

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 618.14-006.6

**ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ:  
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ****Титова С.А., Фокина М.А.***ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва,  
e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Рак шейки матки – распространенное онкологическое заболевание, характеризующееся высокой смертностью. Этиология данного патологического состояния ассоциирована преимущественно с онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ), что связано с особенностями репликации инфекционного агента. С целью профилактики ВОЗ была предложена общемировая стратегия иммунизации населения. На данный момент зарегистрировано три вакцины, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность. Многие страны ввели государственную программу по вакцинопрофилактике ВПЧ среди лиц женского пола пубертатного возраста. Несмотря на длительную историю изучения заболевания и мер по предотвращению его развития, существует ряд проблем, нерешенных современным здравоохранением. В первую очередь необходимо упомянуть, что во многих регионах (главным образом, развивающихся странах) данная практика является мало распространенной или отсутствует. Отдельного внимания заслуживает и малая иммунизация лиц мужского пола, которые также подвержены ВПЧ-ассоциированным заболеваниям и играют роль в длительной персистенции вируса. Нельзя не отметить и парадоксально негативное влияние пандемии COVID-19 на превентивную медицину, а также демографические и социальные различия внутри каждого отдельного государства, значительно изменившие динамику заболеваемости. Таким образом, существующие тенденции остаются благоприятными, но ряд частных случаев требует коррекции.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, онкология, вакцинация, эпидемиология

**VACCINATION OF CERVICAL CANCER: ACTUAL PROBLEMS****Titova S.A., Fokina M.A.***I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,  
e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Cervical cancer is a common oncological disease with a high mortality rate. The etiology of this pathological condition is associated with oncogenic strains of the human papillomavirus (HPV), which is associated with peculiar properties of the infectious agent. In order to prevent the disease, WHO has proposed a general strategy for immunizing the population. At this moment, three vaccines have been identified, which are highly effective and safe. Many countries have introduced a national HPV vaccination program for pubertal females. Despite a long history of studying the disease and measures to prevent its development, there are a number of problems that haven't been solved by modern healthcare. Firstly, it should be mentioned that in many regions (mainly developing countries) this practice is not widespread or doesn't exist. The low immunization of males, who are also susceptible to HPV-associated diseases and play a role in the long-term persistence of the virus, deserves special attention. It is impossible not to note the paradoxically negative impact of the COVID-19 pandemic on preventive medicine, as well as demographic and social differences within each individual state, which significantly changed the dynamics of the incidence. Thus, the existing trends remain favorable, but some special cases require correction.

**Keywords:** cervical cancer, human papillomavirus, oncology, vaccination, epidemiology

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место по частоте встречаемости в структуре заболеваемости онкопатологией среди женщин по всему миру. Согласно данным всемирной организации здравоохранения, в 2018 году было выявлено 570000 новых случаев рака шейки матки [1]. В структуре женской онкологии в России рак шейки матки занимает пятое место [2]. На данный момент установлено, что до 99% случаев РШМ ассоциировано с вирусом папилломы человека (ВПЧ). По наблюдениям Международного агентства по изучению рака, идентифицировано 70 штаммов ВПЧ, среди которых около 15 обнаруживаются в 90% биопсионного материала, полученного из инвазивного рака шейки матки [3].

С целью снижения заболеваемости была предложена стратегия по общемировой профилактике заражения ВПЧ при помощи вакцинации [1].

Цель данного исследования сформулировать существующие проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки.

**Материал и методы исследования**

Материалы и методы исследования: анализ мировой научной литературы.

**Результаты исследования  
и их обсуждение**

Первое предположение о возможности связи между ВПЧ и раком шейки матки было сформулировано в 1974 году, а уже

к 1976 оно стало предметом всеобщего научного интереса и активно подвергалось практическим исследованиям [4,5].

Вместе с тем, вклад различных серотипов ВПЧ в развитие рака весьма неоднороден. По данным ВОЗ, наиболее высокоонкогенными типами вируса признаны 16 и 18 [1,3,6]. Установлено, что они ответственны за возникновение свыше 60% случаев диспластических изменений шейки матки высокой степени тяжести [6]. Ряд серотипов ВПЧ ассоциирован с увеличением риска развития карциномы анального канала, вульвы, влагалища, полового члена и, в меньшей степени, ротовой полости и глотки [1].

