

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА****Ярмухамедова Г.Х.****Частная клиника «ЭЗГУМЕД»**

Аннотация: В статье представлен обзор современных знаний о вирусе папилломы человека, его биологии, эпидемиологии и роли в развитии рака шейки матки. Особое внимание уделено онкогенным белкам E5, E6 и E7, их влиянию на клеточный цикл, сигнальные пути и иммунный ответ хозяина. Рассмотрены ключевые эпидемиологические данные о распространённости ВПЧ-инфекции среди женщин и мужчин, географические и генотипические различия вируса, а также факторы риска инфицирования и персистенции вируса. Подчёркнута значимость вакцинации и регулярного скрининга как наиболее эффективных стратегий профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Статья обобщает результаты молекулярно-биологических, клинических и эпидемиологических исследований, акцентируя внимание на необходимости комплексного подхода к контролю ВПЧ-инфекции и снижению заболеваемости раком шейки матки.

Ключевые слова: ВПЧ, E6, E7, E5, ВПЧ, генотипы, скрининг, иммунный ответ, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT

Одним из наиболее существенных достижений современной онкологии стало установление причинно-следственной связи между персистирующей инфекцией высокоонкогенных генотипов вируса папилломы человека- ВПЧ и развитием рака шейки матки.

Цель настоящей статьи заключается в обобщении и анализе современных достижений в области биологии ВПЧ, а также в рассмотрении актуальных стратегий профилактики и лечения рака шейки матки, ассоциированного с данной инфекцией. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в понимании биологии ВПЧ и разработке новых медицинских технологий, комплексная стратегия, основанная на сочетании профилактической вакцинации и регулярного скринингового тестирования, по-прежнему остается ключевым и наиболее эффективным инструментом в борьбе с раком шейки матки, ассоциированным с вирусом папилломы человека.

Папилломавирусы представляют собой небольшие вирусы с двухцепочечной ДНК, обладающие выраженной тропностью к многослойному плоскому эпителию и клеткам,

способным к плоскоклеточной дифференцировке. Для этих вирусов характерна строгая видовая специфичность: вирусы папилломы человека инфицируют исключительно организм человека. Отличительной особенностью ВПЧ является их высокая тканевая избирательность, поскольку полный цикл репликации вируса возможен только в полностью дифференцированном плоском эпителии.

За последние 25 лет одним из наиболее значимых достижений в области онкологических исследований стало установление роли персистирующей инфекции определёнными генотипами ВПЧ в развитии рака шейки матки. Совокупность данных, полученных в ходе масштабных вирусологических, молекулярно-биологических, клинических и эпидемиологических исследований, убедительно доказала, что злокачественная трансформация клеток шейки матки является следствием длительной, неэлиминированной инфекции, вызванной онкогенными типами ВПЧ. Таким образом, в настоящее время рак шейки матки рассматривается как заболевание вирусной этиологии.

Осознание ключевой роли ВПЧ в канцерогенезе подчеркнуло исключительную значимость вакцинации как основного метода первичной профилактики рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с данной инфекцией. Более того, результаты современных исследований указывают на возможное участие ВПЧ в патогенезе ряда других злокачественных новообразований, что расширяет представления о масштабах влияния вируса на здоровье человека.

Целью настоящей работы является обобщение современных знаний о вирусе папилломы человека, анализ последних научных достижений в данной области, а также рассмотрение перспективных направлений диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

По оценкам Chesson и соавт. [1], проведённым до внедрения программ вакцинации против вируса папилломы человека в США, вероятность инфицирования ВПЧ в течение жизни была исключительно высокой. Согласно полученным данным, более 80% мужчин и женщин заражались ВПЧ к 45-летнему возрасту. Среди лиц, имевших хотя бы одного партнёра противоположного пола, предполагаемая пожизненная частота инфицирования достигала 85% у женщин и 91% у мужчин [6].

