

УДК 618.14-006.6:577.213./217-076

<https://doi.org/10.52420/umj.25.2.92>

<https://elibrary.ru/TLDKHD>



Некодирующие РНК и иные эпигенетические маркеры в молекулярной диагностике и прогнозировании рака шейки матки

Александр Глебович Сычугов^{1✉}, Юрий Алексеевич Семёнов²,
Евгений Леонидович Казачков^{3,4}, Ирина Валерьевна Бойко⁵,
Глеб Вячеславович Сычугов^{3,4}, Алексей Васильевич Шерстобитов¹,
Элла Алексеевна Казачкова³

¹ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁴ Челябинское областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия

⁵ Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия

✉ sychugovsag@gmail.com

Аннотация

Введение. На современном этапе развития медицинской науки рак шейки матки (РШМ) остается важнейшей проблемой онкогинекологии. Поиск новых молекулярных биомаркеров для прогноза возникновения и ранней диагностики РШМ является актуальной задачей. В свете изложенного особый интерес представляют микроРНК и циркулярные (кольцевые) РНК (циркРНК).

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор современных научных публикаций (за последние 10 лет) из баз данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru и Google Scholar, посвященных роли микроРНК и циркРНК в патогенезе, диагностике и прогнозе возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и РШМ.

Результаты. Обобщены литературные данные о характерных паттернах дерегуляции микроРНК (гиперэкспрессия микроРНК-20а, циркРНК-21; гипоекспрессия микроРНК-23b, микроРНК-135а, микроРНК-145) на различных этапах цервикального канцерогенеза, ассоциированных с онкогенезом, индуцированным вирусом папилломы человека. Упорядочены опубликованные сведения о ключевых осях регуляторных сетей «циркРНК — микроРНК — мРНК», опосредующих основные онкогенные процессы. Приведены литературные данные о диагностическом и прогностическом потенциале панелей микроРНК (например, микроРНК-20а, микроРНК, микроРНК-23b) как в тканевых образцах, так и материале жидкостной цитологии.

Обсуждение. Результаты обзора демонстрируют эволюцию исследований от изучения отдельных молекул-биомаркеров к системному анализу целостных регуляторных комплексов. Комбинация анализа микроРНК, циркРНК и эпигенетических маркеров (метилирование ДНК) в рамках интегративных алгоритмов представляется наиболее перспективным направлением для персонализации скрининга, диагностики и оценки прогноза при РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, микроРНК, циркуляторные РНК, вирус папилломы человека, биомаркеры, диагностика, прогноз, регуляторные сети

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Ю. А. Семёнов — главный редактор «Уральского медицинского журнала»; Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимали

участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Некодирующие РНК и иные эпигенетические маркеры в молекулярной диагностике и прогнозировании рака шейки матки / А. Г. Сычугов, Ю. А. Семёнов, Е. Л. Казачков [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 2. С. 92–110. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.2.92>. EDN: <https://elibrary.ru/TLDKHD>.

Non-coding RNAs and Other Epigenetic Markers of Cervical Carcinogenesis: New Horizons in Molecular Diagnostics and Prediction of Cervical Cancer

Alexander G. Sychugov^{1✉}, Yuri A. Semenov², Evgeny L. Kazachkov^{3,4}, Irina V. Boyko⁵, Gleb V. Sychugov^{3,4}, Alexey V. Sherstobitov¹, Ella A. Kazachkova³

¹ Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

⁴ Chelyabinsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Chelyabinsk, Russia

⁵ Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia

✉ sychugovsag@gmail.com

Abstract

Introduction. Currently, cervical cancer (CC) remains a critical issue in oncogynecology. The search for new molecular biomarkers for predicting the occurrence and early diagnosis of CC is an urgent task. In this context, microRNAs (miRNAs) and circular RNAs (circRNAs) are of particular interest.

Materials and methods. An analytical review of contemporary scientific publications (from the last 10 years) from the databases PubMed, Scopus, eLibrary.ru, and Google Scholar has been conducted, focusing on the role of miRNAs and circRNAs in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and CC.

Results. Literature data on characteristic patterns of miRNA dysregulation (hyperexpression of miRNA-20a, miRNA-21; hypoexpression of miRNA-23b, miRNA-135a, miRNA-145) at various stages of cervical carcinogenesis associated with human papillomavirus (HPV)-induced oncogenesis have been summarized. Published information on key axes of “circRNA-miRNA-mRNA” regulatory networks mediating essential oncogenic processes has been systematized. Literature data on the significant diagnostic and prognostic potential of miRNA panels (for example, miRNA-20a, miRNA-21, miRNA-23b) have been presented for both tissue samples and liquid cytology materials.

Discussion. The review results demonstrate the evolution of research from studying individual biomarker molecules to a systemic analysis of integral regulatory complexes. The combination of miRNA, circRNA, and epigenetic markers (DNA methylation) analysis within integrative algorithms appears to be the most promising direction for personalizing screening, diagnosis, and prognostic assessment in CC.

Keywords: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, microRNA, circular RNAs, human papillomavirus, biomarkers, diagnosis, prognosis, regulatory networks

Funding. The authors declare the absence of external funding.

Conflict of interest. Yuri A. Semenov is the editor-in-chief of the *Ural Medical Journal*; Evgeny L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova are members of the editorial board of the *Ural Medical Journal*; they did not participate in the review of the material or the decision to publish it. The remaining authors declare no obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Sychugov AG, Semenov YA, Kazachkov EL, Boyko IV, Sychugov GV, Sherstobitov AV, et al. Non-coding RNAs and other epigenetic markers of cervical carcinogenesis: New horizons in molecular diagnostics

and prediction of cervical cancer. *Ural Medical Journal*. 2026;25(2):92–110. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.2.92>. EDN: <https://elibrary.ru/TLDKHD>.

© Сычугов А. Г., Семёнов Ю. А., Казачков Е. Л., Бойко И. В., Сычугов Г. В., Шерстобитов А. В., Казачкова Э. А., 2026

© Sychugov A. G., Semenov Yu. A., Kazachkov E. L., Boyko I. V., Sychugov G. V., Sherstobitov A. V., Kazachkova E. A., 2026

Список сокращений

ВПЧ — вирус папилломы человека

ИГХ — иммуногистохимический анализ

РНК — рибонуклеиновая кислота; **мРНК** — матричные РНК; **нкРНК** — некодирующие РНК; **циркРНК** — циркулярные РНК

РШМ — рак шейки матки

ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия

Akt — протеинкиназа B

ANGPT2 — ангиопротейн 2 (*англ.* angiotensin 2)

C9ORF3 — хромосома 9, открытая рамка считывания 3 (*англ.* chromosome 9 open reading frame 3)

CASC2 — ген предрасположенности к раку 2 (*англ.* cancer susceptibility 2)

COL11A1 — коллаген (XI) $\alpha 1$ (*англ.* collagen (XI) $\alpha 1$)

DLGAP5 — белок 5, ассоциированный с большими дисками (*англ.* disks large-associated protein 5)

EMT — эпителиально-мезенхимальный переход (*англ.* epithelial-mesenchymal transition)

FAM19A4 — семейство со сходством последовательностей 19 (хемокин, подобный мотиву C-C), член A4 (*англ.* family with sequence similarity 19 (chemokine (C-C motif)-like), member A4)

GAS5 — ген специфической остановки роста (*англ.* growth arrest specific 5)

HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (*англ.* high-grade squamous intraepithelial lesion)

KIF20A — семейство кинезинов, член 20A (*англ.* kinesin family member 20A)

LTBP2 — латентный белок 2, связывающий трансформирующий фактор роста β (*англ.* latent transforming growth factor β binding protein)

MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* mitogen-activated protein kinase)

MEST — специфичный для мезодермы транскрипт (*англ.* mesoderm specific transcript)

p16^{INK4a} — ингибитор циклинзависимой киназы 4 (*англ.* inhibitor of cyclin-dependent kinase 4)

PDCD4 — белок запрограммированной клеточной смерти (*англ.* programmed cell death 4)

PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа (*англ.* phosphoinositide 3-kinase)

PTEN — фосфатаза и гомолог тензина (*англ.* phosphatase and tensin homolog)

Ras — крысиная саркома (*англ.* rat sarcoma)

RHOV — семейство гомологов Ras, член B (*англ.* Ras homolog family member B)

ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic)

TIMP3 — тканевый ингибитор металлопротеиназы 3 (*англ.* tissue inhibitor of metalloproteinase 3)

Введение

Рак шейки матки (РШМ) сегодня является одним из наиболее распространенных новообразований и занимает 4-е место по частоте встречаемости злокачественных опухолей у женщин [1]. Это заболевание характеризуется длительным доклиническим течением, что теоретически создает широкие возможности для его раннего выявления и эффективного

предотвращения. Однако существующие скрининговые программы, несмотря на их очевидную пользу, все еще не лишены недостатков, что стимулирует научное сообщество к поиску принципиально новых диагностических решений.

Основой стратегии раннего выявления РШМ, существующих программ профилактики и скрининга этого страдания являются тестирование женщин на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска и традиционное цитологическое исследование (Пап-тест) цервикального мазка [2, 3]. Однако эти методы, будучи эффективными на популяционном уровне, имеют ряд ограничений при персонифицированной диагностике [4]. К последним относят субъективность визуальной оценки цитологических и гистологических изменений шейки матки, высокую вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, а также недостаток данных для достоверной прогностической оценки возможности малигнизации диспластических цервикальных перестроек [5, 6]. Кроме того, стандартные методы не предоставляют информации об индивидуальном молекулярном профиле опухоли, что все более востребовано в эпоху персонализированной медицины для выбора оптимальной тактики лечения и оценки ответа на терапию. Следовательно, актуальность разработки дополнительных высокоточных инструментов, позволяющих объективно оценивать индивидуальный риск и динамику предраковых изменений, не вызывает сомнений. Это диктует необходимость продолжения поиска и валидации новых высокоинформативных молекулярных биомаркеров, способных дополнить и эффективно усовершенствовать существующие диагностические алгоритмы.

В указанном контексте особый интерес представляют короткие некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (нкРНК), прежде всего микроРНК. Эти небольшие молекулы играют фундаментальную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, контролируя такие ключевые процессы клеточного обновления, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, а также ответ клетки на стресс. МикроРНК представляют собой эволюционно консервативный класс молекул длиной около 22 нуклеотидов, которые не кодируют белки, но регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, связываясь с комплементарными последовательностями в 3'-нетранслируемых областях (*англ.* 3'-untranslated region) матричных РНК (мРНК), что приводит к их деградации или ингибированию трансляции. Благодаря своей способности одновременно регулировать множество генетических путей микроРНК выступают в роли центральных координаторов клеточного метаболизма. Нарушение их экспрессии может приводить к глобальным сдвигам в работе клетки, что часто наблюдается при злокачественной трансформации. Изучение специфических профилей экспрессии микроРНК позволяет не только понять механизмы канцерогенеза, но и идентифицировать молекулярные сигнатуры, характерные для различных стадий заболевания. Показано [7, 8], что дерегуляция экспрессии специфических микроРНК является важным патогенетическим звеном канцерогенеза в разных органах, в т. ч. шейке матки. Стабильность микроРНК в тканях и различных биологических жидкостях (плазме, сыворотке крови и пр.), а также специфические паттерны их экспрессии, ассоциированные с определенными стадиями неоплазии (от легкой дисплазии до инвазивной карциномы), позволяют рассматривать микроРНК как перспективную группу диагностических, прогностических и даже предиктивных маркеров. Важным преимуществом микроРНК как биомаркеров является их возможность отражать не только наличие опухоли, но и ее биологическое поведение, включая потенциал к инвазии, метастазированию и формированию резистентности к терапии. Кроме того, микроРНК могут служить потенциальными мишенями для терапевтического воздействия, что открывает но-

вые горизонты в лечении неопластических процессов. Изучение и понимание многообразных функций микроРНК могут наметить новые пути для эффективной коррекции существующей лечебной (терапевтической, хирургической, радиологической, химиотерапевтической и пр.) тактики в отношении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и РШМ.

Вместе с тем в доступной литературе недостаточно систематизированных данных о характере вовлеченности в процессы канцерогенеза других классов нкРНК, в частности циркулярных РНК (циркРНК). Эти кольцевые молекулы, лишенные свободных концов, отличаются повышенной стабильностью и выполняют важные регуляторные функции, часто выступая в роли конкурентных эндогенных РНК, связывающих и инактивирующих микроРНК [9, 10]. ЦиркРНК образуются, когда донорский сплайсосомный сайт соединяется с акцепторным сайтом, расположенным выше по транскрипту, что приводит к образованию ковалентно замкнутой кольцевой структуры. Эта структура делает их устойчивыми к экзорибонуклеазам, что обуславливает их длительный период жизни в клетках и биологических жидкостях по сравнению с линейными РНК. Открытие и изучение циркРНК обогатило представления о сложности регуляторных сетей в клетке. Их уникальные свойства, такие как устойчивость к деградации и тканеспецифическая экспрессия, делают их чрезвычайно перспективными объектами для исследований в области биомаркеров. Понимание того, как циркРНК интегрируются в существующие регуляторные каскады, необходимо для построения целостной картины молекулярных событий при канцерогенезе. Изучение места циркРНК в их сложных взаимодействиях с микроРНК, а также мРНК позволит перейти от анализа отдельных молекул к пониманию функционирования целостных регуляторных сетей, поломка которых может приводить к возникновению предопухолевых и опухолевых поражений шейки матки [11]. Комплексный анализ микроРНК и циркРНК может раскрыть новые механизмы развития этих поражений и предоставить более мощные инструменты для диагностики и прогноза, превосходящими по точности анализ отдельных классов нкРНК. Таким образом, комплексный анализ характера взаимодействий различных классов нкРНК в генезе формирования предраковых поражений шейки матки и РШМ представляется актуальным.

Целью настоящей работы является систематизация современных литературных данных о роли ключевых микроРНК и ассоциированных с ними регуляторных сетей, включающих в себя циркРНК, в развитии интраэпителиальных неоплазий и РШМ с критической оценкой диагностического, прогностического потенциала этих молекул и анализом перспективы интеграции полученных знаний с клинической практикой.

В задачи обзора входит: 1) обобщение данных о паттернах экспрессии ключевых микроРНК на разных стадиях цервикального канцерогенеза; 2) анализ роли циркРНК и их взаимодействий с микроРНК в формировании регуляторных сетей; 3) оценка диагностической и прогностической ценности микроРНК и циркРНК как в тканевых образцах, так и жидких биопсиях; 4) обсуждение перспектив создания комплексных диагностических алгоритмов на основе комбинации молекулярных и традиционных маркеров. Настоящий обзор призван не только обобщить текущее состояние знаний, но и выделить наиболее перспективные направления для дальнейших исследований, а также оценить потенциальную клиническую применимость описываемых молекулярных находок.

