

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2026 • ТОМ 20 • № 1

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2026 Vol. 20 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.642>

Еще раз о ВПЧ и цервикальной неоплазии: биология и патогенез

В.Ю. Щукин¹, Е.В. Герфанова², Н.А. Бабаева², О.И. Алешикова²,
Н.А. Мухсинзода³, В.И. Киселев², Л.А. Ашрафян²

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, Солнечная ул., д. 50;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

³ГУ «Республиканский онкологический научный центр»; Таджикистан, 734026 Душанбе, проспект Исмоила Сомони, д. 59а

Для контактов: Евгения Викторовна Герфанова, e-mail: evgeniyagerf@gmail.com

Резюме

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ). Около 70–75 % всех наблюдений инвазивного РШМ в мире связано с 16-м и 18-м генотипами ВПЧ, 20–25 % – с 31-м, 33-м, 35-м, 45-м, 52-м и 58-м генотипами. В настоящее время имеется более 100 тестов для диагностики ВПЧ, но вплоть до настоящего времени трудно установить и оценить в широких пределах чувствительность цитологического исследования для выявления преинвазивных и инвазивных плоскоклеточных и железистых поражений шейки матки. Использование биомаркеров для более объективной диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (англ. squamous intraepithelial lesions, SIL) является объектом многочисленных исследований. Наиболее широко используемым биомаркером является антитело p16INK4a (p16), маркер E7-обусловленной пролиферацией клеток, вызванной ВПЧ высокого риска. Диагностика SIL при биопсии шейки матки также весьма вариабельна, что убедительно подтверждено документальными доказательствами. Промежуточная категория – цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-й степени (англ. cervical intraepithelial neoplasia, CIN2) обладает самой плохой воспроизводимостью. Использование иммуногистохимии p16 отдельно или в сочетании с маркером пролиферации Ki-67 повышает результативность дифференцирования SIL и его доброкачественных имитаторов. Таким образом, высокая вариабельность между результатами цервикальной цитологии и биопсии сохраняется, что объясняется как ошибками при взятии образцов материала, так и квалификацией врачей-специалистов, интерпретирующих полученные результаты, при этом клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (англ. atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) представляют собой наибольший источник вариабельности.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ, рак шейки матки, РШМ, цитологическое исследование, терминология системы Бетесда

Для цитирования: Щукин В.Ю., Герфанова Е.В., Бабаева Н.А., Алешикова О.И., Мухсинзода Н.А., Киселев В.И., Ашрафян Л.А. Еще раз о ВПЧ и цервикальной неоплазии: биология и патогенез. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(1):192–203. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.642>.

Once again about HPV and cervical neoplasia: biology and pathogenesis

Vladimir Yu. Shchukin¹, Evgeniya V. Gerfanova², Nataliya A. Babaeva², Olga I. Aleshikova², Nilufar A. Mukhsinzoda³,
Vsevolod I. Kiselev², Lev A. Ashrafyan²

¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 51 Solnechnaya Str., Samara 443031, Russia;

²Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow 117997, Russia;

³Republican Oncology Research Center; 59a Ismail Somoni Avenue, Dushanbe 734026, Tajikistan

Corresponding author: Evgeniya V. Gerfanova, e-mail: evgeniyagerf@gmail.com

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is the main risk factor for developing cervical cancer (CC). About 70–75 % of all invasive CC cases worldwide are associated with HPV 16 and 18 genotypes, 20–25 % cases being related to HPV 31, 33, 35, 45, 52, and 58 genotypes. Currently, there are more than 100 tests for HPV diagnostics, but up to now, it has been difficult to establish and evaluate sensitivity of cytological examination for detecting pre-invasive and invasive cervical squamous and glandular lesions. The use of biomarkers for a more objective diagnostics of squamous intraepithelial lesions (SIL) was investigated in numerous studies. The most widely used biomarker is the p16INK4a (p16) antibody that flags E7-induced high-risk HPV-caused cell proliferation. The diagnosis of SIL upon cervical biopsy is also highly variable convincingly supported by the documented evidence. The intermediate category, cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2), provides the least reproducible results. The use of immunohistochemistry p16, alone or in combination with the proliferation marker Ki-67, increases the effectiveness of differentiation between SIL and its benign imitators. Thus, a high degree of variability still is observed between the data of cervical cytology and biopsy due to both sampling errors and the expertise of medical works involved in data interpretation. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) represent the primary source of such variability.

Keywords: human papillomavirus, HPV, cervical cancer, CC, cytological examination, Bethesda system terminology

For citation: Shchukin V.Yu., Gerfanova E.V., Babaeva N.A., Aleshikova O.I., Mukhsinzoda N.A., Kiselev V.I., Ashrafyan L.A. Once again about HPV and cervical neoplasia: biology and pathogenesis. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(1):192–203. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.642>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основным фактором риска развития рака шейки матки (РШМ).
- ▶ К основным лабораторно-диагностическим методам скрининга РШМ в настоящее время относят цитологическое исследование соскоба с шейки матки и анализ на ВПЧ онкогенного риска в качестве дополнения к цитологическому цервикальному скринингу.

Что нового дает статья?

- ▶ Описаны современные методы и диагностические тесты для ВПЧ инфекций и ВПЧ-ассоциированных заболеваний, результаты их интерпретации специалистами, а также редкие формы карцином, обсуждается вариабельность полученных результатов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Доступность тест-систем продолжает быстро увеличиваться, в ближайшей перспективе будут все чаще обсуждаться особенности и нюансы полученных результатов исследований, что позволяет уже сейчас отметить наиболее спорные вопросы и вектор их решения, расширить горизонт планирования новых исследований.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Human papillomavirus (HPV) is a major risk factor for developing cervical cancer (CC).
- ▶ The main laboratory and diagnostic methods for CC screening currently consist of cytological examination of cervical scraping as well as HPV testing for cancer risk in addition to cytological cervical screening.

What are the new findings?

- ▶ The article describes contemporary methods and diagnostic tests for HPV infections and HPV-associated diseases, the relevant results following medical specialist interpretation, as well as rare forms of carcinomas, additionally discusses data variability.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The availability of test assays continue to increase rapidly, and in the near future, the features and nuances of research data may be increasingly discussed, allowing to identify the most controversial issues and relevant solutions as well as expand the new research planning horizon.

