



<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-37-42>

УДК 618.17

## ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Бахтияров К.Р., Щукина А.С.*

*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация*

**Аннотация:** Папилломавирусная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций во всем мире. Ее особая значимость состоит в широкой распространенности, высокой контагиозности и в онкогенном потенциале. Цель исследования: анализ данных, представленных в современной литературе, касающихся патогенеза, диагностики и профилактики ВПЧ - ассоциированных заболеваний. Обзор основан на данных зарубежных и отечественных статей, найденных в PUBMED, eLIBRARY.RU по данной теме. В результате рассмотрены основы патогенеза развития рака шейки матки, современные методы диагностики, эффективность вакцинации. В патогенезе ВПЧ отмечается определенная роль генов E6 и E7, а так же 16A-гидроксистерона в развитии неопластических процессов. Вирус может негативно влиять на репродуктивную систему человека: потенциально вызывать астенозооспермию, преждевременные роды, раннюю потерю беременности. Появились современные методы диагностики ВПЧ и рака шейки матки: комплексный метод жидкостной цитологии с иммуноцитохимическим исследованием онкомаркера p16ink4a, Digene Hybrid Capture, Cobas HPV Test, метод самозабора - Qintip-test, определение уровней экспрессии СУРВИВИНА, и BCL-2, и KAI1, метилирование генов, микро РНК. Доказана эффективность и безопасность вакцинопрофилактики, в том числе при использовании новой девятивалентной вакцины, для сокращения случаев онкологических заболеваний, связанных с данным вирусом.

**Ключевые слова:** Вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинопрофилактика.

**Введение.** Папилломавирусная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций во всем мире. Вызывается она вирусом папилломы человека (ВПЧ). Существует много разных типов ВПЧ с различной степенью онкогенности. Некоторые из них могут вызывать бородавки, половые кондиломы, папилломатоз гортани, рак шейки матки, прямой кишки и т.д., негативно отражаться на репродуктивном здоровье, в том числе препятствовать наступлению беременности.

**Цель исследования.** Провести анализ данных, представленных в современной литературе, касающихся изучения патогенеза, подходов к диагностике и профилактики ВПЧ - ассоциированных заболеваний.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденные в PUBMED, eLIBRARY.RU по данной теме.

**Результаты.** В данном обзоре рассматриваются основы патогенеза развития рака шейки матки, современные методы диагностики и эффективность вакцинации.

Впервые вирус папилломы человека был выделен в 1956 году, он относится к роду A семейства паповавирусов. В настоящее время известно уже более 600 ти-

пов ВПЧ, которые были обнаружены у человека. Генном вирусом представляет собой двуспиральную кольцевидно скрученную ДНК, в процессе репликационного цикла экспрессируется 8–10 белковых продуктов. Вирусы папилломы человека характеризуются способностью вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек и отличаются высокой специфичностью в отношении типа ткани. Но рецепторы для вируса в эпителиальных клетках до сих пор не выявлены [1].

Пути передачи между взрослыми: половой и контактно-бытовой. Инфицирование партнеров происходит также при нетрадиционных половых контактах. Возможны и другие пути инфицирования — от матери к ребенку — при прохождении через родовые пути во время родов, вследствие аспирации цервикального или вагинального содержимого. Отмечается повышение частоты случаев папилломатоза гортани, трахеи, бронхов у детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения. Это указывает на трансплацентарный путь передачи инфекции и на нецелесообразность применения кесарева сечения для профилактики инфицирования новорожденного. Так же были описаны случаи инфицирования врачей, выполнявших лазерную вапоризацию

цию тканей у больных ВПЧ, с последующим развитием у врачей папилломатоза гортани и конъюнктивы [2].

В большинстве случаев в течение 6-12 месяцев происходит элиминация вируса, но в других случаях отмечается длительная персистенция вируса. В результате высокоонкогенные типы ВПЧ могут вызывать развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), что в дальнейшем может привести к развитию рака шейки матки.

Рак шейки матки занимает первое место в структуре онкологического заболевания женских половых органов и четвертое место среди всей онкопатологии (после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого). Ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, при этом более 660 млн людей на планете являются носителями ВПЧ [3].

**Патогенез ВПЧ.** Клетками - мишенями для вируса являются базально расположенные стволовые клетки эпителия. В частности, цервикальная зона трансформации с ее множественными открытыми железами и криптами предоставляет благоприятную возможность для внедрения частиц ВПЧ, кроме этого зона трансформации строго подвержена влиянию циркулирующих эстрогенов.

