

# Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки

А.М. Зиганшин<sup>✉1</sup>, С.В. Кейдар<sup>2</sup>, Р.Ш. Халитова<sup>1</sup>, А.Р. Мулюков<sup>1</sup>, Э.Н. Мухамедьярова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>Государственный медицинский центр им. Эдит Вольфсон, Холон, Израиль

## Аннотация

Вирус папилломы человека (ВПЧ) в наши дни считается самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем. С момента открытия Нобелевским лауреатом Харальдом цур Хаузенем (2008 г.) ВПЧ как вируса, обладающего высоким канцерогенным риском, кардинально изменилась стратегия скрининга и профилактики данного заболевания. Все это значительно повысило актуальность исследования данной инфекции. Хотя ВПЧ не является угрожающим жизни человека, существующие высокоонкогенные подтипы способны приводить к развитию рака шейки матки и патологии, характеризующейся высокой летальностью.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинация, иммунизация, дисплазия, Гардасил, Церварикс

**Для цитирования:** Зиганшин А.М., Кейдар С.В., Халитова Р.Ш., Мулюков А.Р., Мухамедьярова Э.Н. Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки. Гинекология. 2023;25(1):17–21. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202070

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Human papillomavirus: etiology, pathogenesis, role, and importance in the development of cervical cancer: A review

Aidar M. Ziganshin<sup>✉1</sup>, Sergey V. Keidar<sup>2</sup>, Regina Sh. Khalitova<sup>1</sup>, Airat R. Mulyukov<sup>1</sup>, Emiliya N. Muhamed'yarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Edith Wolfson Medical Center, Holon, Israel

## Abstract

Human papillomavirus (HPV) is now considered the most common sexually transmitted infection. Since the discovery by Nobel laureate Harald zur Hausen (2008) of HPV as a virus with a high carcinogenic risk, the strategy for screening and prevention of this disease has changed dramatically. It has significantly increased the relevance of the study of this infection. Although HPV is not life-threatening, its highly oncogenic subtypes can lead to the development of cervical cancer with high mortality.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, Cervarix, Gardasil, Gardasil 9

**For citation:** Ziganshin AM, Keidar SV, Khalitova RSh, Mulyukov AR, Muhamed'yarova EN. Human papillomavirus: etiology, pathogenesis, role, and importance in the development of cervical cancer: A review. Gynecology. 2023;25(1):17–21. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202070

## Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это группа широко распространенных во всем мире вирусов, включающая около 200 типов ВПЧ, представляющих большую опасность для здоровья человека, поскольку минимум 15 из них являются вирусами высокого риска, так как обладают канцерогенным действием. Онкогенность ВПЧ тесно связывает этот вирус с не менее распространенным на сегодняшний день раком шейки матки (РШМ), так как около 99,7% случаев данной

патологии обусловлено длительной персистенцией генитальной инфекции ВПЧ в организме человека. Другой проблемой, представляющей угрозу современного акушерства, является высокая распространенность ВПЧ у беременных, которая для данного контингента людей составляет 30–65%, в частности для ВПЧ высокого онкогенного риска – около 20–30%. Персистенция ВПЧ у беременных, особенно при наличии высокоонкогенного типа, сопровождается резким снижением местного иммунитета. В случаях выявления

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Зиганшин Айдар Миндиярович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: zigaidar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5474-1080

Кейдар Сергей Вадимович – зав. отд-нием детской и неонатальной хирургии, специалист по общей и детской хирургии Государственного медицинского центра им. Эдит Вольфсон

Халитова Регина Шамильевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-2629-2051

Мулюков Айрат Рамильевич – студент педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-7490-3710

Мухамедьярова Эмилия Наилевна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-5004-9393

<sup>✉</sup>Aidar M. Ziganshin – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: zigaidar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5474-1080

Sergey V. Keidar – Department Head, Edith Wolfson Medical Center

Regina Sh. Khalitova – Graduate Student, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-2629-2051

Airat R. Mulyukov – Student, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-7490-3710

Emiliya N. Muhamed'yarova – Student, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-5004-9393

папилломавирусной инфекции отмечаются в 2 раза чаще прерывание беременности в ранние сроки, в 1,5 раза чаще ультразвуковые изменения в плаценте. Чаще встречаются преждевременные роды, дородовое излитие вод [1, 2].