Материалы и методы

В итоговый анализ включено 60 источников литературы, соответствующих критериям отбора. Преимущество отдавалось оригинальным исследовательским статьям, метаа-

нализам и систематическим обзорам, опубликованным за последние 10 лет (2015–2025 гг.), посвященным изучению роли микроРНК и циркуРНК в генезе предрака и РШМ, характера и места формируемых ими регуляторных сетей на этапах канцерогенеза, диагностики, прогноза вектора развития интраэпителиальных неоплазий и инвазивной карциномы шейки матки. Такой формат работы позволяет провести всесторонний анализ проблемы, охватывая как фундаментальные аспекты молекулярных взаимодействий, так и прикладные вопросы диагностики и прогноза. Систематический подход к отбору и анализу литературы является ключевым для обеспечения объективности и достоверности выводов. Поиск литературы осуществлялся в национальных и международных библиографических базах данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru и Google Scholar. Для обеспечения максимального охвата опубликованных источников информации использовался широкий набор ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках: «рак шейки матки», «микроРНК», «циркулярные РНК», «вирус папилломы человека», «биомаркеры», «диагностика», «прогноз», «канцерогенез», «резистентность» (*англ.* cervical cancer, miRNA, circular RNA, HPV, biomarkers, diagnosis, prognosis, carcinogenesis, resistance). Дополнительно использовались синонимы и близкие по смыслу термины для минимизации риска пропуска релевантных публикаций. Поиск проводился с акцентом на работы, опубликованные в рецензируемых журналах, что служило дополнительным критерием качества анализируемых данных.

Критериями отбора публикаций служили их непосредственная релевантность заявленной теме, научная значимость (импакт-фактор журнала, цитируемость), а также наличие в анализируемой работе данных об особенностях молекулярных механизмов действия изучаемых РНК, их паттернах экспрессии и установленных корреляциях с результатами клинических исследований. Особое внимание уделялось работам, в которых были представлены не только описательные данные, но и результаты функциональных экспериментов, подтверждающих роль конкретных микроРНК или циркуРНК в биологических процессах. Также ценными считались исследования, включавшие в себя анализ больших клинических когорт и предоставлявшие статистически достоверные данные. Включение более ранних фундаментальных работ происходило в случае их этапного значения для понимания проблемы. Анализ информации проводился с акцентом на выявление схожих точек зрения, противоречий в данных, обозначение существующих пробелов в знаниях и указание на путь дальнейших исследований анализируемой проблемы. Все отобранные публикации тщательно изучены, а их основные выводы и методические подходы сопоставлены друг с другом для формирования целостной и непротиворечивой картины.

Результаты и обсуждение

Варианты экспрессии микроРНК при предраковых состояниях и РШМ

При анализе доступных литературных источников выявлены многочисленные публикации, свидетельствующие об изменении экспрессии широкого спектра микроРНК на разных этапах цервикального канцерогенеза. Это подтверждает гипотезу о том, что канцерогенез шейки матки представляет собой многоступенчатый процесс, на каждом этапе которого происходят специфические молекулярные изменения, в т. ч. на уровне экспрессии нкРНК. Выявление этих изменений имеет первостепенное значение для понимания последовательности событий, ведущих к злокачественной трансформации. Так, в одном из исследований, включавшем в себя когорты пациенток с гистологически верифицированными ЦИН и РШМ [7], авторы обнаружили статистически значимое повышение уровней экс-

прессии онкогенных микроРНК, таких как микроРНК-20а и микроРНК-21, с одновременным достоверным снижением уровня экспрессии супрессорной микроРНК-23b. Следует отметить, что при РШМ уровень микроРНК-20а оказался статистически значимо выше не только в сравнении со здоровым экзоцервиксом, но и при сопоставлении с одноименными показателями, полученными при предраковых процессах шейки матки высокой степени тяжести (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (*англ.* high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), или ЦИН2 и ЦИН3).

Подобные результаты получены чуть позднее и другими исследователями [3]. В то же время изменения в экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-23b отмечались уже на стадии HSIL, что, с одной стороны, ограничивает их ценность для дифференциации тяжелой дисплазии и РШМ, но, с другой — подтверждает вовлеченность указанных микроРНК в ранние этапы канцерогенеза [5]. Таким образом, разные микроРНК могут иметь различную диагностическую и прогностическую ценность в зависимости от стадии патологического процесса. Это подчеркивает важность использования не одиночных маркеров, а их комбинаций, отражающих динамику заболевания. Эти наблюдения позволяют рассматривать микроРНК-20а в качестве потенциального маркера для дифференциальной диагностики тяжелой цервикальной дисплазии и инвазивного процесса в шейке матки. Обобщенная информация о наиболее значимых микроРНК, обсуждаемых в настоящем обзоре, представлена в табличной форме ниже:

характер экспрессии при РШМ	функция (мишени)	клиническое значение
<i>микроРНК-20а</i>		
гиперэкспрессия	онкогенная (пролиферация)	дифференциальная диагностика ЦИН3 и инвазивного рака
<i>микроРНК-21</i>		
гиперэкспрессия	онкогенная (подавление апоптоза, мишени: <i>PTEN</i> , <i>PDCD4</i>) ¹	маркер прогрессии канцерогенеза, прогноз рецидива
<i>микроРНК-23b</i>		
гипоэкспрессия	супрессорная (мишень: <i>C9ORF3</i>) ²	ранняя диагностика, оценка риска малигнизации
<i>микроРНК-135а</i>		
гипоэкспрессия	супрессорная (подавление E6 ВПЧ)	неинвазивная диагностика (жидкая биопсия)
<i>микроРНК-145</i>		
гипоэкспрессия	супрессорная (мишень циркулярных РНК)	мишень для регуляторных сетей циркРНК

Определенный интерес представляют обзорные работы, которые, несмотря на вариабельность анализируемых публикаций, указывают на ряд закономерностей в молекулярно-биологической диагностике перехода от ЦИН к карциноме [12]. Так, гиперэкспрессия микроРНК-21 надежно подтверждена в 5 различных независимых исследованиях, что укрепляет статус этой микроРНК как одного из ключевых маркеров завершающего этапа онкогенеза при РШМ [12, 13]. Кроме того, установлено [8], что на более ранних ста-

¹ *PTEN* — фосфатаза и гомолог тензина (*англ.* phosphatase and tensin homolog). *PDCD4* — белок запрограммированной клеточной смерти (*англ.* programmed cell death 4).

² *C9ORF3* — хромосома 9, открытая рамка считывания 3 (*англ.* chromosome 9 open reading frame 3).

диях цервикального канцерогенеза (ЦИН2 и ЦИН3) зачастую наблюдается снижение уровня экспрессии микроРНК-супрессоров, таких как микроРНК-218, микроРНК-375, микроРНК-203. При сформированном РШМ спектр гиперэкспрессируемых молекул микроРНК расширяется и включает в себя помимо микроРНК-21 еще и микроРНК-9, микроРНК-16, микроРНК-25. Один из важных выводов приведенного обзора [12] декларирует, что гены-мишени, дерегулирование микроРНК, статистически значимо выше нагружены участками ключевых сигнальных молекул, непосредственно связанных с канцерогенезом. Особенно показательно указание на обогащение генов-регуляторов клеточного гомеостаза фракциями ВПЧ, что указывает на прямую молекулярную связь между дерегуляторными таргетным влиянием микроРНК хозяина на гены-мишени и основным этиологическим фактором РШМ. Эти данные ярко иллюстрируют, как вирусная инфекция, являясь пусковым фактором, приводит к глубокой перестройке клеточных регуляторных сетей через изменение экспрессии микроРНК. Это создает основу для таргетной коррекции этих нарушений в терапевтических целях.

