

Вирус папилломы человека как предиктор рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)

Н. В. Бузовская, А. М. Морозов, Т. В. Сорокикова, С. А. Наумова

Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является распространенной инфекцией с половым путем передачи и преимущественным поражением как женских, так и мужских половых органов. Большинство инфекций, ассоциированных с ВПЧ, являются преходящими и протекают бессимптомно, но при наличии поражений онкогенными штаммами ВПЧ они могут приводить к развитию рака шейки матки, анального отверстия, полового члена, влагалища и вульвы. В наибольшей степени подвержены данным заболеваниям женщины репродуктивного возраста и подростки, а их причиной могут стать избыточная сексуальная активность с частой сменой половых партнеров и раннее начало половой жизни. В связи с распространенностью данной нозологии в популяции, а также ее осложнений в виде онкологических заболеваний была разработана вакцинопрофилактика, из зарегистрированных на территории Российской Федерации препаратов необходимо отметить рекомбинантные квадριвалентную и двувалентную вакцины против вируса папилломы человека, способные стимулировать гуморальный иммунитет и выработку вируснейтрализующих антител, сокращая при этом число новых случаев заражения и численность заболевших.

Целью настоящего исследования является рассмотреть вирус папилломы человека в качестве предиктора возникновения рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Результаты. Патологические изменения в клетках шейки матки, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одной из наиболее распространенных причин развития преинвазивных изменений в данной области. Преинвазивные изменения шейки матки (CIN) представляют собой диспластические изменения в ее эпителии, которые могут прогрессировать до инвазивного рака шейки матки, при их несвоевременной диагностике и лечении. Стоит отметить, что большинство видов рака шейки матки развиваются в зоне трансформации – соединении между плоскими клетками эктоцервикса и столбчатыми железистыми клетками эндоцервикального канала. Раннее заражение HR-HPV инфекциями может нарушить метапластические изменения, происходящие в это время в зоне трансформации, и увеличить риск развития рака шейки матки в будущем. Около 80–90% случаев рака шейки матки составляют плоскоклеточные карциномы (SCC), 10–20% – аденокарциномы, причем процент последних увеличивается в последние годы. Иногда рак шейки матки имеет признаки обоих типов и называется аденосквамозной или смешанной карциномой.

Заключение. ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, которая может стать причиной развития различных заболеваний, в том числе рака шейки матки. В связи с этим разработка и внедрение вакцин против ВПЧ-инфекции является важной задачей в области общественного здравоохранения, так как они способны стимулировать гуморальный иммунитет и выработку вируснейтрализующих антител.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус папилломы человека, вакцинопрофилактика, профилактические вакцины, рак шейки матки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Human papillomavirus as a predictor of cervical cancer in women of reproductive age (literature review)

N. V. Buzovskaya, A. M. Morozov, T. V. Sorokovikova, S. A. Naumova

Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) is a common sexually transmitted infection and predominantly affects both female and male genitalia. Most HPV-associated infections are transient and asymptomatic, but in the presence of lesions with oncogenic HPV strains, they can lead to the development of cancer of the cervix, anus, penis, vagina and vulva. Women of reproductive age and adolescents are most susceptible to these diseases, and their cause may be excessive sexual activity with frequent changes of sexual partners and early onset of sexual activity. Due to the prevalence of this nosology in the population, as well as its complications in the form of oncological diseases, vaccine prophylaxis was developed, of the drugs registered in the Russian Federation, it is necessary to note recombinant quadrivalent and divalent vaccines against human papillomavirus, which can stimulate humoral immunity and the production of virus neutralizing antibodies, while reducing the number of new cases of infection and the number of cases.

The aim of the present study was to consider the human papillomavirus as a predictor of cervical cancer in women of reproductive age.

Results. Pathological changes in the cells of the cervix caused by the human papillomavirus (HPV) are one of the most common causes of the development of preinvasive changes in this area. Preinvasive changes in the cervix (CIN) are dysplastic changes in its epithelium that can progress to invasive cervical cancer if they are untimely diagnosed and treated. It is worth noting that most types of cervical cancer develop in the transformation zone – the junction between the squamous cells of the ectocervix and the columnar glandular cells of the endocervical canal. Early infection with HR-HPV infections can disrupt the metaplastic changes occurring at this time in the transformation zone and increase the risk of developing cervical cancer in the future. About 80–90% of cervical cancers are squamous cell carcinomas (SCC), 10–20% are adenocarcinomas, and the percentage of the latter has been increasing in recent years. Sometimes cervical cancer has signs of both types and is called adenosquamous or mixed carcinoma.

