

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА. РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ (16 И 18 ТИПОВ) КАК ПРЕДИКТОРА МАЛИГНИЗАЦИИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Аннотация. Цель. Определить прогностическую значимость вирусной нагрузки ДНК ВПЧ 16 и 18 типов как предиктора малигнизации цервикального эпителия.

Материалы и методы. Проведён анализ отечественных и зарубежных литературных данных, посвящённых молекулярным механизмам канцерогенеза, методам количественной ПЦР-РВ, оценке физического статуса вирусной ДНК (соотношение E2/E6) и клиническому значению вирусной нагрузки.

Результаты. Высокая вирусная нагрузка коррелирует с тяжестью поражения, однако связь типоспецифична: для ВПЧ16 характерно линейное нарастание нагрузки от LSIL к раку, для ВПЧ18 – пик при LSIL со снижением на поздних стадиях. Интеграция вирусного генома с разрушением гена E2 – ключевой механизм трансформации. Изолированное использование вирусной нагрузки ограничено из-за перекрытия индивидуальных значений и отсутствия стандартизации.

Заключение. Прогностическая ценность вирусной нагрузки максимальна только при одновременном учёте генотипа, физического статуса ДНК и динамики нагрузки.

Ключевые слова: Вирус папилломы человека, ВПЧ16, ВПЧ18, вирусная нагрузка, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, интеграция вирусной ДНК, предиктор малигнизации.

Введение. Рак шейки матки остается одной из главных причин онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире, несмотря на разработанные скрининговые программы [1]. Этиологическая связь между вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска и развитием цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и инвазивного рака доказана на молекулярно-эпидемиологическом уровне [2,3]. Однако большинство ВПЧ-инфекций носят транзиторный характер и устраняются иммунной системой в течение 1-2 лет без клинических последствий. Только у части женщин инфекция переходит в хроническую форму и приводит к злокачественной трансформации. Выявление ВПЧ само по себе не позволяет предсказать исход инфицирования, что создает риск как гипердиагностики и необоснованных инвазивных вмешательств, так и недостаточного наблюдения за пациентками с высоким риском прогрессии [3,4].

Среди более чем 40 типов ВПЧ, поражающих аногенитальный тракт, наибольшей канцерогенной активностью обладают 16 и 18 генотипы. Они обнаруживаются в 70-80% всех случаев плоскоклеточного рака шейки матки и практически во всех аденокарциномах [5]. Вирусная нагрузка – количество копий ДНК ВПЧ на фиксированное число клеток рассматривается как потенциальный биомаркер активности репликации. В ряде исследований высокая нагрузка ассоциирована с тяжестью дисплазии, однако данные противоречивы, а прогностическая ценность этого показателя без учета физического статуса вирусной ДНК остается неопределенной [1,4].

Интеграция ДНК вируса папилломы человека в геном клетки хозяина считается основным событием, запускающим злокачественное перерождение эпителия шейки матки. В здоровых клетках вирусная ДНК находится в виде эписомы – автономной кольцевой структуры. При



встраивании в хромосомную ДНК разрывается ген E2 [5]. В норме белок E2 подавляет считывание информации с двух онкогенов вируса – E6 и E7. После разрушения E2 онкогены начинают активно транскрибироваться. Белки E6 и E7 блокируют работу клеточных супрессоров опухолевого роста – p53 и Rb. В результате нарушается запрограммированная гибель поврежденных клеток (апоптоз), теряется контроль над клеточным делением и накапливаются генетические поломки [5,6]. Следовательно, переход от эписомной формы к интегрированной – это не просто маркер, а ключевой механизм злокачественной трансформации.

Таким образом, актуальность темы связана с тем, что вирусная нагрузка ВПЧ 16 и 18 типов связана со степенью дисплазии, но наиболее точно прогнозировать течение заболевания можно только при одновременном определении физического статуса ДНК (эписомный, смешанный, интегрированный) [7]. Для 16 типа характерно длительное сосуществование разных форм вируса в одной клетке, а для 18 – более ранняя и полная интеграция. Эти различия нужно учитывать при разработке молекулярных критериев, позволяющих предсказать малигнизацию. Несмотря на актуальность проблемы, до сих пор нет стандартизованных пороговых значений вирусной нагрузки и четких алгоритмов для их использования в обычной клинической практике [3,6].

Цель работы – определить прогностическую значимость вирусной нагрузки ДНК ВПЧ 16 и 18 типов как предиктора малигнизации цервикального эпителия у женщин с различной степенью дисплазии на основании комплексной оценки количественного содержания вируса и физического статуса его генома.