Функциональная активность некоторых микроРНК и их связь с вирусным онкогенезом

Помимо скрининговых и обзорных публикаций, освещающих общие вопросы анализируемой проблемы, безусловно важными являются исследования, направленные на раскрытие определенных молекулярных механизмов цервикального канцерогенеза. Понимание конкретных механизмов действия отдельных микроРНК необходимо для перехода от простой констатации факта изменения их экспрессии к осмысленному использованию этих молекул в качестве мишеней для терапии. Так, А. С. Родригес и др. (*англ.* A. C. Rodríguez et al.) [14] изучили роль микроРНК-135а в генезе ВПЧ16-ассоциированного РШМ. Авторы установили, что для ВПЧ16-ассоциированного РШМ характерна гипоекспрессия микроРНК-135а. В эксперименте доказано, что зрелые формы этой микроРНК способны напрямую подавлять экспрессию ключевого вирусного онкогена Е6 ВПЧ16. Таким образом, понижение уровня экспрессии микроРНК-135а вплоть до утраты функционирования этой некодирующей молекулы создает условия для усиления онкогенного потенциала вируса, что подтверждает роль этой микроРНК как супрессора опухолевого роста [15, 16]. Указанный пример демонстрирует классический механизм, при котором потеря функции супрессорной микроРНК снимает ее ингибирующее действие с онкогена, тем самым способствуя развитию опухоли. Это делает такие микроРНК особенно привлекательными для разработки заместительной терапии. Кроме того, обнаружено статистически значимое снижение уровня микроРНК-135а в плазме крови пациенток с предраковыми поражениями и РШМ, а в результате ROC-анализа¹ определена высокая диагностическая значимость этого феномена [17, 18]. Это открывает принципиально новые возможности для разработки неинвазивных диагностических и прогностических тестов на основе анализа циркулирующих микроРНК. Поиск подобных стабильных и информативных маркеров в периферической крови является одним из приоритетов современной жидкостной биопсии, что в перспективе может минимизировать инвазивность диагностических процедур и позволит проводить динамический мониторинг пациенток.

Системный анализ, роль циркулирующих микроРНК и регуляторных сетей

Современный этап исследований цервикального канцерогенеза характеризуется переходом от изолированного изучения отдельных классов молекул к системному анализу

¹ ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic).

сложных взаимодействий между ними. Помимо исследования отдельных микроРНК современная наука уделяет все больше внимания системному подходу, рассматривающему взаимодействия между различными классами молекул. Такой подход позволяет перейти от описания изолированных событий к пониманию целостных регуляторных сетей, управляющих канцерогенезом. Здесь на первый план выходят циркРНК — стабильные кольцевые молекулы, лишенные концов, что делает их устойчивыми к экзорибонуклеазам [9, 10]. Важнейшей функцией многих циркРНК является роль конкурентных эндогенных РНК: они действуют как «молекулярные губки», связывая и секвестрируя специфические микроРНК, тем самым предотвращая их взаимодействие с собственными мишенями-мРНК [17, 18]. Этот механизм создает дополнительный уровень регуляции, делая экспрессию генов-мишеней зависимой не только от уровня самих микроРНК, но и количества присутствующих циркРНК, способных их связывать. Таким образом, дисбаланс в системе «циркРНК — микроРНК» может приводить к изменениям в клеточном фенотипе.

Интегративные исследования, направленные на реконструкцию сетей «циркРНК — микроРНК — мРНК», позволяют идентифицировать ключевые регуляторные оси, значимые для становления и развития заболевания [19]. Так, Дж. Дорбар (*англ.* J. Doorbar) [19] показал, что гиперэкспрессия определенных циркРНК (например, *hsa_circ_0000745*) может обусловить «выведение из строя» ряда супрессорных микроРНК (таких, например, как микроРНК-145), что, в свою очередь, ведет к повышению экспрессии онкогенных генов-мишеней (например, *KIF20A*, *DLGAP5*¹). Функциональный анализ показывает, что эти гены-мишени часто обогащены путями, контролирующими клеточный цикл, апоптоз, подвижность клеток (например, пути p53, PI3K-Akt, EMT²). Таким образом, изучение циркРНК не только расширяет молекулярный ландшафт, сопровождающий РШМ, но и предлагает новые, более сложные и, возможно, более эффективные мишени для терапевтического воздействия [20]. Понимание этих сложных переплетений открывает путь к разработке политаргетных терапевтических стратегий, способных воздействовать на несколько звеньев патологического процесса одновременно. Нацеливание на ключевые циркРНК может позволить восстановить нормальную активность целых сетей супрессорных микроРНК.

Клиническая апробация и персонализированный прогноз

С точки зрения внедрения в практику наиболее ценными являются исследования, которые переводят фундаментальные знания в плоскость клинически применимых инструментов. Трансляция молекулярных находок в клинику требует не только доказательства их статистической значимости, но и разработки удобных, стандартизованных и экономически целесообразных методов анализа, пригодных для использования в условиях клинической лаборатории. Примером могут служить работы, в которых гиперэкспрессия микроРНК-20a и микроРНК-21, а также гипоекспрессия микроРНК-23b были не просто зарегистрированы, но и количественно оценены как предикторы прогрессии РШМ [21–24]. В этих исследованиях определены пороговые значения уровней экспрессии ряда нкРНК, ассоциированные с многократным увеличением риска рецидива страдания. На основе этих данных с помощью методов логистической регрессии разработаны уравнения, позволяющие рассчитать индивидуальную вероятность рецидива РШМ для конкретной пациентки на момент первичного лечения опухоли. Такая математическая формализация создает

¹ *KIF20A* — семейство кинезинов, член 20A (*англ.* kinesin family member 20A). *DLGAP5* — белок 5, ассоциированный с большими дисками (*англ.* disks large-associated protein 5).

² PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа (*англ.* phosphoinositide 3-kinase). Akt — протеинкиназа B. EMT — эпителиально-мезенхимальный переход (*англ.* epithelial-mesenchymal transition).

реальную основу для разработки клинических калькуляторов риска, что является шагом к персонализированной онкологии. Внедрение подобных инструментов в рутинную клиническую практику потребует их валидации на крупных независимых когортах, а также интеграции в электронные медицинские карты и системы поддержки принятия врачебных решений. Это позволит онкологам точнее планировать интенсивность последующего наблюдения и адъювантной терапии для каждой конкретной пациентки.

Эволюция исследований — путь к комплексным диагностическим алгоритмам

Логическим развитием исследований в анализируемой области публикаций является стремление авторов к созданию комплексных алгоритмов, интегрирующих различные типы маркеров. Поскольку ни один биомаркер не является идеальным, комбинация нескольких независимых или дополняющих друг друга маркеров, как правило, обеспечивает более высокую точность и надежность диагностического или прогностического заключения. Так, обзорная работа П. Чопйитт и др. (англ. P. Chopjitt et al.) [25] представляет собой попытку создать унифицированные диагностические профили для каждой степени ЦИН и синтезирует данные об экспрессии микроРНК, их генах-мишенях и результатах иммуногистохимического анализа (ИГХ) таких маркеров, как p16^{INK4a}¹ и Ki-67. Важным практическим аспектом, рассмотренным в этой работе, является декларирование возможности переноса анализа на цитологический материал, полученный методом жидкостной цитологии.

Другими исследователями [26,27] показано, что измерение уровней ключевых микроРНК, в частности микроРНК-20а и микроРНК-21, в цитологических препаратах технически осуществимо и информативно. Это открывает путь к созданию комбинированных тестов, когда в рамках одного мазка можно будет проводить и традиционную цитологическую оценку, и молекулярный анализ, что могло бы повысить точность скрининга и стратификацию риска у пациенток с ВПЧ-инфекцией и атипичными результатами Пап-теста. Подобная интеграция методов может стать экономически эффективной стратегией, позволяющей оптимизировать поток пациенток, направляемых на инвазивную кольпоскопию, и сосредоточить внимание на группах действительно высокого риска. Кроме того, такой подход удобен для пациенток, т. к. не требует дополнительных инвазивных процедур забора материала.