Результаты метаанализа, опубликованного в 2010 году и включившего 194 исследования с участием около одного миллиона женщин, обследованных на наличие ВПЧ шейки матки, показали, что наиболее распространёнными генотипами вируса являются HPV16, HPV18, HPV52, HPV31, HPV58, HPV39, HPV51 и HPV56. При этом

распространённость различных типов ВПЧ существенно варьирует в зависимости от географического региона. Наиболее высокая общая распространённость инфекции отмечена в странах Африки к югу от Сахары (24,0%), особенно в Восточной Африке, где этот показатель достигает 33,6%. В целом ВПЧ-инфекция чаще выявляется в странах с низким уровнем дохода по сравнению с промышленно развитыми государствами. Однако независимо от уровня социально-экономического развития, минимальная распространённость ВПЧ зафиксирована в Западной Азии (1,7%), тогда как в Восточной Европе она остаётся высокой и составляет около 21,4% [2]. Анализ региональных особенностей генотипического разнообразия показал, что наименьшее разнообразие типов ВПЧ наблюдается в Северной Америке, в то время как наибольшее в странах Азии [3].

Кроме того, данные последнего метаанализа свидетельствуют о высокой распространённости генитальной ВПЧ-инфекции среди мужчин старше 15 лет. В глобальном масштабе практически каждый третий мужчина инфицирован ВПЧ любого типа, а примерно каждый пятый является носителем одного или нескольких генотипов высокого онкогенного риска [4]. Классификация вирусов папилломы человека основана на различиях в нуклеотидной последовательности их ДНК. В настоящее время выделяют пять родов ВПЧ: *alpha*, *beta*, *gamma*, *mu* и *nu*. В рамках этой классификации типы вируса подразделяются на генотипы высокого онкогенного риска (HR-ВПЧ) и низкого онкогенного риска (LR-ВПЧ) [5].

На сегодняшний день описано не менее 448 различных типов вируса папилломы человека, из которых 15 признаны канцерогенными. К числу генотипов с доказанным онкогенным потенциалом относятся HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59, HPV68, HPV73 и HPV82 [6]. Кроме того, генотипы HPV26, HPV53 и HPV66 рассматриваются как потенциально канцерогенные, поскольку их участие в канцерогенезе подтверждено ограниченным, но нарастающим объёмом научных данных [6].

Среди всех онкогенных типов ВПЧ наиболее высоким канцерогенным потенциалом обладают HPV16 и HPV18, на долю которых приходится значительная часть ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований. Однако степень их патогенности и вклад в развитие опухолевого процесса могут существенно варьировать в зависимости от генетических вариантов вируса, распространённых в различных географических регионах [7]. Региональное генетическое разнообразие ВПЧ оказывает влияние на особенности

персистенции инфекции, экспрессию вирусных онкобелков и риск злокачественной трансформации инфицированных клеток.

На основании сравнительного анализа последовательностей длинного контрольного региона (long control region, LCR) генотипа HPV16 выделяют пять основных филогенетических линий: европейскую (European, E), азиатскую (Asian, As), азиатско-американскую (Asian-American, AA), а также две африканские- африканскую 1 (African 1, Af-1) и африканскую 2 (African 2, Af-2) [3]. Эти варианты отличаются не только по географическому распределению, но и по биологическим свойствам, включая транскрипционную активность и ассоциированный риск развития онкологических заболеваний.

Несмотря на то что барьерные методы контрацепции, в частности презервативы, эффективно снижают риск передачи многих инфекций, передающихся половым путём, их защитное действие в отношении вируса папилломы человека является неполным. Это связано с тем, что передача вируса возможна не только при половом контакте, но и при непосредственном контакте кожи с кожей, а также при переносе вируса с инфицированных пальцев на слизистые оболочки гениталий [8]. Кроме того, сопутствующая инфекция *Chlamydia trachomatis* может способствовать повышению восприимчивости к ВПЧ и увеличивать вероятность персистенции вируса в организме.

К числу других факторов риска инфицирования ВПЧ относятся пол, молодой возраст и количество половых партнёров [8]. Половые контакты с новым партнёром значительно повышают вероятность заражения вирусом и, в перспективе, могут увеличивать риск развития злокачественных новообразований, ассоциированных с ВПЧ.