Conclusion. HPV infection is one of the most common sexually transmitted infections, which can cause the development of various diseases, including cervical cancer. In this regard, the development and implementation of vaccines against HPV infection is an important task in the field of public health, as they are able to stimulate humoral immunity and the production of virus neutralizing antibodies.

KEYWORDS: human papillomavirus, vaccine prophylaxis, preventive vaccines, cervical cancer.

CONFLICT OF INTEREST. Authors report no conflict of interest.

Declaration of financial and other relationships. All authors participated in the conception and design of the study and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors received no royalties for the study.

Актуальность

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является распространенной инфекцией с половым путем передачи и преимущественным поражением как женских, так и мужских половых органов. Большинство из имеющихся штаммов данного вируса являются онкогенными, из которых наиболее распространенными являются 16, 18, 31 и 33-й типы, которые способны вызывать аногенитальный рак, рак шейки матки, влагалища и вульвы [1]. У 10–20% инфицированных данная патология не имеет явных клинических проявлений и сохраняется в латентном состоянии многие годы. Имеющаяся онкогенная персистенция ВПЧ-инфекции является причиной развития 100% случаев аногенитального рака и рака шейки матки [2, 3]. В исследовании, проведенном Bray F. и др., было выявлено, что на долю рака шейки матки приходится 311 000 случаев смертей, что составляет 7,5% смертельных исходов женщин от онкологических заболеваний в целом, причем почти 90% данных смертей приходится на менее развитые регионы стран мира [4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год в мире диагностируется около 570 000 новых случаев рака шейки матки, из которых более 90% связаны с ВПЧ [5]. Распространенность ВПЧ в мире варьируется в зависимости от региона и социально-экономического статуса. Наиболее высокая распространенность наблюдается в развивающихся странах, где отсутствуют эффективные программы скрининга и вакцинации. В данных странах рак шейки матки остается одной из ведущих причин смертности среди женщин [6]. В развитых странах с высоким уровнем медицинской помощи и доступом к скринингу и вакцинации распространенность ВПЧ постепенно снижается. Например, в США введение вакцинации привело к снижению распространенности ВПЧ среди девушек в возрасте от 14 до 19 лет на 64% в период с 2003 по 2014 год. Однако, несмотря на такие успехи, распространенность ВПЧ среди молодых людей остается высокой [7]. В Российской Федерации данный показатель находится в пределах от 13 до 40% от всей численности женщин репродуктивного возраста, что составило 128,1 случая на 100 тыс. в 2020 году [8, 9]. Начало половой жизни в раннем возрасте, избыточная сексуальная активность с частой сменой половых партнеров, а также наличие в анамнезе других инфекций, передающихся половым путем, могут увеличить риск заражения ВПЧ-инфекцией [10, 11]. Необходимо отметить, что инфекция наиболее распространена среди сексуально активных молодых женщин в возрасте от 18 до 30 лет с резким снижением распространенности после 30 лет, это означает, что инфицирование происходит в более молодом возрасте с медленным прогрессированием до развития рака в более старшем возрасте [12].

В связи с распространенностью ВПЧ-инфекции в популяции и ее осложнений в виде онкологических заболеваний необходима соответствующая тактика ведения пациентов, включающая своевременную диагностику в виде регулярных гинекологических осмотров и проведения PAP-тестов, а также вакцинопрофилактика данного заболевания [13]. Это обеспечивается профилактическими вакцинами, зарегистрированными на территории Российской Федерации, такими как вакцина против вируса папилломы человека рекомбинантная типов 6, 11, 16, 18 (вакцина рекомбинантная

квадριвалентная) и вакцина рекомбинантная против вируса папилломы человека типов 16 и 18, содержащая адъювант AS04 (вакцина рекомбинантная двухвалентная), способными стимулировать гуморальный иммунитет и выработку вируснейтрализующих антител, сокращая при этом число новых случаев заражения и численность заболевших. Внедрение вакцинации в национальные программы иммунизации является важным шагом для борьбы с ВПЧ и его осложнениями [14, 15].

Цель исследования: рассмотреть вирус папилломы человека в качестве предиктора возникновения рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования был проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, актуальных статей последних лет в базах данных «PubMed», «Elibrary», «Cyberleninka», содержащих информацию о влиянии ВПЧ на развитие рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, а также об эффективности применения на практике профилактических квадριвалентной и двухвалентной вакцин в качестве метода специфической профилактики возникновения ВПЧ-инфекции и связанных с ней онкологических заболеваний.