В литературе, посвященной патогенезу канцерогенного эффекта ВПЧ, большое внимание уделяется тому, что механизм поражения шейки матки напрямую связан с особенностями строения самого вируса. Его геном включает в себя двухцепочечную кольцевую молекулу ДНК, которая имеет два участка, выполняющих различные функции в ходе репликации вируса. Подчеркивается, что в этиологии рака шейки матки играет роль так называемый «ранний участок», содержащий восемь генов E. Рассмотрим некоторые из них более детально. В многочисленных работах на тему подчеркивается, что ключевой канцерогенный эффект выявлен у E6 и E7. После интеграции ВПЧ в ДНК эпителиальной клетки развивается делеция в месте локализации гена E2, что приводит к дальнейшей гиперэкспрессии генов E6 и E7 и избыточной продукции кодируемых ими белков, в результате чего осуществляются изменения в генах p53 и генах белка ретинобластомы, инактивация их онкосупрессивной функции, а затем нарушение регуляции внутриклеточных процессов и, как следствие, общее усиление клеточной пролиферации, сопровождающееся накоплением локальных мутаций клеточной ДНК. Эта цепь последовательных изменений дестабилизирует геном эпителиоцита и способствует канцерогенезу [6, 7, 8].

Вместе с тем, в литературе широко освещена роль L генов «поздней зоны», детерминирующих образование белков капсида, хоть и не принимающих участия в патогенезе, но являющихся непосредственной мишенью для формирования иммунного ответа посредством как уже существующих, так и потенциальных иммунобиологических препаратов [8].

Разработке средств вакцинопрофилактики ВПЧ предшествовало изучение возможностей иммунизации в экспериментах с участием животных. Многие исследователи связывают высокую эффективность применения вирус-подобных частиц, схожих

с оральным папилломавирусом собак и вирусом папилломы кролика, с повышением интереса к разработке вакцины против типов ВПЧ, онкогенных для человека [9-11].

В 2006 году компания Merck представила четырехвалентную вакцину «Гардасил 4». Данный препарат представляет собой вирусоподобную частицу, схожую с L1 белком вируса. По результатам доклинических и клинических исследований было установлено, что четырехвалентная вакцина «Гардасил» имеет удовлетворительный протективный эффект в отношении ВПЧ-ассоциированной патологии, демонстрируя эффективность в диапазоне от 70 до 98% [8,12]. Данная вакцина направлена на ВПЧ 6, 11, 16 и 18 серотипов. Адьювантом служит аморфный гидроксифосфат-сульфат алюминия [8,13]. В частности, существуют отчеты об эффективности свидетельствуют об уменьшении числа зафиксированных случаев тяжелых поражений шейки матки [6,8,14].

Второй вакциной, зарегистрированной компанией GlaxoSmithKline в 2007 году является «Церварикс», направленная на профилактику заражения наиболее высокоонкогенными серотипами ВПЧ – 16 и 18. Как и у ее предшественницы, основным компонентом является вирусоподобная частица, а адьювантами служат гидроксид алюминия и монофосфорил-липид А (сочетание бактериального липополисахарида и агониста толл-подобного рецептора 4) [8,15].

Большой интерес в медицинской среде вызвала вакцина «Гардасил 9». Она имеет сходную со своим предшественником систему экспрессии, однако выгодно отличается дополнительной защитой от других пяти типов ВПЧ: 11, 31, 33, 45, 53 и 58 штаммов [8,16]. В результате сравнения с четырехвалентной вакциной «Гардасил 4», были получены удовлетворительные результаты. В частности, опубликованные данные демонстрируют эффективность защиты от тяжелых поражений женских репродуктивных органов, варьирующую от 90,9% до 97,4%, с поправкой на эпидемиологические различия и демографические особенности в исследуемых регионах [8,17,18].