Женщины в целом более восприимчивы к инфицированию ВПЧ по сравнению с мужчинами. Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии двух пиков выявляемости ВПЧ-инфекции. Наиболее высокая распространённость инфекции отмечается среди девушек в период полового созревания и женщин моложе 20 лет. Второй пик выявления, преимущественно низкоонкогенных типов ВПЧ (LR-ВПЧ), наблюдается у женщин старше 55 лет, что, вероятно, связано не с новыми заражениями, а с персистенцией или реактивацией ранее приобретённой инфекции.

Установлено, что увеличение числа доношенных беременностей коррелирует с повышенным риском развития инвазивного рака шейки матки и хронической ВПЧ-инфекции. Данная связь может быть обусловлена иммунологическими изменениями во

время беременности, включая физиологическую иммуносупрессию, которая может способствовать персистенции вируса или усилению его канцерогенного потенциала.

Инфицирование ВПЧ возможно и в детском возрасте. Передача вируса может происходить при контакте кожи ребёнка с бородавками на руках родителей, например во время смены подгузников или гигиенического ухода за аногенитальной областью [12]. Существует также риск перинатального заражения, поскольку идентичные типы ВПЧ были обнаружены как у матерей, так и у новорождённых. При наличии у матери генитальной ВПЧ-инфекции плод может инфицироваться через микроповреждения плодных оболочек или плаценты. Поскольку ВПЧ не вызывает вiremии, вероятность передачи вируса через грудное молоко считается крайне низкой.

Современные исследования показывают, что табакокурение способствует прогрессированию поражений, вызванных ВПЧ высокого онкогенного риска, в предраковые изменения и плоскоклеточные карциномы головы и шеи, шейки матки, анального канала и полового члена [14]. Компоненты табачного дыма, среди которых по меньшей мере 60 соединений обладают доказанным канцерогенным действием у человека, могут усиливать экспрессию вирусных генов в инфицированных клетках.

Вместе с тем последние данные свидетельствуют о том, что определённые состояния, включая сахарный диабет, предиабет и иммунодефицитные состояния, повышают восприимчивость к ВПЧ-инфекции [15]. Персистенция ВПЧ, особенно генотипов высокого онкогенного риска, чаще наблюдается у лиц с нарушениями иммунного ответа, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов [16]. Кроме того, ВПЧ рассматривается как один из факторов, участвующих в патогенезе вагинальной интраэпителиальной неоплазии у пациенток, подвергшихся внутриутробному воздействию диэтилстильбэстрола (DES) [17].

Вирус папилломы человека инфицирует недифференцированные базальные клетки эпителия. Однако доступ к этим нижним слоям эпителия ограничен поверхностными слоями, состоящими из полностью дифференцированных клеток. Проникновение вируса происходит через микроповреждения эпителия, которые обнажают более глубокие слои, позволяя связыванию капсидного белка L1 с гепарансульфат-протеогликанами на поверхности клеток. На следующем этапе капсид претерпевает конформационные изменения под действием циклофилина В, теряя аффинность к первичному рецептору [18]. При этом N-конец белка L2 становится доступен для ферментов семейства фурина. Проникновение вируса в цитоплазму и выход из эндосомы требуют протеолиза белков,

поэтому отсутствие взаимодействия с фурином препятствует освобождению вирусного генома из эндоцитарного компартмента.

После продолжительного асинхронного слияния капсида с плазматической мембраной происходит эндоцитоз, который зависит от актинового цитоскелета и не требует участия клатринов, липидных рафтов, динамина или кавеолина [17]. Вирионы транспортируются в эндосомах с кислой средой, где происходят последующие структурные изменения. Белок L1 направляется в лизосомы для деградации, тогда как белок L2 обеспечивает выход комплекса «геном/L2» в поздние эндосомальные компартменты через взаимодействие с сортирующим белком пехин 17 [17]. Кроме того, С-конец белка L2 способствует связыванию комплекса с динеином микротрубочек, что обеспечивает транспорт вирусного генома в ядро клетки [20].