Роль вируса папилломы человека в малигнизации цервикального эпителия.

Вирус папилломы человека относится к семейству Papillomaviridae. Геном ВПЧ условно делят на три части: ранняя область (E), поздняя область (L) и длинный контрольный регион (LCR). Ранняя область кодирует белки E1, E2, E4, E5, E6, E7, которые отвечают за репликацию вируса, поддержание эписомного статуса и взаимодействие с клеткой хозяина. Поздняя область кодирует структурные белки капсида L1 и L2 [8].

Среди множества типов ВПЧ (более 200) выделяют типы высокого, среднего и низкого онкогенного риска. К типам высокого риска (ВКР) относят 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 [9]. Наиболее агрессивными и эпидемиологически значимыми являются 16 и 18 типы. ВПЧ 16 доминирует при плоскоклеточном раке шейки матки, ВПЧ 18 чаще связан с аденокарциномой. Согласно данным крупномасштабных эпидемиологических исследований, ВПЧ 16 и 18 выявляются приблизительно в 95% случаев рака шейки матки. Среди онкогенных генотипов ВПЧ 16 (66-82%) и 18 (26-34%) вносят наибольший вклад в развитие ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований [10,12].

Инфекция с высокоонкогенными типами ВПЧ, в частности генотипами 16 и 18, является необходимым фактором канцерогенеза шейки матки. Особенность этих типов – высокая аффинность белков E6 и E7 к клеточным белкам-мишеням и способность эффективно нарушать клеточный цикл [11,13].

Онкогены E6 и E7 – главные трансформирующие белки ВПЧ. Их экспрессия повышена в базальных клетках эпителия, где вирус поддерживает свою репликацию. Белок p53 является ключевым супрессором опухолей: при повреждении ДНК он останавливает клеточный цикл и запускает апоптоз [14]. Белок E6 связывается с клеточной убиквитинлигазой E6AP и через образование тримолекулярного комплекса с p53 направляет его на протеасомную деградацию. Этот процесс играет центральную роль в ВПЧ-индуцированной трансформации клеток [15]. В результате клетка теряет способность реагировать на повреждения генома – мутации накапливаются, аномальные клетки не удаляются. Механизмы действия E6 не ограничиваются деградацией p53; известно, что E6 также подавляет гистоновые метилтрансферазы CARM1 и PRMT1, что приводит к нарушению связывания p53 с хроматинизированной ДНК [16].



Белок Rb – другой важный супрессор. В нестимулированной клетке Rb связан с фактором транскрипции E2F и блокирует переход из G1 в S фазу клеточного цикла. Белок E7 связывает Rb и способствует его деградации через убиквитин-зависимый путь. Инактивация Rb ведет к высвобождению E2F и неконтролируемому запуску транскрипции генов, необходимых для репликации ДНК [17]. Исследования показывают, что, помимо Rb, E7 способен инактивировать другие белки семейства ретинобластомы, включая p130 и p107. Свободный E2F запускает транскрипцию генов, необходимых для репликации ДНК. Клетка входит в S-фазу неконтролируемо. Важно отметить, что Rb не только является мишенью для деградации, но и участвует в стабилизации самого белка E7, что формирует положительную обратную связь и способствует поддержанию злокачественного фенотипа [18,19].

Одновременная инактивация p53 и Rb снимает оба главных клеточных барьера: остановку цикла при поломках и удаление поврежденных клеток. Таким образом, E6 и E7 действуют синергично. Клетка начинает бесконтрольно делиться, накапливает хромосомные аномалии и становится нечувствительной к апоптотическим сигналам. Это создает фон для злокачественной трансформации [20].

В инфицированной клетке вирусная ДНК может существовать в двух формах. Эписомная форма – вирусный геном циркулирует в ядре как автономная кольцевая молекула, прикрепленная к хромосомам клетки. В этом состоянии репликация вируса синхронизирована с клеточным циклом, транскрипция ранних и поздних генов регулируется. Белок E2, экспрессируемый с эписомы, подавляет транскрипцию E6 и E7. Клетка не трансформируется – происходит продуктивная инфекция с образованием вирусных частиц. Эписомный статус характерен для латентной и транзитной инфекции, а также для начальных стадий дисплазии [21].