Математические алгоритмы и количественная оценка

Стремление к максимальной объективности приводит к разработке конкретных математических моделей для интерпретации молекулярных данных. Количественный анализ экспрессии биомаркеров сам по себе не всегда дает однозначный ответ. В связи с этим применение современных статистических методов и алгоритмов машинного обучения становится необходимым этапом для преобразования сырых молекулярных данных в клинически полезную информацию. В одной из публикаций [28] исследователи сфокусировали внимание на 2 наиболее изменяющихся и хорошо воспроизводимых в материале жидкостной цитологии микроРНК: микроРНК-20а и микроРНК-21. Авторы не только подтвердили техническую выполнимость анализа, но и применили многомерный статистический метод (линейный дискриминантный анализ). Это позволило создать дифференцирующие схемы, которые учитывают совместный вклад обеих микроРНК в цервикальный канцерогенез, и вывести определенные математические формулы для отнесения случая к той или иной категории ЦИН. Такой подход помогает преодолеть проблему индивидуальной вариабельности экспрессии каждого маркера в отдельности и повышает надежность диагностического

¹ p16^{INK4a} — ингибитор циклинзависимой киназы 4 (англ. inhibitor of cyclin-dependent kinase 4).

заключения. Использование алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа комплексных молекулярных данных представляется логичным следующим шагом в повышении точности диагностики и прогноза. Такие системы могут выявлять сложные, неочевидные для человека взаимосвязи между множеством параметров.

Расширение понимания через интеграцию данных и изучение взаимодействий нкРНК

Развитие биоинформационных методов и доступность крупных публичных баз данных транскриптомов (таких как Gene Expression Omnibus, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) позволяют проводить все более масштабные интегративные анализы. Современные технологии секвенирования и микрочипирования генерируют огромные массивы данных. Задача биоинформатики заключается в том, чтобы извлечь из значительных объемов данных биологически и клинически значимые закономерности. Интеграция данных разных уровней (геномных, транскриптомных, эпигеномных) позволяет строить целостные и высокоточные модели заболевания. Исследования, одновременно анализирующие данные по циркуРНК, микроРНК и мРНК из нескольких независимых наборов данных, позволяют с высокой степенью достоверности выявлять наиболее значимые регуляторные оси [29]. Результатом таких работ становится не просто список deregulированных молекул, а карта конкретных взаимодействий, например: *hsa_circ_0000745* — *hsa-miR-145* — *ANGPT2/COL11A1/MEST*¹ [30, 31]. Функциональный анализ генов, входящих в такие оси, подтверждает их вовлеченность в ведущие звенья онкогенеза (PI3K-Akt, MAPK, Ras² и пр.), а также в пути, связанные с иммунным ответом и вирусной инфекцией, что вновь подчеркивает тесную связь с этиологическим агентом РШМ — ВПЧ [6]. Таким образом, системная биология предоставляет инструменты для перехода от простой каталогизации изменений к реконструкции причинно-следственных цепочек, лежащих в основе патологии.

Систематизация знаний о циркуРНК и эпигенетических изменениях

Специализированные систематические обзоры играют ключевую роль в упорядочивании быстро растущего массива информации. В условиях большого массива информации в молекулярной биологии именно качественные обзоры помогают исследователям и клиницистам ориентироваться в огромном количестве публикаций, выделять основные тенденции и определять наиболее перспективные векторы для собственной работы. В одном из таких обзоров [32] детально обобщаются современные знания о функциях циркуРНК при РШМ, подчеркивая их роль как онкогенов, влияющих на клеточную пролиферацию, инвазию, метастазирование и процессы ангиогенеза [9, 33], а также возможный потенциал циркуРНК как биомаркеров.

В другом важном обзоре [34] акцентируется внимание на эпигенетических факторах и механизмах, в частности метилировании дезоксирибонуклеиновой кислоты, связи этого процесса с экспрессией микроРНК в свете ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза [35, 36]. Авторы обзора, в частности, отмечают, что коммерческие тесты на метилирование промоторов генов *FAM19A4*³ и микроРНК-124-2 в сочетании с ВПЧ-тестированием демонстрируют высокую эффективность для выявления клинически значимых поражений шейки мат-

¹ *ANGPT2* — ангиопротейн 2 (англ. angiopoietin 2). *COL11A1* — коллаген (XI) α1 (англ. collagen (XI) α1). *MEST* — специфичный для мезодермы транскрипт (англ. mesoderm specific transcript).

² *MAPK* — митоген-активируемая протеинкиназа (англ. mitogen-activated protein kinase). *Ras* — крысиная саркома (англ. rat sarcoma).

³ *FAM19A4* — семейство со сходством последовательностей 19 (хемокин, подобный мотиву C-C), член A4 (англ. family with sequence similarity 19 (chemokine (C-C motif)-like), member A4).

ки и могут улучшить программы скрининга, снизив количество ненужных кольпоскопий. Комбинация эпигенетических маркеров с анализом нкРНК создает мощный синергетический эффект, повышающий специфичность и чувствительность диагностики. Это яркий пример того, как интеграция разных уровней молекулярной информации приводит к созданию более совершенных клинических инструментов.

Взаимодействие микроРНК и циркРНК с длинными нкРНК и терапевтическая резистентность

Молекулярные основы патогенеза РШМ оказываются еще более сложными при учете роли длинных нкРНК [37, 38]. Длинные нкРНК представляют собой обширный и разнородный класс молекул, участвующих в самых различных клеточных процессах, включая эпигенетическую регуляцию, контроль транскрипции и посттранскрипционных модификаций. Их вовлечение в канцерогенез лишь добавляет слою сложности к уже существующим регуляторным сетям. Многие нкРНК функционируют так же, как циркРНК, однако конкурируют с последними за связывание с микроРНК. В контексте развития и прогрессирования РШМ ряд нкРНК (например, *MEG3*, *CASC2*, *GAS5*¹) проявляют свойства супрессоров опухоли, а их пониженная экспрессия часто ассоциирована с худшим прогнозом [37, 38]. Механизм действия нкРНК часто заключается в связывании и ингибировании онкогенных микроРНК, таких как микроРНК-21, что приводит к активации генов-супрессоров (*PTEN*, *RHOВ*²) [39, 40]. Примечательно, что восстановление экспрессии некоторых нкРНК-супрессоров на экспериментальных моделях может повышать чувствительность опухолевых клеток к некоторым химиопрепаратам (например, цисплатину), указывая на их значение в формировании лекарственной устойчивости [41, 42]. Подобная роль характерна и для микроРНК-супрессоров, например микроРНК-124, экспрессия которой часто подавляется при РШМ, в т. ч. в связи с гиперметилированием ее промотора и взаимодействием с онкогенными нкРНК [43–46]. Эти данные открывают новые возможности для преодоления химиорезистентности путем модуляции экспрессии определенных нкРНК или микроРНК, что может стать компонентом комбинированной терапии.