Результаты и обсуждение

Вирус папилломы человека представляет собой небольшой вирус диаметром около 55 нм, не имеющий оболочки и относящийся к семейству Papovaviridae. Геном вируса состоит из единственной молекулы двухцепочечной кольцевой ДНК, заключенной в сферический капсид, состоящий из белковых субъединиц L1 и L2. Белки L1 играют основную роль в формировании капсида и образуют его внешний слой. Белки L2 находятся внутри капсида и играют важную роль в защите генетической информации вируса [16]. Кроме того, вирус папилломы человека имеет протеиновые спайки, которые расположены на поверхности капсида, они помогают вирусу проникнуть в клетку-хозяина, поражая как эпителиальные структуры, так и слизистые оболочки. Имеющиеся различия в организации генома и в аминокислотных последовательностях приводят к образованию различных групп ВПЧ [17]. Образованные из аминокислот онкопротеины E6 и E7 в значительной степени вовлечены в развитие рака шейки матки, что позволяет дифференцировать данное заболевание на ВПЧ низкого риска (LR-HPV) (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 53 и 70-й типы) и ВПЧ высокого риска (HR-HPV) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45-й типы). Первый ответственный за кожные и аногенитальные проявления, тогда как HR-HPV приводит к возникновению рака ротоглотки, ануса, влагалища, вульвы, полового члена и шейки матки [18].

Воздействие ВПЧ на клетки шейки матки

Воздействие ВПЧ на клетки шейки матки является многоступенчатым процессом. Одним из механизмов воздействия является интеграция вирусной ДНК в геном клетки, в результате которой происходит нарушение нормального ее функционирования, что может привести к развитию предраковых и раковых изменений. Интеграция ВПЧ-

ДНК происходит случайным образом и может привести к разрывам хромосом, перестройкам генома и активации онкогенов [19].

Другим механизмом воздействия ВПЧ на клетки шейки матки является воздействие вирусных онкогенов E6 и E7. Первый взаимодействует с белком p53, который является одним из ключевых регуляторов клеточного цикла и контролирует процессы апоптоза и репарации ДНК. В результате взаимодействия с E6 белок p53 разрушается, что приводит к нарушению клеточного цикла и возможности неконтролируемого размножения клеток. Онкоген E7 взаимодействует с белком ретинобластомы (pRb), который также является регулятором клеточного цикла. В результате взаимодействия с E7 комплекс Rb-E2F подвергается деструкции, что приводит к активации фактора E2F и стимуляции бесконтрольного клеточного деления [20, 21].

Помимо этого, вирусные белки ВПЧ могут влиять на клеточную адгезию и инвазию, белок E5, который кодируется геном ВПЧ, способен изменять экспрессию клеточных адгезивных молекул, таких как E-кадгерин и интегрины, что может приводить к нарушению клеточной адгезии и увеличению способности клеток шейки матки к инвазии и метастазированию [22].

Кроме того, ВПЧ может воздействовать на клетки шейки матки путем изменения метилирования ДНК. Ряд исследований показали, что ВПЧ может изменять паттерн метилирования ДНК, что влияет на экспрессию генов, связанных с клеточным циклом и апоптозом. Например, ВПЧ может индуцировать гиперметилирование промоторных областей генов, связанных с апоптозом, что приводит к их сниженной экспрессии и сопротивлению клеток к разрушению [23].

Изменения в клетках в результате воздействия ВПЧ

Патологические изменения в клетках шейки матки, вызванные вирусом папилломы человека, являются одной из наиболее распространенных причин развития преинвазивных изменений в данной области. Преинвазивные изменения шейки матки (CIN) представляют собой диспластические изменения в ее эпителии, которые могут прогрессировать до инвазивного рака шейки матки при их несвоевременной диагностике и лечении [24]. Стоит отметить, что большинство видов рака шейки матки развиваются в зоне трансформации – соединении между плоскими клетками эктоцервикса и столбчатыми железистыми клетками эндоцервикального канала. Раннее заражение HR-HPV-инфекциями может нарушить метастатические изменения, происходящие в это время в зоне трансформации, и увеличить риск развития рака шейки матки в будущем. Около 80–90 % случаев рака шейки матки составляют плоскоклеточные карциномы (SCC), 10–20 % – аденокарциномы, причем процент последних увеличивается в последние годы. Иногда рак шейки матки имеет признаки обоих типов и называется аденосквамозной или смешанной карциномой [25, 26].

Преинвазивные изменения шейки матки классифицируются по степени дисплазии в CIN1, CIN2 и CIN3, где CIN1 представляет собой легкую степень дисплазии: изменения затрагивают только нижнюю треть эпителия шейки матки.