Введение / Introduction

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) представляют собой безоболочечные ДНК-вирусы, которые принадлежат к семейству *Papillomaviridae* и инфицируют кожу и слизистые оболочки. ВПЧ могут вызывать как кондиломы, так и рак шейки матки (РШМ), влагалища, вульвы, полового члена, анального канала и ротоглотки. ВПЧ является основным фактором риска развития РШМ [1]. Идентифицировано более 200 генотипов ВПЧ [2]. Приблизительно 40 типов ВПЧ распространены в аногенитальном тракте [3], в том числе в шей-

ке матки, и могут передаваться половым путем. ВПЧ классифицируется на типы низкого и высокого риска. Типы высокого риска – это те, которые наиболее часто выявляются при предраковых и злокачественных поражениях, тогда как типы низкого риска редко ассоциируются с этими поражениями [4]. ВПЧ-инфекция, особенно вызванная ВПЧ высокого риска, является широко распространенной; однако большинство инфекций разрешается через 12–18 месяцев [5]. Персистирующая инфекция ВПЧ высокого риска ассоциируется с развитием РШМ и предраковых поражений [1]. Продуктивная инфекция ВПЧ низкого риска, например,

ВПЧ типа 6 и 11, вызывают аногенитальные кондиломы [6]. Напротив, типы ВПЧ высокого риска развили способность сохраняться в определенных местах инфекции и управлять пролиферацией клеток в базальных и парабазальных слоях [7]. В результате ВПЧ высокого риска имеют причинную связь с развитием РШМ [3, 6]. Согласно исследованиям, наибольшей трансформирующей активностью обладают 14 генотипов ВПЧ, относящихся к различным филогенетическим группам: А9 – 16-й, 31-й, 33-й, 35-й, 52-й, 58-й типы; А7 – 18-й, 39-й, 45-й, 59-й, 68-й типы; А5 – 51-й тип; А6 – 56-й и 66-й типы [6–8].

Около 70–75 % всех наблюдений инвазивного РШМ в мире связано с 16-м и 18-м генотипами, 20–25 % – с 31-м, 33-м, 35-м, 45-м, 52-м и 58-м генотипами [6, 8].

Патогенез ВПЧ-ассоциированных заболеваний женских репродуктивных органов / Pathogenesis of HPV-associated diseases of the female reproductive organs

Вирус папилломы человека имеет кольцевой двухцепочечный геном ДНК длиной около 8 тыс. пар нуклеотидов [3]. Он состоит из длинной некодируемой области (длинная регуляторная область), которая регулирует транскрипцию, и 8 перекрывающихся открытых рамок считывания. ВПЧ поражает клетки базального слоя эпителия шейки матки. По мере деления инфицированных клеток вирус распространяется из базального слоя в дифференцированный поверхностный эпителий. Открытые рамки считывания ВПЧ делятся на 6 ранних (*E*) и 2 поздних (*L*) гена, названных в соответствии с их паттерном экспрессии в ходе этого процесса.

E1, *E2*, *E5*, *E6* и *E7* экспрессируются рано, играя роль в пролиферации клеток и поддержании генома, в то время как *E4* экспрессируется в течение всей дифференцировки [7]. Напротив, гены *L1* и *L2*, которые кодируют капсидные белки [3, 7], экспрессируются только в клетках дифференцированного поверхностного плоского эпителия во время поздней стадии продуктивных инфекций [7]. *L1* является наиболее консервативным геном, но различия в *L1* можно использовать для дифференциации типов ВПЧ [4].

Если инфекция наблюдается в базальном слое, экспрессия вирусного генома может быть подавлена, что приводит к латентной инфекции. Клеточно-опосредованный иммунный ответ может привести к удалению вируса или вирусной латентности без завершения жизненного цикла. Альтернативно, может наблюдаться экспрессия вирусами своих генов в высокоупорядоченной последовательности с синтезом и высвобождением вируса из верхних слоев эпителия (продуктивная инфекция) или нерегулируемая экспрессия вирусами своих генов с развитием предопухолевых поражений. Персистирующая инфекция ВПЧ высокого риска ассоциируется с повышенным риском интеграции генома

вируса в хромосомы клеток-хозяев и прогрессирования рака [9]. Предполагается, что инфицирование шейки матки ВПЧ требует доступа вируса к клеткам переходной зоны, где возникает большинство предопухолевых поражений [10], и, в частности, к незрелому слою клеток базального эпителия. Это может быть связано с повышенной доступностью и пролиферацией клеток базального слоя в этом участке метапластического эпителия [9]. Микроскопические разрывы на слизистой оболочке экзоцервикса также позволяют вирусу проникнуть в клетки зародышевой линии в стволовых клетках базального слоя [4, 7]. Незрелые метапластические клетки и железистые клетки в тонкой зоне перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий также являются мишенью для ВПЧ [9].

Вирус поглощается клетками в результате эндцитоза, а вирусная ДНК транспортируется в ядро для транскрипции и репликации [4]. Оказавшись внутри клетки-хозяина, ДНК ВПЧ реплицируется по мере дифференцировки базальных клеток и продвижения к поверхности эпителия [11]. Репликация ВПЧ начинается, когда вирусные факторы и факторы хозяина взаимодействуют с длинной регуляторной областью генома ВПЧ и начинают транскрипцию вирусных генов *E6* и *E7* [11]. Первоначально ДНК остается в эписомальной форме в клетках базального слоя с относительно низким числом копий [4]. Эписомальная ДНК может интегрироваться в хромосомную ДНК хозяина или существовать независимо от нее.

В дифференцированных кератиноцитах супрабазальных слоев эпителия вирус амплифицирует свою ДНК до высокого числа копий, синтезирует капсидные белки и вызывает сборку вируса [11]. Активная репликация клеток-хозяев позволяет реплицировать вирусную эписомальную ДНК внутри инфицированной клетки, поскольку вирус использует преимущество физиологических механизмов клетки-хозяина для репликации. При продуктивных инфекциях геном ВПЧ поддерживается в эписомальной форме белком *E1*, а онкобелок *E2* подавляет промоторную область генов *E6/E7* [4]. Если белок *E1* экспрессируется не полностью, вирусный геном включается в ДНК хозяина, что приводит к потере или фрагментации генов, таких как *E4*, *E5* и *E2* [4]. Потеря или разрушение *E2* приводит к повышению экспрессии онкобелков *E6* и *E7* [4].

Онкопротеины *E6* и *E7* имеют особое значение, поскольку они взаимодействуют с белками хозяина, стимулируя прогрессирование клеточного цикла (обеспечивая репликацию вируса в типично латентных эпителиальных слоях) и способствуя нестабильности генома в клетках организма-носителя [3, 4]. *E6* и *E7* ингибируют действие белков-супрессоров опухолевого роста p53 и pRb (белок ретинобластомы), соответственно. Онкобелок *E6* ингибирует блокирование p53 апоптоза, а белок *E7* инактивирует pRb, важный регулятор кле-

точного цикла [4, 8]. Мешая клеточному циклу контролировать чрезмерный рост, этот процесс может помочь инфицированной клетке избежать апоптоза и расти бесконтрольно. Таким образом, избыточная экспрессия генов *E6* и *E7* может ассоциироваться с накоплением генетических изменений, которые в конечном итоге приводят к развитию злокачественного процесса [9].

