

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кравцова Е.А.^{1,2},
Цыганов М.М.^{1,3},
Литвяков Н.В.^{1,3},
Ибрагимов М.К.^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, Россия)

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (634050, г. Томск, ул. Ленина, 36, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ибрагимов Марина Константиновна,
e-mail: imk1805@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Ежегодно в мире диагностируется 570 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ), и 311 000 человек погибают от этого заболевания. РШМ – четвёртый по распространённости вид рака и, соответственно, четвёртая по распространённости причина смерти от рака у женщин во всём мире. Многочисленные данные о возникновении и развитии РШМ свидетельствуют об ассоциации в большинстве случаев (до 90 %) с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР).

В свою очередь стратегии профилактики РШМ основаны на скрининге, а смертельные исходы от данной онкопатологии представляется возможным предотвратить путём проведения вакцинопрофилактики и лечения при раннем обнаружении заболевания.

В представленном обзоре большое внимание уделяется актуальным в настоящее время вопросам выявления и профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий, в частности рака шейки матки, с целью обобщения и анализа последних международных литературных данных по данной проблематике. В результате проведения настоящего исследования показано, что для стран, реализующих Национальную программу вакцинации против ВПЧ ВКР, зарегистрировано снижение заболеваемости как патологиями шейки матки различной степени тяжести, так и другими онкозаболеваниями, ассоциированными с носительством данного вируса.

Несмотря на то, что эффективное использование накопленного на сегодняшний день опыта и будущих достижений вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции может позволить всем странам перейти к высокому уровню охвата, который необходим для окончательной ликвидации ВПЧ-ассоциированной патологии, полученные результаты также свидетельствуют о том, что путь к полной ликвидации рака шейки матки как глобальной проблемы общественного здравоохранения может оказаться чрезвычайно трудным в силу ряда существующих ограничений.

Ключевые слова: патология шейки матки, рак шейки матки, ВПЧ, скрининг, профилактика, вакцинация

Статья поступила: 18.11.2022

Статья принята: 26.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Ибрагимов М.К. ВПЧ-ассоциированный рак шейки матки: современное состояние и перспективы. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 42-54. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.4

HPV-ASSOCIATED CERVICAL CANCER: CURRENT STATUS AND PROSPECTS

Kravtsova E.A.^{1,2},
Tsyganov M.M.^{1,3},
Litviakov N.V.^{1,3},
Ibragimova M.K.^{1,2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Kooperativniy lane 5, Tomsk 634009, Russian Federation)

² National Research Tomsk State University (Lenina ave. 36, Tomsk 634050, Russian Federation)

³ Siberian State Medical University (Moskovsky trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina K. Ibragimova,
e-mail: imk1805@yandex.ru

ABSTRACT

Every year, 570,000 new cases of cervical cancer (CC) are diagnosed in the world, and 311,000 people die from this disease. CC is the fourth most common type of cancer and therefore the fourth leading cause of cancer death in women worldwide. Numerous data on the occurrence and development of cervical cancer indicate an association in most cases (up to 90%) with human papillomaviruses (HPV) of high carcinogenic risk (HCR).

CC prevention strategies are based on screening, and deaths from this oncopathology can be prevented through vaccination and treatment with early detection of the disease.

In this review, much attention is paid to current issues of detection and prevention of HPV-associated pathologies, and cervical cancer in particular, aiming to summarize and analyze the latest international literature data on this issue.

As a result of this study, it was shown that for countries implementing the National program of vaccination against HPV of high carcinogenic risk, a decrease in the incidence of both cervical pathologies of varying severity and other cancers associated with the HPV carriage was registered.

While effective implementation of actual experience and future advances in human papillomavirus vaccine prophylaxis may make it possible for all countries to move to the high levels of vaccination coverage required to eliminate HPV-associated pathologies, the results also suggest that the path to complete cervical cancer elimination as a global public health problem can be extremely difficult due to a number of existing limitations.

Key words: cervical pathology, cervical cancer, HPV, screening, prevention, vaccination

Received: 18.11.2022
Accepted: 26.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V., Ibragimova M.K. HPV-associated cervical cancer: Current status and prospects. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 42-54. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.4

1. ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), злокачественные новообразования являются одной из самых распространённых причин смертности во всём мире [1].

Согласно данным GLOBOCAN, в 2020 г. было зарегистрировано 604 127 новых случаев заболевания и 341 831 смерть от рака шейки матки [2].

Высокий уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) на сегодняшний день не даёт повода ослабить внимание к данной проблеме как социально значимой и имеющей огромное значение в улучшении демографической ситуации как в Российской Федерации, так и во всём мире. При оценке заболеваемости РШМ в данном литературном обзоре мы воспользовались совместным проектом ВОЗ и IARC-GLOBOCAN, который ежегодно предоставляет данные по онкологической заболеваемости во всём мире (рис. 1).



РИС. 1.

Динамика стандартизированных показателей заболеваемости РШМ во всём мире с 2010 по 2020 г.

FIG. 1.

Dynamics of standardized worldwide incidence rates of cervical cancer through 2010 to 2020

За последние два десятилетия стало очевидно, что вирусы играют важную роль в развитии злокачественных новообразований (ЗНО) человека [3]. Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) считается основной причиной возникновения РШМ [4]. Предшественниками РШМ являются предопухольные заболевания (диспластические изменения шейки матки различной степени тяжести), а также различные воспалительные состояния и повреждения плоского эпителия слизистого слоя шейки матки – цервицит и эрозия шейки матки соответственно. При этом инфицирование вирусом папилломы человека способствует ускорению злокачественной трансформации повреждённого эпителия до злокачественной патологии. Именно поэтому при прове-

дении вторичной профилактики важно выполнять тестирование на инфекцию, вызванную ВПЧ.

В результате своевременного выявления и лечения патологии шейки матки с момента инициации ВПЧ возможно предотвратить возникновение как предопухольного процесса, так и дальнейшее прогрессирование до развития злокачественного новообразования.

Целью данного обзора является рассмотрение процесса течения ВПЧ-инфекции от инфицирования пациенток без морфологических изменений эпителия шейки матки до прогрессирования в злокачественное новообразование и обсуждение подходов к эпидемиологическому надзору для мониторинга и реализации программ общественного здравоохранения, в частности вакцинации от ВПЧ высокого канцерогенного риска и программ профилактики РШМ, направленных на достижение контроля над данной онкопатологией и в конечном итоге на её ликвидацию.

Методы исследования. Был проведён поиск литературы в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием таких ключевых слов, как «патология шейки матки», «рак шейки матки», «вирус папилломы человека», «ВПЧ», «профилактика», «вакцинация», «скрининг» в разных вариациях. В исследование были включены полнотекстовые статьи с 2014 по 2022 г. Язык исследований не являлся преградой для включения в данный литературный обзор. Всего в обзор включён 81 источник.

2. ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ВПЧ

В мировой литературе большой пласт исследований посвящён влиянию ВПЧ-инфекции на возникновение и развитие предопухольных и опухолевых процессов при различных морфологических изменениях эпителия шейки матки. В данном разделе собраны литературные данные по инфицированности ВПЧ в группах пациенток от здоровых женщин до больных РШМ.