CIN2 и CIN3 представляют собой умеренную и тяжелую степени дисплазии соответственно и включают изменения, затрагивающие более половины эпителия шейки матки [27]. Последние данные свидетельствуют о том, что CIN1, возможно, не является необходимым для развития CIN3, тяжелая дисплазия может развиваться непосредственно из нормального эпителия, инфицированного ВПЧ. В связи с этим все поражения CIN1 и большая часть CIN2 могут быть не предвестниками рака шейки матки, а, скорее, изменениями продуктивности ВПЧ-инфекции. В таком случае может потребоваться десятилетие, чтобы развился инвазивный рак шейки матки с тяжелой степенью дисплазии, более злокачественным характером течения и ранним метастазированием [28].

Скрининг на ВПЧ-инфекцию

Для диагностики ВПЧ-инфекции применяются различные методы, включая клиническую оценку, лабораторные тесты и молекулярные методы. Клиническая оценка включает визуальный осмотр гениталий и шейки матки с помощью зеркал, а также кольпоскопию, которая позволяет более детально изучить изменения на шейке матки, однако данные методы не всегда достаточно точны и могут приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам [29]. Предпочтение необходимо отдавать цитологическому исследованию – PAP-тесту (тест Папаниколау), который должны пройти женщины, не подвергающиеся гистерэктомии с удалением шейки матки в возрасте от 25 до 65 лет независимо от полового анамнеза, а женщины, перенесшие гистерэктомию с удалением шейки матки, только в том случае, если у них был диагностирован предрак или рак до гистерэктомии, помимо этого, женщины старше 65 лет, не имеющие отрицательные тесты Папаниколау в возрасте от 55 до 65 лет и предраковые заболевания в анамнезе (CIN2, CIN3) в течение последних 25 лет [30]. Целевая группа по профилактическим услугам США по скринингу рака шейки матки рекомендует проводить данный метод обследования со следующей периодичностью: каждые 3 года только с цитологическим исследованием шейки матки у женщин в возрасте от 21 до 29 лет; каждые 5 лет только с тестированием на HR-HPV или каждые 5 лет с тестированием на HR-HPV в сочетании с цитологическим исследованием у женщин в возрасте от 30 до 65 лет [31]. Но проведение PAP-теста позволяет выявить формы только плоскоклеточного рака шейки матки, тогда как развивающаяся аденокарцинома остается недиагностированной, PAP-тест является менее чувствительным методом обследования и обладает меньшей диагностической ценностью в сравнении с проведением молекулярного исследования на ВПЧ [32, 33].

Тестирование на ДНК ВПЧ является более точным методом диагностики и может быть проведено с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или гибридизации ДНК. ПЦР позволяет увеличить количество ДНК ВПЧ до уровня, достаточного для обнаружения, а гибридизация ДНК определяет конкретный тип ВПЧ, приводя к более раннему выявлению плоскоклеточных и железистых предраковых образований (CIN3) и снижая заболеваемость раком в течение 5 лет и смертность в течение 8 лет в сравнении с цитологическим скринингом [34, 35].

Вакцинация

Глобальные программы по предотвращению ВПЧ-инфекции и рака шейки матки играют важную роль в борьбе с данными заболеваниями. Одной из таких программ является Глобальная стратегия по предотвращению и контролю рака шейки матки, разработанная Всемирной организацией здравоохранения. В рамках данной стратегии ВОЗ рекомендует проведение вакцинации против ВПЧ, регулярный скрининг и диагностику, а также образовательные программы для населения [36].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы два вида профилактических вакцин от ВПЧ: рекомбинантные квадριвалентная и двухвалентная вакцины против вируса папилломы человека. Они активируют гуморальный иммунитет и выработку вируснейтрализующих антител, препятствуя проникновению вирусов в клетки-хозяина и обеспечивая эффективную защиту от инфекции ВПЧ [37]. Вакцины были произведены по технологии рекомбинантной ДНК с использованием капсидных белков ВПЧ L1, которые самоорганизуются в неинфекционную форму вирусоподобных частиц (VLP). VLP не содержат генома вирусной ДНК и живого ВПЧ, который неинфекционен и неонкогенен [38]. В состав рекомбинантной квадριвалентной вакцины входят VLP, содержащие ВПЧ 6 низкого риска (20 мкг) и ВПЧ 11 (40 мкг), а также ВПЧ 16 высокого риска (40 мкг) и ВПЧ 18 высокого риска (20 мкг), которые являются причиной 90 % остроконечных кондилом. Рекомбинантная двухвалентная вакцина содержит VLP ВПЧ 16 (20 мкг) и ВПЧ 18 (20 мкг) высокого риска, которые вызывают примерно 70 % инвазивных форм рака шейки матки во всем мире [39].