Преимущество существующих вакцин заключается в том, что используемые вирусоподобные частицы индуцируют значительно более интенсивный гуморальный ответ, нежели тот который способен вызвать сам ВПЧ. При оценке эффективности иммунизации, (Mo Y.et al.,2022) было сформировано мнение, что она обусловлена не только основным компонентом препарата, но и адьювантами. З.Х. Кумыкова (2021) подчеркивает, что они способствуют

повышению частоты сероконверсии, а также стимулируют формирование клеточного иммунитета. Таким образом, предотвращается проникновение вируса, с чем исследователи и ассоциируют предотвращение развития цепи патологических процессов в генетическом материале эпителиальных клеток шейки матки [8,18].

Достаточная изученность структуры и особенностей репликации ВПЧ определила возможность дальнейших поисков перспективы разработки лечебных вакцин, однако вопрос реализации остается открытым [18,19]. Так как на данный момент возможности борьбы с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями остаются достаточно ограниченными, стоит упомянуть и о целесообразности профилактической вакцинации в тех случаях, когда какой-либо тип ВПЧ определяется у конкретного пациента вне зависимости от пола, отмеченной Foresta C.(et al., 2015)[20]. Таким образом, даже при наличии инфицирования одним или несколькими онкогенными серотипами, имеет смысл использовать вакцины «Гардасил», так как они могут обеспечить защиту от остальных типов ВПЧ. Вместе с тем, даже в случаях сформировавшихся осложнений, приведших к оперативному вмешательству, по итогам наблюдений специалистов, применение вакцины способно снижать риски развития рецидива диспластических изменений шейки матки [18, 21].

Рассмотрение собственно корреляции степени распространения вакцинации, ее регулирования и статистики заболеваемости РШМ, требует предварительного анализа общемировых наблюдений и нескольких наиболее репрезентативных частных случаев. По данным Bruni L.(et al.,2021) свыше 55% стран внедрили в медицинскую практику вакцинопрофилактику, направленную против ВПЧ. Вместе с тем, рано говорить об исключительно обширном распространении вакцин против ВПЧ в мировом превентивном здравоохранении. Это является прямым следствием того, что практика крайне несущественно внедрена в густонаселенных странах, в числе которых были названы некоторые государства Южной, Юго-Восточной Азии и Восточной Европы. Исходя из этого факта, по оценкам Bruni L.(et al.,2015) глобальный охват составляет всего 15% [22].

Целесообразно в первую очередь обратить внимание на корреляцию эпидемиологической ситуации и степени внедрения вакцинопрофилактики в странах, имеющих наилучшие показатели. На основе информации, представленной коллективом исследователей, распространенность ВПЧ

снизилась на 64% у женщин в возрасте 14-19 лет и на 34% у женщин в возрасте 20-24 лет в течение шести лет после вакцинации [23]. В результате проведенного ими анализа, вакцинопрофилактика оказала значительное влияние на снижение заболеваемости и раком вульвы. Авторы исследования проанализировали статистику рака в США за период с 2001 по 2018 годы и постановили, что заболеваемость карциномой вульвы *in situ* значительно снизилась среди женщин всех возрастных групп. С учетом рекомендованного для вакцинации возраста, приводится сравнение данных в группах женщин от 20 до 44 лет (среднегодовые процентные изменения (СГПИ) -0,8; 95% ДИ, от -1,3 до -0,3) и от 45 до 64 лет (СГПИ, 2,3; 95% ДИ, 1,8–2,8), таким образом, авторы исследования постулируют о том, что вакцинопрофилактика ВПЧ уже сейчас достоверно снижает заболеваемость карциномой вульвы и раком анального канала, а также предполагают дальнейшее улучшение эпидемиологической ситуации по мере увеличения степени внедрения вакцинации в медицинскую практику [23]. Однако несмотря на прогресс в популяризации вакцинопрофилактики, коронавирусная инфекция COVID-19 оказала существенное влияние на превентивное здравоохранение [22,24], в том числе и на вакцинацию против ВПЧ, что по оценкам Daniaels V. (et al.,2021) может привести к изменению тенденций и дальнейшему значительному повышению заболеваемости ВПЧ-ассоциированной патологией, что может исказить статистические данные об эффективности [25].

Схожие заключения представлены по результатам наблюдений в Австралии. Заболеваемость ВПЧ снизилась в следствие внедрения в 2007 году государственной программе по иммунизации девочек 12-13 лет [2].