Белок-супрессор опухолевого роста p53 выполняет в клетке множество функций, в том числе реагирует на повреждение ДНК, вызывая задержку клетки в фазе G1, а также индуцируя апоптоз в поврежденных клетках [4]. Белок E6 ВПЧ связывается с p53 из клетки-хозяина и стимулирует его деградацию через убиквитин-зависимую систему протеолиза, тем самым устраняя ее функциональные последствия. Белок E6 также инактивирует другие проапоптотические белки и способствует поддержанию длины теломера, тем самым предотвращая гибель инфицированных клеток [4].

Онкопротеин ВПЧ E7 ингибирует функцию другого белка-супрессора опухолевого роста – pRb, имеющего важное значение для регуляции клеточного цикла. Во время клеточного цикла циклинзависимые киназы контролируют прохождение от G1 до фазы S (синтез ДНК) клеточного цикла, чтобы регулировать репликацию ДНК. В ответ на внеклеточные сигналы циклин D взаимодействует с циклинзависимыми киназами и фосфорилирует pRb, инактивируя его и приводя к необратимости коммитирования клетки для входа в S-фазу и репликации [4]. Белки INK4, такие как p16INK4a, ингибируют циклин-D-зависимые киназы CDK4 и CDK6; в свою очередь, pRb обычно действует как негативный регулятор экспрессии p16INK4a [4]. Белок E7 ВПЧ сходен по структуре и функции с циклином D1 и, следовательно, регулирует клеточную пролиферацию путем инактивации pRb и взаимодействия с другими белками, участвующими в пролиферации [4].

При инфицировании ВПЧ низкого риска пролиферация базальных клеток обусловлена главным образом факторами роста, сходными с неинфицированным эпителием; в верхних слоях эпителия белки E6 и E7 ВПЧ стимулируют начало клеточного цикла, но не пролиферацию клеток, что приводит к амплификации генома [9]. При инфекции ВПЧ высокого риска экспрессия генов *E6* и *E7* дополнительно стимулирует начало клеточного цикла и пролиферацию в нижнем и среднем слоях эпителия, вызывая неоплазию [9]. Генные продукты E6 и E7 ВПЧ низкого риска имеют пониженную аффинность к p53 и pRb, а также другие функциональные отличия от ВПЧ высокого риска [9], что помогает объяснить различные исходы при этих типах ВПЧ.

При продуктивных инфекциях амплификация генома происходит в более поверхностных слоях плоского эпителия [8]. В этих дифференцированных клетках экспрессия поздних генов *L1* и *L2* приводит к образованию капсида и, в конечном итоге, к сборке вирионов [3]. Вирионы выделяются со слизывающимися клет-

ками, но этот процесс не относится к лизису, и, следовательно, вирус защищен от иммунной системы хозяина [3].

Анализ на ВПЧ высокого риска был рекомендован в качестве дополнения к цитологическому цервикальному скринингу (дополнительный анализ/контрольный анализ) или в качестве основного метода скрининга [12, 13]. Общие исследования ВПЧ высокого риска обнаруживают присутствие одного или нескольких пулов из 13 или 14 онкогенных типов ВПЧ без идентификации определенного типа. Наибольшее число случаев РШМ и предраковых поражений вызывается ВПЧ 16-го или 18-го типа, и хроническая инфекция, вызванная этими подтипами, ассоциируется с повышенным риском цервикальной неоплазии [14, 15]. Дополнительное генотипирование этих типов может быть использовано для дальнейшей стратификации риска у женщин, инфицированных ВПЧ высокого риска [14, 15].

Лабораторная диагностика ВПЧ / HPV laboratory diagnostics

Имеется более 100 тестов для диагностики ВПЧ [16], и в последние годы были разработаны многочисленные коммерческие тесты для клинического использования. Анализы могут выполняться на нескольких типах образцов; наиболее часто это образцы для жидкостной цитологии. Обнаружение ДНК ВПЧ в образцах ткани шейки матки может указывать на различные состояния, включая инфекцию, недавнюю передачу без инфицирования, латентную или скрытую инфекцию. Поскольку доступность анализов продолжает увеличиваться, будут обсуждаться общие принципы некоторых из наиболее распространенных анализов [17–19], а некоторые из наиболее часто используемых примеров перечислены в **таблице 1**.

Анализ на ВПЧ высокого риска может выполняться различными качественными молекулярными методами, такими как амплификация частей вирусного генома с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В тестах на ВПЧ (Roche, Cobas®) используется ПЦР-амплификация ДНК-мишени и гибридизация нуклеиновых кислот для выявления 14 типов ВПЧ высокого риска в одном анализе. ПЦР в режиме реального времени проводят для амплификации полиморфной области *L1* в геноме ВПЧ. Используя набор праймеров и различных флуоресцентно-меченных зондов, анализ обеспечивает специфическое обнаружение ВПЧ 16, ВПЧ 18 и пула других типов ВПЧ высокого риска. В отличие от этой методологии, другие анализы захватывают вирусную ДНК или РНК из образцов с помощью зондов. Гибридизация приводит к генерации сигнала, который может быть усилен для облегчения обнаружения. Тест-система Hybrid Capture® (Qiagen) использует РНК-зонды, которые гибридизируются с ДНК ВПЧ 13 типов высокого риска [16]. Эти зонды не предназначены для дифференцирования специфических типов

Таблица 1. Краткий обзор отдельных тестов вирусов папилломы человека (ВПЧ).**Table 1.** Brief overview of selected tests on human papillomaviruses (HPV).

Тест Test	Тип анализа Analysis type	Мишень Target	Общий и специфический General and specific
Roche Cobas®	Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени Real-time polymerase chain reaction	ДНК DNA	Специфический (ВПЧ 16 и 18) и общий (12 типов ВПЧ высокого риска) Specific (HPV 16 and 18) and general (12 high-risk HPV types)
Qiagen Hybrid Capture® 2	Зонд захвата с амплификацией сигнала Capture probe with signal amplification	ДНК DNA	Общий (13 типов ВПЧ высокого риска) General (13 high-risk HPV types)
Hologic Cervista™ ВПЧ Hologic Cervista™ HPV	Invade Chemistry™ (амплификация сигнала) Invade Chemistry™ (signal amplification)	ДНК DNA	Общий (14 типов ВПЧ высокого риска) General (14 high-risk HPV types)
Hologic Cervista™ ВПЧ 16/18 Hologic Cervista™ HPV 16/18	Invade Chemistry™ (амплификация сигнала) Invade Chemistry™ (signal amplification)	ДНК DNA	Специфический (ВПЧ 16 и 18) Specific (HPV 16 and 18)
Hologic Aptima® ВПЧ Hologic Aptima® HPV	Зонд захвата с амплификацией сигнала Capture probe with signal amplification	РНК RNA	Специфический Specific
Hologic Aptima® ВПЧ 16/18 45 Hologic Aptima® HPV 16/18 45	Зонд захвата с амплификацией сигнала Capture probe with signal amplification	–	–
Гибридизация <i>in situ</i> <i>In situ</i> hybridization	Тканевая гибридизация мишени с зондом Target tissue hybridization with a probe	ДНК/РНК DNA/RNA	Общий General
Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemical examination	Обнаружение антител к белкам Detection of proteins antibodies	Белок Protein	Общий General