К группе здоровых относят пациенток без морфологических изменений эпителия шейки матки. Во всём мире 10,4 % женщин с нормальными цитологическими данными шейки матки являются носителями ВПЧ-инфекции [4]. Более высокая распространённость была обнаружена в менее развитых регионах (22,1 % – в Африке, 20,4 % – в Центральной Америке и Мексике) по сравнению с Северной Америкой (11,3 %), Европой (8,1 %), Азией (8,0 %) [4]. Опубликовано в 2010 г. исследование женщин с нормальной цитологией показало самую высокую распространённость ВПЧ (23,2 %) у женщин моложе 25 лет [4]. При этом наиболее распространённым типом являлся ВПЧ 16 [5]. Например, при исследовании ВПЧ-инфекции высокого риска среди здоровых женщин в Тегеране и Иране распространённость данного вируса составила 5,1 %, а ВПЧ 16 также являлся наиболее часто обнаруживаемым генотипом. Однако стоит отметить, что в последние годы ВПЧ 31, 33, 45 и 58 чаще всего наблюдались во многих странах Восточной Азии в когорте здоровых женщин [6].

К **фоновым патологиям шейки матки** относят такие заболевания, как цервицит, эрозия шейки матки и эндоцервикальные полипы.

Цервицит – чрезвычайно распространённое гинекологическое заболевание у женщин (30–40 % случаев) в возрасте 20–40 лет, характеризующееся наличием воспалительного процесса в шейке матки, которое повышает риск развития инфекций, передаваемых половым путём [7]. Данное фоновое заболевание шейки матки может вызывать ряд нарушений репродуктивной системы, таких как эндометрит, сальпингит, воспалительные заболевания органов малого таза, хориоамнионит и другие осложнения. Сообщалось, что хронический цервицит связан с различными этапами прогрессирования рака шейки матки, включая клеточную трансформацию и стимуляцию пролиферации, инвазии, ангиогенеза, а также метастазирования [7].

В зависимости от характера протекания воспаления выделяют вирусный цервицит, вызываемый вирусом папилломы человека. Согласно полученным данным, в Пекине (Китай) распространённость инфекции ВПЧ среди пациентов с цервицитом составляла 75,8 %, среди которых отмечали три наиболее распространённых типа ВПЧ – 16, 18 и 52 – с частотой встречаемости 19 %, 11,6 % и 15,2 % соответственно [8].

Согласно эпидемиологическим данным, у 5–15 % пациенток с ВПЧ диагностируется хронический ВПЧ-ассоциированный цервицит. Наиболее часто неблагоприятное течение и исход заболевания отмечаются среди женщин с вирусно-бактериальным или вирусно-грибковым инфицированием нижнего отдела генитального тракта. Кроме того, данные ассоциации приводят к тяжёлому течению заболевания с многочисленными рецидивами. Таким образом, хронические экзо- и эндоцервициты, высокая распространённость ВПЧ создают предпосылки для формирования предопухолевых заболеваний шейки матки [9]. Международное общество по папилломавирусной инфекции (IPVS, International Papillomavirus Society; <http://ipvsoc.org/>) рассматривает ВПЧ-ассоциированный цервицит как первичный маркер предопухолевого состояния шейки матки.

Эрозия шейки матки представляет собой хроническое воспаление с самой высокой частотой поражений шейки матки за последние годы [10] и является одной из частых гинекологических проблем (15–30 % случаев). Эрозия возникает как следствие инфекции шейки матки и представляет собой основу для развития рака, так как повышается вероятность контакта ВПЧ с базальными клетками. На сегодняшний день данные по частоте инфицированности ВПЧ для данной патологии в мировой литературе не представлены [10, 11].

Эндоцервикальные полипы. Этиология полипов шейки матки остаётся неизвестной, но было представлено много теорий. Одна теория предполагает, что они могут быть результатом закупорки кровеносных сосудов шейки матки и могут нарушить кровоток, что приведёт к развитию полипа. Другие теории описывают, что они возникают из-за инфекции или хронического воспаления шейки матки [12]. В литературе

был описан один случай исследования связи ВПЧ с эндоцервикальными полипами. Было обнаружено, что среди ВПЧ-положительных женщин в 6,9 % случаев наблюдались эндоцервикальные полипы. При этом наиболее частыми генотипами ВПЧ-положительных проб являются ВПЧ 16 и 18 [13].

Дисплазия шейки матки делится на два подтипа: низкой и высокой степени злокачественности, – которые в разной мере связаны с ВПЧ-инфекцией.

LSIL (CIN1, cervical intraepithelial neoplasia I, интраэпителиальная неоплазия шейки матки I степени) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности (low grade squamous intraepithelial lesion) [14]. Наличие диагноза CIN не является поводом для проведения скрининга и начала лечения, поскольку CIN1 предполагает малый риск для развития диспластических изменений тяжёлой степени [15]. При этом связь между CIN1 и ВПЧ остаётся спорной. Однако встречаются исследования, которые показывают, что CIN1 в основном вызывается ВПЧ-инфекцией низкого канцерогенного риска. В свою очередь есть и доказательства того, что ВПЧ ВКР тесно связан с CIN1 [16]. Типы ВПЧ 16 и 18 вызывают 25 % случаев CIN1 [17]. Согласно проведённому в Китае исследованию, наиболее распространёнными генотипами ВПЧ при CIN1 оказались ВПЧ 16, 52 и 18 [18].

Различия в риске инфицирования ВПЧ и исходах заболевания CIN1 могут быть связаны с региональными различиями в популяциях [16].

HSIL (CIN2 + (CIN3 + *In situ*)) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesion) [14].

Преинвазивный рак шейки матки – это стадия злокачественного новообразования, при которой злокачественные изменения локализуются только в эпителии шейки матки. В этом случае злокачественные клетки ещё не прорвались через базальную мембрану и, следовательно, не проникли даже в субэпителиальную ткань. Поэтому эту стадию заболевания называют интраэпителиальной, нулевой или карциномой *in situ* [19].

Известно, что ВПЧ 16 и ВПЧ 18 вызывают до 50 % CIN3, однако онкогенные типы ВПЧ, такие как ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, представляют риск развития CIN3, эквивалентный риску при ВПЧ 18 [19, 20]. При этом микстинфицирование ВПЧ 31 и 33 у женщин старше 30 лет превышает онкогенный риск ВПЧ 16 [20, 21]. Согласно исследованию, проведённому китайскими учёными, для CIN2 и CIN3 характерно наличие ВПЧ 52, 16, 58, 33 и 18 [18]. Стоит отметить, что генотипы ВПЧ 39, 56, 58 и 68 связаны с более низким риском прогрессирования до CIN3 [21]. Известно, что ВПЧ 16 оказывает наиболее сильное влияние на развитие рака шейки матки *in situ* [22].

