/1348-0421.12566
10. Zhou B., Lawrence T., Liang Y. The Role of Plasmacytoid Dendritic Cells in Cancers // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 749190. doi: 10.3389/fimmu.2021.749190

REFERENCES

1. Ntanasis-Stathopoulos I., Kyriazoglou A., Lontos M., Dimopoulos M.A., Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J BUON*. 2020;25(3):1281–1285.
2. Hong S, Laimins LA. Manipulation of the innate immune response by human papillomaviruses. *Virus Research*. 2017;231:34–40. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.004

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work). K.A. Boeva — laboratory research, data collection, writing the draft manuscript; G.V. Malyskhina — laboratory research; I.V. Vyalykh — development of the concept of the work, writing and editing the text of the manuscript.

11. Bryant C., Fromm P.D., Kupresanin F., et al. A CD2 high-expressing stress-resistant human plasmacytoid dendritic-cell subset // *Immunology and Cell Biology*. 2016. Vol. 94, N 5. P. 447–457. doi: 10.1038/icb.2015.116
12. Mahendra I.N.B., Prayudi P.K.A., Putra Dwija I.B.N., Suwiyoga K. HPV16-E6/E7 Oncogene Mutation and p53 Expression among Indonesian women with cervical Cancer // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2022. Vol. 23, N 8. P. 2705–2711. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.8.2705
13. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1968. Vol. 21, Suppl. 97. P. 77–89.
14. Sadri Nahand J., Moghoofei M., Salmaninejad A., et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review // *International Journal of Cancer*. 2020. Vol. 146, N 2. P. 305–320. doi: 10.1002/ijc.32688
15. Kleine-Lowinski K., Rheinwald J.G., Fichorova R.N., et al. Selective suppression of monocyte chemoattractant protein-1 expression by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in human cervical epithelial and epidermal cells // *International Journal of Cancer*. 2003. Vol. 107, N 3. P. 407–415. doi: 10.1002/ijc.11411
16. Yang X., Cheng Y., Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2017. Vol. 2. P. 17055. doi: 10.1038/sigtrans.2017.55
17. Song S.-H., Lee J.K., Seok O.-S., Saw H.-S. The relationship between cytokines and HPV-16, HPV-16 E6, E7, and high-risk HPV viral load in the uterine cervix // *Gynecologic Oncology*. 2007. Vol. 104, N 3. P. 732–738. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.054
18. Yuan Y., Min S.-J., Xu D.-Q., et al. Expressions of VEGF and miR-21 in tumor tissues of cervical cancer patients with HPV infection and their relationships with prognosis // *European Review for Medical and Pharmacological Science*. 2018. Vol. 22, N 19. P. 6274–6279. doi: 10.26355/eurrev_201810_16035

3. 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):D708–D717. doi: 10.1093/nar/gkx932
4. Brockmann L, Soukou S, Steglich B, Czarnewski P. Molecular and functional heterogeneity of IL-10-producing CD4+ T cells. *Nature Communications*. 2018;9(1):5457. doi: 10.1038/s41467-018-07581-4

5. Rojas-Sepúlveda DA, Gleisner A, Pereda C, López M, Onfray FS. Tumor lysate loaded dendritic cells induce a Tcell specific antitumor response against gallbladder cancer. *Journal of Immunology*. 2017;198 Suppl. 1(79):18–79. doi: 10.4049/jimmunol.198.Supp.79.18
6. Skelin J, Sabol I, Tomaić V. Do or Die: HPV E5, E6 and E7 in Cell Death Evasion. *Pathogens*. 2022;11(9):1027. doi: 10.3390/pathogens11091027
7. Garg AD, Vara Perez M, Schaaf M, et al. Trial watch: Dendritic cell-based anticancer immunotherapy. *Europe PMC*. 2017;6(7): e1328341. doi: 10.1080/2162402X.2017.1328341
8. Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy. *Cells*. 2021;10(11):3104. doi: 10.3390/cells10113104
9. Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H. Long-term regulation of local cytokine production following immunization in mice. *Medical Microbiology and Immunology*. 2018;62(2):124–131. doi: 10.1111/1348-0421.12566
10. Zhou B, Lawrence T, Liang Y. The Role of Plasmacytoid Dendritic Cells in Cancers. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:749190. doi: 10.3389/fimmu.2021.749190
11. Bryant C, Fromm PD, Kupresanin F, et al. A CD2 high-expressing stress-resistant human plasmacytoid dendritic-cell subset. *Immunology and Cell Biology*. 2016;94(5):447–457. doi: 10.1038/icb.2015.116
12. Mahendra INB, Prayudi PKA., Putra Dwija IBN, Suwiyoga K. HPV16-E6/E7 Oncogene Mutation and p53 Expression among Indonesian women with cervical Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2022;23(8):2705–2711. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.8.2705
13. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1968;21 Suppl. 97:77–89.
14. Sadri Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *International Journal of Cancer*. 2020;146(2):305–320. doi: 10.1002/ijc.32688
15. Kleine-Lowinski K, Rheinwald JG, Fichorova RN, et al. Selective suppression of monocyte chemoattractant protein-1 expression by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in human cervical epithelial and epidermal cells. *International Journal of Cancer*. 2003;107(3):407–415. doi: 10.1002/ijc.11411
16. Yang X, Cheng Y, Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2017;2:17055. doi: 10.1038/sigtrans.2017.55
17. Song SH, Lee JK, Seok OS, Saw HS. The relationship between cytokines and HPV-16, HPV-16 E6, E7, and high-risk HPV viral load in the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*. 2007;104(3):732–738. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.054
18. Yuan Y, Min SJ, Xu DQ, et al. Expressions of VEGF and miR-21 in tumor tissues of cervical cancer patients with HPV infection and their relationships with prognosis. *European Review for Medical and Pharmacological Science*. 2018;22(19):6274–6279. doi: 10.26355/eurrev_201810_16035

ОБ АВТОРАХ

* **Вялых Иван Владимирович**, канд. ветеринар. наук, ведущий научный сотрудник;
адрес: Россия, 620030, Екатеринбург, улица Летняя, д. 23;
ORCID: 0000-0002-3123-8359;
eLibrary SPIN: 9107-4118;
e-mail: vyalykh_iv@niivirom.ru

Боева Ксения Эльбертовна, младший научный сотрудник;
ORCID: 0000-0001-5467-0702;
eLibrary SPIN: 9153-5103;
e-mail: boeva_ke@niivirom.ru

Малышкина Галина Владимировна, младший научный сотрудник;
ORCID: 0000-0002-1259-8850;
eLibrary SPIN: 4161-0999;
e-mail: malyshkina_gv@niivirom.ru

AUTHORS' INFO

* **Ivan V. Vyalykh**, Cand. Sci. (Veterinary),
Leading Researcher;
address: 23 Letnyaya street, 620030 Yekaterinburg, Russia;
ORCID: 0000-0002-3123-8359;
eLibrary SPIN: 9107-4118;
e-mail: vyalykh_iv@niivirom.ru

Ksenia A. Boeva, Junior Researcher;
ORCID: 0000-0001-5467-0702;
eLibrary SPIN: 9153-5103;
e-mail: boeva_ke@niivirom.ru

Galina V. Malyshkina,
Junior Researcher;
ORCID: 0000-0002-1259-8850;
eLibrary SPIN: 4161-0999;
e-mail: malyshkina_gv@niivirom.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author