ВПЧ во взятом образце. На втором этапе захвата гибриды РНК/ДНК сами захватываются на покрытом антителами планшете. Наконец, иммобилизованные гибриды реагируют с дополнительными антителами, которые подвергаются химической реакции (хемилюминесценции). Это приводит к световому сигналу, который косвенно указывает на присутствие ДНК ВПЧ [16]. Сигнал амплифицируется, поскольку множество антител связывается с каждым захваченным гибридом РНК/ДНК. Помимо ДНК-маркеров экспрессии вирусных генов, могут быть обнаружены мРНК и белки. Анализ на ВПЧ (Hologic Aptima®) определяет мРНК ВПЧ высокого риска онкогенов *E6* и *E7*, экспрессия которых связана с включением вирусного генома в ДНК хозяина. В этом анализе захватывается мишень мРНК, амплифицируется и затем определяется с помощью хемилюминесценции. Как и в других коммерческих анализах, общий анализ Aptima на ВПЧ высокого риска можно сочетать с типоспецифическим анализом, который можно использовать в качестве контрольного для положительных образцов на ВПЧ высокого риска. Анализ генотипа Aptima® ВПЧ 16 18/45 является дополнительным тестом, в котором используется кинетика излучения света для дифференциации ВПЧ 16 от ВПЧ 18 и (или) ВПЧ 45. Тем не менее он не дифференцирует типы ВПЧ 18 и 45. ВПЧ высокого риска также может быть идентифицирован в срезах ткани с помощью гибридизации *in situ*, которая позволяет обнаруживать нуклеиновые кислоты в интактных клетках и корреля-

ционные и морфологические изменения. Зонды нуклеиновой кислоты, специфичные для ДНК или мРНК ВПЧ, помечаются химически реактивными лигандами, которые могут быть обнаружены с помощью световой или флуоресцентной микроскопии в зависимости от типа зонда. Гибридизация ДНК и недавно мРНК *in situ* продемонстрировала высокую чувствительность для выявления ВПЧ низкого риска [13].

ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки / HPV-associated cervical diseases

Цервикальная плоскоклеточная неоплазия является результатом инфекции ВПЧ. При диагностике неинвазивной плоскоклеточной неоплазии используются различные термины, включая дисплазию, цервикальную интраэпителиальную неоплазию (англ. cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (англ. squamous intraepithelial lesion, SIL).

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения входят в рекомендуемую Всемирной организацией здравоохранения систему терминов, поскольку отражают биологию ВПЧ-инфекции и соответствуют принятому терапевтическому диапазону [1]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (англ. low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), результат продуктивного заражения ВПЧ низкого или высокого риска [9], вероятно, регрессируют и могут наблюдаться без дальнейшего вмешатель-

ства [20–22]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (англ. high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), результат abortивной инфекции ВПЧ высокого риска [9], имеют высокий риск прогрессирования до инвазивного рака и требуют дальнейшего лечения [22].

Хотя ВПЧ высокого риска может вызывать HSIL, большинство инфекций ВПЧ высокого риска вызывают LSIL. При LSIL наблюдается пролиферация незрелых базальных/парабазальных клеток, которая ограничивается нижней третью эпителия. Митотическая активность может усиливаться, но также ограничивается нижней третью толщины эпителия. Верхние $\frac{2}{3}$ эпителия показывают клеточное созревание с умеренным увеличением отношения объема ядра к объему цитоплазмы, двуядерных клеток и койлоцитов. Койлоциты, имеющие характерный цитопатический эффект ВПЧ, обладают гиперхроматическими ядрами с неравномерными контурами в окружении четким цитоплазматическим ореолом. Ореол является результатом обусловленного белком E4 разрушения цитокератина с конденсацией тонофиламентов на периферии цитоплазмы инфицированных клеток [4]. LSIL могут поражать эндоцервикальные железы. Остроконечная кондилома – вариант LSIL, наиболее часто встречающаяся в нижнем аногенитальном тракте, как правило, является результатом инфекции ВПЧ низкого риска (ВПЧ типов 6 и 11) [23]. Определяющей особенностью кондиломы является ее бородавчатая архитектура, которая может обнаруживаться при визуальном осмотре. Микроскопически она характеризуется папилломатозными разрастаниями с фиброваскулярной основой и цитопатическим эффектом ВПЧ. HSIL возникает в цервикальной переходной зоне и характеризуется большей цитологической атипией, чем LSIL. Гиперхроматические клетки с повышенным ядерно-цитоплазматическим отношением не могут дифференцироваться при их приближении к поверхности. Утрата эпителиальной полярности придает эпителию дезорганизованный вид. Митотические фигуры, включая аномальный митоз, могут обнаруживаться по всей толщине эпителия. В CIN3 эти изменения охватывают более $\frac{2}{3}$ толщины эпителия. В CIN2 изменения занимают от одной до двух третей толщины эпителия; и некоторая степень цитоплазматической дифференцировки, включая койлоцитоз, наблюдается в поверхностных эпителиальных слоях. Подобные изменения могут затрагивать нижележащие эндоцервикальные железы.

Диагностика SIL при биопсии шейки матки иногда затруднительна. Варибельность результатов у одного исследователя и у разных исследователей в диагностике SIL убедительно подтверждена документальными доказательствами [21, 24–27]. Промежуточная категория CIN2 обладает самой плохой воспроизводимостью. В настоящее время считается, что CIN2 является недостоверным диагнозом, вероятно, представ-

ляющим сочетание CIN1 и CIN3. Это отражается в различных исходах CIN2, при этом некоторые поражения регрессируют, а другие прогрессируют [21, 25–29]. Другими клинически значимыми отличиями между плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями, в частности, HSIL и напоминающими их доброкачественными изменениями, являются реактивные или репаративные изменения в условиях инфекции или воспаления, незрелая плоскоклеточная метаплазия и изменения, связанные с атрофией.