## Обсуждение

### Вирусология

ВПЧ является членом семейства *Papillomaviridae*. Это относительно небольшой участок ДНК, содержащий вирус без оболочки диаметром около 55 нм. Геном вируса представлен кольцевидной молекулой ДНК из 72 капсомеров, около 8 тыс. нуклеотидных пар, содержащих 3 функциональных участка: первый – «некодирующая верхняя регуляторная область», отвечающая за регуляцию репликации ДНК, второй – «ранняя область» – E (early), кодирующая белки E1, E2, E4, E5, E6 и E7, которые участвуют в репликации вируса и неопластической трансформации клетки хозяина, и третий – «поздняя область» – L (late), кодирующая белки вирусного капсида. L-белки характеризуются наибольшей иммуногенностью, чем обусловлено использование белка L2 в качестве антигенной структуры при создании профилактической вакцины [3–6].

На сегодняшний день науке известно два пути проявления иммунных воспалительных реакций: синдром системной воспалительной реакции (SIRS) и синдром компенсирующего противовоспалительного ответа (CARS). При этом SIRS проявляется чрезмерным иммунным ответом вследствие активации начальной клеточной противовирусной защиты [7].

Клеткой-мишенью для ВПЧ является базальный эпителиоцит, при инфицировании которого происходит репликация вирусного генома в ядре клетки, а длительный процесс образования вирусных частиц происходит лишь на последних стадиях дифференцировки эпителиальных клеток.

Реактогенной основой иммунного ответа являются поверхностные белки ВПЧ L1 и L2, выступающие в качестве специфических антигенов, что дает возможность выработки комплементарных вирусным белкам антител В-лимфоцитами. Несмотря на относительно простую организацию генома вируса, ВПЧ представляет собой серьезный онкогенный потенциал. Выделяют типы ВПЧ с низким риском онкогенности, такие как 6, 11, 42, 43 и 44, а также типы ВПЧ с высоким риском – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82. Однако известны случаи, когда РШМ вызывали и другие подтипы ВПЧ 1-й группы [4, 8–11].

### Малигнизация клеток-мишеней

В клетках слизистого эпителия ВПЧ может существовать в интеграционной форме и свободной эписомальной. Лишь в первом случае происходит интеграция вирусной ДНК в геном клетки хозяина, что ведет к озлокачанию, а неинтегрированная форма ведет к продуктивной персистенции с последующим развитием остроконечных кондилом, обладающим низким риском развития в предрак и рак. Промежуточным результатом интегративного процесса являются непродуктивные плоские кондиломы, несущие существенный онкогенный риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ [4].

По данным исследований, ВПЧ 16 и 18-го типов является причиной 70% случаев и 10 видов РШМ вирусной этиологии, 31, 33, 45, 52 и 58-й вместе с 16 и 18-м типом обуславливают до 90% случаев возникновения новообразования. Низкоонкогенные типы вирусов также способны оказывать неблагоприятное влияние на здоровье человека, типы 6 и 11 обуславливают до 90% генитальных бородавок у мужчин и женщин по всему миру [12, 13]. При персистенции вируса в интегративной форме происходит подавление синтеза собственных