Геном всех ВПЧ состоит из зоны ранних генов (E), зоны поздних (L) генов, а также регуляторной зоны. Для репликации вируса и клеточной трансформации необходимо 5 «ранних» белков (E1, E2, E5, E6, E7). Белки E6 и E7 индуцируют переход дифференцированных клеток в S-фазу клеточного цикла. На стадии активной репродукции вируса экспрессия генов E6 и E7 регулируется продуктом гена E2, являющимся репрессором транскрипции этих генов. Именно поэтому, пока вирус находится в эпиземальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. Ключевым событием в малигнизации клеток является интеграция вируса в геном клеток, которая сопровождается делецией гена E2. Это событие имеет следующие последствия: в эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ регистрируется сверхэкспрессия генов E6 и E7, так как в процессе интеграции утрачивается ген E2, кодирующий репрессор транскрипции этих генов. Контроль клеточного цикла и дифференцировка клеток осуществляется белками E6 и E7 посредством их взаимодействия и инактивации таких «ключевых» белков-регуляторов пролиферативной активности клеток, как p53 и белок ретинобластомы (pRB). Бесконтрольная пролиферация инфицированных клеток приводит к накоплению генетически поврежденных и, в конечном счете, к малигнизации.

Инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но недостаточным фактором для развития фоновых, предраковых процессов и рака шейки матки. Вирусная инфекция имеет гормонозависимый характер и, если в организме происходит гормональный сбой, ВПЧ получает свой шанс. Давно было отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстрогенчувствительных зонах. В эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ отмечается повышенная экспрессия генов E6 и E7, кодирующих онкобелки E6 и E7.

Было установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень 16а-ОН. Репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита эстрадиола в инфицированных клетках, который обладает самостоятельной канцерогенной активностью, что создает дополнительные условия для злокачественного перерождения клеток, содержащих ВПЧ. Таким образом, механизм формирования необратимой неоплазии следующий: после взаимодействия эстрадиола с эстрогеновыми рецепторами ВПЧ-инфицированной клетки происходит изменение его метаболизма в сторону образования 16а-гидроксистерона, который в свою очередь способен образовывать очень прочный комплекс с эстрогеновым рецептором (ER – 16а-ОН). Этот комплекс является мощнейшим активатором генов E6 и E7, ответственных за синтез онкобелков E6 и E7, что ведет к развитию опухолевого роста. В результате формируется порочный круг, при котором вирус через образование 16а-ОН создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. В свою очередь онкобелок активирует механизмы патологической пролиферации и блокирует механизмы иммунологической защиты [4].

**Влияние ВПЧ на репродукцию.** У мужчин, страдающих от идиопатического бесплодия, распространенность ВПЧ более высокая, по сравнению с населением в целом. ВПЧ в основном локализуется на поверхности сперматозоидов, в частности, в экваториальной области, и существует тесная взаимосвязь между астенозооспермией и ВПЧ, независимо от генотипа вируса [5]. ВПЧ также связывают с преждевременным излитием околоплодных вод, самопроизвольными преждевременными родами, и потенциально повышенным уровнем ранней потери беременности [6]. Исходя из приведенных количественных анализов можно сделать вывод, что распространенность ВПЧ выше при беременностях с неблагоприятным исходом, при самопроизвольных абортах или самопроизвольных преждевременных родах, по сравнению с женщи-

нами с нормальной доношенной беременностью. Поэтому наличие папилломавирусной инфекции может рассматриваться как риск для беременности [7].

**Современные методы диагностики.** Жидкостная цитология с определением экспрессии белка p16ink4a. Это комплексное исследование биоптатов шейки матки, позволяет одновременно проводить цитологическое исследование методом жидкостной цитологии и иммуноцитохимическое исследование онкомаркера p16ink4a для определения биологического потенциала диспластических изменений в эпителии шейки матки. P16ink4a – это белок, который представляет собой ингибитор циклин-зависимых киназ и играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Он участвует в опосредованном через белок ретинобластомы (pRB) контроле перехода клетки из фазы G1 в фазу S, подавляет опухолевый рост; повышенная экспрессия p16ink4a может запускать остановку цикла клеточного деления. Многие виды опухолей характеризуются инактивацией гена p16ink4a, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации клеток. Но в опухолях, связанных с трансформирующим действием ВПЧ, отмечается увеличение экспрессии данного белка. Это может являться биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии шейки матки [8].