Использование биомаркеров для диагностики SIL / Biomarkers used for SIL diagnostics

Использование биомаркеров для более объективной диагностики SIL является объектом многочисленных исследований [28, 30–33]. Наиболее широко используемым биомаркером является антитело p16INK4a (p16), маркер E7-обусловленной пролиферации клеток, вызванной ВПЧ высокого риска. Сверхэкспрессия E7 при инфекциях ВПЧ высокого риска приводит к деградации pRb [4], устраняя отрицательную обратную связь с ингибитором циклинзависимой киназы p16 и приводя к сверхэкспрессии p16. Поэтому повышенная экспрессия p16 может быть использована в качестве суррогатного маркера инфекции ВПЧ высокого риска [3]. Использование иммуногистохимии p16, отдельно или в сочетании с маркером пролиферации Ki-67, как было показано, полезно для различения SIL и его доброкачественных имитаторов [28, 33–36]. Диффузное, сильное окрашивание базального и парабазального эпителия («блоковая» позитивность) p16 характерно для HSIL и наблюдается в различном количестве LSIL [33]. Имитаторы HSIL, включая реактивные изменения, незрелую метаплазию и атрофию, отрицательны для p16. Окрашивание отдельных клеток антителом p16 считается отрицательным, поскольку это неспецифическое обнаружение или может наблюдаться при LSIL.

Иммуноокрашивание p16 не рекомендуется для рутинной оценки SIL [21].

Однако p16 может быть полезным в сложных случаях, когда рассматривается диагноз LSIL против HSIL (CIN 2) [28, 33, 35, 37]. Отсутствие диффузного окрашивания p16 поддержит диагностику LSIL. Роль p16 как предиктора прогрессирования LSIL не установлена [38–41].

Иммуноокрашивание Ki-67, которое идентифицирует пролиферирующие клетки, особенно полезно при дифференцировании LSIL от атрофии. Атрофический плоский эпителий показывает однородную популяцию клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, которая замещает всю толщину эпителия. Отсутствие дифференцировки поверхности может имитировать LSIL. Иммуноокрашивание Ki-67 усиливается в SIL, где пролиферирующие клетки присутствуют в верхних слоях эпителия. Напротив, в атрофическом

эпителии редко встречаются или вообще отсутствуют клетки базального/парабазального слоя, окрашенные Ki-67. Усиление окрашивания Ki-67 может также наблюдаться в реактивной эпителии, а также в воспалительных клетках, которые могут инфильтрировать эпителий при реактивных состояниях. ProExC, другой маркер пролиферации, показывает сходную картину окрашивания с Ki-67 [36]. Хорошая клеточная детализация важна для интерпретации цитологических образцов шейки матки или мазков Папаниколау (Пап-тест). Широко используются 2 метода приготовления мазков: прямые мазки и методы жидкостной цитологии.

При прямых мазках смываемые клетки шейки матки распределяются по предметному стеклу с последующей немедленной фиксацией в этаноле. В методах жидкостной цитологии смываемые клетки помещают во флакон, содержащий консервант на спиртовой основе. При правильном выполнении прямые мазки и жидкостная цитология являются эквивалентными методами выявления патологии шейки матки [42, 43]. Преимущества прямых мазков включают в себя низкую стоимость приготовления и простой визуальный анализ предметных стекол. Однако качество мазков зависит от лаборанта; кровь и воспаление могут исказить особенности клеток, что приводит к более высокой частоте неудовлетворительных заключений по сравнению с методами жидкостной цитологии [44].

Методы жидкостной цитологии требуют дорогих расходных материалов (набор для забора материала) и лабораторного оборудования [45]. Приготовление мазка включает автоматизированное оборудование (ThinPrep® Hologic, SurePath™ BD Diagnostics) для создания монослоя культуры клеток. Материал, полученный для жидкостной цитологии, может быть использован для молекулярного тестирования ВПЧ. Воспалительные клетки и остатки, которые могут помешать интерпретации, удаляются. Жидкостная цитология позволяет проводить компьютерный анализ образцов. Хотя все стекла, помеченные как аномальные автоматическим скринингом, требуют проверки лаборантом-цитологом или патологом, этот процесс повышает производительность лаборатории. Благодаря этим преимуществам, жидкостная цитология фактически заменила обычные мазки по Папаниколау в ряде стран. Оптимальным временем для забора цервикального образца является фаза пролиферации менструального цикла, по крайней мере, через 5 дней после окончания менструации [46, 47]. Менструальная кровь искажает клеточные детали в обычных мазках по Папаниколау. Хотя эритроциты могут лизироваться при жидкостной цитологии, клетки эндометрия в образце могут быть перепутаны с glandулярной неоплазией.

Адекватность образцов определяется количественными и качественными критериями. Адекватная насыщенность клетками требует, по меньшей мере, 5000 клеток плоского эпителия с ядрами для методов

жидкостной цитологии и 8000–12000 клеток плоского эпителия с ядрами в обычном мазке [20]. По крайней мере, 75 % клеток должны хорошо визуализироваться без таких искажающих факторов, как кровь, слизь, различные включения [20]. Подтверждение адекватности образца является частью системы Бетесда для цитологического цервикального скрининга [20]. Эндоцервикальный железистый компонент или метапластические клетки плоского эпителия предполагают забор проб из зоны трансформации/переходной зоны, где возникает большинство дисплазий. Отсутствие метапластических клеток эндоцервикса или плоского эпителия сокращает интервал скрининга, но не делает образец неудовлетворительным.

Стандартизированные отчеты для цервикальной цитологии позволяют четко интерпретировать результаты и разрабатывать клинические рекомендации по лечению. Система Бетесда для цитологического цервикального скрининга была разработана в 1988 г. и последний раз пересмотрена в 2014 г. [20]. Рекомендованный отчет включает заключение о соответствии с последующей диагностикой. За общим описанием «аномалии эпителиальных клеток», охватывающим все плоскоклеточные и железистые аномалии, следует нозологический диагноз.

Обычный отбор образцов шейки матки заключается в заборе смываемых клеток поверхностного слоя эпителия шейки матки. У женщин репродуктивного возраста преобладающими клетками являются зрелые клетки поверхностных и промежуточных слоев плоского эпителия в различных пропорциях в зависимости от фазы менструального цикла. Зрелые клетки плоского эпителия имеют обильную розовую или зеленую цитоплазму и маленькие темные ядра при окрашивании по Папаниколау. Парабазальные клетки, незрелые клетки, расположенные ниже клеток промежуточного слоя в нормальном плоском эпителии, обычно не встречаются в большом количестве у женщин в пременопаузе. Парабазальные клетки имеют менее обильную и более плотную цитоплазму и, следовательно, более высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, чем клетки промежуточного слоя. Парабазальные клетки являются преобладающими клетками в атрофическом типе мазка у женщин в постменопаузе и в послеродовом периоде. Эндоцервикальные железистые и метапластические клетки плоского эпителия являются частью оптимального цервикального образца. Приблизительно 90 % образцов цитологии шейки матки интерпретируются как отрицательные для интраэпителиального поражения или злокачественного новообразования [48–50].