Определенные регуляторные оси и центральная роль микроРНК-21

В исследованиях настоящего времени [11, 47] продолжается выявление новых конкретных регуляторных цепей. Постоянное обнаружение новых осей взаимодействия подчеркивает, что наше понимание молекулярной паутины РШМ все еще далеко от полноты. Каждое новое исследование добавляет детали к этой сложной картине. Так, описана онкогенная ось, в которой циркРНК *circWHSC1*, связывая микроРНК-532-3р, приводит к активации гена *LTBP2*³, стимулирующего прогрессию опухоли [47]. Эти работы показывают, как ВПЧ опосредованно перестраивает целые сети циркРНК хозяина, создавая благоприятные для паразитирования условия. В центре многих из этих сетей часто находится микроРНК-21, чья устойчивая гиперэкспрессия, индуцируемая вирусными онкобелками E6/E7, является одним из ведущих звеньев патогенеза РШМ [48, 49]. Подавляя множество генов-супрессоров (*PTEN*, *PDCD4*, *TIMP3*⁴ и др.), микроРНК-21 способствует выживанию, пролиферации

¹ *MEG3* — ген 3, экспрессируемый по материнской линии (англ. maternally expressed 3). *CASC2* — ген предрасположенности к раку 2 (англ. cancer susceptibility 2). *GAS5* — ген специфической остановки роста (англ. growth arrest specific 5).

² *RHOВ* — семейство гомологов Ras, член В (англ. Ras homolog family member B).

³ *LTBP2* — латентный белок 2, связывающий трансформирующий фактор роста β (англ. latent transforming growth factor β binding protein).

⁴ *TIMP3* — тканевый ингибитор металлопротеиназы 3 (англ. tissue inhibitor of metalloproteinase 3).

и инвазии клеток опухоли, а также играет важную роль в развитии резистентности новообразования к радио- и химиотерапии [50, 51]. Универсальность и многофункциональность микроРНК-21 делают ее одной из наиболее изученных и в то же время одной из наиболее сложных мишеней для терапии. Подавление ее активности может оказать широкий терапевтический эффект, но требует тщательного подхода из-за ее участия в нормальных физиологических процессах. Это диктует необходимость тщательного углубленного изучения функционирования микроРНК-21 для разработки новых таргетных терапевтических подходов к коррекции развивающихся и уже возникших патологических процессов, обусловленных действием этой микроРНК.

Взаимодействие альтернативного сплайсинга и сетей нкРНК

Наиболее сложный уровень понимания процессов дерегуляции генов в процессе цервикального канцерогенеза связан с характером взаимодействия между различными слоями нкРНК. Этот уровень демонстрирует, насколько глубоко могут быть переплетены различные механизмы регуляции генома. Альтернативный сплайсинг, эпигенетические модификации и нкРНК образуют интегрированную систему, сбой в любой части которой может иметь далеко идущие последствия. Процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в зрелой молекуле, получил название сплайсинг [52]. В современных исследованиях показывается тесная связь между событиями альтернативного сплайсинга мРНК и сетями нкРНК [53, 54]. Альтернативный сплайсинг может создавать или, наоборот, удалять сайты связывания для микроРНК в транскриптах, тем самым модулируя их стабильность и трансляцию, что особенно важно для генов, связанных с лекарственной устойчивостью [55, 56]. В контексте ВПЧ-ассоциированного РШМ это взаимодействие приобретает особое значение, т. к. сам инфекционный агент активно использует аппарат сплайсинга хозяина [57, 58]. Изучение взаимодействий «вирус — системы хозяина» показало, что альтернативный сплайсинг пре-мРНК вирусных онкогенов E6 и E7, регулируемый клеточными факторами, действует подобно молекулярному переключателю, определяющему баланс между продукцией онкобелков E6 и E7, что принято считать критически важным для злокачественной трансформации и последующей прогрессии опухоли [59, 60].

Важным аспектом, требующим учета, является влияние генотипа ВПЧ на профили нкРНК. Различные онкогенные типы ВПЧ (например, 16, 18, 31) могут по-разному модулировать экспрессию микроРНК и циркРНК [34]. Существуют данные, что инфицирование ВПЧ16 ассоциировано с более выраженным изменением профиля микроРНК, в частности микроРНК-21 и микроРНК-145, по сравнению с другими генотипами [25, 34]. Учет типа ВПЧ в комбинации с профилем экспрессии нкРНК потенциально способен повысить точность стратификации риска, однако стандартизированные панели для различных генотипов вируса в настоящий момент не разработаны.

Таким образом, несмотря на несомненный прогресс в расшифровке молекулярных основ развития РШМ, на пути к рутинному клиническому применению описанных биомаркеров остается ряд серьезных препятствий, требующих решения. К ним сегодня относится необходимость стандартизации методик забора материала, выделения РНК и ее количественного анализа, а также валидации полученных результатов на больших, независимых и репрезентативных когортах пациенток в рамках проспективных клинических исследований. Существующая фрагментарность данных и сложность регуляторных сетей указывают на то, что будущее за комплексными алгоритмами, а не отдельными маркерами.

Эти алгоритмы должны интегрировать данные различных уровней: наличие и тип ВПЧ, экспрессия ключевых микроРНК и циркРНК (не только в тканевых образцах, но и, возможно, в циркулирующей крови или цитологическом материале), эпигенетические маркеры (метилирование) и традиционные ИГХ-тесты (p16/Ki-67). Полагаем, что только такой мультипараметрический подход позволит создать объективные, экономически эффективные и прогностически точные инструменты для ранней диагностики, точной стратификации риска, дифференциации предрака и РШМ, а также персонализированного прогноза и выбора терапии, что в конечном итоге и является главной целью современных исследований в области онкогинекологии. Достижение этой цели потребует консолидированных усилий экспертов в области фундаментальной медицины, клиницистов, биоинформатиков и специалистов в области здравоохранения для перевода многообещающих молекулярных открытий в реальную клиническую практику, способную улучшить исходы для пациенток с РШМ во всем мире. Необходима также активная работа по созданию международных консорциумов для проведения масштабных исследований и разработке единых стандартов, что ускорит внедрение новых технологий в клинику.

Заключение

Многочисленные исследования подтверждают характерную дерегуляцию функционирования специфических микроРНК (гиперэкспрессия микроРНК-20а, микроРНК-21; гипоекспрессия микроРНК-23b, микроРНК-135а, микроРНК-145, микроРНК-218) при прогрессировании от ЦИН к РШМ. Эти изменения ассоциированы со стадией заболевания и имеют прямую функциональную связь с онкогенным потенциалом ВПЧ высокого риска. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что профили экспрессии микроРНК могут служить чувствительными индикаторами клеточной трансформации и отражать динамику неопластического процесса.

При этом анализ состояния экспрессии микроРНК показывает, что этот аспект функционирования нкРНК обладает клинически значимым диагностическим и прогностическим потенциалом. В частности, микроРНК-20а представляет особую ценность для дифференциации инвазивного РШМ от предраковых поражений высокой степени, а комбинация микроРНК-20а, микроРНК-21 и микроРНК-23b может служить основой для моделей оценки индивидуального риска рецидива опухоли. Эти модели после должной валидации могут быть интегрированы в клинические руководства для стратификации пациенток по группам риска и персонализации планов наблюдения после лечения.

Прогресс в понимании молекулярных основ РШМ связан с переходом к системному анализу регуляторных сетей, в частности осей «циркРНК — микроРНК — мРНК». Эти сети, где циркРНК выступают в роли конкурентных эндогенных РНК, опосредуют ключевые онкогенные процессы и открывают новые возможности для поиска терапевтических мишеней. Таргетирование ключевых узлов этих сетей (например, онкогенных циркРНК или микроРНК) может стать основой для разработки инновационных лекарственных препаратов.