Двухвалентные и четырехвалентные вакцины обеспечивают высокий уровень защиты от персистирующей инфекции ВПЧ 16 и ВПЧ 18 путем выработки нейтрализующих антител у женщин, вакцинированных в возрасте от 24 до 45 лет соответственно, молодые женщины в возрасте от 15 до 26 лет являются основной целевой группой населения, получающей вакцины против ВПЧ [40]. Исследование, проведенное Bissett SL. и др., показало, что профилактическая рекомбинантная двухвалентная вакцина обладает большей защитой от ВПЧ-инфекции, чем квадριвалентная, при оценке иммуногенности данных вакцин, осуществляемой по исследованию уровня нейтрализующих антител, где он был ниже после введения квадριвалентной вакцины в сравнении с двухвалентной вакциной [41].

В исследовании Kier K. K. и др. была оценена эффективность вакцинации от ВПЧ как предиктора возникновения рака шейки матки среди 867 689 женщин, которая показала снижение уровня заболеваемости раком шейки матки на 86 и 68 % среди девочек и женщин, вакцинированных в возрасте 16 лет и моложе или 17–19 лет соответственно. Картина была менее ясной для женщин, вакцинированных в возрасте 20–30 лет, где заболеваемость была аналогична заболеваемости невакцинированных женщин [42]. Также в ходе исследования Planer A. и др. вакцинация от ВПЧ оказалась эффективной: распространенность ВПЧ 16 и ВПЧ 18 значительно снизилась (на 83 %) среди девочек в возрасте

13–19 лет и на 66 % среди женщин в возрасте 20–24 лет. После 5–9 лет вакцинации среди женщин, прошедших скрининг на рак шейки матки, уровень CIN2 значительно снизился (на 51 %) среди 15–19-летних и на 31 % среди 20–24-летних. После введения вакцины «Гарадасил-4» риск развития рака шейки матки был на 88 % ниже среди женщин, начавших вакцинацию в возрасте до 17 лет, и на 53 % ниже среди тех, кто начал вакцинацию в возрасте 17–30 лет, по сравнению с невакцинированными женщинами [43]. Важно отметить, что эффективность вакцинопрофилактики может быть увеличена, если вакцинация была осуществлена до первого полового контакта, поэтому целевой группой в основном являются девушки от 15 до 26 лет, тогда как женщины, выходящие из указанного возрастного интервала, обладают меньшей эффективностью в предотвращении рака шейки матки путем вакцинопрофилактики вследствие наличия большего количества половых связей в течение жизни и не осуществляемой им вакцинации до начала половых отношений.

Однако, несмотря на эффективность вакцинации, профилактика ВПЧ-инфекции и соответственно рака шейки матки сталкивается с рядом барьеров и проблем: низкая осведомленность общественности о важности профилактики и отсутствие информирования о возможностях вакцинации; недоступность вакцинации для некоторых групп населения, где оказание медицинской помощи ограничено и женщины не имеют возможности получить вакцину [44]. Для преодоления данных барьеров необходимо проводить информационную кампанию, направленную на повышение осведомленности о важности профилактики ВПЧ-инфекции и рака шейки матки; обеспечить доступность вакцинации для всех групп населения; проводить обучение медицинского персонала и обеспечивать конфиденциальность и уважение к пациентам во время проведения профилактических процедур с целью снижения численности заболевших как ВПЧ-инфекцией, так и раком шейки матки [45, 46].

Заключение

ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, которая может стать причиной развития различных заболеваний, в том числе рака шейки матки. В связи с этим разработка и внедрение вакцин против ВПЧ-инфекции является важной задачей в области общественного здравоохранения, так как они способны стимулировать гуморальный иммунитет и выработку вируснейтрализующих антител. Следует отметить, что профилактические вакцины являются безопасными вследствие отсутствия серьезных побочных эффектов, что подтверждают многочисленные исследования, и обладают потенциалом для использования в программе вакцинации от ВПЧ-инфекции. Информационные и образовательные кампании являются ключевыми инструментами повышения эффективности вакцинации и должны быть направлены на различные группы населения с использованием доступных коммуникационных каналов. Все данные мероприятия могут значительно снизить распространение ВПЧ-инфекции и способствовать улучшению общественного здоровья.