Терминология системы Бетесда для отчетности об неинвазивной плоскоклеточной неоплазии шейки матки включает 2 категории: LSIL и HSIL [20]. Диагностика SIL в цервикальной цитологии основывается на выявлении морфологических изменений в ядрах клеток

плоского эпителия и изменений в ядерно-цитоплазматическом отношении. Нормальные клетки промежуточного слоя используются в качестве сравнения. Изменения при SIL включают изменения ядра (более чем в 3 раза от размера нормального ядра клетки промежуточного слоя); ядра могут быть увеличенными, уменьшенными, иметь неправильную форму, агглютинацию хроматина или гиперхромазию. Дифференцировка SIL основана на оценке ядерно-цитоплазматического соотношения в диспластических клетках. Клетки LSIL имеют обильную цитоплазму, сравнимую с количеством цитоплазмы в клетках поверхностного или промежуточного слоя. Ядра диспластических клеток LSIL могут быть окружены прозрачным ореолом – это известно как койлоцитоз морфологическое изменение, отражающее цитопатический эффект ВПЧ.

Клетки HSIL имеют скудную цитоплазму и большую степень ядерных аномалий, таких как несимметричность ядер и гиперхромазия, по сравнению с клетками LSIL. Клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (англ. atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) – это термин, используемый в классификации Бетесда, когда встречаются некоторые, но не все морфологические признаки дисплазии, или когда диагностические диспластические изменения присутствуют только в нескольких клетках. ASC-US не могут исключать поражение высокой степени злокачественности; описывают случай, когда эти начальные изменения ядер наблюдаются в клетках со скудной цитоплазмой. Категория «атипичные клетки плоского эпителия с высокой степенью злокачественности» подразумевает более высокий риск HSIL при последующей биопсии, чем в категории «клетки плоского эпителия с атипией неясного значения» (50 % vs. 17 %) [51].

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения следует отличать от их доброкачественных изменений. Атрофические типы мазков у женщин в постменопаузе и после родов показывают плотные группы клеток с темными ядрами и высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, которые могут напоминать HSIL или ASC-US. Повторное взятие образцов после интравагинального применения крема с эстрогенами вызывает созревание клеток и может быть полезным при этих состояниях [52].

Другие доброкачественные изменения, напоминающие SIL при цервикальной цитологии, включают клеточные изменения, вызванные лучевой терапией, и реактивные изменения, ассоциированные с воспалением или внутриматочными спиралями.

Эндоцервикальная аденокарцинома *in situ* / Endocervical adenocarcinoma *in situ*

Большинство (~ 70–90 %) аденокарцином шейки матки ассоциируются с инфекцией ВПЧ высокого риска, особенно ВПЧ 16 и 18 [53–55]. Тем не менее все чаще диагностируются не связанные с ВПЧ подтипы

аденокарциномы [56, 57], что имеет важное значение для скрининга и вакцинации. Аденокарцинома шейки матки (АКШМ) *in situ* является предраковым поражением инвазивной аденокарциномы обычного типа. При аденокарциноме *in situ* опухолевые клетки с гиперхромными ядрами вытянутой формы и высоким ядерно-цитоплазматическим отношением замещают поверхностный эпителий и ранее существовавшие эндоцервикальные железы. Характерны повышенная скорость митоза и апоптотические тельца [58–60]. Клетки АКШМ *in situ* могут напоминать клетки эндометрия (эндометриоидный тип АКШМ *in situ*). Бокаловидные клетки характеризуют редкий кишечный вариант АКШМ *in situ*.

Редкое интраэпителиальное поражение – многослойное муцинпродуцирующее интраэпителиальное поражение (англ. stratified mucinproducing intraepithelial lesion, SMILE) рассматривается как вариант АКШМ *in situ*. Многослойный эпителий имеет сходство с HSIL, но в нем присутствуют внутрицитоплазматические вакуоли со смешанным муцинозным компонентом. Недавно описан характерный вариант инвазивной аденокарциномы, ассоциированной с этим поражением [61, 62].

Не были четко определены предраковые состояния для аденокарциномы, не связанной с ВПЧ. Считается, что дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия или атипичная дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия, при которых наблюдается пролиферация желез с эпителием желудочного типа, могут быть предраковым состоянием для эндоцервикальной аденокарциномы желудочного типа [63], наиболее распространенного типа аденокарцином, не связанных с ВПЧ. Недавно был описан тип аденокарциномы *in situ* с желудочной и в некоторых случаях кишечной дифференцировкой (аденокарцинома *in situ* желудочного типа) как еще одно вероятное предраковое состояние для аденокарциномы [64, 65].

Доброкачественные изменения, напоминающие аденокарциному *in situ*, включают трубную метаплазию и метаплазию труб и эндометрия. В их определении помогает идентификация реснитчатых клеток, редко встречающихся при аденокарциноме *in situ*. Эндометриоз шейки матки можно спутать с аденокарциномой, если не идентифицирована строма эндометриального типа. Реактивные эндоцервикальные железы имеют выраженные ядрышки, неизменное отношение ядра и цитоплазмы; митоз и апоптотические клетки отсутствуют или встречаются редко. Изменения, связанные с беременностью, включая реакцию Ариаса-Стеллы, также могут вызывать настороженность по поводу аденокарциномы. Микрогландулярная гиперплазия, доброкачественная пролиферация желез, характеризуется отсутствием клеточной атипии или митотической активности. Те же самые биомаркеры, которые позволяют дифференцировать SIL от напоминающих их доброкачественных изменений, могут быть полез-

ны при дифференциальной диагностике аденокарциномы, связанной с ВПЧ, от напоминающих ее доброкачественных изменений. p16 показывает диффузное окрашивание при аденокарциноме *in situ*, ассоциированной с ВПЧ, и обычном типе инвазивной аденокарциномы, но может быть отрицательным при других подтипах аденокарциномы. Маркер пролиферации Ki-67 увеличивается при аденокарциноме *in situ*, тогда как антиапоптотический маркер Bcl-2 обычно полностью или частично утрачивается при аденокарциноме *in situ* по сравнению с нормальным эпителием [66, 67].

Нормальные эндоцервикальные клетки в цитологических препаратах имеют маленькие круглые базальные ядра с маленькими ядрышками и наличием муцина в апикулярной части цитоплазмы. Они могут быть распределены в виде отдельных клеток или образовывать одномерные столбчатые структуры или, если смотреть в поперечном сечении, то видны ячеистые структуры. Аденокарцинома *in situ*, предшественник обычного типа аденокарциномы, характеризуется перекрывающимися трехмерными группами цилиндрических клеток с удлинёнными ядрами на периферии (характерная особенность, имеющая название «перистость») [68, 69]. Клетки имеют гиперхромные вытянутые ядра и высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. Как и в гистологических срезах, также наблюдаются апоптоз и митозы, свидетельствующие о высокой клеточной регенерации [70, 71]. Атипичные железистые клетки неопределённого значения (англ. atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS) – это термин, используемый, если морфологические изменения, характерные для аденокарциномы *in situ*, неполные или присутствуют только в нескольких клетках. AGUS – плохо воспроизводимый диагноз

[53]. При последующем наблюдении 70–85 % случаев с диагнозом «атипичные железистые клетки неопределённого значения» являются доброкачественными, и гистологические диагнозы не включают значимых гистопатологических изменений, реактивных изменений, полипов эндометрия или эндоцервикса, метаплазии маточных труб, эндометрита и микрогландулярной гиперплазии [51, 53, 72]. HSIL диагностируется чаще, чем неоплазия железистого эпителия шейки матки у пациенток, имеющих при цитологическом исследовании AGUS [73]. Пять процентов пациенток с AGUS имеют диагноз карциномы, чаще всего аденокарциномы яичника или эндометрия [74]. AGUS могут далее характеризоваться как атипичные эндоцервикальные или атипичные эндометриальные клетки.