Digene Hybrid Capture. ВПЧ Digene-Тест определяет клинически значимую концентрацию вируса, которая характеризует угрожающий уровень инфекции, приводящий к развитию неоплазии шейки матки, в тоже время, например, ПЦР -исследование определяет только наличие вируса вне зависимости от его клинического проявления.

Cobas HPV Test. Данный тест обеспечивает качественную детекцию 14 высокоонкогенных типов ВПЧ, а также генотипирование ВПЧ 16 и 18 типов в этом же анализе.

Показана корреляция между степенью тяжести плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и наличием ВПЧ высокоонкогенных типов – чувствительность тест-системы Cobas составила 90,6%, Digene-теста – 86,1%, специфичность – 92,9 и 91,8 соответственно [9].

Qvintip - test HPV. Метод самозабора образца влагалищного отделяемого в домашних условиях. Затем образец отправляется в лабораторию, где проводится анализ на наличие высокоонкогенных типов ВПЧ. Специфичность данного метода - 100%, чувствительность - 98% [10].

Метилирование генов человека тесно связано с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака. Около 20 генов были зарегистрированы в различных исследованиях, и приблизительно 10 генов имеют повышенный уровень метилирования при раке шейки матки и CIN

(CIN2 и CIN3), наиболее заметно CADM1, EPB41L3, FAM19A4, MAL, микроРНК-124, Pax1 и Sox1. Количественные тесты метилирования могут быть полезны при прогнозировании CIN2 и CIN3, которые могут прогрессировать в рак [11]. А также метилирование гена Death-Associated Protein Kinase 1 (DAPK1) может использоваться как маркер цервикального рака [12].

Определение уровней экспрессии СУРВИВИНА, и BCL-2, и KAI1. Доказана связь между экспрессией данных белковых молекул и развитием рака шейки матки, а также с метастазированием [13].

МикроРНК могут быть перспективными маркерами для прогнозирования выживаемости при раке шейки матки. Повышение miR 16, 25, 92a, 378 и уменьшение miR 22, 27a, 29a, 100 свидетельствуют о реализации вирусных онкогенов E6 и E7 как в отдельности, так и вместе. Повышение соотношения  $\geq 1,5$  miR-25/92a к miR-22/29a может служить в качестве предельного значения в различии нормальной ткани шейки матки от CIN, а CIN от рака шейки матки [14,15,16].

**Профилактика папилломавирусной инфекции.** Самая эффективная мера в профилактике – вакцинация. В мире зарегистрировано три вакцины против вируса папилломы человека. Бивалентная вакцина Церварикс – против 16 и 18 типов ВПЧ, квадριвалентная вакцина Гардасил - против 16, 18, 6, 11 типов и девятивалентная вакцина Гардасил 9 против 16, 18, 11, 6, 31, 33, 45, 52, 58 типов ВПЧ.

У данного типа вакцин отмечается перекрестная защита. Например, бивалентная вакцина индуцирует активный ответ в виде формирования нейтрализующих антител (серопозитивность >50%) в отношении 31, 33, 45, 52 типов ВПЧ. Четырехвалентная вакцина индуцирует ответ в виде формирования сывороточных нейтрализующих антител в отношении 31, 33, 52 типов. В итоге нейтрализующих антител в отношении невакцинированных типов ВПЧ, как было зафиксировано, на порядок выше у привитых бивалентной вакциной, чем у привитых четырехвалентной вакциной [17].

Есть данные, которые показывают, что при вакцинации титр антител против ВПЧ после вакцинации может сохраняться более 8 лет [18].

Семь лет наблюдения с 2007-2014 год показывают уровень последствий после вакцинации, когда вакцинировано свыше 50% женского населения: распространенность инфекции ВПЧ 16, 18 типов снизилась на 64% после начала программы вакцинации у девочек моложе 20 лет. Кроме того, заболеваемость ВПЧ 31, 33 и 45 типов снизилась на 28% за счет перекрестной защиты. 444 627 случаев рака шейки матки было предотвращено с помощью вакцинации [19].

Самая новая это 9-валентная вакцина Гардасил 9. Были проведены исследования данной вакцины от

ВПЧ. Пациенты (N = 3066) получили 3-дозы препарата 9vHPV. В результате через 4 недели после третьей дозы вакцины у >99% девушек, юношей и молодых женщин была выявлена сероконверсия [20]. Так же была доказана эффективность вакцины в японских исследованиях на женщинах в возрасте от 16-26 лет. У вакцинированных женщин антитела наблюдались в анализах после 2 лет, прошедших от третьей дозы вакцинации. Таким образом, была доказана ее эффективность и безопасность [21].