Значительный интерес представляют и итоги наблюдений в Шотландии, где была введена идентичная программа. Доказательством ее эффективности служат данные об уменьшении заболеваемости патологиями шейки матки в среднем на 89% [26, 27]. Дальнейшее изучение проблемы проводилось в направлении установления корреляции уровня социального благополучия и эффективностью иммунизации. Cameron R.L.et al. (2017) пришли к заключению, что внедрение вакцинопрофилактики не просто оказывает значительное влияние на средние показатели заболеваемости, но и помогает скорректировать последствия ограниченной доступности медицинской помощи социально неблагополучным категориям населения [28].

Говоря о структуре заболеваемости в Российской Федерации, необходимо отметить вклад научных сотрудников ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в изучение распространенности РШМ по регионам России, а также структуризацию разрозненных статистических данных [29]. Осуществленный ими масштабный анализ информации Международного агентства по изучению рака постановил, что самая высокая заболеваемость РШМ в странах Европы зарегистрирована в Карелии (стандартизованный по мировому стандартному населению показатель заболеваемости (СПЗ)=31,4), а также отметили высокие показатели в Архангельской (17,2) и Челябинской (16,6) областях. Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович и И.С. Стилиди, обобщая свои наблюдения, отмечают неблагоприятные тенденции также в Дальневосточном Федеральном округе (ФО) (СПЗ=24,9). В структуре смертности лидируют (стандартизованный по мировому стандартному населению показатель смертности >9,0) республика Тыва, Бурятия, Забайкальский край, что может быть ассоциировано с сравнительно низким уровнем доступности качественной медицинской помощи в вышеуказанных регионах [29,30].

Предметом специального изучения является необходимость большего распространения вакцинопрофилактики среди лиц мужского пола. Есть основания полагать, что полноценное введение в рутинную медицинскую практику вакцинации от ВПЧ мужчин может способствовать улучшению эпидемиологической ситуации в отношении не только рака шейки матки, но и ряда других патологий репродуктивной системы. В русскоязычной литературе наиболее масштабная систематизация сведений была осуществлена Г.М. Волгаревой [31]. Проанализированные ей статистические сведения наглядно демонстрируют, что структура заболеваемости мужчин имеет ряд особенностей. В частности, автор статьи упоминает значительно более низкую корреляцию с возрастом пациента и меньший уровень иммунного ответа на повторное заражение. Г.М. Волгарева привлекает внимание и к проблеме меньшей осведомленности мужчин об осложнениях данного инфекционного заболевания [31,32]. Также работы ученой акцентируют внимание на роли мужских половых клеток на длительную персистенцию вируса у лиц обоих полов, оценивая ее как достоверно значимую. Это подтверждается результатами обследования партнеров женщин, у которых были диагностированы ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки

[32, 33]. В мировой литературе появились данные о снижении фертильности мужчин, инфицированных генитальными ВПЧ, однако несмотря на установленную связь, информация о причинах описанного явления на данный момент не приводится [31, 34, 35]. Вместе с тем, на данный момент ведутся активные дискуссии об убедительности представленной выше точки зрения [31,32].

### Выводы

Проанализировав вышеописанные статистические данные и обширный перечень научных трудов, посвященных этиологии рака шейки матки, мы можем прийти к нескольким выводам. В первую очередь, необходимо постулировать, что использование вакцин для профилактики рака шейки матки, а также других ВПЧ-ассоциированных заболеваний достоверно эффективно. Однако отдельного внимания заслуживает тот факт, что эпидемиология во многом зависит как от доступности квалифицированной медицинской помощи, в том числе по части превентивного здравоохранения, так и от степени государственного регулирования и поддержки населения в вопросах вакцинопрофилактики ВПЧ. Безусловно, общемировая тенденция показателей заболеваемости раком шейки матки является обнадеживающей, но малая распространенность вакцинации от ВПЧ среди лиц мужского пола, а также отсутствие соответствующей государственной программы иммунизации во многих густонаселенных странах приводит к тому, что в ряде регионов фиксируется кардинально противоположная динамика.