белков клетки, этим обусловлено нарушение дифференцировки и созревания эпителиоцитов с образованием вирусных белков E6 и E7. Белок E6 в данном случае выступает в роли супрессора и трансаактиватора, его активность обуславливается положением, характером и числом сайтов связывания транскрипционных факторов. Промотор p97 ВПЧ 16-го типа осуществляет роль поддержания латентного состояния вирусной инфекции. Воздействие онкобелка E6 ВПЧ 16 и 18-го типов на белки p53, pRb, E6-AP и E6-VP клетки хозяина ведет к нарушению их функции. Белки p53 и pRb осуществляют регуляцию клеточного цикла прогрессии в направлении предотвращения неопластической трансформации клетки хозяина. Механизм связывания p53 с онкобелком E6 ВПЧ 16 и 18-го типов обуславливает потерю контроля пролиферации базальных эпителиоцитов. E6-AP (E6-associated protein) в комплексе с онкобелком E6 участвует в деградации p53 и снижает его продукцию в контаминированных папилломавирусом клетках. Взаимодействие белка E6-VP (E6-binding protein) и гена E6 ВПЧ 16 и 18-го типов приводит к ингибированию дифференцировки клеток и созданию благоприятных условий для репликации вирусной ДНК [3, 10, 14, 15].

Вирусный белок E7, также связываясь с регулирующими белками, образуя стабильный неактивный комплекс, осуществляет дисрегуляцию контроля клеточного цикла. Образуемый в данном процессе комплекс нарушает остановку клеточного цикла в G-фазе, оказывая митогенное действие, что стимулирует неконтролируемый синтез ДНК. Кроме этого, E7 стимулирует развитие событий в S-фазе клеточного цикла путем иницирования репликации вирусных генов и стимуляции пролиферации трансформированных клеток [14].

При дисплазии шейки матки выделяют три степени тяжести относительно глубины распространения патологического процесса в органе: легкая степень (CIN 1) – поражение затрагивает лишь нижнюю треть эпителия шейки матки, средняя степень тяжести (CIN 2) – нижняя и средняя трети, тяжелая степень (CIN 3) – диспластическим изменениям подвергается более 2/3 эпителия. На каждом этапе возможны персистенция, прогрессия и регрессия, при этом вероятность регрессии тем меньше, чем больше степень CIN [16]. Именно поэтому диагностика на стадии CIN и микроинвазивного РШМ невероятно сложна из-за отсутствия макроскопических признаков опухолевого роста [17].

Как правило, для развития новообразований недостаточно одной персистенции папилломавирусной инфекции, дополнительно необходим ряд сопутствующих факторов риска, представляющих собой управляемые и неуправляемые факторы. Возраст, являясь неуправляемым фактором риска, играет одну из ключевых ролей, в результате ряда исследований выявлена закономерность. Поскольку основной способ распространения вирусных частиц преимущественно половой, закономерным является преимущественная подверженность данной инфекции молодых сексуально активных женщин в возрасте 18–30 лет и резкое снижение риска инфицирования после 30 лет. Однако наибольшее число случаев выявления РШМ на сегодня приходится на женщин старшей возрастной группы, 35 лет и старше, из чего следует вывод о хроническом течении и медленном прогрессировании вируса и позднем развитии новообразований в связи с возрастными модификациями женского организма. Критериями рискованного сексуального поведения принято считать раннее начало половой жизни, более 3 половых партнеров за последний год, а также значительное число партнеров на протяжении всей половой жизни – более 6 человек [12, 18].

Одним из возможных путей заражения при тесном контакте кожи и слизистых от матери плоду при прохождении

им родовых путей передается инфекция. Также необходимо помнить об относительно редком случае бытовой передачи данного вируса, когда возможна передача инфекции при использовании чужих средств гигиены, в общественных банях, бассейнах, спортзалах, хотя срок выживаемости инфекции во внешней среде краток [9, 19, 20].