Технически возможно и клинически перспективно использование анализа микроРНК (особенно микроРНК-20а и микроРНК-21) в материале жидкостной цитологии, что позволяет интегрировать эти молекулярные маркеры в существующие алгоритмы скрининга и стратификации риска. При этом для повышения точности диагностики и персонализации подхода наиболее эффективной представляется комбинация анализа ключевых микроРНК, эпигенетических маркеров (таких как метилирование промоторов *FAM19A4/*

miR-124-2) и ИГХ-тестов в рамках комплексных диагностических алгоритмов. Внедрение таких алгоритмов потребует решения ряда организационных и технических задач: разработки стандартизированных протоколов тестирования, обеспечения контроля качества на всех этапах, проведения экономических исследований для обоснования целесообразности, а также обучения медицинского персонала. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию методов, проведение крупномасштабных валидационных исследований и разработку экономически доступных диагностических панелей, что в итоге приведет к улучшению раннего выявления, лечения и прогноза РШМ. Успех в этой области будет означать шаг вперед в реализации принципов персонализированной медицины в онкогинекологии. Перспективным направлением является также изучение возможностей использования искусственного интеллекта для анализа комплексных молекулярных данных для выявления новых биомаркеров, построения более точных прогностических моделей и оптимизации диагностических алгоритмов. Международное сотрудничество и создание открытых баз данных будут способствовать ускорению прогресса в этой важной области.

Список источников | References

1. Wu J, Jin Q, Zhang Y, Ji Y, Li J, Liu X, et al. Global burden of cervical cancer: Current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *Journal of the National Cancer Center*. 2025;5(3):322–329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.11.006>.
2. Kit OI, Timoshkova MYu, Maksimov AYu, Verenikina EV, Kecheryukova MM, Lukbanova EA. MiRNK expression in patients with malignant and precancerous cervical diseases. *Medical News of the North Caucasus*. 2020;15(4):519–522. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122>.
3. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv72–iv83. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
4. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1–H31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
5. Arkhangelskaya PA, Bakhidze EV, Berlev IV, Samsonov RB, Ivanov MK, Malek AV. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: Molecular aspects and prospects for clinical application. *Siberian Journal of Oncology*. 2016;15(4):88–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97>.
6. Robinson EF, Darby JP, Moulder JK. Cervical cancer screening: Missed opportunities in a one-track model. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2023;33(4):646. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004311>.
7. Williamson AL. The interface between human immunodeficiency virus and human papillomaviruses in heterosexuals in Africa. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4(4):579–592. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm4040579>.
8. Medda A, Duca D, Chiocca S. Human papillomavirus and cellular pathways: Hits and targets. *Pathogens*. 2021;10(3):262. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10030262>.
9. Matos AGM, Silva GEB, Barbosa ES, de Andrade MS, Santos Lages J, Corrêa RGCF, et al. What is the role of circRNAs in the pathogenesis of cervical cancer? A systematic literature review. *Frontiers in Genetics*. 2024;15:1287869. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1287869>.
10. Cao X, Ma Q, Wang B, Qian Q, Xi Y. Circ-E2F3 promotes cervical cancer progression by inhibiting microRNA-296–5p and increasing STAT3 nuclear translocation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2022;1507(1):84–98. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.14653>.
11. Zhang X, Yuan Y, Wang X, Wang H, Zhang L, He J. CircWHSC1 (CircNSD2): A novel circular RNA in multiple cancers. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2024;18:11795549241254781. DOI: <https://doi.org/10.1177/11795549241254781>.
12. Dimitriadi TA, Burtsev DV, Dzhenkova EA, Kutilin DS. Micro-RNA as markers of pre-cancer diseases progression in cervical cancer. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(1):99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.29529>.
13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.

14. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(7):513–517. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn044>.
15. Elkin DS, Taubinskaya MI, Elkina NV, Faskhutdinov RS, Fedorova MD, Katargin AN, et al. Diagnostic potential of miRNA-135A1 in human papillomavirus associated cervical lesions. *Advances in Molecular Oncology*. 2024;11(3):56–67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-56-67>.
16. Vinokurova SV, Katargin AN. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Head and Neck. Russian Journal*. 2023;11(1):62–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.1.62-73>.
17. Kamali MJ, Salehi M, Mostafavi M, Morovatshoar R, Akbari M, Latifi N, et al. Hijacking and rewiring of host CircRNA/miRNA/mRNA competitive endogenous RNA (ceRNA) regulatory networks by oncoviruses during development of viral cancers. *Reviews in Medical Virology*. 2024;34(2):e2530. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2530>.
18. Yang Q, Al-Hendy A. The regulatory functions and the mechanisms of long non-coding RNAs in cervical cancer. *Cells*. 2022;11(7):1149. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11071149>.
19. Doorbar J. The human papillomavirus twilight zone — latency, immune control and subclinical infection. *Tumour Virus Research*. 2023;16:200268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200268>.
20. Cuciniello R, Filosa S, Crispi S. Novel approaches in cancer treatment: Preclinical and clinical development of small non-coding RNA therapeutics. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2021;40(1):383. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02193-1>.
21. Yeung CL, Tsang TY, Yau PL, Kwok TT. Human papillomavirus type 16 E6 suppresses microRNA-23b expression in human cervical cancer cells through DNA methylation of the host gene C9orf3. *Oncotarget*. 2017;8(7):12158–12173. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14555>.
22. Maksimov AY, Timoshkova MY, Verenikina EV, Lukbanova EA, Kecheryukova MM. Evaluation of the microRNA profile in the cervical epithelium for predicting the development of cervical cancer recurrence. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):333–340. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-054>.
23. Fang QY, Deng QF, Luo J, Zhou CC. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(5):2548–2556. DOI: https://doi.org/10.26355/eur-rev_202003_20522.
24. Zhou W, Xu J, Wang C, Shi D, Yan Q. miR-23b-3p regulates apoptosis and autophagy via suppressing SIRT1 in lens epithelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(12):19635–19646. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.29270>.
25. Chopjitt P, Pientong C, Bumrunghai S, Kongyingyoes B, Ekalaksananan T. Activities of E6 protein of human papillomavirus 16 Asian variant on miR-21 up-regulation and expression of human immune response genes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(9):3961–3968. DOI: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.9.3961>.
26. Kit OI, Maksimov AY, Timoshkova MY, Lukbanova EA, Petrusenko NA, Potemkin DS, et al. Diagnostic informative value of liquid-based cytology optimized with genetic methods for the differential diagnosis of precancerous and malignant diseases of the cervix. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(2):12–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-1>.
27. Chimitdorzhieva TN, Pisareva LF, Lyakhova NP. Cervical cancer: Incidence and mortality (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(4):85–91. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZFTRIZ>.
28. Bierkens M, Krijgsman O, Wilting SM, Bosch L, Jaspers A, Meijer GA, et al. Focal aberrations indicate EYA2 and hsa-miR-375 as oncogene and tumor suppressor in cervical carcinogenesis. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2013;52(1):56–68. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22006>.
29. Cammarata G, Barraco N, Giusti I, Gristina V, Dolo V, Taverna S. Extracellular vesicles-ceRNAs as ovarian cancer biomarkers: Looking into circRNA-miRNA-mRNA code. *Cancers*. 2022;14(14):3404. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14143404>.
30. Beglyarzade SA, Tamrazov RI, Musaev ER, Wang C. Circular RNA expression profile in cervical cancer and construction of the circular RNA-MicroRNA-messenger RNA regulatory network. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(2):116–126. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-2-116-126>.
31. Podwika SE, Duska LR. Top advances of the year: Cervical cancer. *Cancer*. 2023;129(5):657–663. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34617>.
32. Chandrashekar D, Karthikeyan SK, Korla PK, Patel H, Shovon AR, Athar M, et al. UALCAN: An update to the integrated cancer data analysis platform. *Neoplasia*. 2022;25:18–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.01.001>.
33. Sokale IO, Thrift AP, Montealegre J, Adekanmbi V, Chido-Amajuoyi OG, Amuta A, et al. Geographic variation in late-stage cervical cancer diagnosis. *JAMA Network Open*. 2023;6(11):e2343152. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43152>.