Интегрированная форма – вирусная ДНК встраивается в хромосомную ДНК клетки. Интеграция ВПЧ в геном хозяина рассматривается как фактор риска вирус-индуцированного канцерогенеза [8]. Интеграция обычно происходит с разрывом кольцевой молекулы в области гена E2 (иногда E1). При этом целостность гена E2 нарушается. Белок E2 больше не синтезируется, его репрессорное действие на промотор E6/E7 исчезает. Онкогены E6 и E7 начинают транскрибироваться конститутивно, без контроля. Их экспрессия многократно возрастает. Клетка приобретает селективные преимущества: ускоренный рост, устойчивость к апоптозу, накопление мутаций. Мониторинг физического статуса ВПЧ-16, в частности отслеживание перехода от эписомной формы к интегрированной, имеет важное значение для оценки риска злокачественной трансформации [22].

Интеграция – необратимый шаг. Разрывы генов E1 и E2 выявляются при всех степенях поражения по данным цитологии. При этом разрывы гена E2 статистически значимо связаны с поражениями высокой степени (LSIL+). Интеграция выявляется уже при CIN II–III и практически всегда присутствует при инвазивном раке. Однако возможна и смешанная форма, когда часть вирусных копий остается эписомной, а часть встроена. Такая картина типична для переходных стадий [20,21].

Вирусная нагрузка ВПЧ (количество копий ДНК вируса на стандартизованное количество клеток или объем биологического материала) рассматривается как потенциальный биомаркер риска прогрессии. Количественное определение вирусной нагрузки (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) относится к числу перспективных подходов для уточнения риска перехода от ВПЧ-инфекции к цервикальной интраэпителиальной неоплазии [10].

Современные данные свидетельствуют, что онкогенный потенциал ВПЧ, вирусная нагрузка и персистенция инфекции являются ключевыми предикторами прогрессии от ВПЧ-инфекции к CIN. При этом прогностическая ценность вирусной нагрузки максимальна при одновременном определении физического статуса ДНК (эписомный, смешанный,



интегрированный). Для 16 типа характерно длительное сосуществование разных форм, для 18 – более ранняя полная интеграция [23].

Современные молекулярные методы позволяют не только выявлять ДНК ВПЧ, но и определять количество копий вируса и физический статус его генома. Наиболее распространенным подходом является полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) [24]. Коммерческие наборы для флуоресцентной количественной ПЦР покрывают 14 генотипов ВПЧ высокого риска, включая 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66. Разработаны и валидированы методики, демонстрирующие высокую согласованность результатов при использовании различных платформ для ПЦР в реальном времени [25].

Для оценки физического статуса вирусной ДНК (эписомная vs. интегрированная форма) используется вычисление отношения числа копий гена E2 к числу копий гена E6. Чувствительные методы, такие как капельная цифровая ПЦР (ddPCR) и секвенирование нового поколения (NGS), также находят применение для идентификации опухолевых маркеров [26,27]. Данные о вирусной нагрузке в сочетании со статусом интеграции позволяют более точно прогнозировать течение заболевания по сравнению с изолированным определением наличия ВПЧ.

Вирусная нагрузка ВПЧ 16/18 как биомаркер: методы определения и клиническое значение. Вирусная нагрузка является количественной мерой содержания ДНК вируса в биологическом образце, стандартизованной по объему материала или количеству клеток [28,29]. Термин «копия» (сору) в данном контексте означает одну молекулу вирусной ДНК. Для удобства интерпретации и сопоставимости результатов между исследованиями используются различные способы представления этой величины.

Наиболее физиологически обоснованным является нормирование вирусной нагрузки на количество клеток в образце. Это особенно важно при работе с соскобами цервикального канала, где содержание клеточного материала может варьировать. Обычно нагрузку выражают как количество копий ДНК ВПЧ на 10^4 , 10^5 или 10^6 клеток. Нормирование на клетки позволяет учесть разное количество эпителиальных клеток, попавших в пробу, и корректно сравнивать образцы между собой.

Таблица 1.

Распределение типов ВПЧ высокого риска
при разной степени поражения шейки матки [19-23]

Степень поражения	ВПЧ16, %	ВПЧ18, %	ВПЧ45, %
Транзиторная / латентная инфекция	30–40	10–15	5–10
CIN I (LSIL)	40–50	10–20	5–10
CIN II–III (HSIL)	50–60	10–15	5–10
Инвазивный рак (плоскоклеточный)	60–70	10–15	5–10
Аденокарцинома	30–40	40–50	10–15

Альтернативный подход – нормирование на массу тотальной выделенной ДНК. Этот метод проще в лабораторной практике, но менее точен, так как не учитывает долю человеческой ДНК в образце и возможное присутствие клеток крови, лейкоцитов и бактериальной флоры.

Для облегчения восприятия данных, различающихся на несколько порядков (от единиц до миллиардов копий), широко используют логарифмическое преобразование – lg (десятичный логарифм). Величина $5,0 \text{ lg копий}/10^5$ клеток соответствует 10^5 копий на 100 000



клеток. Логарифмическая шкала позволяет представить широкий диапазон значений в компактной форме и упрощает статистический анализ.