Говоря непосредственно о самой группе больных **РШМ**, следует отметить, что рак шейки матки – заболевание, которое можно предотвратить; однако, ограничиваясь социально-экономическим статусом и уровнем образования, большинство женщин плохо осведомлены о причинах, факторах риска, профилактике и лечении РШМ. Заболеваемость РШМ в развитых странах

остаётся ниже, чем в менее развитых странах. Фактически примерно 95 % смертей от рака шейки матки происходит в странах с низким уровнем дохода. Важнейший преобладающий фактор развития РШМ – инфекция ВПЧ [23]. Согласно литературным данным, наиболее распространёнными типами ВПЧ у женщин с РШМ в порядке убывания частоты являются 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, и 35, что составляет 91 % случаев инвазивного РШМ [9]. При этом стоит отметить, что в мире процент случаев рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16 и 18, составляет около 70 % [19]. ВПЧ 68, 26, 66, 67, 73 и 82 редко обнаруживаются у женщин с РШМ, однако происходит непрерывное обновление системы классификации канцерогенов [24].

3. ОНКОГЕНЕЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

3.1. Инфицирование

Шейка матки образована простым столбчатым скреторным эпителием. Полость влагалища выстилается многослойным неороговевающим плоским эпителием. Он в свою очередь особенно уязвим для трансформации ВПЧ высокого риска и является областью, в которой инициируется более 90 % злокачественных новообразований нижних отделов половых путей [25].

Процесс канцерогенеза, начиная с клеточных изменений, вызванных ВПЧ-инфекцией, и заканчивая РШМ, может занимать от 10 до 40 лет (но в редких случаях РШМ может развиваться и за 1–2 года), что обеспечивает окно для клинической профилактики, диагностики и лечения [25].

Рак шейки матки возникает в результате непрерывного процесса: нормальный эпителий шейки матки после инфицирования вирусом папилломы человека прогрессирует до CIN, затем превращается в инвазивную плоскоклеточную карциному (ISC, *invasive squamous cell carcinoma*) [26].

Вирусная инфекция, вызванная ВПЧ, начинается, когда вирус проникает в эпителий шейки матки через микротрещины. После проникновения геномы ВПЧ мигрируют в ядро в везикулах вместе с белком L2, где они устанавливаются как низкокопийные эписомы. Попав в ядро клетки-хозяина, геномы ВПЧ быстро реплицируются до 10–200 копий на клетку, отмечая начальную фазу амплификации и приводя к установлению инфекции. Во время этой начальной фазы транскрипционно активен только ранний вирусный промотор, что приводит к экспрессии ранних белков ВПЧ, включая E1 и E2, а также E6 и E7.

Затем экспрессия белков E1 и E2 приводит к регуляции репликации вируса в инфицированных клетках, что приводит к экспрессии других белков ранней стадии. В этот момент онкобелки E5, E6 и E7 начинают экспрессироваться, способствуя выживанию клеток и неконтролируемой пролиферации [27].

Присутствие E5 приводит к несоответствующей активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), вызывая серию событий, которые завершаются выработкой фактора ро-

ста эндотелия сосуда (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), тем самым способствуя ангиогенезу, что является одним из признаков прогрессирования рака. Продукция E6 приводит к репрессии нескольких сигнальных систем. E6 может образовывать комплекс с E6AP, способный метить белок p53 для его деградации, тем самым снижая уровни этого белка-супрессора опухоли. Такая деградация p53 приводит к нарушению регуляции экспрессии Bcl-2 (регулятор апоптоза) и ингибированию Bax. Более того, E6 может маркировать деградацию Bax, важного проапоптотического белка, и связываться с p300, таким образом ингибируя его механизм активации p53. Кроме того, E6 может связываться с FAS («рецептор смерти»), активация которого приводит к апоптозу) и ускорять его деградацию. Все эти механизмы, запускаемые E6, приводят к защите от апоптоза. E7 обладает способностью связываться с pRB (*retinoblastoma protein*) опухолевых супрессоров, p107 и p130, которые являются регуляторами E2F (фактор транскрипции). Это связывание высвобождает E2F, который в свою очередь может непрерывно индуцировать прогрессирование клеточного цикла. В целом вмешательство белков ВПЧ приводит к неконтролируемому разрастанию клеток [27].

3.2. Персистенция и интеграция вируса

Во время персистирующей инфекции ВПЧ высокого риска часто могут быть обнаружены события интеграции ВПЧ, которые, как известно, вызывают нестабильность генома. В настоящее время растёт число исследований, позволяющих предположить, что интеграция ДНК ВПЧ высокого риска может быть предпосылкой и/или движущей силой ВПЧ-канцерогенеза, поддержания злокачественного фенотипа и развития рака шейки матки [28]. В ходе продолжающихся исследований была установлена связь интеграции ВПЧ с уровнем CIN шейки матки, что потенциально может быть использовано в качестве маркера для оценки риска возникновения рака шейки матки у пациентов с носительством инфекции ВПЧ [28]. Многочисленные исследования показали, что интеграция ВПЧ обычно включает разрушение открытых рамок считывания вирусных областей E1 и E2, что приводит к активации онкогенов E6 и E7. Онкогены E6 и E7 имеют несколько клеточных мишеней, которые способствуют злокачественной трансформации с описанным выше механизмом, сопровождающимся повышенной убиквитиновой деградацией p53, Bax, ингибированием pRb и активацией циклин-зависимых киназ [1, 29, 30].

В ходе развития инфекционного процесса вирус может присутствовать в эписомальной, интегрированной или комбинированной (смешанной) форме в геноме клетки-хозяина. В интегрированной форме вирус может вызывать изменения в функциях клеток, которые способствуют репликации вирусных частиц и злокачественной трансформации клеток. В настоящее время существует несколько гипотез относительно взаимосвязи между вирусным статусом и стадией поражения. Было высказано предположение о том, что вирус полностью интегрируется в геном при прогрессирующих опухолевых поражениях. В других исследованиях

не удалось установить однозначную стадию полной интеграции [31]. Интеграция генома ВПЧ была обнаружена в двух типах: в виде единого интегрированного генома и в виде множественных tandemных повторов вирусного генома в клеточный геном [32].

Взаимосвязь между структурными вариациями генома хозяина и интеграцией ВПЧ изучена недостаточно. В частности, неясно, предшествуют ли tandemной интеграции хромосомные aberrации, облегчающие интеграцию ВПЧ, или интеграция ВПЧ вызывает более обширные хромосомные изменения. Однако в литературе встречается информация о том, что интеграция ДНК ВПЧ в геном человека вызывает различные генетические изменения, такие как амплификация онкогенов, инактивация генов-супрессоров опухолей, меж- или внутрихромосомные перестройки, генетическая нестабильность [33]. В то время как нестабильность генома клетки-хозяина и интеграция генома ВПЧ более распространены при инвазивных опухолевых заболеваниях по сравнению с поражениями CIN, неизвестно, различается ли нестабильность генома между интегрированными и неинтегрированными формами ВПЧ [34].

3.3. Элиминация

Из-за быстрого иммунного очищения большинство инфицированных ВПЧ не вызывают симптомов и проходят спонтанно в течение 1–2 лет. Иммунная система уничтожает вирус в течение шести месяцев у 50 % инфицированных женщин и у 90 % женщин в течение двух лет персистенции [35]. Примерно у 90 % пациентов с ВПЧ-инфекцией наблюдается врождённый и гуморальный иммуно-опосредованный клиренс вируса в течение нескольких месяцев после вирусной инфекции [36].

Только если инфекция сохраняется, она может привести к развитию предопухолевого поражения CIN (1–2 года), а прогрессирование до РШМ может занять до 10–15 лет [37, 38]. Многие факторы, способствующие сохранению ВПЧ и запускающие канцерогенные пути, остаются неуловимыми [39].