Вакцины можно также применять у мужчин с целью уменьшения у них риска развития половых кондилом и предраковых состояний, вызванных вирусом. Ожидается, что уменьшение частоты предраковых состояний уменьшит частоту заболеваемости раком полового члена и раком прямой кишки у мужчин [22].

Различные кандидаты терапевтических вакцин против ВПЧ в настоящее время проходят испытания. Обнадёживающие результаты дают экспериментальные системы вакцинации на животных моделях.

Если профилактические и терапевтические вакцины против ВПЧ окажутся успешными у пациентов, также как и на животных моделях, то папилломавирусная инфекция и связанные с ней злокачественные опухоли могут быть управляемы с помощью вакцинации [23].

**Заключение.** Представлены данные о влиянии ВПЧ на репродуктивную систему, возможности вакцинопрофилактики и методах современного скрининга.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Бажукова Н.Н., Возовик А.В. Современный взгляд на патогенез папилломавирусной инфекции// Вестник Уральской медицинской академической науки. -2014. - №5. -С. 116-120.
- [2] Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. М.: Издательство журнала Status praesens, 2014. -С. 832.
- [3] Мотовилова Т.М. Приверженность режиму лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки – залог клинического успеха// Российский медицинский журнал. 2016. №15. С. 982-987
- [4] Бажукова Н.Н., Возовик А.В. Современный взгляд на патогенез папилломавирусной инфекции// Вестник Уральской медицинской академической науки. -2014. - №5. -С. 116-120.
- [5] Foresta C., Noventa M., De Toni L., Gizzo S., Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal// Journal of Andrology. -2015. -March. - Vol. 3. -P. 163-173.
- [6] Nigel Pereira, Katherine M. Kucharczyk, Jaclyn L. Estes, et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes// Journal of Pathogens, vol. 2015, Article ID 578423, 8 pages, 2015. doi:10.1155/2015/578423.
- [7] Lea Maria Margareta Ambühl, Ulrik Baandrup, Karen Dybkær, Jan Blaakær, Niels Uldbjerg, and Suzette Sørensen. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery// Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, vol. 2016, Article ID 3086036, 19 pages, 2016. doi:10.1155/2016/3086036.
- [8] Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst., 2013, Oct., 16; 105(20): 1550-7. doi: 10.1093/jnci/djt235. Epub 2013, Oct. 4.
- [9] Phillips S., Garland SM., Tan JH., Quinn MA, Tabrizi SN. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Roche Amplicor for detection of high-risk human papillomavirus// European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. - 2016. - August. -Vol. 35, Issue 8, P. 1305–1307.
- [10] Sanner K, Wikström I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing// BJOG. - 2012. -Vol. 119. -P. 245–248.
- [11] Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention// Acta Cytologica. -2016. -Vol.60. -P. 501-512.
- [12] Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis// PLOS. -2015. -August.
- [13] Zhou XL., Wang M. Expression levels of survivin, Bcl-2, and KAI1 proteins in cervical cancer and their correlation with metastasis. Genet Mol Res. -2015; 14(4):17059-67.
- [14] Dai S, Lu Y, Long Y, Lai Y, Du P, Ding N, Yao D. Prognostic value of microRNAs in cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis// Oncotarget. 2016 Jun 7; 7(23):35369-78. doi: 10.18632/oncotarget.9294.
- [15] Granados-López, A.J.; Ruiz-Carrillo, J.L.; Servín-González, L.S.; Martínez-Rodríguez, J.L.; Reyes-Estrada, C.A.; Gutiérrez-Hernández, R.; López, J.A. Use of Mature miRNA Strand Selection in miRNAs Families in Cervical Cancer Development// International Journal of Molecular Sciences. - 2017. -Vol. 18. -407.
- [16] Wang X, Wang HK, Li Y, Hafner M, Banerjee NS, Tang S, Briskin D, Meyers C, Chow LT, Xie X, Tuschl T, Zheng ZM. MicroRNAs are biomarkers of onco-genichuman papillomavirus infections. ProcNatAcadSciUSA. -2014, Mar. 18, 111(11): 4262-7. doi: 10.1073/pnas.1401430111. Epub 2014, Mar. 3.
- [17] Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, et al. A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls. Ellis RD, ed. PLoS ONE. 2013;8(5):e61825. doi:10.1371/journal.pone.0061825.
- [18] Daron Ferris, Rudiwilai Samakoses, Stan L. Block, Eduardo Lazzcano-Ponce, Jaime Alberto Restrepo, Keith S. Reisinger, Jesper Mehlsen, Archana Chatterjee, Ole-Erik Iversen, Heather L. Sings, Qiong Shou, Timothy A. Sausser, Alfred Saah Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine// Pediatrics Sep 2014, 134 (3) e657-e665; DOI: 10.1542/peds.2013-4144.