Пороговое значение вирусной нагрузки, отделяющее низкий риск от высокого, является предметом дискуссий. В ряде исследований релевантным считается уровень $3 \lg$ ДНК ВПЧ/ 10^5 клеток (то есть 1000 копий на 100 000 клеток). Значения ниже этого порога расцениваются как малозначимая вирусная нагрузка, а выше – как клинически значимая [31]. Однако конкретные пороговые значения зависят от типа ВПЧ и характеристик исследуемой популяции.

Полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ, quantitative PCR, qPCR) является стандартом для количественного определения вирусной нагрузки ВПЧ. Принцип метода основан на одновременной амплификации целевой ДНК и регистрации накопления продуктов реакции в процессе каждого цикла с помощью флуоресцентных меток [32].

В ПЦР-РВ используются флуоресцентные зонды (например, TaqMan), которые гибридизуются с амплифицируемым участком ДНК. Пока зонд интактный, флуоресцентный краситель и гаситель находятся в непосредственной близости, и флуоресценция подавлена [33]. В процессе элонгации цепи Taq-полимеразы, обладающей 5'→3'-экзонуклеазной активностью, расщепляет зонд, отделяя краситель от гасителя, что приводит к появлению флуоресцентного сигнала. Каждый акт расщепления соответствует синтезу одной новой молекулы ДНК, поэтому интенсивность флуоресценции прямо пропорциональна количеству накопленных ампликонов. Этот механизм обеспечивает высокую специфичность, поскольку сигнал возникает только при гибридизации зонда с целевой последовательностью.

Количественная оценка ДНК ВПЧ предоставляет информацию, которую невозможно получить из простого теста «положительно/отрицательно». Вирусная нагрузка отражает уровень репликативной активности вируса в инфицированных клетках. Высокая нагрузка (например, $>10^5$ копий на 10^5 клеток) обычно соответствует активной продуктивной инфекции, когда вирус активно размножается и продуцирует зрелые вирионы [34]. На ранних стадиях инфекции и при легких дисплазиях (CIN I) вирусная нагрузка, как правило, выше, что отражает активную репликацию вируса в дифференцирующихся клетках эпителия.

Персистенция ВПЧ (сохранение инфекции более 12-24 месяцев) – ключевой фактор риска прогрессии до CIN3 и рака. Количественная оценка вирусной нагрузки в динамике позволяет различать транзиторную (временную) и персистирующую инфекцию [35]. Вирусная нагрузка ВПЧ16/18 может служить маркером персистирующих инфекций и зависит от наличия множественных ВПЧ-инфекций. Соответственно, если при повторном тестировании через 6-12 месяцев вирусная нагрузка остается высокой или увеличивается, это свидетельствует о персистенции и повышенном риске прогрессии. Десятикратное увеличение количества копий ВПЧ16 или ВПЧ18 ассоциировано с умеренным повышением риска возникновения цитологических аномалий (HR для ВПЧ16: 1,76, 95% ДИ: 1,38-2,25; для ВПЧ18: 1,59) [36].

Наибольшее клиническое значение вирусной нагрузки заключается в ее способности стратифицировать ВПЧ-положительных женщин по степени риска наличия высокой степени дисплазии или рака [37,38]. Количественный тест вирусной нагрузки может служить эффективным инструментом после первичного скрининга на ВПЧ для снижения количества направлений на кольпоскопию.

Почему вирусную нагрузку нельзя использовать изолированно. Несмотря на исследования, демонстрирующие взаимосвязь между вирусной нагрузкой ВПЧ и тяжестью цервикальных поражений, использование этого параметра в качестве самостоятельного предиктора малигнизации связано с рядом ограничений.



Физический статус ДНК ВПЧ16 (% распределения форм)
в зависимости от степени поражения [32-37]

Степень поражения	Эписомная форма (E2/E6 ≈ 1)	Смешанная (E2/E6 0,2–0,8)	Полностью интегрированная (E2/E6 = 0)	
Латентная / норма	60–80	20–40	0–5	Сильная связь
CIN I	40–60	40–60	0–10	Умеренная
CIN II–III	10–30	50–70	10–30	Дозозависимость
Инвазивный рак	20–40	30–50	20–50	Сильнейший фактор

Отношение между вирусной нагрузкой и степенью дисплазии не является универсальным и линейным для всех типов ВПЧ. ВПЧ16 демонстрирует линейное увеличение вирусной нагрузки с ростом степени SIL, в то время как для ВПЧ18 характерен пик нагрузки при низкой степени дисплазии (LSIL) с последующим снижением до уровня, близкого к цитологической норме, при высокой степени SIL и раке [39]. Это различие в поведении двух основных онкогенных типов делает невозможным применение единого алгоритма интерпретации вирусной нагрузки без учета типа вируса. Более того, вирусная нагрузка является независимым прогностическим фактором лишь при учете HPV генотипа, HPV коинфекции, статуса геномной интеграции и других клинических факторов [40,41].