Заключение / Conclusion

С учетом вышесказанного, несмотря на имеющиеся диагностические ресурсы, при инфицировании ВПЧ и наличии ВПЧ-ассоциированных заболеваний стоит отметить, что в настоящее время сохраняется высокая вариабельность между результатами цервикальной цитологии и биопсии, что объясняется как ошибками при взятии образцов материала, так и квалификацией врачей-специалистов, интерпретирующих полученные результаты.

Поскольку доступность тест-систем продолжает быстро увеличиваться, в ближайшей перспективе будут все чаще обсуждаться особенности и нюансы полученных результатов исследований, что позволяет уже сейчас отметить наиболее спорные вопросы и вектор их решения, расширить горизонт планирования новых исследований.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 06.05.2025. В доработанном виде: 28.08.2025. Принята к печати: 26.09.2025. Опубликовано: 28.02.2026.</p>	<p>Received: 06.05.2025. Revision received: 28.08.2025. Accepted: 26.09.2025. Published: 28.02.2026.</p>
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

- WHO classification of tumours of female reproductive organs. Eds. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young. 4th ed. Lyon: IARC, 2014. 307 p.
- Haghshenas M.R., Mousavi T., Kheradmand M. et al. Efficacy of human papillomavirus L1 protein vaccines (Cervarix and Gardasil) in reducing the risk of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2017;8:44. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_413_16.
- Krishnamurti U., Unger E.R. Pathobiology of human papillomaviruses in human immunodeficiency virus-infected persons. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(4):364–70. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.04.005>.
- Thomison J., Thomas L.K., Shroyer K.R. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol.* 2008;39(2):154–66. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.11.002>.
- Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2017;32 Suppl 1:S16–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.008>.
- Lee L.-Y., Garland S.M. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Res.* 2017;6:866. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10691.1>.
- Doorbar J. Host control of human papillomavirus infection and disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;47:27–41. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.001>.
- Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890–907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).
- Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55–70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>.
- Mirkovic J., Howitt B.E., Roncarati P. et al. Carcinogenic HPV infection in the cervical squamo-columnar junction. *J Pathol.* 2015;236(3):265–71. <https://doi.org/10.1002/path.4533>.
- Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1–17.
- Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No. 168: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e111–e130. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001708>.
- Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2015;97(14):1072–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji187>.
- Schiffman M., Burk R.D., Boyle S. et al. A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):52–9. <https://doi.org/10.1128/JCM.02116-14>.
- Arbyn M., Snijders P.J.F., Meijer C.J.L.M. et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(9):817–26. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.015>.
- Zhao C., Moriarty A.T., Ghofrani M. et al. Human papillomavirus testing and reporting rates in 2012: results of a College of American Pathologists national survey. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;139(6):757–61. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0393-CP>.
- de Thurah L., Bonde J., Lam J.U.H., Rebolj M. Concordant testing results between various human papillomavirus assays in primary cervical cancer screening: systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2017;24:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.020>.
- Mills A.M., Dirks D.C., Poulter M.D. et al. HR-HPV E6/E7 mRNA in situ hybridization: validation against PCR, DNA in situ hybridization, and p16 immunohistochemistry in 102 samples of cervical, vulvar, anal, and head and neck neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(5):607–15. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000800>.
- The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. Eds. R. Nayar, D.C. Wilbur. 3rd ed. Cham: Springer, 2015. 345 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5>.
- Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T. et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(10):1266–97. <https://doi.org/10.5858/arpa.LGT200570>.
- Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):829–46. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182883a34>.
- Doorbar J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. *J Pathol.* 2016;238(2):166–79. <https://doi.org/10.1002/path.4656>.
- McCluggage W.G., Walsh M.Y., Thornton C.M. et al. Inter-andintra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesion using a modified Bethesda grading system. *BJOG.* 2009;105(2):206–10. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10054.x>.
- Carreon J.D., Sherman M.E., Guillón D. et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;26(4):441–6. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e31805152ab>.
- Castle P.E., Stoler M.H., Solomon D., Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol.* 2017;127(5):805–15. <https://doi.org/10.1309/PT3PNC1QL2F4D2VL>.
- Stoler M.H., Schiffman M., for the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-L SIL triage study. *JAMA.* 2019;285(11):1500–5. <https://doi.org/10.1001/jama.285.11.1500>.
- Galgano M.T., Castle P.E., Atkins K.A. et al. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2020;34(8):1077–87. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e8b2c4>.
- Group T.A. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;188(6):1393–400. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.462>.
- Van Baars R., Griffin H., Wu Z. et al. Investigating diagnostic problems of CIN 1 and 2 associated with high-risk HPV by combining the novel molecular biomarker PanHPV E4 with P16INK4a. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(11):1518–28. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000498>.
- Tsoompou I., Arbyn M., Kyrgiou M. et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2019;35(3):210–20. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.10.005>.
- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet. 2017. 334 p.
- Conesa-Zamora P., Domenech-Peris A., Orantes-Casado F.J. et al. Effect of human papillomavirus on cell cycle-related proteins p16, Ki-67, cyclin D1, p53, and ProEx C in precursor lesions of cervical carcinoma: a tissue microarray study. *Am J Clin Pathol.* 2019;132(3):378–90. <https://doi.org/10.1309/AJCP00WY1VIFCYDC>.
- Bergeron C., Ordi J., Schmidt D. et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2021;133(3):395–406. <https://doi.org/10.1309/AJCPXSVCDZ3D5MZM>.
- Pinto A.P., Schlecht N.F., Woo T.Y.C. et al. Biomarker (ProEx C, p16(INK4A), and MIB-1) distinction of high-grade squamous intraepithelial lesion from its mimics. *Mod Pathol.* 2018;21(9):1067–74. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.101>.
- Dijkstra M.G., Heideman D.A.M., de Roy S.C. et al. p16(INK4a) immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol.* 2021;63(11):972–7. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.078634>.