Одним из факторов риска, когда малигнизация становится возможной, является иммунологический путь, когда при совместном подавлении клеточного иммунного ответа, механизмов, опосредованных вирусными частицами и сторонними факторами, развивается иммунологическая недостаточность. Связано это с моноклеарными клетками и клетками Лангерганса, их эффективность определяется степенью экспрессии молекул адгезии, а также типом антигенных структур, связанных с главным комплексом гистосовместимости. Данные факторы участвуют в активации Т-лимфоцитов и презентации вирусных антигенов данным типом клеток, результатом чего является цитотоксическая агрессия Т-лимфоцитов на клетки CIN 3 и презентующие белки Е6 и Е7 папилломавируса 16-го типа. Th1 вырабатывают ряд гуморальных факторов, таких как провоспалительные цитокины, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2), интерферон (ИФН), фактор некроза опухоли, обладающий выраженной противоопухолевой, противовирусной и антибактериальной активностями, в том числе ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13. Стоит отметить, что ИЛ-10 обладает выраженными противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами [13, 17, 21]. Если при терапии воспалительных заболеваний органов малого таза авторы считают необходимым условием включение иммуномодулирующих препаратов, то в данном случае длительная персистенция ВПЧ-инфекции способна приводить к угнетению выработки провоспалительных и активации противовоспалительных ИЛ [22].

Также отмечается локальное изменение уровня выработки фактора некроза опухоли, ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\beta$ . Помимо очевидного влияния ВПЧ-инфекции на иммунный статус также следует учитывать выполнение операций трансплантации, увеличение числа случаев беременности, течение иных инфекционных заболеваний, подавляющих иммунитет, таких как, например, ВИЧ-инфекция в анамнезе. Дополнительную нагрузку на женский организм, способствующую развитию инфекционных реакций, способны оказывать управляемые факторы риска – курение и прием препаратов оральных контрацептивов [17, 21].

Несмотря на доказанную эффективность проведения вакцинации, распространенность просветительской деятельности, когда основным и наиболее эффективным методом противодействия инфекции является вакцинация, ее процент остается крайне низким среди подростков в группах риска, особенно до их вступления в половую жизнь. Рекомендваемым возрастом для вакцинации против ВПЧ является 9–13 лет, однако некоторые исследования показывают эффективность вакцинопрофилактики женщин и в возрасте до 45 лет. У данной группы женщин эффект процедуры проявляется профилактикой как первичного инфицирования, так и случаев рецидива уже имеющейся персистенции данного вируса [18, 22–25].

Вирусоподобные частицы (VLP) в настоящее время выступают основой для вакцины и имеют в своем составе различные антигены вируса, но не содержат при этом вирусной ДНК. Основа вакцины производится путем экспрессии генов белков открытой рамки считывания (Open Reading Frame, ORF) L1 или L1 и L2 в эукариотических клетках. Эти белки объединяются в вирусоподобные частицы, которые

при введении в организм в качестве вакцины за счет наличия антигенных структур ВПЧ оказывают высокоиммунное влияние на человеческий организм. В результате введения данного препарата в человеческий организм иммунная система инициирует распознавание антигенных структур VLP, специфичных для определенного типа ВПЧ, выработку нейтрализующих антител В-лимфоцитами и продукцию клеток памяти. Поскольку иммунизация против ВПЧ не имеет характера полноценного перекрестного влияния, вакцина против каждого типа вируса должна иметь набор белков, отражающих их индивидуальную антигенную структуру, что преимущественно требует вакцинации против всех типов вируса отдельно. В связи с непродолжительным периодом активности нейтрализующих антител требуется постоянное поддержание напряженности иммунитета путем регулярной ревакцинации [26–28].

В настоящее время существует три вида вакцины: бивалентный Церварикс (2-valent Human papillomavirus Vaccine, 2vHPV), активный против 16 и 18-го типов вируса, квадριвалентный Гардасил (4-valent Human papillomavirus Vaccine, 4vHPV), эффективный в отношении 6, 11, 16, 18-го типов вируса, а также Гардасил 9, имеющий в своем составе антигенные белки против 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-го типов. В настоящее время в России доступны Гардасил и Церварикс [22, 29].