Вариабельность методологии и отсутствие стандартизации. В работе Fobian и соавт., выявлен значительный разброс в методологии измерения вирусной нагрузки: используются различные технологии – qPCR, Hybrid Capture 2 (HC2) и in situ hybridization (ISH), а также отсутствует консенсус в отношении способов количественного выражения и отчетности результатов [40,42]. Это создает серьезные препятствия для сопоставимости данных между разными исследованиями и клиническими лабораториями. Отсутствие стандартизованных пороговых значений затрудняет внедрение вирусной нагрузки в рутинную клиническую практику в качестве самостоятельного критерия [43].

Несмотря на статистически значимые различия в средних значениях вирусной нагрузки между группами с разной степенью дисплазии, разброс индивидуальных значений настолько велик, что наблюдается существенное перекрытие диапазонов вирусной нагрузки между контрольной группой и группой пациенток с CIN2+ [44,45]. Это перекрытие означает, что для конкретной пациентки индивидуальное значение вирусной нагрузки не позволяет с высокой точностью отнести ее к группе высокого или низкого риска [46,47].

Высокая вирусная нагрузка может отражать как активную продуктивную репликацию вируса в эписомной форме (что при определенных условиях может быть временным и самоограничивающимся процессом), так и начальные этапы малигнизации. Эта двойственность интерпретации делает изолированное использование вирусной нагрузки ненадежным [48,49,50].

Заключение. Проведенный анализ позволяет сделать несколько выводов, касающихся роли определения вирусной нагрузки ВПЧ 16 и 18 типов в прогнозировании малигнизации цервикального эпителия.

1. В научной литературе отмечается, что высокая вирусная нагрузка коррелирует с более тяжелым поражением шейки матки и худшим клиническим исходом. Однако эта связь не является линейной и универсальной: если для ВПЧ16 характерно постепенное увеличение нагрузки по мере прогрессии, то для ВПЧ18 отмечается пик нагрузки при низких степенях



дисплазии (LSIL) и последующее снижение при высоких степенях (HSIL) и инвазивном раке. Этот типоспецифический паттерн делает невозможным применение единого порогового значения вирусной нагрузки без учета генотипа вируса.

2. Интеграция вирусного генома в хромосомную ДНК клетки-хозяина, сопровождающаяся разрушением гена E2 и дерепрессией онкогенов E6/E7, является основным механизмом злокачественной трансформации, а не просто маркером. Исследования показывают, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ16 статистически значимо увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК, а оценка физического статуса вируса (эписомный, смешанный, интегрированный) через соотношение копий генов E2/E6 позволяет более точно стратифицировать пациенток по риску прогрессии.

3. Вирусную нагрузку нельзя использовать изолированно как самостоятельный предиктор по нескольким причинам. Во-первых, наблюдается существенное перекрытие индивидуальных значений нагрузки между группами с разной степенью поражения, что снижает диагностическую точность. Во-вторых, методология измерения и пороговые значения не стандартизованы: используются разные технологии, разные способы нормировки и разные способы представления результатов.

4. Несмотря на обилие публикаций, остаются нерешенными вопросы о стандартизованных пороговых значениях вирусной нагрузки, о сравнительной прогностической ценности комбинации «нагрузка + статус E2/E6» по сравнению с существующими методами триажа, а также о том, как вирусная нагрузка и физический статус вируса влияют на ответ на различные методы лечения цервикальных неоплазий.

Таким образом, вирусная нагрузка ВПЧ 16 и 18 типов коррелирует со степенью дисплазии, но ее прогностическая ценность максимальна лишь при одновременном учете генотипа вируса, физического статуса его ДНК и динамики нагрузки во времени.

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 236 с.

2. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 74 p. – ISBN 978-92-4-003082-4.

3. Леваков С.А., Шешукова Н.А., Дабагян Л.С. Этиология и патогенез цервикальных интраэпителиальных неоплазий (обзор зарубежной литературы) // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 42–45. – DOI: 10.17116/rosakush201616242-45.

4. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., Чуруксаева О.Н., Шпилева О.Н., Бычков В.А., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 270–274. – DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274.