### Список литературы

1. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336583/9789240014107-eng.pdf>. (дата обращения: 14.12.2022).
2. Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2022. Т. 18. № 1. С. 97-102. DOI: 10.17650/1994-4098-202218-1-97-102.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1995. № 64. P. 371-378. PMID: 16755705. [Электронный ресурс]. URL: [https://europepmc.org/article/med/16755705#\\_ncbi\\_dlg\\_copyright\\_NBK424408](https://europepmc.org/article/med/16755705#_ncbi_dlg_copyright_NBK424408) (дата обращения: 08.12.2022).
4. zur Hausen H., Meinhof W., Scheiber W., Bornkamm G.W. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. Int J Cancer. 1974. V. 15. № 13(5). P. 650-656. DOI: 10.1002/ijc.2910130509. [Электронный ресурс]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910130509> (дата обращения: 01.12.2022).
5. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1977. No. 78. P. 1-30. DOI: 10.1007/978-3-642-66800-5\_1.

6. Ramakrishnan S., Patricia S., Mathan G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: Pathogenesis to prevention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 70. P. 103-110. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.12.041.
7. Yeo-Teh N.S.L., Ito Y., Jha S. High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 6. P. 1706. DOI: 10.3390/ijms19061706.
8. Mo Y., Ma J., Zhang H., Shen J., Chen J., Hong J., Xu Y., Qian C. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. № 12. P. 909223. DOI: 10.3389/fcimb.2022.909223.
9. Suzich J.A., Ghim S.J., Palmer-Hill P.J., White W.L., Tamura J.K., Bell J.A., Newsome J.A., Jenson A.B., Schlegel R. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995. Vol. 92. P. 11553–11557. DOI: 10.1073/pnas.92.25.11553.
10. Breitburd F., Kirnbauer R., Hubbert N. L., Nonnenmacher B., Trin-Dinh-Desmarquet C., Orth G., Schiller J.T., Lowy D.R. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *Journal of Virology*. 1995. Vol. 69. No. 6. P. 3959-3963. DOI: 10.1128/JVI.69.6.3959-3963.1995.
11. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 342–350. DOI: 10.1038/nrc798.
12. Flogging Gardasil. *Nature Biotechnology*. 2007. Vol. 25. No. 3. P. 261. DOI: 10.1038/nbt0307-261.
13. Herrero R., González P., Markowitz L.E. Present Status of Human Papillomavirus Vaccine Development and Implementation. *The Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16. No. 5. P. 206-216. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70481-4.
14. Mohsen M. O., Zha L., Cabral-Miranda G., Bachmann M.F. Major Findings and Recent Advances in Virus-Like Particle (VLP)-Based Vaccines. *Seminars in Immunology*. 2017. Vol. 34. P. 123-132. DOI: 10.1016/j.smim.2017.08.014.
15. Mitchell T.C., Casella C.R. No Pain No Gain? Adjuvant Effects of Alum and Monophosphoryl Lipid A in Pertussis and HPV Vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2017. Vol. 47. P. 17–25. DOI: 10.1016/j.coi.2017.06.009.
16. Cheng L., Wang Y., Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines*. 2020. Vol. 8. No. 3. P. 391. DOI: 10.3390/vaccines8030391.
17. Zhai L., Tumban E. Gardasil-9: A Global Survey of Projected Efficacy. *Antiviral Res.* 2016. Vol. 130. P. 101–109. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.03.016.
18. Кумыкова З.Х., Уварова Е.В., Нагапетян М.К., Батырова З.К. Вакцинация против вируса папилломы человека: современные данные // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17. № 4. С. 6-19. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-6-19.
19. Ikeda Y., Uemura Y., Asai-Sato M., Nakao T., Nakajima T., Iwata T., Akiyama A., Satoh T., Yahata H., Kato K., Maeda D., Aoki D., Kawana K. Safety and efficacy of mucosal immunotherapy using human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing *Lactobacillus*-based vaccine for the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL): the study protocol of a randomized placebo-controlled clinical trial (MILACLE study). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 49. No. 9. P. 877–880. DOI: 10.1093/jjco/hyz095.