В процессе прогрессирования предопухолевого поражения иммунная система хозяина обнаруживает инфильтрацию CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов (разновидности Т-лимфоцитов) и макрофагов, увеличение провоспалительных цитокинов и индукцию нейтрализующих антител [40]. Медленный иммунный ответ против инфекции вызывает снижение титров антител. Нейтрализующие антитела (Nab, neutralizing antibodies) запускаются после вирусной инфекции и нацелены только на вирусные частицы, а не на инфицированные вирусом клетки, которые, таким образом, не могут вылечить инфекцию. Кроме того, неясна роль макрофагов и естественных киллеров (NK, natural killers), участвующих в иммунном ответе. Основные антигенпрезентирующие клетки (APC, antigen presenting cells) в эпителии – клетки Лангерганса – играют важную роль в распознавании инфекции ВПЧ и индукции клеточного иммунного ответа [36].

Сочетание врождённого и адаптивного иммунитета предотвращает инфицирование ВПЧ. Эффекторный Т-клетки, нацеленные на ранние вирусные белки, могут

уничтожать инфицированные вирусом клетки. Однако иммунный ответ, способный защитить от повторного заражения тем же или даже другим типом ВПЧ, оспаривается. Исследования, в которых пытались выяснить, обеспечивают ли антитела, развившиеся после естественной инфекции ВПЧ, защиту от повторного заражения, дали противоречивые результаты [36]. Согласно исследованию, проведённому в США, было показано, что доказательств гомологичного иммунитета против любого из изученных типов ВПЧ нет, что позволяет предположить, что внутритиповая конкуренция слаба или отсутствует [41]. В то же время, согласно предыдущим результатам этих учёных, было показано, что вирусные частицы ВПЧ 16 могут индуцировать низкий уровень нейтрализующих антител против ВПЧ 31, а данные клинических испытаний показали, что вакцины, нацеленные на защиту от ВПЧ 16, обеспечивают частичную защиту от ВПЧ 31 [41].

В фазе персистенции ВПЧ, во время которой иммунная система хозяина не может элиминировать вирус, экспрессия белков Е6 и Е7 может способствовать прогрессированию поражения, которое обычно является результатом метилирования промотора Е2 и вирусной интеграции, способствуя иммунным отклонениям [36].

Развитие рака шейки матки зависит не только от негативной регуляции контроля клеточного цикла и накопления генетических повреждений вирусными онкобелками, но и от иммунного уклонения [25]. Механизмы уклонения ВПЧ от иммунной системы включают:

- подавление механизма презентации антигена (презентация антигена – процесс предъявления Т-лимфоциту фрагмента антигена с целью запуска Т-клеточного ответа);
- устойчивость к цитотоксичности, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL, cytotoxic T lymphocytes);
- привлечение иммунных клеток, которые ингибируют иммунный ответ, таких как незрелые дендритные клетки (ДК), толерогенные ДК, Т-регуляторные клетки (Treg), ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM, tumor-associated macrophages) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC, myeloid-derived suppressor cells).

Кроме того, сверхэкспрессия белков Е6 и Е7 нарушает репарацию клеточной ДНК, что приводит к нестабильности генома и ускользанию от иммунитета [42].

4. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ РШМ

Результаты исследования, опубликованного в 2021 г., с участием более 40 тыс. женщин показали, что обнаружение мРНК Е6/Е7 имеет наиболее высокую чувствительность по сравнению с обычным цитологическим исследованием и тестированием p16/Ki-67 [43]. Принимая во внимание эти результаты, анализ мРНК Е6/Е7 кажется очень хорошим кандидатом для сверхчувствительного скрининга. Научный консенсус относительно оптимальной чувствительности тестов, используемых при скрининге РШМ, остаётся открытым [43].

ТАБЛИЦА 1
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

TABLE 1
POTENTIAL BIOMARKERS FOR CERVICAL CANCER

Биомаркеры РШМ	Чувствительность / специфичность, %	Вывод	Источник
<i>miR-9</i>	67,3 % / 80 %	<i>miR-9</i> , <i>miR-21</i> и <i>miR-155</i> могут быть предполагаемыми биомаркерами для диагностики ВПЧ-ассоциированного РШМ	Park S. et al. (2017) [45]
<i>miR-21</i>	82,7 % / 72 %		
<i>miR-155</i>	65,4 % / 96 %		
<i>SIM1</i>	38,5 % / 100 %	Статус метилирования <i>SIM1</i> может быть потенциальным диагностическим биомаркером РШМ	Kim H.J. et al (2018) [46]
<i>SEPT9</i>	89,5 % / 63,3 %	Метилирование промотора <i>SEPT9</i> является потенциальным биомаркером для раннего выявления РШМ, а его сверхэкспрессия может определять радиорезистентность	Jiao X. et al. (2019) [47]
<i>ZNF582</i>	71 % / 81 %	<i>ZNF582</i> может быть использован как потенциальный биомаркер для прогнозирования CIN3	Li N. et al. (2019) [48]
<i>PAX1</i>	86 % / 85 %	Диагностика метилирования <i>PAX1</i> может быть включена в схему скрининга РШМ	Fang C. et al. (2019) [49]
<i>SOX1</i>	96 % / 99 %	Чувствительность и специфичность <i>SOX1</i> позволяют использовать его в программах раннего выявления РШМ	Zhang L. et al. (2020) [50]

На сегодняшний день потенциальные высокочувствительные биомаркеры для РШМ также включают *SOX14*. Он принадлежит к группе генов, участвующих в связывании доменов группы высокой подвижности с ДНК, что стимулирует процесс дифференцировки в клеточном цикле. Что касается РШМ, *SOX14* потенцирует клеточную пролиферацию и инвазивность. Обнаружение *SOX14* позволило провести дифференциальную диагностику предраковых поражений и РШМ с чувствительностью 94,12 % и специфичностью 86,46 % [44].

В дополнение к примерам, описанным выше, потенциальные биомаркеры предопухолевых поражений и РШМ, представленные в литературе, обобщены в таблице 1.

Среди многочисленных сигнальных клеточных путей, вовлечённых в канцерогенез РШМ, выделяют путь JAK/STAT, с которым взаимодействуют онкобелки E6/E7. Передача сигналов в этом пути способствует прогрессированию опухоли и развитию метастазов. На сегодняшний день известно, что ингибиторы пути JAK/STAT представляют интерес в текущих клинических испытаниях. Однако важно сосредоточиться на оценке безрецидивного периода и общей выживаемости больных РШМ [51]. Другим путём, важным для прогрессирования РШМ, является Notch. Этот сигнальный путь связан с дифференцировкой эпителиальных клеток с ВПЧ. В большинстве инвазивных РШМ обнаруживают цитоплазматическую локализацию Notch1, при этом Notch1 в ядре клетки коррелирует с худшими результатами лечения [52].