Список литературы / References

- De Marlet S., Plummer M., Vigna J., Franceschi S. The worldwide burden of HPV-related cancer, by site, country, and type of HPV. *Int J Cancer*. 2017, August 15; 141 (4): 664–670. DOI: 10.1002/ijc.30716
- Scott-Wittenborn N., Fakhri S. Epidemiology of HPV-related malignancies. *Semin Radiat Oncol*. 2021 October; 31 (4): 286–296. DOI: 10.1016/j.semradonc.2021.04.001
- Gonzalez-Yebra B., Mojica-Larrea M., Alonso R., Gonzalez A.L., Romero-Morelos P. Profile of HPV infection in cervical lesions. *Ga Med Max*. 2022; 158 (4): 222–228. DOI: 10.24875/GMM.M22000679
- Bray F., Ferley J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics for 2018: GLOBOCAN estimates of morbidity and mortality worldwide for 36 types of cancer in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. November 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Bhatla N., Aoki D., Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol. Obstet*. 2021 Oct; 155 Suppl 1 (Suppl 1): 28–44. DOI: 10.1002/ijgo.13865
- Bao Y.P., Li N., Smith J.S., Qiao Y.L.; members of ACPAB. Distribution of human papillomavirus types in Asian women: a meta-analysis. *Int J. Cancer, of gynecology*. 2008 January-February; 118 (1): 71–9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00959.x
- Mates E., Wilkin T.J., Markowitz L. Review of the burden of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination for gay, bisexual and other men who have sex with men and transgender women in the United States. *Enzyme immunoassay vaccine Hum*. December 31, 2022; 18 (1): 2016007. DOI: 10.1080/21645515.2021.2016007
- Роговская С. И., Михеева И. Б., Шипулина О. Ю., Минкина Г. Н., Подзолкова Н. М., Радзинский В. Е., Шипулин Г. А. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 1 (62).
- Rogovskaya S.I., Mikhayeva I.V., Shipulina O. Yu., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinsky V.E., Shipulin G.A. Prevalence of papillomavirus infection in Russia. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2012; 1 (62). (In Russ.).
- Дикке Г. Б. Современные стратегии повышения эффективности программ организованного скрининга рака шейки матки. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022. № 3 (8–16).
- Dicke G.B. Modern strategies for improving the effectiveness of organized cervical cancer screening programs. *Questions of practical colposcopy. Genital infections*. 2022; 3 (8–16). (In Russ.).
- Saldaña-Rodríguez P., Bahena-Román M., Delgado-Romero K., Madrid-Marina V., Torres-Poveda K. Prevalence and risk factors of high-risk human papillomavirus infection and cervical diseases: baseline data from a cohort study of human papillomavirus. *The fight against cancer*. 2023 January-December; 30: 10732748231202925. DOI: 10.1177/10732748231202925
- Castelsague X., Paavonen J., Jaisramm W., Wheeler K.M., Skinner S.R., etc. The risk of first-rate HPV infection and precancerous lesions after the onset of sexual activity: analysis of the ginseng control group of a randomized controlled person Patricia. *BMC Infect Dis*. 2014, October 30th; 14: 551. DOI: 10.1186/s12879-014-0551-G
- Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstetrics and gynecology*. 2020; 40 (5): 602–608. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030
- Stekle H.K., Secte S., Ayubi J.M., Bennuna J., Buzebok P., Herve S. HPV vaccination: easier said than done? *Hum Vaccin Immunother*. 2023, December 15; 19 (3): 2266935. DOI: 10.1080/21645515.2023.2266935
- Ellingson M.K., Sheikh H., Nihon K., Oliveira K.R., Nikolai L.M. Effectiveness of the vaccine against human papillomavirus by age at the time of vaccination: a systematic review. *Enzyme immunoassay Hum*. 2023 August 1; 19 (2): 2239085. DOI: 10.1080/21645515.2023.2239085
- Oliveira K.R., Nikolai L.M. Monitoring the effects of the HPV vaccine on cervical diseases: the state and future directions in the era of elimination of cervical cancer. *The previous message*. March 2021; 144: 1063. DOI: 10.1016/j.med.2020.106363
- Balasubramanyam S.D., Balakrishnan V., Un Secaur G. Key molecular events in the development of cervical cancer. *Medicine (Kaunas)*. July 17, 2019; 55 (7): 384. DOI: 10.3390/medicine55070384
- Zayats R., Muruka T.T., McKinnon L.R. HPV and the risk of HIV infection in women. *Previous cell injection Microbiol*. 2022, February 10; 12: 814948. DOI: 10.3389/fcimb.2022.814948
- Li Tian Z., Chang S., Wang S., Mel B. Genetic variation of the E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 from central China. *April 2023, September 27; 20 (1): 217*. DOI: 10.1186/s12985-023-02188-8
- Williams V.M., Filippova M., Soto U., Durksen-Hughes P.J. HPV DNA integration and carcinogenesis: the alleged role of inflammation and oxidative stress. *A future virologist*. 2011, January 1; 6 (1): 45–57. DOI: 10.2217/fvl.10.73
- Graham S.V. Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects of new diagnostic methods and antiviral therapy. *Microbiology of the future*. October 2010; 5 (10): 1493–506. DOI: 10.2217/fmb.10.107
- Pid, Massimi P., Banks L. Genetically modified HPV-18 protein E6* inhibits E6-neutralizes the degradation of p53 and supports the growth of transsexuals. cells. June. July 17, 1997; 15 (3): 257–64. DOI: 10.1038/sj.on.1202
- Bhattacharji R., Das S.S., Biswal S.S., Nath A., Das D. The mechanistic role of early HPV-associated proteins in cervical cancer: molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2022 June; 174: 103675. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675
- Wallin K.L., Viklund F., Angstrom T., Bergman F., Stendhal W. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *In English*. 1999, November 25; 341 (22): 1633–8. DOI: 10.1056/NEJM199911253412201
- Fonseca F.V., Cordeiro M.G., Pozza A.K., Maestro K.A. Intraepithelial neoplasia of the cervix: analysis of a disease present exclusively in the endocervical canal. *Drew Bras Gynecol Obstet*. 2022 April; 44 (4): 385–390. DOI: 10.1055/s-0042-1743102