20. Foresta C., Garolla A., Parisi S., Ghezzi M., Bertoldo A., Di Nisio A., De Toni L. HPV prophylactic vaccination in males improves the clearance of semen infection. *EBioMedicine*. 2015. Vol. 2. No. 10. P. 1487-1493. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.005.
21. Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., Pieralli A., Bay P., Tonetti A., Svelato A., Bertacca G., Lombardi S., A Joura E. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol.* 2018. Vol. 151. No. 2. P. 229-234. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.
22. Bruni L., Saura-Lázaro A., Montoliu A., Brotons M., Alemany L., Diallo M.S., Afsard O.Z., La Montagne D.S., Moshina L., Contreras M., Velandia-González M., Pastore R., Gacic-Dobo M., Bloem P. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Preventive Medicine*. 2021. Vol. 144. P. 106399. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106399.
23. Berenson A.B., Chang M., Hawk E.T., Ramondetta L.M., Hoang T. Vulvar Cancer Incidence in the United States and its Relationship to Human Papillomavirus Vaccinations, 2001–2018. *Cancer Prevention Research (Phila)*. 2022. Vol. 15. No. 11. P.777–784. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-22-0086.
24. Bramer C.A., Kimmins L.M., Swanson R., Kuo J., Vranesich P., Jacques-Carroll L.A., Shen A.K. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic – Michigan Care Improvement Registry, May 2016–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. Vol. 69. No. 20. P. 630-631. DOI: 10.15585/mmwr.mm6920e1.
25. Daniels V., Saxena K., Roberts C., Kothari S., Corman S., Yao L., Niccolai L. Impact of reduced human papillomavirus vaccination coverage rates due to COVID-19 in the United States: A model based analysis panel. *Vaccine*. 2021. Vol. 39. No. 20. P. 2731-2735. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.04.003.
26. Lei J., Ploner A., Elfström K.M., Wang J., Roth A., M.D., Fang F., Sundström K., Dillner J., Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020. Vol. 383. No. 14. P.1340-1348. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338.
27. Palmer T., Wallace L., Pollock K.G., Cuschieri K., Robertson C., Kavanagh K. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019. № 365(8194). P. 11161. DOI: 10.1136/bmj.11161.
28. Cameron R.L., Kavanagh K., Cameron Watt D., Robertson C., Cuschieri K., Ahmed S., Pollock K.G. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *J Epidemiol Community Health*. 2017. Vol. 71. No. 10. P. 954-960. DOI: 10.1136/jech-2017-209113.
29. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ ассоциированные опухоли в России // Вопросы онкологии. 2020. Том 66. № 4. С. 325-335. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-4-325-335.
30. Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://ci5.iarc.fr> (дата обращения: 09.12.2022).
31. Волгарева Г.М. Онкогенные папилломавирусы: репродуктивные осложнения у инфицированных мужчин // Российский биотерапевтический журнал. 2021. Том 20. № 4. С. 28-32. DOI: 10.17650/1726-9784-202120-4-26-32.
32. Волгарева Г.М. Естественная циркуляция вирусов папилломы человека у мужчин – что о ней известно? // Российский биотерапевтический журнал. 2018. Том 17. № 1. С. 28-33. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-28-33.
33. Lopez-Diez E., Perez S., Carballo M., Iñarrea A., de la Orden A., Castro M., Rodriguez M., Almuster S., Montero R., Perez M., Sanchez J., Ojea A. Lifestyle factors and oncogenic papillomavirus infection in a high-risk male population. *PLoS ONE*. 2017. Vol. 13. No. 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0184492.
34. Foresta C., Bertoldo A., Garolla A., Pizzol D., Mason S., Lenzi A., De Toni L. Human papillomavirus proteins are found in peripheral blood and semen Cd20+ and Cd56+ cells during Hpv-16 semen infection. *BMC Infectious Diseases*. 2013. Vol. 13. No. 593. DOI: 10.1186/1471-2334-13-593.
35. Lyu Z., Feng X., Li N., Zhao W., Wei L., Chen Y., Yang W., Ma H., Yao B., Zhang K., Hu Z., Shen H., Hang D., Dai M. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017. Vol. 17. No. 1. P. 714. DOI: 10.1186/s12879-017-2812-z.