Роль ВПЧ в развитии РШМ неоспорима. Тем не менее, внимание исследователей привлекает ген *HLA* (Human Leukocyte Antigen), вероятно, ответственный за генетическую предрасположенность к РШМ. В нескольких исследованиях последних лет были обнаружены незави-

симые варианты риска, связанные с локусом бр21.3 гена *HLA*. Предполагаемая наследственная чувствительность к инфицированию РШМ колеблется в пределах 7 %. Однако авторы заключают, что для проверки этих данных необходимы исследования на больших популяциях ВПЧ-отрицательных РШМ, диагностирующихся статистически позже, чем ВПЧ-положительные РШМ, и коррелирующих с более низкой выживаемостью [53].

5. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Понимая роль ВПЧ в развитии рака шейки матки, исследователи сосредоточились на разработке подходящих стратегий для обнаружения и предотвращения этого заболевания [27]. Конечная цель вакцинации против ВПЧ – сокращение возникновения предопухолевых патологий шейки матки и снижение числа воспалительных заболеваний путём предотвращения заражения основными онкогенными типами ВПЧ [54].

На сегодняшний день существуют три коммерчески доступные профилактические вакцины, которые различаются по количеству типов ВПЧ, которые они содержат, и нацелены на них (не все они доступны во всех странах). Церварикс – двухвалентная вакцина, нацеленная на ВПЧ 16 и 18; Гардасил – четырёхвалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16, 18; Гардасил 9 – 9-валентная вакцина, нацеленная на те же типы ВПЧ, что и четырёхвалентная вакцина (6, 11, 16, 18), а также на типы 31, 33, 45, 52 и 58 [55, 56]. Четырёх- и двухвалентные вакцины против ВПЧ первого поколения доступны с 2006 и 2007 гг. соответственно [57]. Целевой группой для вакцинации, рекомендованной ВОЗ, являются девочки в возрасте

от 9 до 14 лет, не вступившие в половую жизнь. Это связано с тем, что у них лучше иммунный ответ на вакцину, чем у подростков [56].

Крупные международные клинические испытания показали, что вакцины против ВПЧ безопасны и высокоэффективны против персистирующей инфекции вакцинного типа и предопухолевых поражений шейки матки у женщин (эффективность вакцин $\geq 93\%$) [55].

Данные, демонстрирующие высокую эффективность вакцинации против ВПЧ, были недавно опубликованы для Австралии [58]. Благодаря успеху программы вакцинации против ВПЧ, внедрению вакцинации обоих полов, недавнему переходу на график двухдозовой вакцинации, а также внесённым в 2017 г. изменениям в Национальную программу скрининга шейки матки оценки показывают, что к 2035 г., вероятно, будет достигнут уровень заболеваемости менее 4 случаев на 1 000 000 женщин, если удастся сохранить текущие показатели охвата вакцинацией. Таким образом, Австралия находится на пути к тому, чтобы стать первой страной в мире, ликвидировавшей рак шейки матки как проблему общественного здравоохранения, но ожидается, что другие страны последуют этому примеру в течение следующих десяти или двух лет [58].

Кроме того, вакцинация против ВПЧ эффективна и для профилактики заболеваний шейки матки [56]. Например, исследователи из Шотландии показывают снижение низкой и высокой степени CIN, связанное с высоким уровнем использования бивалентной вакцины против ВПЧ на популяционном уровне [59]. Результаты одного из недавних исследований в Японии показали, что женщины в возрасте 20–24 лет, получившие вакцину против ВПЧ, имели значительно более низкие показатели аномальных результатов цитологического исследования шейки матки по сравнению с теми, кто не получил вакцину [60]. Австралийское исследование показало, что вакцинация с использованием четырёхвалентной вакцины против ВПЧ также помогает уменьшить случаи HSIL и LSIL у женщин [61]. Результаты исследований, проведённых в Канаде, показывают, что вакцинация против ВПЧ была умеренно эффективной в предотвращении HSIL среди подростков, но гораздо менее эффективной в старших возрастных группах, особенно среди тех, у кого в анамнезе были аномальные цитологические данные [62]. Эти две вакцины также защищают и от ВПЧ 6 и 11, которые вызывают аногенитальные бородавки [56].

В 2014 г. оценочные показатели охвата вакцинации против ВПЧ молодых девушек-подростков составляли более 30 % в развитых странах, но менее 3 % в менее развитых регионах [58].

В 2018 г. ВОЗ призвала к действиям по достижению глобальной ликвидации рака шейки матки, а также к стратегическому плану, включающему цели и задачи для расширения масштабов вакцинации против ВПЧ, скрининга шейки матки и лечения предопухолевых и опухолевых заболеваний [58].

Во всём мире по крайней мере одна доза была введена почти 118 млн женщин [63]. Глобальный охват вак-

цинации оценивается в 15 % и 40 % в странах с высоким уровнем дохода. В Европе охват населения полной вакцинацией оценивается в 35 % [64]. 90 % процентов смертей от РШМ в мире приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, которые сталкиваются с трудностями в реализации эффективных профилактических программ из-за нехватки финансовых средств и низкой осведомлённости населения. Однако важно отметить, что ситуация в этих странах должна улучшаться из года в год. По состоянию на середину 2020 г. 41 % всех стран с низким и средним уровнем дохода инициировали национальные программы вакцинации против ВПЧ [65]. Распространение вакцинации сталкивается с рядом барьеров, таких как стоимость вакцины (при отсутствии национальной программы вакцинации), отсутствие информации о вакцине против ВПЧ, сложность проведения полной серии вакцинации [66]. Ожидается, что в результате пандемии COVID-19 вышеупомянутые барьеры для вакцинации против ВПЧ возрастут [67].

Таким образом, дискуссии об искоренении рака шейки матки в основном сосредоточены на возможностях и проблемах расширения масштабов вакцинации. Данные расхождения в охвате вакцинацией против ВПЧ могут объяснить различия в заболеваемости, распространённости и смертности, связанных с РШМ, в разных странах мира.

В странах, добившихся высокого охвата вакцинацией, наблюдается снижение на 73–85 % распространённости ВПЧ вакцинного типа [55]. Стоит отметить, что по состоянию на декабрь 2019 г. в 124 странах и территориях были реализованы национальные программы иммунизации для вакцинации против ВПЧ [54].

Было подсчитано, что текущий достигнутый охват вакцинацией потенциально может предотвратить до 12,5–13,4 млн случаев рака шейки матки к 2069 г. и может обеспечить среднюю заболеваемость раком шейки матки примерно 4 на 100 000 женщин в год [58].

6. ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В Европе ключевой датой внедрения скрининга РШМ стал 1993 г., когда были опубликованы Европейские рекомендации по обеспечению качества и принципов данного скрининга [68].

После 2015 г. были чётко сформулированы критерии, которым должна соответствовать программа скрининга: возраст целевой группы; временные интервалы прохождения скринингового теста; алгоритм дальнейшего ведения пациента в зависимости от результатов [69]. В таблице 2 представлена текущая информация о реализации программ профилактики РШМ в отдельных странах.