- [19] Harper DM., DeMars LR. HPV vaccines—A review of the first decade// *Gynecol. Oncol.* -2017. 146. P.196-204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.08.019.
- [20] Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gra GE, Herrera T, Huang L-M, Kim DS, Pitisuttithum P, Chen J, Christiano, S, Maansson R, Moeller E, Sun X, Vuocolo S, Luxembourg A. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine// *Pediatrics.* -22 Jun. -2015.
- [21] Garland SM., Cheung TH., McNeill S., Petersen LK., Romaguera J., Vazquez-Narvaez J., Bautista O., Shields C., Vuocolo S., Luxembourg A. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine// *Vaccine.* -2015 Nov 27;33(48):6855-64. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.059. Epub 2015 Sep 26.
- [22] Lauri E. Markowitz, Eileen F. Dunne, Mona Saraiya, Harrell W. Chesson, C. Robinette Curtis, Julianne Gee, Joseph A. Bocchini, Jr, Elizabeth R. Unger. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)// Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* -2014 Aug 29; 63(RR-05): 1–30.
- [23] Richard B. S. Roden, PHD, Morris Ling, BS, T.-C. WU, MD, PHD. Vaccination to Prevent and Treat Cervical Cancer// *Perspectives in Pathology.* -2004. -P. 971-982. doi:10.1016/j.humpath.2004.04.007.

## HUMAN PAPILLUM VIRUS - THE MODERN LOOK AT THE PROBLEM

*Bakhtiyarov K.R., Shchukina A.S.*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.*

**Annotation:** Papillomavirus infection is one of the most common infections worldwide. It's special significance lies in it's wide prevalence, high contagiousness and in oncogenic potential. The purpose of the study was to analyze the data presented in the modern literature concerning the pathogenesis, diagnosis and prevention of HPV - associated diseases. The review is based on data from foreign and domestic articles found in PUBMED, eLIBRARY.RU on this topic. As a result, the fundamentals of the pathogenesis of cervical cancer development, modern diagnostic methods, and the effectiveness of vaccination are examined. In the pathogenesis of HPV, a certain role of the genes E6 and E7, as well as 16A-hydroxysterone in the development of neoplastic processes, is noted. The virus can negatively affect the human reproductive system: potentially cause asthenozoospermia, premature birth, early pregnancy loss. Modern methods for diagnosing HPV and cervical cancer have emerged: a complex method of liquid cytology with the immunocytochemical study of the p16ink4a oncoprotein, Digene Hybrid Capture, Cobas HPV Test, the Quintip-test sampling method, the determination of the expression levels of SURVIVIN, and BCL-2, and KAI1, gene methylation, microRNA. The effectiveness and safety of vaccine prophylaxis, including the use of a new nine-valent vaccine, has been proven to reduce the incidence of cancer associated with the virus.