5. Кутукова С.И., Чухловин А.Б., Яременко А.И., Иваськова Ю.В., Разумова А.Я., Ермакова Т.С. Встречаемость ДНК основных типов онкогенных вирусов в структуре плоскоклеточного рака и нормальной слизистой оболочки полости рта // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 206–210. – DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-3-206-210.

6. Veitía D., Liuzzi J., Ávila M., Rodríguez I., Toro F., Correnti M. Association of viral load and physical status of HPV-16 with survival of patients with head and neck cancer // Ecancermedicalscience. – 2020. – Vol. 14. – P. 1082. – DOI: 10.3332/ecancer.2020.1082.



7. Wang X., Huang X., Zhang Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2896. – DOI: 10.3389/fmicb.2018.02896.
8. Agnanti E., Tsakogiannis D., Papadopoulou T., Arvanitidis K.I., Kyriakopoulou Z., Karakasiliotis I., Kottaridi C. Disruption Events in the HPV18 E1 and E2 Genes in Precancerous Cervical Lesions // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, No. 14. – P. 6974. – DOI: 10.3390/ijms26146974.
9. Paczkowska I., Siedlecki J.A., Świć A., Bidziński M., Nowakowski A., Sarnowska E. The human papillomavirus – long studied but still not fully understood // *Nowotwory. Journal of Oncology*. – 2025. – Vol. 75. – P. 305–313. – DOI отсутствует (журнал польский).
10. Gisca T., Matasariu D.R., Ursache A., Socolov D.G., Scripcariu I.-S., Fudulu A., Anton E.T.-T., Botezatu A. Integrating Biomarkers into Cervical Cancer Screening – Advances in Diagnosis and Risk Prediction: A Narrative Review // *Diagnostics*. – 2025. – Vol. 15. – P. 3231. – DOI: 10.3390/diagnostics15243231.
11. Fletcher S., Biswas-Fiss E.E., Biswas S.B. Structural and functional roles of conserved residues of human papillomavirus (HPV) E2 protein and biological consequences // *Virology Journal*. – 2025. – Vol. 22, No. 1. – P. 278. – DOI: 10.1186/s12985-025-02903-7.
12. Han F., Guo X.Y., Jiang M.X., Xia N.S., Gu Y., Li S.W. Structural biology of the human papillomavirus // *Structure*. – 2024. – Vol. 32, No. 11. – P. 1877–1892. – DOI: 10.1016/j.str.2024.09.011.
13. Rana A., Yilmaz G., Biswas-Fiss E.E., Biswas S. Mechanisms of Viral DNA Replication of Human Papillomavirus: E2 Protein-Dependent Recruitment of E1 DNA Helicase to the Origin of DNA Replication // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, No. 9. – P. 4333. – DOI: 10.3390/ijms26094333.
14. Yilmaz G., Biswas-Fiss E.E., Biswas S.B. Sequence-Dependent Interaction of the Human Papillomavirus E2 Protein with the DNA Elements on Its DNA Replication Origin // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, No. 7. – P. 6555. – DOI: 10.3390/ijms24076555.
15. Avenhaus A., Velimirović M., Bulkescher J., Scheffner M., Hoppe-Seyler F., Hoppe-Seyler K. E6AP is essential for the proliferation of HPV-positive cancer cells by preventing senescence // *PLoS Pathogens*. – 2025. – Vol. 21, No. 2. – P. e1012914. – DOI: 10.1371/journal.ppat.1012914.
16. Hsu C.H., Peng K.L., Jhang H.C., Lin C.H., Wu S.Y., Chiang C.M., Lee S.C., Yu W.C.Y., Juan L.J. The HPV E6 oncoprotein targets histone methyltransferases for modulating specific gene transcription // *Oncogene*. – 2012. – Vol. 31, No. 18. – P. 2335–2349. – DOI: 10.1038/onc.2011.415.
17. Gbala I., Kavcic N., Banks L. The retinoblastoma protein contributes to maintaining the stability of HPV E7 in cervical cancer cells // *Journal of Virology*. – 2025. – Vol. 99, No. 4. – P. e0220324. – DOI: 10.1128/jvi.02203-24.
18. Downham L., Jaafar I., Rol M.L., Nyawira Nyaga V., Valls J., Baena A., Zhang L., Gunter M.J., Arbyn M., Almonte M. Accuracy of HPV E6/E7 oncoprotein tests to detect high-grade cervical lesions: a systematic literature review and meta-analysis // *British Journal of Cancer*. – 2024. – Vol. 130. – P. 517–525. – DOI: 10.1038/s41416-023-02490-w.
19. Zhang Z., Wu H., Huang Y. et al. High SNHG expression may contribute to poor cervical cancer prognosis, based on systematic reviews and meta-analyses // *BMC Cancer*. – 2025. – Vol. 25. – P. 1350. – DOI: 10.1186/s12885-025-14497-y.
20. Thrall M.J., McCarthy E., Mito J.K., Rao J.; Clinical Practice Committee of the American Society of Cytopathology. Triage options for positive high-risk HPV results from HPV-based cervical cancer screening: a review of the potential alternatives to Papanicolaou test cytology // *Journal of the American Society of Cytopathology*. – 2025. – Vol. 14, No. 1. – P. 11–22. – DOI: 10.1016/j.jasc.2024.09.003.



21. Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 237–242. – DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-237-242.
22. Karunaithas S., Chaibun T., Chatchawal P., Promptmas C., Buajeeb W., Yin L.S., Jearanaikoon P., Lertanantawong B. Electrochemical Duplex Detection of E2 and E6 Genes of Human Papillomavirus Type 16 and Determination of Physical Status in High-Risk Cervical Carcinoma // *Journal of Medical Virology*. – 2025. – Vol. 97, No. 3. – P. e70299. – DOI: 10.1002/jmv.70299.
23. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Цервикальная папилломавирусная инфекция. Возможности комбинированной терапии // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 10. – С. 26–32. – DOI: 10.18565/aig.2016.10.26-32.
24. Wang J., Imade G., Akanmu A.S. et al. Analytical performance of the ScreenFire HPV RS Zebra BioDome assay on four different qPCR platforms // *Infectious Agents and Cancer*. – 2025. – Vol. 20. – P. 28. – DOI: 10.1186/s13027-025-00651-5.
25. Silva N.N.T., Santos A.C.S., Pereira I.O.A., da Silva G.N., Lima A.A. Cell-Free HPV-DNA in Screening, Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response Monitoring of Cervical Cancer // *Molecular Diagnosis & Therapy*. – 2025. – Vol. 29, No. 4. – P. 483–497. – DOI: 10.1007/s40291-025-00790-w.
26. Herbst J., Pantel K., Effenberger K., Wikman H. Clinical applications and utility of cell-free DNA-based liquid biopsy analyses in cervical cancer and its precursor lesions // *British Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 127, No. 8. – P. 1403–1410. – DOI: 10.1038/s41416-022-01868-6.
27. Kim J.S., Yang S., Jeong K., Kim D.Y., Kim K., Kang H.C. Plasma cell-free DNA in uterine cervical cancer: therapeutic monitoring and prognostic values after radical radiotherapy // *Cancer Research and Treatment*. – 2023. – Vol. 55, No. 2. – P. 659–670. – DOI: 10.4143/crt.2022.144.
28. Mittelstadt S. et al. Detection of circulating cell-free HPV DNA of 13 HPV types for patients with cervical cancer as potential biomarker to monitor therapy response and to detect relapse // *British Journal of Cancer*. – 2023. – Vol. 128, No. 11. – P. 2097–2103. – DOI: 10.1038/s41416-023-02233-x.
29. Karimi A., Jafari-Koshki T., Zehtabi M., Kargar F., Gheit T. Predictive impact of human papillomavirus circulating tumor DNA in treatment response monitoring of HPV-associated cancers; a meta-analysis on recurrent event endpoints // *Cancer Medicine*. – 2023. – Vol. 12, No. 17. – P. 17592–17602. – DOI: 10.1002/cam4.6377.
30. Han K. et al. Clinical validation of human papilloma virus circulating tumor DNA for early detection of residual disease after chemoradiation in cervical cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42, No. 4. – P. 431–440. – DOI: 10.1200/JCO.23.00954.
31. Malagón T., Louvanto K., Ramanakumar A.V., Koushik A., Coutlée F., Franco E.L.; Biomarkers of Cervical Cancer Risk Study Team. Viral load of human papillomavirus types 16/18/31/33/45 as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia and cancer by age // *Gynecologic Oncology*. – 2019. – Vol. 155, No. 2. – P. 245–253. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.09.010.
32. Рахматулина М.Р., Галкина И.С. Диагностика инфекционной урогенитальной патологии методом количественной ПЦР // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2019. – № 6. – С. 114–118. – DOI отсутствует.
33. Kralik P., Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything // *Frontiers in Microbiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 108. – DOI: 10.3389/fmicb.2017.00108.