36. Pinto A.P., Crum C.P., Hirsch M.S. Molecular markers of early cervical neoplasia. *Diagn Histopathol (Oxf)*. 2022;16(10):445–54. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2010.06.012>.
37. Maniar K.P., Sanchez B., Paintal A. et al. Role of the biomarker p16 in downgrading – IN 2 diagnoses and predicting higher-grade lesions. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1708–18. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000494>.
38. del Pino M., Garcia S., Fuste V. et al. Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):488.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.046>.
39. Quint K.D., de Koning M.N.C., Quint W.G.V., Pirog E.C. Progression of cervical low grade squamous intraepithelial lesions: in search of prognostic biomarkers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;170(2):501–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.012>.
40. Wang S.S., Trunk M., Schiffman M. et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;13(8):1355–60.
41. Sagasta A., Castillo P., Saco A., Torne A. et al. p16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Mod Pathol*. 2016;29(1):51–9. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.126>.
42. Moyer V.A. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2022;156(12):880–91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424>.
43. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al.; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147–72. <https://doi.org/10.3322/caac.21139>.
44. Bernstein S.J., Sanchez-Ramos L., Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):308–17. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.116736>.
45. Negri G., Menia E., Egarter-Vigl E. et al. ThinPrep versus conventional Papanicolaou smear in the cytologic follow-up of women with equivocal cervical smears. *Cancer*. 2003;99(6):342–5. <https://doi.org/10.1002/cncr.11856>.
46. Schiffman M., Solomon D. Screening and prevention methods for cervical cancer. *JAMA*. 2009;302(16):1809–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1573>.
47. Kessler T.A. Cervical cancer: prevention and early detection. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(2):172–83. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.02.005>.
48. Cibas E.S., Ducatman B.S. Cervical and vaginal cytology. In: Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. 4th ed. *Philadelphia: Saunders*, 2014. 7–8.
49. Jones B.A., Novis D.A. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(6):523–31.
50. Eversole G.M., Moriarty A.T., Schwartz M.R. et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(3):331–5. <https://doi.org/10.5858/134.3.331>.
51. Sherman M.E., Castle P.E., Solomon D. Cervical cytology of a typical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer*. 2006;108(5):298–305. <https://doi.org/10.1002/cncr.21844>.
52. Thomas C., Wright J., Cox J.T. et al.; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002;287(16):2120–9. <https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2120>.
53. Vizcaino A.P., Moreno V., Bosch F.X. et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;86(3):429–35. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(20000501\)86:3<429::aid-ijc20>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(20000501)86:3<429::aid-ijc20>3.0.co;2-d).
54. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12–9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F).
55. De Sanjose S., Quint W.G., Alemany L. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8).
56. Brinck U., Jakob C., Bau O., Fuzesi L. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of three cases and a review of its classification. *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19(3):231–5. <https://doi.org/10.1097/00004347-200007000-00006>.
57. Koenig C., Turnicky R.P., Kankam C.F., Tavassoli F.A. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(8):915–21. <https://doi.org/10.1097/00000478-199708000-00005>.
58. Randall M.E., Andersen W.A., Mills S.E., Kim J.A. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of nine cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1986;5(1):1–10. <https://doi.org/10.1097/00004347-198603000-00001>.
59. Zbroch T., Grzegorz Knapp P., Knapp P.A. Verrucous carcinoma of the cervix – diagnostic and therapeutic difficulties with regards to HPV status. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(2):227–30.
60. Grayson W., Cooper K. A reappraisal of “basaloid carcinoma” of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(5):290–300. <https://doi.org/10.1097/00125480-200209000-00003>.
61. Park J.J., Sun D., Quade B.J. et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol*. 2000;24(10):1414–9. <https://doi.org/10.1097/00000478-200010000-00012>.
62. Lastra R.R., Park K.J., Schoolmeester J.K. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): 15 cases presenting a Spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):262–9. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000543>.
63. Mikami Y., Kiyokawa T., Hata S. et al. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and ‘adenoma malignum’. *Mod Pathol*. 2004;17(8):962–72. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800148>.
64. Kawauchi S., Kusuda T., Liu X.P. et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma? A comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1807–15. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181883722>.
65. Talia K.L., Stewart C.J.R., Howitt B.E. et al. HPV-negative gastric type adenocarcinoma in situ of the cervix: a spectrum of rare lesions exhibiting gastric and intestinal differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(8):1023–33. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000855>.
66. Biscotti C.V., Hart W.R. Apoptotic bodies: a consistent morphologic feature of endocervical adenocarcinoma in situ. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(4):434–9. <https://doi.org/10.1097/00000478-199804000-00007>.
67. Pirog E.C., Lloveras B., Molijn A. et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014;27(12):1559. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.55>.
68. Iwasawa A., Nieminen P., Lehtinen M., Paavonen J. Human papillomavirus DNA in uterine cervix squamous cell carcinoma and adenocarcinoma detected by polymerase chain reaction. *Cancer*. 1996;77(11):2275–9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960601\)77:11<2275::AID-CNCR14>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2275::AID-CNCR14>3.0.CO;2-U).
69. An H.J., Kim K.R., Kim I.S. et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. *Mod Pathol*. 2005;18(4):528–34. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800316>.
70. Bibbo M., Wilbur D. Comprehensive cytopathology. 4th ed. *Philadelphia: Saunders*, 2014. 161 p.

71. Levine P.H., Elgert P.A., Mittal K. False-positive squamous cell carcinoma in cervical smears: cytologic-histologic correlation in 19 cases. *Diagn Cytopathol.* 2003;28(1):23–7. <https://doi.org/10.1002/dc.10220>.
72. Andersson S., Rylander E., Larsson B. et al. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer.* 2001;37(2):246–50. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00376-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00376-2).
73. Solomon D., Frable W.J., Vooijs G.P. et al. ASCUS and AGUS criteria. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytol.* 1998;42(1):16–24. <https://doi.org/10.1159/000331531>.
74. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.

Сведения об авторах / About the authors:

Щукин Владимир Юрьевич / Vladimir Yu. Shchukin, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3139-7765>.

Герфанова Евгения Викторовна, к.м.н. / **Evgeniya V. Gerfanova**, MD, PhD. E-mail: evgeniyagerf@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-7149>.

Бабаева Наталья Александровна, д.м.н. / **Nataliya A. Babaeva**, MD, Dr Sci Med. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>.

Алешикова Ольга Ивановна, к.м.н. / **Olga I. Aleshikova**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>.

Мухсинзода Нилуфар Абдукаххоровна, к.м.н. / **Nilufar A. Mukhsinzoda**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-9091>.

Киселев Всеволод Иванович, д.м.н., проф., академик РАН / **Vsevolod I. Kiselev**, MD, Dr Sci Med, Prof., Corresponding Member of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4721-3420>.

Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН / **Lev A. Ashrafyan**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>.