Как для программ скрининга, так и для программ вакцинации против ВПЧ пока не существует единого режима. Большинство перечисленных стран базируются скрининг РШМ на мазках Папаниколау каждые 3 года. Тестирование на ВПЧ применяется в Бельгии, Дании и некоторых ре-

ТАБЛИЦА 2
РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ В НЕКОТОРЫХ СТРАНАХ

TABLE 2
IMPLEMENTATION OF CERVICAL CANCER PREVENTION
PROGRAMS IN SOME COUNTRIES

Страна	Национальная программа скрининга РШМ	Национальная программа вакцинации против ВПЧ	Источник
РФ	Нет. В рамках проведения диспансеризации обязательным для группы женщин 21–29 лет является забор мазка Папаниколау раз в 3 года; в возрасте 30–65 лет – забор мазка Папаниколау + тестирование на ВПЧ каждые 5 лет.	Нет	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки (2022) [70]
Австрия	Мазок Папаниколау после 18 лет	Да, для девочек и мальчиков	Sroczyński G. et al. (2020) [71]
Бельгия	Мазок Папаниколау каждые 3 года, возможность теста на ДНК ВПЧ	Да	Jolidon V. et al. (2020) [72]
Чешская Республика	Мазок Папаниколау каждый год старше 15 лет	Да	Altova A. et al. (2021) [73]
Дания	Мазок Папаниколау у женщин 23–49 лет каждые 3 года, у женщин 50–59 лет – каждые 5 лет. Тест на ВПЧ у женщин 60–64 лет – однократно.	Да, девочки 12 лет и старше	Pedersen K. et al. (2018) [74]
Эстония	Мазок Папаниколау каждые 5 лет у женщин 30–55 лет	Да, девочки 12–14 лет	Ojamaa K. et al. (2018) [75]
Франция	Мазок Папаниколау каждые 3 года у женщин 25–65 лет	Да, девочки 11–14 лет Дополнительная возможность вакцинации девочек 15–19 лет	de Rycke Y. Et al. (2020) [76]
Нидерланды	Тест на ВПЧ у женщин в возрасте 30–60 лет каждые 5 лет	Да, вакцинация девочек в 12 лет	de Munter A.C. et al. (2021) [77]
Германия	Мазок Папаниколау до 35 лет, ко-тест – в 35–65 лет	Да, для мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет.	Osowiecka K. et al. (2021) [78]
Австралия	Мазок Папаниколау каждые 2 года, тест на ДНК ВПЧ каждые 5 лет	Да, девочки от 12 до 17 лет	Kramer J. (2021) [79]
Португалия	Определяется по отдельным регионам страны (тест на ВПЧ, мазок Папаниколау) проводится каждые 3 года или каждые 5 лет в возрастных группах 25–60, 25–64 и 30–65 лет	Да, девочки до 13 лет	Fernandes C. et al. (2022) [80]

гионах Португалии. Из европейских стран единственная страна с полной заменой цитологии в пользу тестирования на ВПЧ – Нидерланды. Программа, основанная на тестировании на ВПЧ, была запущена в стране в 2017 г. [81].

Во многих странах есть программы вакцинации против ВПЧ. В Австрии и Германии, помимо девочек, прививают мальчиков. Различия в подходах к профилактике РШМ отражаются в показателях заболеваемости и смертности, представленных в каждой стране. Полученные на основании данных, опубликованных Международным агентством по изучению рака, показатели заболеваемости и смертности от РШМ представлены в таблице 3.

Отсутствие национальной программы вакцинации против ВПЧ говорит о многом. Самый низкий риск смерти среди стран, включённых в данный обзор, наблюдается в Австралии, где в дополнение к программе вакцинации против ВПЧ применяется скрининг цитологических соскобов.

Исходя из вышесказанного, представляется целесообразным стандартизировать рекомендации для программ профилактики РШМ. Существует и острая необходимость в финансировании вакцинации против ВПЧ в тех странах, где она отсутствует, и острая необходимость внесения вакцинации против ВПЧ ВКР в обязательные Национальные календари профилактических прививок.

ТАБЛИЦА 3

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ ПО ВОЗРАСТУ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА 100 000 ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ОТДЕЛЬНЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАНАХ В 2020 ГОДУ

TABLE 3

AGE-STANDARDIZED INCIDENCE AND MORTALITY RATES FROM CERVICAL CANCER PER 100,000 WOMEN IN PARTICULAR EUROPEAN COUNTRIES IN 2020

Страна	Заболеваемость	Смертность
Российская Федерация	20,5	8,8
Австрия	7,7	2,6
Бельгия	11,1	2,9
Чешская Республика	13,5	5,2
Дания	14,8	3,2
Эстония	26,9	6,3
Франция	10,1	3,2
Нидерланды	10,0	2,1
Германия	11,1	3,2
Португалия	15,6	4,6
Австралия	6,0	1,7

8. ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в научных публикациях всё чаще встречаются выводы о необходимости проведения своевременных скрининговых мероприятий для наиболее точного и эффективного выявления женщин с предположительными поражениями шейки матки для возможности проведения ранних вмешательств и предупреждения развития злокачественного новообразования. Считается, что скрининг шейки матки, дифференцированный подход к ведению пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и вакцинация против ВПЧ будут дополняющими друг друга синергетическими стратегиями профилактики РШМ в ближайшие десятилетия.

Однако приведённые аргументы свидетельствуют о том, что путь к полной ликвидации РШМ как глобальной проблемы общественного здравоохранения может оказаться чрезвычайно трудным в силу следующих причин: отсутствие единых стандартов профилактики РШМ, отсутствие реализации программы вакцинации против ВПЧ, финансируемой государством, в некоторых странах (например, в Российской Федерации).

Помимо вышесказанного, для улучшения реализации профилактики РШМ важно выделить следующие направления: ускорение оценки клинической эффективности новых диагностических средств, разработка вакцин против ВПЧ с более широким охватом генотипов и более короткими схемами дозирования.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Almeida AM, Queiroz JA, Sousa F, Sousa A. Cervical cancer and HPV infection: Ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. *Drug Discov Today*. 2019; 24(10): 2044-2057. doi: 10.1016/j.drudis.2019.07.011
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- Jalil AT, Kadhun WR, Faryad Khan MU, Karevskiy A, Hanan ZK, Suksatan W, et al. Cancer stages and demographical study of HPV16 in gene L2 isolated from cervical cancer in Dhi-Qar province, Iraq. *Appl Nanosci*. 2021; 13: 3627. doi: 10.1007/s13204-021-01947-9
- Mutombo AB, Benoy I, Tozin R, Bogers J, van Geertruyden JP, Jacquemyn Y. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes among women in Kinshasa, the Democratic Republic of the Congo. *J Glob Oncol*. 2019; 5:1-9. doi: 10.1200/JGO.19.00110
- Zoa Assoumou S, Ndjoiy Mbiguino A, Mabika Mabika B, Nguizi Ogoula S, El Mzibri M, Khattabi A, et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer*. 2016; 11(1): 1-8. doi: 10.1186/s13027-016-0046-0
- Khodakarami N, Hosseini SJ, Yavari P, Farzaneh F, Etemad K, Salehpour S, et al. Human papillomavirus infection prevalence in women referred to health clinic of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2012; 7(4): 35-42.
- Zhang X, Li J, Xie B, Wu B, Lei S, Yao Y, et al. Comparative metabolomics analysis of cervicitis in human patients and a phenol mucilage-induced rat model using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 282. doi: 10.3389/fphar.2018.00282
- Li M, Du X, Lu M, Zhang W, Sun Z, Li L, et al. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing, China. *J Med Virol*. 2019; 91(3): 473-481. doi: 10.1002/jmv.25331
- Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. [Korolenkova LI. *Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: Clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis*. Moscow, 2017. (In Russ.)].
- Joshi S, Parikh R. PAP smear and HPV co-testing-need of the hour. *Int J Health Sci Res*. 2021; 11(1): 48-53.
- Šarenac T, Mikov M. Cervical cancer, different treatments and importance of bile acids as therapeutic agents in this disease. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 484. doi: 10.3389/fphar.2019.00484

12. Alkilani YG, Apodaca-Ramos I. *Cervical polyyps*. StatPearls Publishing; 2020.
13. Kucukyildiz I, Karaca M, Akgor U, Turkyilmaz M, Keskinkilic B, Kara F, et al. Endocervical polyyps in high risk human papillomavirus infections. *Ginekolo Pol*. 2022; 93(1): 7-10. doi: 10.5603/GPa2021.0207
14. Major AL, Dvořák V, Schwarzová J, Skřivánek A, Malík T, Pluta M, et al. Efficacy and safety of an adsorbent and anti-oxidative vaginal gel on CIN1 and 2, on high-risk HPV, and on p16/Ki-67: A randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 303(2): 501-511. doi: 10.1007/s00404-020-05816-8
15. Ye J, Cheng XD, Cheng B, Cheng YF, Chen XJ, Lu WG, et al. MiRNA detection in cervical exfoliated cells for missed high-grade lesions in women with LSIL/CIN1 diagnosis after colposcopy-guided biopsy. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1-9. doi: 10.1186/s12885-019-5311-3
16. Liu M, Yan X, Zhang M, Li X, Li S, Jing M. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: A meta-analysis. *BioMed Res Int*. 2017; 2017: 8971059. doi: 10.1155/2017/8971059
17. Santana BN, Baro RS, Orozco R, Arranz JP. Cervical vaporization in LSIL and persistent HPV infection. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018; 57(4): 475-478. doi: 10.1016/j.tjog.2018.06.010
18. Tang Y, Zheng L, Yang S, Li B, Su H, Zhang LP. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: A cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virologia*. 2017; 14(1): 1-10. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3
19. Yang W, Luo N, Ma L, Dai H, Cheng Z. The changes of surgical treatment for symptomatic uterine myomas in the past 15 years. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2018; 7(1): 10. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_11_17
20. Bonde J, Bottari F, Parvu V, Pedersen H, Yanson K, Iacobone AD, et al. Bayesian analysis of baseline risk of CIN2 and CIN3 by HPV genotype in a European referral cohort. *Int J Cancer*. 2019; 145(4): 1033-1041. doi: 10.1002/ijc.32291
21. Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehrendorff C, et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *Int J Cancer*. 2019; 144(80): 1975-1982. doi: 10.1002/ijc.31883
22. Celiešiūtė J, Vitkauskaitė A, Jusevičiūtė V, Paškauskas S, Jarienė K, Čižauskas A, et al. Low, medium and high-risk HPV type distribution in cervical carcinoma in situ. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(4): 1747.
23. Lu J, Song E, Ghoneim A, Alrashoud M. Machine learning for assisting cervical cancer diagnosis: An ensemble approach. *Future Generation Computer Systems*. 2020; 106: 199-205. doi: 10.1016/j.future.2019.12.033
24. Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2896. doi: 10.3389/fmicb.2018.02896
25. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
26. Ono A, Koshiyama M, Nakagawa M, Watanabe Y, Ikuta E, Seki K, Oowaki M, et al. The preventive effect of dietary antioxidants on cervical cancer development. *Medicina*. 2020; 56(11): 604. doi: 10.3390/medicina56110604
27. Almeida AM, Queiroz JA, Sousa F, Sousa A. Cervical cancer and HPV infection: Ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. *Drug Discov Today*. 2019; 24(10): 2044-2057. doi: 10.1016/j.drudis.2019.07.011
28. Li W, Tian S, Wang P, Zang Y, Chen X, Yao Y, et al. The characteristics of HPV integration in cervical intraepithelial cells. *J Cancer*. 2019; 10(12): 2783. doi: 10.7150/jca.31450
29. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: New concepts and clinical implications. *Cancer Med*. 2018; 7(10): 5217-5236. doi: 10.1002/cam4.1501
30. Zhou L, Qiu Q, Zhou Q, Li J, Yu M, Li K, et al. Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 2563. doi: 10.1038/s41467-022-30190-1
31. Ribeiro J, Teixeira D, Marinho-Dias J, Monteiro P, Loureiro J, Baldaque I, et al. Characterization of human papillomavirus genotypes and HPV-16 physical status in cervical neoplasias of women from northern Portugal. *Int J Gynecol Obstet*. 2014; 125(2): 107-110. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.011
32. Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Rodríguez-Gutiérrez HF, Gómez-Macias GS, Fajardo-Ramírez OR, Treviño V, et al. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infect Genet Evol*. 2018; 61: 134-144. doi: 10.1016/j.meegid.2018.03.003
33. Kamal M, Lameiras S, Deloger M, Morel A, Vacher S, Lecerf C, et al. Human papilloma virus (HPV) integration signature in cervical cancer: Identification of MACROD2 gene as HPV hot spot integration site. *Br J Cancer*. 2021; 124(4): 777-785. doi: 10.1038/s41416-020-01153-4
34. Bodelon C, Vinokurova S, Sampson JN, den Boon JA, Walker JL, Horswill MA, et al. Chromosomal copy number alterations and HPV integration in cervical precancer and invasive cancer. *Carcinogenesis*. 2016; 37(2): 188-196. doi: 10.1093/carcin/bgv171
35. Wiperman J, Neil T, Williams T. Cervical cancer: Evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2018; 97(7): 449-454.
36. Wang R, Pan W, Ji L, Huang W, Li Y, Wu D. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
37. Nagelhout G, Ebisch RM, van der Hel O, Meerkerk GJ, Magnée T, de Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021; 21(7): 781-794. doi: 10.1080/14737140.2021.1888719
38. Litviakov NV, Ibragimova MK, Tsyganov MM, Shpileva OV, Churksaeva ON, Kolomiets LA. Changes in the genetic landscape during the malignization of high grade squamous intraepithelial lesion into cervical cancer. *Curr Probl Cancer*. 2020; 44(5): 100567. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2020.100567
39. Zhang H, Lu J, Lu Y, Cai Q, Liu H, Xu C. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in china. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1-8. doi: 10.1038/s41598-018-23389-0
40. De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol*. 2013; 130(3): 642-651. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033
41. Ranjeva SL, Baskerville EB, Dukic V, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Giuliano AR, et al. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(51): 13573-13578. doi: 10.1073/pnas.1714712114

42. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett.* 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
43. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzio S, Gillio-Tos A, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women. *JNCI: J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(3): 292-300. doi: 10.1093/jnci/djaa105
44. Zhao J, Cao H, Zhang W, Fan Y, Shi S, Wang R. SOX14 hypermethylation as a tumour biomarker in cervical cancer. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 1-10. doi: 10.1186/s12885-021-08406-2
45. Park S, Eom K, Kim J, Bang H, Wang HY, Ahn S, et al. MiR-9, miR-21, and miR-155 as potential biomarkers for HPV positive and negative cervical cancer. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 1-8. doi: 10.1186/s12885-017-3642-5
46. Kim HJ, Kim CY, Jin J, Bae MK, Kim YH, Ju W, et al. Aberrant single-minded homolog 1 methylation as a potential biomarker for cervical cancer. *Diagn Cytopathol.* 2018; 46(1): 15-21. doi: 10.1002/dc.23838
47. Jiao X, Zhang S, Jiao J, Zhang T, Qu W, Muloye GM, et al. Promoter methylation of SEPT9 as a potential biomarker for early detection of cervical cancer and its overexpression predicts radioresistance. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1): 1-14. doi: 10.1186/s13148-019-0719-9
48. Li N, He Y, Mi P, Hu Y. ZNF582 methylation as a potential biomarker to predict cervical intraepithelial neoplasia type III/worse: A meta-analysis of related studies in Chinese population. *Medicine.* 2019; 98(6): e14297. doi: 10.1097/MD.00000000000014297
49. Fang C, Wang SY, Liou YL, Chen MH, Ouyang W, Duan KM. The promising role of PAX1 (aliases: HUP48, OFC2) gene methylation in cancer screening. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7(3): e506. doi: 10.1002/mgg3.506
50. Zhang L, Yu J, Huang W, Zhang H, Xu J, Cai H. A sensitive and simplified classifier of cervical lesions based on a methylation-specific PCR assay: A Chinese cohort study. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 2567-2576. doi: 10.2147/CMAR.S246103
51. Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT pathway in cervical cancer: It's relationship with HPV E6/E7 oncoproteins. *Cells.* 2020; 9(10): 2297. doi: 10.3390/cells9102297
52. Rodrigues C, Joy LR, Sachithanandan SP, Krishna S. Notch signalling in cervical cancer. *Expl Cell Res.* 2019; 385(2): 111682. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111682
53. Ramachandran D, Schürmann P, Mao Q, Wang Y, Bretschneider LM, Speith LM, et al. Association of genomic variants at the human leukocyte antigen locus with cervical cancer risk, HPV status and gene expression levels. *Int J Cancer.* 2020; 147(9): 2458-2468. doi: 10.1002/ijc.33171
54. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
55. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: A comparative modeling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020; 395(10224): 575-590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4
56. Ngoma M, Autier P. Cancer prevention: cervical cancer. *Ecanermedicalscience.* 2019; 13: 952. doi: 10.3332/ecancer.2019.952
57. Simms KT, Hanley SJ, Smith MA, Keane A, Canfell K. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: A modelling study. *Lancet Public Health.* 2020; 5(4): e223-e234. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30010-4
58. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019; 8: 100170. doi: 10.1016/j.pvr.2019.100170
59. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: Retrospective population study. *BMJ.* 2019; 365: 1161. doi: 10.1136/bmj.l1161
60. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, Sato N, Ooyama N, Takahashi O, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(10): 1597-1601. doi: 10.1111/jog.13419
61. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: A data linkage study. *BMC Med.* 2013; 11(1): 1-12. doi: 10.1186/1741-7015-11-227
62. Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5): 438-443. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4645
63. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett.* 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
64. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med.* 2021; 144: 106399. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106399
65. Tsu VD, LaMontagne DS, Atuhebe P, Bloem PN, Ndiaye C. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects. *Prev Med.* 2021; 144: 106335. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106335
66. Oyedele O, Maples JM, Gregory S, Chamberlin SM, Gatwood JD, Wilson AQ, et al. Pharmacists' perceived barriers to human papillomavirus (HPV) vaccination: A systematic literature review. *Vaccines.* 2021; 9(11): 1360. doi: 10.3390/vaccines9111360
67. Toh ZQ, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Patton G, Licciardi PV. Human papillomavirus vaccination after COVID-19. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5(2): pkab011. doi: 10.1093/jncics/pkab011
68. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lyng E, Philip J. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. Part A. *Eur J Cancer.* 1993; 29: 298-299.
69. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses.* 2018; 10(12): 729. doi: 10.3390/v10120729
70. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. 2022. [Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix: Clinical guidelines. 2022. (In Russ.)].
71. Sroczynski G, Esteban E, Widschwendter A, Oberaigner W, Borena W, von Laer D, et al. Reducing overtreatment associated with overdiagnosis in cervical cancer screening – A model-based

benefit-harm analysis for Austria. *Int J Cancer*. 2020; 147(4): 1131-1142. doi: 10.1002/ijc.32849

72. Jolidon V, De Prez V, Willems B, Bracke P, Cullati S, Burton-Jeangros C. Never and under cervical cancer screening in Switzerland and Belgium: Trends and inequalities. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 1-11. doi: 10.1186/s12889-020-09619-z

73. Altova A, Kulhánová I, Bruha L, Lustigova M. Breast and cervical cancer screening attendance among Czech women. *Cent Eur J Public Health*. 2021; 29(2): 90-95. doi: 10.21101/cejph.a6623

74. Pedersen K, Fogelberg S, Thamsborg LH, Clements M, Nygård M, Kristiansen IS, et al. An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in Scandinavia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(7): 795-807. doi: 10.1111/aogs.13313

75. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, Everaus H, Veerus P. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 1-9. doi: 10.1186/s12885-018-5006-1

76. De Rycke Y, Tubach F, Lafourcade A, Guillo S, Dalichamp M, Dahlab A, et al. Cervical cancer screening coverage, management of squamous intraepithelial lesions and related costs in France. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0228660. doi: 10.1371/journal.pone.0228660

77. de Munter AC, Klooster TM, van Lier A, Akkermans R, de Melker HE, Ruijs WLM. Determinants of HPV-vaccination uptake and subgroups with a lower uptake in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 1-13. doi: 10.1186/s12889-021-11897-0

78. Osowiecka K, Yahuza S, Szwiec M, Gwara A, Kasprzycka K, Godawska M, et al. Students' knowledge about cervical cancer prevention in Poland. *Medicina*. 2021; 57(10): 1045. doi: 10.3390/medicina57101045

79. Kramer J. Eradicating cervical cancer: Lessons learned from Rwanda and Australia. *Int J Gynecol Obstet*. 2021; 154(2): 270-276. doi: 10.1002/ijgo.13601

80. Fernandes C, Alves J, Rodrigues A, Azevedo J. Group for the study of HPV vaccines. Epidemiological impact of the human papillomavirus vaccination program on genital warts in Portugal: A retrospective, chart review study. *Vaccine*. 2022; 40(2): 275-281. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.070

81. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: Implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(5): 579-583. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.006

Сведения об авторах

Кравцова Екатерина Андреевна – лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; магистр 1-го года обучения кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Цыганов Матвей Михайлович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Литвяков Николай Васильевич – доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; старший научный сотрудник лаборатории генетических технологий Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nvlitv72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Ибрагимова Марина Константиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры зоологии позвоночных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Information about the authors

Ekaterina A. Kravtsova – Research Assistant at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 1st year Master's Degree Student at the Department of Human and Animal Physiology, Biological Institute, National Research Tomsk State University, e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Matvei M. Tsyganov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Nikolay V. Litviakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Senior Researcher Officer at the Laboratory of Genetic Technologies, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: nvlitv72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Marina K. Ibragimova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University; Associate Professor at the Department of Vertebrate Zoology and Ecology, Biological Institute, National Research Tomsk State University, e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>