На начальных этапах происходит транскрипция белков E1 и E2. В фазе S репликации вирусного генетического материала белок E2 стабилизирует взаимодействие с ДНК, тогда как белок E1 выполняет функцию АТР-зависимой ДНК-хеликазы [21]. Поскольку ВПЧ не содержит собственных ферментов для репликации, он использует ферменты клетки-хозяина для воспроизведения своего генома. Белки E6 и E7 способны изменять клеточную среду в терминально дифференцированных или клетках с остановленным ростом, что способствует амплификации вирусного генома. В результате деградации белка pRb транскрипционный фактор E2F остаётся постоянно активным и связывается с ДНК, что запускает экспрессию циклинов и других регуляторных белков клеточного цикла.

Сборка вируса завершается в терминально дифференцированных кератиноцитах, где обеспечен доступ к кислороду. Между молекулами L1 формируются дисульфидные мостики, обеспечивающие конденсацию и стабилизацию капсида. Выход вирионов из клетки осуществляется при участии белка E4, который связывается с цитокератиновыми филаментами. Наиболее значимую роль в патогенезе неопластических изменений, возникающих при инфекциях ВПЧ, играют белки E5, E6 и E7. Белок E5, присутствующий во всех типах ВПЧ высокого риска, за исключением бета-папилломавирусов, способствует прогрессированию рака путем связывания с рецепторами фактора роста тромбоцитов и эпидермального фактора роста (EGFR) [22]. Белок E6 играет ключевую роль в нарушении регуляции клеточного цикла, так как инактивирует белок p53. Он также нарушает нормальные сигнальные пути клеток, активируя Wnt/ β -катениновый и Notch-пути. E6 способствует бессмертию клеток путем активации теломеразы. Белок E7 ингибирует работу pRb, p107 и p130, что приводит к активации фактора E2F и ускоряет переход клеток из фазы

G1 в фазу S (см. рисунок 2) [22]. У онкогенных типов ВПЧ E7 связывается с тирозин-фосфатазой PTPN14, вызывая её деградацию, что приводит к нарушению дифференцировки кератиноцитов и их бессмертию.

Оба белка могут активировать сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR и JAK/STAT, которые играют важную роль в развитии рака, при этом путь JAK/STAT особенно значим для формирования рака шейки матки [24]. Кроме того, эти белки участвуют в подавлении иммунного ответа. Белок E5 угнетает сигнальный путь интерферонов (IFN) и задерживает молекулы МНС-I в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи. Белок E6 снижает презентацию антигенов через нарушение работы комплекса ТАР. E7 увеличивает популяцию регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), снижая активность цитотоксических Т-клеток, а также подавляет апоптоз. Оба белка также способствуют повышению уровня молекул иммунного контрольного пункта, таких как PD-L1 [24].

Персистирующая инфекция высокоонкогенных генотипов ВПЧ является ключевым фактором развития рака шейки матки и других злокачественных новообразований. Онкогенные белки E5, E6 и E7 играют центральную роль в нарушении клеточного цикла, активации сигнальных путей и подавлении иммунного ответа, способствуя бессмертию клеток и канцерогенезу. Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии ВПЧ, эффективная профилактика и контроль заболеваемости возможны лишь при комплексном подходе, включающем вакцинацию и регулярный скрининг. Дальнейшие исследования молекулярных механизмов вируса, генотипической изменчивости и факторов риска инфицирования помогут совершенствовать стратегии ранней диагностики, профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, снижая глобальное бремя рака шейки матки.

Использованная литература:

1. Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S., Markowitz L.E. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States // *Sex. Transm. Dis.* - 2014. - Vol. 41. - P. 660-664.
2. Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., Ferrer E., Bosch F.X., de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings // *J. Infect. Dis.* - 2010. - Vol. 202. - P. 1789-1799.
3. Kombe A.J.K., Li B., Zahid A., Mengist H.M., Bounda G.-A., Zhou Y., Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation // *Front. Public Health.* - 2020. - Vol. 8. - Article 552028.

4. Brunì L., Albero G., Rowley J., Alemany L., Arbyn M., Giuliano A.R., Markowitz L.E., Broutet N., Taylor M. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Health.* - 2023. - Vol. 11. - P. e1345-e1362.
5. Chen Z., Schiffman M., Herrero R., DeSalle R., Anastos K., Segondy M., Sahasrabudde V.V., Gravitt P.E., Hsing A.W., Chan P.K., et al. Classification and evolution of human papillomavirus genome variants: Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) and Alpha-3 (HPV61) // *Virology.* - 2018. - Vol. 516. - P. 86-101.
6. Muñoz N., Bosch F.X., De Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J.F., Meijer C.J.L.M. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 518-527.
7. Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T., Wacholder S., Sherman M., Scott D.R., Rush B.B., Glass A.G., Schiffman M. 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 // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* - 2005. - Vol. 97. - P. 1072-1079.
8. Winer R.L., Lee S.-K., Hughes J.P., Adam D.E., Kiviat N.B., Koutsky L.A. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students // *Am. J. Epidemiol.* - 2003. - Vol. 157. - P. 218-226.
9. Yamaguchi M., Sekine M., Hanley S.J.B., Kudo R., Hara M., Adachi S., Ueda Y., Miyagi E., Enomoto T. Risk factors for HPV infection and high-grade cervical disease in sexually active Japanese women // *Sci. Rep.* - 2021. - Vol. 11. - Article 2898.
10. Drake V.E., Fakhry C., Windon M.J., Stewart C.M., Akst L., Hillel A., Chien W., Ha P., Miles B., Gourin C.G., et al. Timing, number, and type of sexual partners associated with risk of oropharyngeal cancer // *Cancer.* - 2021. - Vol. 127. - P. 1029-1038.
11. Liu Z.-C., Liu W.-D., Liu Y.-H., Ye X.-H., Chen S.-D. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: A Meta-analysis of Epidemiological Studies // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* - 2015. - Vol. 16. - P. 3893-3900.
12. Petca A., Borislavski A., Zvanca M.E., Petca R.-C., Sandru F., Dumitrascu M.C. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review) // *Exp. Ther. Med.* - 2020. - Vol. 20. - Article 186.

13. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J., Zimmermann E., Losquiavo K.P. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA // *Viol. J.* - 2009. - Vol. 6. - Article 83.
14. Aguayo F., Muñoz J.P., Perez-Dominguez F., Carrillo-Beltrán D., Oliva C., Calaf G.M., Blanco R., Nuñez-Acurio D. High-Risk Human Papillomavirus and Tobacco Smoke Interactions in Epithelial Carcinogenesis // *Cancers.* - 2020. - Vol. 12. - Article 2201.
15. Yue C., Zhang C., Ying C., Jiang H. Diabetes associated with HPV infection in women aged over 50 years: A cross-sectional study from China's largest academic woman's hospital // *Front. Endocrinol.* - 2022. - Vol. 13. - Article 972963.
16. Nunes R.A.L., Morale M.G., Silva G.Á.F., Villa L.L., Termini L. Innate immunity and HPV: Friends or foes // *Clinics.* - 2018. - Vol. 73. - Article e549s.
17. Harden M.E., Munger K. Human papillomavirus molecular biology // *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* - 2017. - Vol. 772. - P. 3-12.
18. Schäfer G., Blumenthal M.J., Katz A.A. Interaction of human tumor viruses with host cell surface receptors and cell entry // *Viruses.* - 2015. - Vol. 7. - P. 2592-2617.
19. Bienkowska-Haba M., Patel H.D., Sapp M. Target cell cyclophilins facilitate human papillomavirus type 16 infection // *PLOS Pathog.* - 2009. - Vol. 5. - Article e1000524.
20. Florin L., Becker K.A., Lambert C., Nowak T., Sapp C., Strand D., Streeck R.E., Sapp M. Identification of a dynein interacting domain in the papillomavirus minor capsid protein L2 // *J. Virol.* - 2006. - Vol. 80. - P. 6691-6701.
21. McBride A.A. The Papillomavirus E2 proteins // *Virology.* - 2013. - Vol. 445. - P. 57-79.
22. Mlynarczyk-Bonikowska B., Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies // *Int. J. Mol. Sci.* - 2024. - Vol. 25. - Article 7616.
23. Gutiérrez-Hoya A., Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins // *Cells.* - 2020. - Vol. 9. - Article 2297.
24. Zhang L., Wu J., Ling M.T., Zhao L., Zhao K.-N. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses // *Mol. Cancer.* - 2015. - Vol. 14. - Article 87.