- Oyuni A.A.H. Human papillomavirus in cancer: infection, disease transmission and progress in vaccine development. *J. Infects. public health*. April 2023; 16 (4): 626–631. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.02.014
- Combi Ag, Ziao-Asumu S., Bonda G.A., Sol-Betge F.A., Jin T., Zure A.A. Achievements in the field of the etiopathological role and control of HPV in the oncogenesis of cervical cancer. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2023, October 19; 28 (10): 245. DOI: 10.1083/jf.b2810245
- Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., Goldstein V.T. Cervical cancer screening: past, present and future. *Sex. Med. Rev*. 2020 Jan; 8 (1): 28–37. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.09.005
- Causin R.L., da Silva L.S., Evangelista A.F., Leal L.F., Souza K.B. MicroRNA biomarkers of highly differentiated intraepithelial neoplasia of the cervix in liquid biopsy. *Biomed. Res Int*. 2021, April 13; 2021: 6650966. DOI: 10.1155/2021/6650966
- Schiffman M., de San Jose S. False positive results of HPV screening test in the cervix. *Papilloma virus*. 2019 June; 7: 184–187. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.04.012
- Fontam ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, etc. Cervical cancer screening for people at medium risk: Updated guidelines from the American Cancer Society by 2020. *CA Cancer J. Clin*. 2020 Sep; 70 (5): 321–346. DOI: 10.3322/caac.21628
- U.S. Preventive Services Task Force; Curry S.J., Crist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Kochi A.B. etc. Cervical cancer screening: a statement from the U.S. Disease Prevention Task Force. *JAMA*. 2018 August 21; 320 (7): 674–686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897
- Bray F., Carstensen B., Moeller H., Zappa M., Zakel M.P., Lawrence G., Hakama M., Weiderpas E. Trends in the incidence of cervical adenocarcinoma in 13 European countries. *Biochemistry of Cancer*. 2005 edition; 14 (9): 2191–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0231
- Shankaranarayanan R., Nene B.M., Shastri S.S., Jayant K., Muvonge R. etc. HPV screening for cervical cancer in rural India. *In English J. Med*. 2009, April 2; 360 (14): 1385–94. DOI: 10.1056/NEJMoa0808516
- Egemen D., Chung L.K., Chen H., Demarco M., Perkins R.B. etc. Risk assessments confirming ASCCP's agreed risk management recommendations for 2019. J. Diss on low indicators of the genofurinary system. 2020 April; 24 (2): 132–143. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529
- Сороковикова Т. В., Морозов А. М., Жуков С. В., Рыжова Т. С., Морозова А. Д., Хорак К. И., Беляк М. А. Роль неинвазивных методов исследования в современной клинической практике. Современные проблемы науки и образования. 2022. № 2. 137.
- Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Zhukov S.V., Ryzhova T.S., Morozova A.D., Kharak K.I., Belyak M.A. The role of noninvasive research methods in modern clinical practice. *Modern problems of science and education*. 2022; 2: 137. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31502
- The World Health Organization. Global Strategy for the Elimination of cervical cancer by 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Accessed February 25, 2024.
- Schiller J.T., Castelsague H., Garland S.M. Review of clinical trials of preventive vaccines against human papillomavirus. *Vaccine*. 2012 November 20; 30 Supplement 5 (S5): F123–38. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108
- Harper D.M., Demars L.R. HPV vaccines – a review of the first decade. *Gynecological oncology*. July 2017; 146 (1): 196–204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004
- Smith J.S., Lindsey L., Hoots B., Keyes J., Franceschi S., Weiner N., Clifford G.M. Distribution of human papillomavirus types in invasive cervical cancer and highly differentiated cervical lesions: updating the meta-analysis. *Cancer. Int J*. August 1, 2007; 121 (3): 621–32. DOI: 10.1002/ijc.22527
- Arbin M., Xu L. Efficacy and safety of preventive HPV vaccines. *The Cochrane Review of Randomized Trials. Expert Rev Vaccines*. 2018 Dec; 17 (12): 1085–1091. DOI: 10.1080/14760584.2018.1548282
- Bissett S.L., Godi A., Jil M., Beddows S. Seropositivity to non-vaccine incorporated genotypes induced by the bivalent and quadrivalent HPV vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Jul 13; 35 (32): 3922–3929. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.028
- Kier K.K., Dillendorf S., Belmonte F., Boandrup L. The real effectiveness of vaccination against human papillomavirus against cervical cancer. *International Cancer Center in 2021, October 1; 113 (10): 1329–1335*. DOI: 10.1093/icc/iaab080
- Lage., Planer A., Elvstrom K.M., Wang J., Roth A., etc. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *In English J. Med*. 2020, October 1; 383 (14): 1340–1348. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338
- Brisson M., Kim J.J., Kanfell K., Drolet M., Gingras G. etc. The effect of HPV vaccination and cervical screening on the elimination of cervical cancer: a comparative model analysis in 78 low- and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020, February 22; 395 (10224): 575–590. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30068-4
- Spencer J.K., Brewer N.T., Con-Beasley T., Trogdon J.G., Weinberger M., Wheeler S.B. Reducing inequality in poverty-related cervical cancer: the role of HPV vaccination. *Biomarkers of cancer epidemiology*. Until 2021 October; 30 (10): 1895–1903. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0307
- Беляк М. А., Буланова К. В., Буланова Э. В., Варпетыан А. М., Жуков С. В., Иганкам Л., Морозов А. М., Смирнова Т. А., Сороковикова Т. В., Шабанова И. Н., Шатохина Н. А. База данных тестовых заданий для студентов медицинских вузов по теме «Формирование здоровья будущих матерей». 2022.
- Belyak M.A., Bulanova K.V., Bulanova E.V., Varpetyan A.M., Zhukov S.V., Ngankam L., Morozov A.M., Smirnova T.A., Sorokovikova T.V., Shabanova I.N., Shatikhina N.A. Database of test tasks for students of medical universities on the topic «Formation of the health of expectant mothers». 2022. (In Russ.).