Гардасил – четырехвалентная вакцина, нацеленная на обеспечение иммунизации против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов и применяемая с целью предотвращения до 70% случаев РШМ и 90% генитальных бородавок. В состав данной вакцины входят L1 субъединицы VLP четырех типов вируса, 20 мкг ВПЧ 6-го типа, 40 мкг ВПЧ 11-го типа, 40 мкг ВПЧ 16-го типа и 20 мкг ВПЧ 18-го типа. Белки L1 продуцируются путем раздельной ферментации в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Штамм 1895) и образуют VLP путем самосборки. Вирусные частицы для каждого типа очищаются и адсорбируются на алюминийсодержащем адьюванте (аморфный гидроксифосфатсульфат алюминия). Также в состав препарата вакцины входят хлорид натрия, L-гистидин, борат натрия, полисорбат и рекомбинантные пекарские дрожжи, являющиеся основой для транспортировки антигенов. В результате многочисленных исследований иммунизированных пациентов доказана высокая эффективность, но лишь в случае вакцинации до приобретения папилломавирусной инфекции. Методом математического моделирования показано, что антитела к ВПЧ 16-го типа после иммунизации вакциной Гардасил могут персистировать в сыворотке крови до 30 лет [3, 30].

Церварикс – двухвалентная вакцина против ВПЧ, которая сочетает в себе 20 мкг усеченного на С-конце VLP 16-го типа и 20 мкг L1 субъединицы 18-го типа ВПЧ, полученных с использованием рекомбинантных бакуловирусов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на культуре клеток *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446), хлорид натрия, дигидрат дигидрогенфосфата, а также адьювантную систему AS04, состоящую из соли гидроксида алюминия и 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипида А, обуславливающих яркую иммунную реакцию. Результатом применения данной вакцины является высокий уровень антител к вириону. Кроме того, наблюдалось снижение случаев CIN 2, обусловленных персистенцией ВПЧ 31 и 33-го типов, что может свидетельствовать о способности перекрестной иммунизации двухвалентной вакциной, обеспечивающей защиту против ВПЧ 16, 18, 31 и 33-го типов. Иммунизация даже одной дозой Церварикса повышает уровень антител до планки в 9 и 5 раз для 16 и 18-го типов ВПЧ соответственно относительно естественного их титра [27, 31].

Недавно открытый адьювант AS04, входящий в состав бивалентной вакцины, обеспечивает более высокий им-

мунный ответ по сравнению с вакцинами, основанными на адьюванте, содержащими гидроксид алюминия: общий уровень титра антител к ВПЧ 16, 18-го типов при вакцинации Цервариксом в 3–9 раз выше, чем после вакцинации Гардасилом, и в 16–20 раз выше, чем при естественном развитии противовирусного иммунитета. Показатели специфической ВПЧ 16-18-В-клеточной памяти при вакцинации Цервариксом также достоверно более высоки по сравнению с квадριвалентной вакциной Гардасил [27].

#### **Кратность и эффективность иммунизации**

С момента входа на мировой рынок первых вакцин против ВПЧ в 2006 г. многократно обновлялись методики вакцинации лиц обоих полов, режим дозирования и рекомендации по иммунизации по возрастным группам. По результатам множества исследований стала ясна значимость вакцинации как женщин, так и мужчин, приоритетно до вступления в половую жизнь. Актуальные рекомендации Всемирной организации здравоохранения по иммунизации против ВПЧ говорят о двукратной вакцинации лиц обоих полов в возрасте 9–14 лет и трехкратной для лиц старше 15 лет, а также для детей младше 15 лет с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных [30, 32].