**Key words:** human papilloma virus, cervical cancer, vaccination.

### REFERENCES

- [1] Bazhukova N.N., Vozovik A.V. Modern view on the pathogenesis of papillomavirus infection// *Bulletin of the Ural Medical Medical Science.* -2014. -5. -P. 116-120.
- [2] Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, aesthetic correction: a guide for practicing doctors. M.: Publishing house of the magazine Status praesens, 2014.-P. 832.
- [3] Motovilova T.M. Adherence to the treatment regimen of HPV-associated cervical disease is the key to clinical success// *Russian Medical Journal.* 2016. №15. Pp. 982-987.
- [4] Bazhukova N.N., Vozovik A.V. Modern view on the pathogenesis of papillomavirus infection// *Bulletin of the Ural Medical Medical Science.* -2014. -5. -P. 116-120.
- [5] Foresta C., Noventa M., De Toni L., Gizzo S., Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal// *Journal of Andrology.* -2015. -March. - Vol. 3. -P. 163-173.
- [6] Nigel Pereira, Katherine M. Kucharczyk, Jaclyn L. Estes, et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes// *Journal of Pathogens,* vol. 2015, Article ID 578423, 8 pages, 2015. doi:10.1155/2015/578423.
- [7] Lea Maria Margareta Ambühl, Ulrik Baandrup, Karen Dybkær, Jan Blaakær, Niels Uldbjerg, and Suzette Sørensen. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery// *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology,* vol. 2016, Article ID 3086036, 19 pages, 2016. doi:10.1155/2016/3086036.
- [8] Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst.,* 2013, Oct., 16; 105(20): 1550-7. doi: 10.1093/jnci/djt235. Epub 2013, Oct. 4.
- [9] Phillips S., Garland SM., Tan JH., Quinn MA, Tabrizi SN. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Roche Amplicor for detection of high-risk human papillomavirus// *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* - 2016. - August. -Vol. 35, Issue 8, P. 1305–1307.
- [10] Sanner K, Wikström I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing// *BJOG.* - 2012. -Vol. 119. -P. 245–248.
- [11] Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention// *Acta Cytologica.* -2016. -Vol.60. -P. 501-512.
- [12] Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maueri A., Vinciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical

- Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis// PLOS. -2015. -August.
- [13] Zhou XL., Wang M. Expression levels of survivin, Bcl-2, and KAI1 proteins in cervical cancer and their correlation with metastasis. *Genet Mol Res.* -2015; 14(4):17059-67.
- [14] Dai S, Lu Y, Long Y, Lai Y, Du P, Ding N, Yao D. Prognostic value of microRNAs in cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis// *Oncotarget.* 2016 Jun 7; 7(23):35369-78. doi: 10.18632/oncotarget.9294.
- [15] Granados-López, A.J.; Ruiz-Carrillo, J.L.; Servín-González, L.S.; Martínez-Rodríguez, J.L.; Reyes-Estrada, C.A.; Gutiérrez-Hernández, R.; López, J.A. Use of Mature miRNA Strand Selection in miRNAs Families in Cervical Cancer Development// *International Journal of Molecular Sciences.* -2017. -Vol. 18. -407.
- [16] Wang X, Wang HK, Li Y, Hafner M, Banerjee NS, Tang S, Briskin D, Meyers C, Chow LT, Xie X, Tuschl T, Zheng ZM. MicroRNAs are biomarkers of onco-genichuman papillomavirus infections. *Proc Natl Acad Sci USA.* -2014, Mar. 18, 111(11): 4262-7. doi: 10.1073/pnas.1401430111. Epub 2014, Mar. 3.
- [17] Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, et al. A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls. Ellis RD, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e61825. doi:10.1371/journal.pone.0061825.
- [18] Daron Ferris, Rudiwilai Samakoses, Stan L. Block, Eduardo Lazcano-Ponce, Jaime Alberto Restrepo, Keith S. Reisinger, Jesper Mehlsen, Archana Chatterjee, Ole-Erik Iversen, Heather L. Sings, Qiong Shou, Timothy A. Sausser, Alfred Saah Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine// *Pediatrics* Sep 2014, 134 (3) e657-e665; DOI: 10.1542/peds.2013-4144.
- [19] Harper DM., DeMars LR. HPV vaccines—A review of the first decade// *Gynecol. Oncol.* -2017. 146. P.196-204. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.08.019.
- [20] Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gra GE, Herrera T, Huang L-M, Kim DS, Pitisuttithum P, Chen J, Christiano, S, Maansson R, Moeller E, Sun X, Vuocolo S, Luxembourg A. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine// *Pediatrics.* -22 Jun. -2015.
- [21] Garland SM., Cheung TH., McNeill S., Petersen LK., Romaguera J., Vazquez-Narvaez J., Bautista O., Shields C., Vuocolo S., Luxembourg A. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine// *Vaccine.* -2015 Nov 27;33(48):6855-64. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.059. Epub 2015 Sep 26.
- [22] Lauri E. Markowitz, Eileen F. Dunne, Mona Saraiya, Harrell W. Chesson, C. Robinette Curtis, Julianne Gee, Joseph A. Bocchini, Jr, Elizabeth R. Unger. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)// *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep.* -2014 Aug 29; 63(RR-05): 1–30.
- [23] Richard B. S. Roden, PHD, Morris Ling, BS, T.-C. WU, MD, PHD. Vaccination to Prevent and Treat Cervical Cancer// *Perspectives in Pathology.* -2004. -P. 971-982. doi:10.1016/j.humpath.2004.04.007.