34. Pulliero A, Cassatella G, Astuni P, Khalid Z, Fiordoro S, Izzotti A. The role of microRNA expression and DNA methylation in HPV-related cervical cancer: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(23):12714. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252312714>.
35. Sammarco ML, Tamburro M, Pulliero A, Izzotti A, Ripabelli G. Human papillomavirus infections, cervical cancer and MicroRNAs: An overview and implications for public health. *MicroRNA*. 2020;9(3):174–186. DOI: <https://doi.org/10.2174/2211536608666191026115045>.
36. Lintao RCV, Cando LFT, Perias GAS, Tantengco OAG, Tabios IKB, Velayo CL, et al. Current status of human papillomavirus infection and cervical cancer in the Philippines. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:929062. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.929062>.
37. Alimohammadi M, Imani Fooladi AA, Mafi A, Alavioun SM, Cho WC, Reiter RJ, et al. Long noncoding RNAs and HPV-related cervical cancer: Uncovering molecular mechanisms and clinical applications. *Translational Oncology*. 2025;55:102363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102363>.
38. Giordo R, Ahmadi FAM, Husaini NA, Al-Nuaimi NRAM, Ahmad SMS, Pintus G, et al. microRNA 21 and long non-coding RNAs interplays underlie cancer pathophysiology: A narrative review. *Non-coding RNA Research*. 2024;9(3):831–852. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.03.013>.
39. Boland CR. Non-coding RNA: It's Not Junk. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(5):1107–1109. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4506-1>.
40. Sekulovski S, Trowitzsch S. Transfer RNA processing — from a structural and disease perspective. *Biological Chemistry*. 2022;403(8–9):749–763. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0406>.
41. Stalio L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021;22(2):96–118. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>.
42. Gao N, Li Y, Li J, Gao Z, Yang Z, Li Y, et al. Long non-coding RNAs: The regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:598817. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.598817>.
43. Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73:2491–2509. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2174-5>.
44. Liu Y, Yang Y, Wang X, Yin S, Liang B, Zhang Y, et al. Function of microRNA 124 in the pathogenesis of cancer (review). *International Journal of Oncology*. 2023;64(1):6. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5594>.
45. Isaac R, Reis FCG, Ying W, Olefsky JM. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metabolism*. 2021;33(9):1744–1762. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>.
46. Ma Y, Shen N, Wicha MS, Luo M. The roles of the let-7 family of microRNAs in the regulation of cancer stemness. *Cells*. 2021;10(9):2415. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10092415>.
47. Urabe F, Kosaka N, Sawa Y, Yamamoto Y, Ito K, Yamamoto T, et al. miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4, and CHORDC1. *Science Advances*. 2020;6(18):eaay3051. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay3051>.
48. Jiang NJ, Yin YN, Lin J, Li WY, Long DR, Mei L. MicroRNA-21 in gynecological cancers: From molecular pathogenesis to clinical significance. *Pathology — Research and Practice*. 2023;248:154630. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154630>.
49. Abdelmaksoud NM, El-Mahdy HA, Ismail A, Elsakka EGE, El-Husseiny AA, Khidr EG, et al. The role of miRNAs in the pathogenesis and therapeutic resistance of endometrial cancer: A spotlight on the convergence of signaling pathways. *Pathology — Research and Practice*. 2023;241:154245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154411>.
50. Olivieri F, Prattichizzo F, Giuliani A, Maticchione G, Rippo MR, Sabbatinelli J, et al. miR-21 and miR-146a: The microRNAs of inflammaging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2021;70:101374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101374>.
51. Shah S, Cheung A, Kutka M, Sheriff M, Boussios S. Epithelial ovarian cancer: Providing evidence of predisposition genes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(13):8113. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19138113>.
52. Zhou M, Liu L, Wang J, Liu W. The role of long noncoding RNAs in therapeutic resistance in cervical cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:1060909. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1060909>.
53. Balaji S, Kim U, Muthukkaruppan V, Vanniarajan A. Emerging role of tumor microenvironment derived exosomes in therapeutic resistance and metastasis through epithelial-to-mesenchymal transition. *Life Sciences*. 2021;280:119750. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119750>.
54. Barnestein R, Galland L, Kalfeist L, Ghiringhelli F, Ladoire S, Limagne E. Immunosuppressive tumor microenvironment modulation by chemotherapies and targeted therapies to enhance immunotherapy effectiveness. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2120676. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2120676>.
55. Bayik D, Lathia JD. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(8):526–536. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00366-w>.

56. Li Y, Li C, Liu S, Yang J, Shi L, Yao Y. The associations and roles of microRNA single-nucleotide polymorphisms in cervical cancer. *International Journal of Medical Sciences*. 2021;18(11):2347–2354. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.57990>.
57. Weng Y, Wang B, Zheng L. Association of rs895819 with risk of cervical cancer in Chinese women. *Journal of Cancer*. 2020;11(21):6286–6287. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.46648>.
58. Chen G, Zhang M, Zhu J, Chen F, Yu D, Zhang A, et al. Common genetic variants in pre-microRNAs are associated with cervical cancer susceptibility in southern Chinese women. *Journal of Cancer*. 2020;11(8):2133–2138. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.39636>.
59. Zhao W, Liu Y, Zhang L, Ding L, Li Y, Zhang H, et al. MicroRNA-154-5p regulates the HPV16 E7-pRb pathway in cervical carcinogenesis by targeting CUL2. *Journal of Cancer*. 2020;11(18):5379–5389. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.45871>.
60. Zheng Y, Li X, Jiao Y, Wu C. High-risk human papillomavirus oncogenic E6/E7 mRNAs splicing regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:929666. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.929666>.

Информация об авторах

Александр Глебович Сычугов ✉ — заведующий лабораторией патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.
E-mail: sychugovsag@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-9259>

Юрий Алексеевич Семёнов — доктор медицинских наук, доцент, ректор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: u-sirius@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>

Евгений Леонидович Казачков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; патологоанатом, патологоанатомическое отделение № 2, Челябинское областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия.
E-mail: doctorkel@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

Ирина Валерьевна Бойко — кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-диагностическим отделением, Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия.
E-mail: Irina_boiko_70@mail.ru

Глеб Вячеславович Сычугов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; заместитель главного врача, Челябинское областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия.
E-mail: docsgv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>

Алексей Васильевич Шерстобитов — исполняющий обязанности директора, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.
E-mail: arno1980@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3556-9764>

Элла Алексеевна Казачкова — доктор медицинский наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: kazachkova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

Information about the authors

Alexander G. Sychugov ✉ — Head of the Laboratory of Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sychugovsag@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-9259>

Yuri A. Semenov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Rector, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: u-sirius@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>

Evgeny L. Kazachkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Pathologist, Pathology Department No. 2, Chelyabinsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

Irina V. Boyko — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Consultative and Diagnostic Department, Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: Irina_boiko_70@mail.ru

Gleb V. Sychugov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Deputy Chief Physician, Chelyabinsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: docsgv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>

Alexey V. Sherstobitov — Acting Director, Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: arno1980@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3556-9764>

Ella A. Kazachkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

Рукопись получена: 12 января 2026. Одобрена после рецензирования: 12 марта 2026. Принята к публикации: 27 марта 2026.

Received: 12 January 2026. Revised: 12 March 2026. Accepted: 27 March 2026.