В Российской Федерации осуществляется вакцинация мальчиков и девочек квадριвалентной вакциной по двухдозовой схеме в возрасте 9–14 лет и по трехкратной схеме девушек 14–45 лет и мужчин в возрасте 14–26 лет. Бивалентная вакцина может быть применена лишь для женщин, по двухдозовой схеме возрастной группы 9–14 лет и трехдозовой – для девушек 15–45 лет. Рекомендации по кратности вакцинации регулярно обновляются в соответствии с результатами актуальных исследований иммуногенности вакцины. В 2018 г. опубликованы данные о том, что даже однократная вакцинация может дать длительный иммунный ответ, что может быть актуально в развивающихся странах с массовой распространенностью ВПЧ-ассоциированного РШМ. Результаты исследования III фазы в Коста-Рике (Costa Rica Vaccine Trial, CVT) с участием 7466 женщин, начатого в 2004 г., утверждают долговечность защиты от контаминации папилломавирусом среди однократно вакцинированных бивалентной вакциной пациентов, не получивших вторую и третью дозы иммунопрепарата. Исследование проводилось с целью оценки эффективности и безопасности вакцины, а также анализа иммунологических аспектов. Из всех групп исследуемых женщин, вакцинированных не трехкратно, а двух- и однократно, оказалось около 20%, на основе результатов обследования которых выявлена аналогичная эффективность однократной вакцинации против ВПЧ-инфекции по сравнению с трехкратным режимом введения [30, 33, 34].

#### **Профилактика инфицирования ВПЧ**

Неотъемлемой частью профилактики распространения ВПЧ является просвещение мальчиков и девочек о правилах безопасности при вступлении в сексуальную практику, поощрение применения и предоставление презервативов уже сексуально активным людям, приобщение населения к ведению здорового образа жизни. Другими неотъемлемыми способами являются тестирование женщин на ВПЧ высокого канцерогенного риска в дополнение к цитологическому исследованию и иммунопрофилактика вакцинами [22, 27].

#### **Заключение**

Таким образом, несмотря на то что ВПЧ остается весьма распространенной инфекцией, передающейся половым путем, основными методами воздействия на диссеминацию

инфекции остаются профилактика ранней сексуальной жизни, тестирование и популяризация применения различных видов вакцинации. Следующим этапом является разработка новых вакцин, обуславливающих иммунизацию против большего числа штаммов.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### **Литература/References**

1. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(5):375-85. DOI:10.3322/caac.21355
2. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В., и др. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(2):30-6 [Krasnopol'skii VI, Zarochentseva NV, Mikaelian AV, et al. Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and outcome for the newborn: Current ideas. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(2):30-6 (in Russian)].
3. Pastrana DV, Peretti A, Welch NL, et al. Metagenomic Discovery of 83 New Human Papillomavirus Types in Patients with Immunodeficiency. *mSphere.* 2018;3(6):e00645-18. DOI:10.1128/mSphereDirect.00645-18
4. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):602-8. DOI:10.1080/01443615.2019.1634030
5. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология.* 2019;21(3):6-8 [Prilepskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology.* 2019;21(3):6-8 (in Russian)].
6. Принципы диагностики, терапии и профилактики гинекологической патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Под ред. А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, А.В. Масленникова, и др. М.: Первая типография, 2018; с. 84 [Printsipy diagnostiki, terapii i profilaktiki ginekologicheskoi patologii, assotsirovannoi s papillomavirussnoi infektsiiei. Pod red. AG Iashchuk, RM Zainullina, AV Maslennikova, et al. Moscow: Pervaia tipografiia, 2018; p. 84 (in Russian)].
7. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;6:35-43 [Ziganshin AM, Mulykov AR. Immunopathological mechanisms in sepsis of viral etiology in