Статья поступила / Received 25.03.24

Получена после рецензирования / Revised 28.03.24

Принята в печать / Accepted 29.03.24

Сведения об авторах

Бузовская Нинель Валерьевна, врач-гинеколог. E-mail: ammorozovv@gmail.com. ORCID: 0009-0005-4046-5173

Морозов Артем Михайлович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии. E-mail: ammorozovv@gmail.com. SPIN: 6815-9332. ORCID: 0000-0003-4213-5379

Сороковикова Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии. E-mail: ssaphir@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9238-8270

Наумова София Александровна, студентка. E-mail: sofia_naumova_2017@mail.ru. ORCID: 0009-0006-5460-0716

Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Морозов Артем Михайлович. E-mail: ammorozovv@gmail.com

About authors

Buzovskaya Ninel V., gynecologist. E-mail: ammorozovv@gmail.com. ORCID: 0009-0005-4046-5173

Morozov Artem M., PhD Med, associate professor at Dept of General Surgery. E-mail: ammorozovv@gmail.com. SPIN: 6815-9332. ORCID: 0000-0003-4213-5379

Sorokovikova Tatiana V., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery. E-mail: ssaphir@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9238-8270

Naumova Sofia A., student. E-mail: sofia_naumova_2017@mail.ru. ORCID: 0009-0006-5460-0716

Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

Corresponding author: Morozov Artem M. E-mail: ammorozovv@gmail.com

Для цитирования: Бузовская Н. В., Морозов А. М., Сороковикова Т. В., Наумова С. А. Вирус папилломы человека как предиктор рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2024; (8): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-8-57-61>

For citation: Buzovskaya N. V., Morozov A. M., Sorokovikova T. V., Naumova S. A. Human papillomavirus as a predictor of cervical cancer in women of reproductive age (literature review). *Medical alphabet*. 2024; (8): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-8-57-61>