34. Zhou J., Ma B., Ji J., Liao J., Xu H., Hu H. HPV16/HPV58 viral load is non-linearly correlated with cervical lesions and can be used as a triage marker // *Infectious Agents and Cancer*. – 2025. – Vol. 20, No. 1. – P. 48. – DOI: 10.1186/s13027-025-00684-w.
35. Buttà M., Serra N., Panzarella V., Fasciana T.M.A., Campisi G., Capra G. Orogenital Human Papillomavirus Infection and Vaccines: A Survey of High- and Low-Risk Genotypes Not Included in Vaccines // *Vaccines*. – 2023. – Vol. 11, No. 9. – P. 1466. – DOI: 10.3390/vaccines11091466.
36. Downham L., Jaafar I., Rol M.L., Nyawira Nyaga V., Valls J., Baena A., Zhang L., Gunter M.J., Arbyn M., Almonte M. Accuracy of HPV E6/E7 oncoprotein tests to detect high-grade cervical lesions: a systematic literature review and meta-analysis // *British Journal of Cancer*. – 2024. – Vol. 130. – P. 517–525. – DOI: 10.1038/s41416-023-02490-w.
37. Ara R., Khatun S., Pervin S., Jahan M., Shahera U., Ferdous J., Begum S.A., Fatema S., Begum M., Nazneen S., Goodman A. Role of molecular biomarker human papilloma virus (HPV) E6 oncoprotein in cervical cancer screening // *Gynecologic Oncology*. – 2020. – Vol. 158, No. 3. – P. 590–596. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.06.496.
38. Bruni L.A.G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. – 2023. – URL: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения: 15.09.2023).
39. Ling J., Sun Q., Tian Q., Shi H., Yang H., Ren J. Human papillomavirus 16 E6/E7 contributes to immune escape and progression of cervical cancer by regulating miR-142-5p/PD-L1 axis // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2022. – Vol. 731. – P. 109449. – DOI: 10.1016/j.abb.2022.109449.
40. Fobian S.F., Mei X., Crezee J., Snoek B.C., Steenbergen R.D.M., Hu J., Ten Hagen T.L.M., Vermeulen L., Stalpers L.J.A., Oei A.L. Increased human papillomavirus viral load is correlated to higher severity of cervical disease and poorer clinical outcome: A systematic review // *Journal of Medical Virology*. – 2024. – Vol. 96, No. 6. – P. e29741. – DOI: 10.1002/jmv.29741.
41. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н., Джавахишвили М.Г. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 30–40. – DOI: 10.17116/rosakush20212105130.
42. Qiu C., Zhao B., Wang D., Tang H. Relationship between HPV-16 infection and the progression of vaginal intraepithelial neoplasia // *American Journal of Translational Research*. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 2049–2054. – PMID: 37056823.
43. Zhou L., Qiu Q., Zhou Q., Li J., Yu M., Li K., Xu L., Ke X., Xu H., Lu B., Wang H., Lu W., Liu P., Lu Y. Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13, No. 1. – P. 2563. – DOI: 10.1038/s41467-022-30190-1.
44. Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю. и др. Рак шейки матки // *Злокачественные опухоли*. – 2023. – Т. 13, № 3S2-1. – С. 246–262. – DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-246-262.
45. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В. Скрининговые программы и врачебная тактика при обнаружении заболеваний шейки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 128–135. – DOI: 10.20953/1726-1678-2024-5-128-134.
46. Шабунин А.В., Подзолкова Н.М., Алимов В.А., Греков Д.Н., Бедин В.В., Лебедев С.С. и др. Рецидивирующее цервиковагинальное кровотечение у пациентки с распространенным раком шейки матки // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 140–145. – EDN: WXBYLJ.
-



47. Давыдов А.И., Исаков Д.В., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Шахламова М.Н. Клинико-иммунологическое обоснование комплексного решения профилактики и терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 161–168. – EDN: NXXEHS.

48. Крылова Т.А., Гоголева Т.Е., Мамаева С.Н. и др. Вирус папилломы человека: растровая электронная микроскопия и иммунофлуоресцентный анализ в исследовании эритроцитов пациентов с раком шейки матки // Медицинская физика. – 2022. – № 3 (95). – С. 58–59. – EDN UMQZTY.

49. Дмитриева Д.В., Грошева Е.П., Замальтдинова Н.М. Белок p16 – маркер канцерогенеза шейки матки // Белые цветы: Сборник тезисов XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н.А. Семашко (Казань, 11–13 апреля 2024 г.). – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2024. – С. 883–884. – EDN ANQOER.

50. Губская Е.К., Бурцев Д.В., Дмитрияди Т.А. и др. Сопоставление результатов точечной и эксцизионной биопсий в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 118–120. – EDN NPVRBY.