- COVID-19. *Siberian Medical Review*. 2021;6:35-43 (in Russian)]. DOI:10.20333/25000136-2021-6-35-43
8. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res: Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14-26. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
  9. Keiffer TR, Soorya S, Sapp MJ. Recent Advances in Our Understanding of the Infectious Entry Pathway of Human Papillomavirus Type 16. *Microorganisms*. 2021;9(10):2076. DOI:10.3390/microorganisms9102076
  10. Huber B, Schellenbacher C, Shafiq-Keramat S, et al. Chimeric L2-Based Virus-Like Particle (VLP) Vaccines Targeting Cutaneous Human Papillomaviruses (HPV). *PLoS One*. 2017;12(1):e0169533. DOI:10.1371/journal.pone.0169533
  11. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):864-78. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
  12. Tekalegn Y, Sahiledengle B, Woldeyohannes D, et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Womens Health (London)*. 2022;18:17455065221075904. DOI:10.1177/17455065221075904
  13. Sadri Nahand J, Moghoofei M, Salmanejad A, et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *Int J Cancer*. 2020;146(2):305-20. DOI:10.1002/ijc.32688
  14. Barr AR, Cooper S, Heldt FS, et al. DNA damage during S-phase mediates the proliferation-quiescence decision in the subsequent G1 via p21 expression. *Nat Commun*. 2017;8:14728. DOI:10.1038/ncomms14728
  15. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol*. 2020;10:3116. DOI:10.3389/fmicb.2019.03116
  16. Короленкова Л.И., Завольская Ж.А., Лешкина Г.В. Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки (по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 г.). *Медицинский оппонент*. 2020;3(11):12-8 [Korolenkova LI, Zavolskaya ZHA, Leshkina GV. New opportunities of molecular testing in cervical screening and early diagnosis of cin and cervical cancer (based on the 2020 clinical guidelines of the RF Ministry of Healthcare "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion"). *Medical Opponent*. 2020;3(11):12-8 (in Russian)].
  17. Kojima Y, Otsuki N, Kubo M, et al. Adenovirus-mediated transfer of HPV 16 E6/E7 antisense RNA combined with cisplatin inhibits cellular growth and induces apoptosis in HPV-positive head and neck cancer cells. *Cancer Gene Ther*. 2018;25(9-10):274-83. DOI:10.1038/s41417-018-0024-3
  18. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-203. DOI:10.1016/S2214-109X(19)30482-6
  19. Zhen S, Lu J, Liu YH, et al. Synergistic antitumor effect on cervical cancer by rational combination of PD1 blockade and CRISPR-Cas9-mediated HPV knockout. *Cancer Gene Ther*. 2020;27(3-4):168-78. DOI:10.1038/s41417-019-0131-9
  20. Bienvenu E, Mukanyangezi MF, Rulisa S, et al. Changes in the Proteome in the Development of Chronic Human Papillomavirus Infection-A Prospective Study in HIV Positive and HIV Negative Rwandan Women. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5983. DOI:10.3390/cancers13235983
  21. Smalley Rumfield C, Pellom ST, Morillon Li YM, et al. Immunomodulation to enhance the efficacy of an HPV therapeutic vaccine. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000612. DOI:10.1136/jitc-2020-000612
  22. Sundström K, Elfström KM. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination? *PLoS Med*. 2020;17(1):e1003035. DOI:10.1371/journal.pmed.1003035
  23. Schlecht NE, Masika M, Diaz A, et al. Risk of Oral Human Papillomavirus Infection Among Sexually Active Female Adolescents Receiving the Quadrivalent Vaccine. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1914031. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.14031
  24. Saadeh K, Park I, Gargano JW, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV)-vaccine types by race/ethnicity and sociodemographic factors in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3/AIS), Alameda County, California, United States. *Vaccine*. 2020;38(1):39-45. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.09.103
  25. Laprise JE, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):22-9. DOI:10.7326/M19-1182
  26. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral Human Papillomavirus Infection: Differences in Prevalence Between Sexes and Concordance With Genital Human Papillomavirus Infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):714-24. DOI:10.7326/M17-1363
  27. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):391. DOI:10.3390/vaccines8030391
  28. Huber B, Wang JW, Roden RBS, Kirnbauer R. RG1-VLP and Other L2-Based, Broad-Spectrum HPV Vaccine Candidates. *J Clin Med*. 2021;10(5):1044. DOI:10.3390/jcm10051044
  29. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(12):1413. DOI:10.3390/vaccines9121413
  30. Rosalik K, Tarney C, Han J. Human Papilloma Virus Vaccination. *Viruses*. 2021;13(6):1091. DOI:10.3390/v13061091
  31. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1339-46. DOI:10.1093/cid/ciy274
  32. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4806-15. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.01.057
  33. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):661. DOI:10.1186/s13063-021-05608-8
  34. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575-90. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30068-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU