

УДК 618.14-006.6:577.213./217-076

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.129><https://elibrary.ru/QPOONP>

Эволюция представлений о предраковых поражениях шейки матки и возможностях прогнозирования развития цервикальной карциномы: обзор литературы

Юрий Алексеевич Семёнов¹, Александр Глебович Сычугов²✉,
Евгений Леонидович Казачков^{3,4}, Ирина Валерьевна Бойко⁵,
Глеб Вячеславович Сычугов^{3,4}, Алексей Васильевич Шерстобитов²,
Элла Алексеевна Казачкова³

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁴ Областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия

⁵ Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия

✉ sychugovsag@gmail.com

Аннотация

Введение. В этом обзоре представлен системный анализ эволюции взглядов на трактовку предраковых поражений шейки матки и методы прогнозирования риска развития цервикальной карциномы.

Материалы и методы. Прослежен исторический путь от ранних морфологических классификаций, основанных на принципе градации через формирование концепции дисплазии и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) к утверждению системы Bethesda, ориентированной на клинические проявления и тактику ведения пациенток.

Результаты. Особый акцент сделан на проблемах морфологической диагностики: низкая воспроизводимость диагнозов и высокий уровень спонтанной регрессии диктуют необходимость пересмотра традиционных представлений. Доказанная связь с персистирующей ВПЧ-инфекцией и развитием карциномы легла в основу новой биологической модели. В обзоре описаны ключевые пути вирусной трансформации, включая деградацию белков p53 и pRb под действием онкопротеинов E6 и E7. Решением проблемы субъективности стала стратификация риска на базе молекулярных тестов. Проведена детальная оценка роли иммуногистохимии (p16, p16/Ki-67), генотипирования ВПЧ и маркеров метилирования ДНК (FAM 19A4, miR124-2) в современных схемах скрининговой диагностики.

Обсуждение. Затронуты перспективы изучения регуляторных РНК (miRNA, circRNA), применения искусственного интеллекта и формирования единых платформ для профилактики всей группы ВПЧ-зависимых заболеваний. Делается вывод о том, что эволюция представлений от описательной феноменологии к высокоточной, с оценкой риска малигнизации составляет научную основу для достижения цели глобальной элиминации рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, метилирование ДНК, биомаркеры, стратификация риска, микроРНК

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: Эволюция представлений о предраковых поражениях шейки матки и возможностях прогнозирования развития цервикальной карциномы: обзор литературы / Ю. А. Семёнов, А. Г. Сычугов, Е. Л. Казачков [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 129–147. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.129>. EDN: <https://elibrary.ru/QPOONP>.

Evolution of Concepts on Cervical Precancerous Lesions and Methods for Predicting Cervical Carcinoma Risk: A Literature Review

Yuri A. Semenov¹, Alexander G. Sychugov^{2✉}, Evgeny L. Kazachkov^{3,4}, Irina V. Boyko⁵, Gleb V. Sychugov^{3,4}, Alexey V. Sherstobitov², Ella A. Kazachkova³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Scientific Research Institute of Maternal and Infant Health, Ekaterinburg, Russia

³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

⁴ Chelyabinsk Regional Pathology Bureau, Chelyabinsk, Russia

⁵ Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia

✉ sychugovsag@gmail.com

Abstract

Introduction. This review presents a systematic analysis of the evolution of views on the treatment of precancerous lesions of the cervix and methods for predicting the risk of developing cervical carcinoma.

Materials and methods. The historical path has been traced from the early morphological classifications based on the principle of gradation through the formation of the concept of dysplasia and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) to the approval of the Bethesda system focused on clinical manifestations and patient management tactics.

Results. Special emphasis is placed on the problems of morphological diagnostics: the low reproducibility of diagnoses, the high level of spontaneous regression call into question traditional fundamental concepts. The proven link with persistent HPV infection and the development of cancer formed the basis of a new biological model. The review describes the key pathways of viral transformation, including the degradation of p53 and pRb proteins under the action of oncoproteins E6 and E7. Objective risk stratification based on molecular tests has become the solution to the problem of subjectivity. We have evaluated in detail the role of immunohistochemistry (p16, p16/Ki-67), HPV genotyping and DNA methylation markers (FAM 19A4, miR124-2) in modern screening diagnostic schemes.

Discussion. The prospects of studying regulatory RNAs (miRNA, circRNA), the use of artificial intelligence and the formation of unified platforms for the prevention of the entire group of HPV-dependent diseases are discussed. It is concluded that the evolution of ideas from descriptive phenomenology to a highly accurate one, with an assessment of the risk of malignancy, forms the scientific basis for achieving the goal of global elimination of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, DNA methylation, biomarkers, risk stratification, microRNA

Funding. The authors declare that they received no external funding for this study.

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 conflict of interest.

For citation: Semenov YA, Sychugov AG, Kazachkov EL, Boyko IV, Sychugov GV, Sherstobitov AV, et al. Evolution of concepts on cervical precancerous lesions and methods for predicting cervical carcinoma risk: A literature review. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):129–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.129>. EDN: <https://elibrary.ru/QPOONP>.

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

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

Список сокращений

ВПЧ — вирус папилломы человека

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО — злокачественные новообразования

ИИ — искусственный интеллект

РНК — рибонуклеиновая кислота

РШМ — рак шейки матки

CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*англ.* cervical intraepithelial neoplasia)

circRNA — кольцевые РНК (*англ.* circular RNA)

CSCs — раковые стволовые клетки (*англ.* cancer stem cells)

E6, E7 — онкопротеины вируса папилломы человека

hr-HPV — вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (*англ.* high-risk human papillomavirus)

Ki-67 — ядерный антиген пролиферирующих клеток

miRNA — микроРНК (*англ.* microRNA)

p16INK4a — ингибитор циклинзависимой киназы 4 (*англ.* inhibitor of cyclin-dependent kinase 4)

p53, pRb — белки-супрессоры опухолей

SIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (*англ.* squamous intraepithelial lesion): низкой и высокой степеней (*англ.* low-grade and high-grade) — LSIL & HSIL

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире [1]. В последние десятилетия национальные системы здравоохранения прилагают усилия для профилактики заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) шейки матки. Однако уровень заболеваемости РШМ остается высоким во всем мире. При этом важным звеном в комплексе мер по снижению заболеваемости и смертности от ЗНО является раннее выявление предраковых состояний. Подходы к диагностике предрака шейки матки за последние годы изменились, т. к. специалисты получили понимание о роли в процессе канцерогенеза инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ).

С учетом публикации новых данных, полученных в ходе проведения научных исследований, возникает необходимость пересмотра алгоритмов диагностики предрака и РШМ. Гипердиагностика этих состояний может вести к необоснованному расширению медицинских вмешательств, а ложноотрицательные результаты диагностики — к появлению запущенных стадий ЗНО. По этой причине современный этап развития медицины в изучении предраковых состояний шейки матки можно охарактеризовать как поиск условной золотой середины между чувствительностью и специфичностью диагностических методов.

Традиционный цитологический скрининг обладает рядом ограничений, связанных с вариабельностью интерпретации клеточных изменений и низкой воспроизводимостью результатов. В связи с этим интеграция в диагностическую цепочку молекулярных методов становится не просто дополнением, а необходимым условием для повышения эффективности профилактических и лечебных программ. Переход от реактивной тактики лечения уже возникших заболеваний к активному управлению рисками требует глубокого понимания причинности в развитии РШМ, в частности биологии ВПЧ, и комплексного ответа организма хозяина на различных этапах канцерогенеза.

Целью обзора является системный анализ эволюции представлений о плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки: от первых гистологических классификаций цервикального предрака до современных концепций молекулярной стратификации такой патологии по степени риска, определяющих персонализированную тактику ведения пациенток этого профиля и открывающих путь к эффективной профилактике РШМ.

История вопроса: становление морфологических классификаций и зарождение концепции предрака

Зарождение принципа градации опухолей

Принято считать, что системный подход к оценке ЗНО берет начало в работе А. К. Бродерса (*англ.* A. C. Broders) [2]. В 1920 г., проанализировав 537 случаев плоскоклеточного рака губы, автор предложил числовую градацию опухолей по четырем степеням (*англ.* grades 1–4) на основе процентного соотношения дифференцированных и недифференцированных клеток. Принцип градации опухолей явился первой попыткой объективной оценки биологического потенциала клеточных трансформаций, значение которого вскоре было признано в обзорных исследованиях [3]. А. К. Бродерс [2] заложил методологический фундамент для всех последующих классификаций в онкологии, а историческая роль этого исследователя, как пионера персонализированного подхода в онкологии, подчеркивается в современных историко-медицинских материалах [4].

Значение исследования А. К. Бродерса [2] трудно переоценить, т. к. именно оно впервые позволило клиницистам прогнозировать течение заболевания на основе особенностей микроскопической картины предрака. До внедрения принципа градации подход к лечению был преимущественно унифицированным, без учета агрессивности конкретной опухоли. Предложенная система стимулировала развитие патологической анатомии как дисциплины, способной предоставлять прогностически значимую информацию. Впоследствии этот принцип был адаптирован для множества других локализаций ЗНО и стал универсальным языком общения между патологами и онкологами. Однако применительно к шейке матки прямая экстраполяция принципов градации инвазивного рака на стратификацию предраковых изменений потребовала доработки, поскольку биологическое поведение интраэпителиальных поражений имеет свою специфику, отличающуюся от инвазивных форм карциномы.

Формирование терминологии для обозначения предраковых трансформаций, понятие о дисплазии шейки матки

Применение логики градации на степени к неинвазивным трансформациям эпителия стало следующим этапом преобразования представлений о предраковых поражениях.

Дж. У. Рейган, М. Дж. Хамоник (*англ.* J. W. Reagan, M. J. Hamonic) [5] в 1956 г. выделили в предопухолевых эпителиальных трансформациях понятие «дисплазия» и предложили ее трехступенную классификацию (легкую, умеренную и тяжелую) на основе нарастания клеточной атипии и нарушения стратификации эпителия. В это же время, практически параллельно, Л. Г. Косс, Г. Р. Дерфи (*англ.* L. G. Koss, G. R. Durfee) [6] дали детальное цитоморфологическое описание койлоцитарной атипии, продемонстрировав и охарактеризовав группы клеток в толще покровного эпителия экзоцервикса с перинуклеарным просветлением и неправильно сформированными ядрами.

В этой связи определенный интерес представляют ранние работы, связавшие койлоцитоз с вирусным канцерогенезом. Так, еще в 1935 г. П. Раус, Дж. У. Бирд (*англ.* P. Rous,

J. W. Beard) [7] в классическом эксперименте на кроликах продемонстрировали возможность прогрессии вирус-индуцированных папиллом в инвазивную карциному, заложив теоретическую основу для понимания аналогичного процесса у человека.

Концепция цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)

Важнейшей вехой в систематизации многочисленных разрозненных терминов, призванных обозначать предраковые трансформации цервикального эпителия, явилась работа Р. М. Ричарта (*англ.* R. M. Richart) [8], опубликованная в 1967 г. Он предложил рассматривать дисплазию и карциному *in situ* не как отдельные нозологические формы, а как стадии единого биологического процесса — цервикальной интраэпителиальной неоплазии (*англ.* cervical intraepithelial neoplasia, CIN) с градацией CIN 1, CIN 2 и CIN 3. Эта концепция, подчеркивающая постепенность неопластической трансформации, стала доминирующей гистопатологической парадигмой на десятилетия. Внедрение конизации шейки матки как диагностического и лечебного метода («золотой стандарт») подтвердило необходимость точной морфологической верификации, одновременно выявив расхождения между результатами цитологии, прицельной биопсии и окончательным гистологическим заключением [9, 10].

Система Bethesda: переход к цитологической терминологии, ориентированной на клиническую тактику

Кульминацией и одновременно итогом «морфологической эры» стала разработка системы Bethesda в 1988–1989 гг. [11]. Она кардинально реформировала цитологическую отчетность, отказавшись от числовой классификации Папаниколау в пользу термина «плоскосточное интраэпителиальное поражение» (*англ.* squamous intraepithelial lesion, SIL), разделенного на поражения низкой и высокой степеней (*англ.* low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL & HSIL). Ключевым философским сдвигом, отраженным в последующих разъяснениях [12], стал переход от детального описания морфологических нюансов CIN к функционально-прогностической стратификации, явно связавшей LSIL с ВПЧ-инфекцией и CIN 1, а HSIL — CIN 2/3 и повышенным риском опухолевой прогрессии.

Современные представления: биологическая гетерогенность CIN, роль ВПЧ и молекулярная революция в диагностике

Кризис морфологической парадигмы: проблема воспроизводимости и естественная история CIN

К началу 1990-х гг., когда классификация CIN получила повсеместное распространение, стал очевиден ее главный методологический изъян, а именно низкая воспроизводимость диагнозов. Это касалось прежде всего пограничной и клинически значимой категории CIN 2. Данные многоцентровых исследований, в которых участвовали группы патологов, подтвердили, что CIN 2 представляет собой нечеткую гетерогенную категорию, где уровень согласия между врачами-патологоанатомами остается крайне низким [13–15]. По данным метаанализа [16], объединившего сведения о более чем 36 000 пациентках: в течение 24 месяцев спонтанная регрессия наблюдается в 60 % случаев CIN 1 и в 55 % случаев CIN 2. В это же время риск трансформации таких поражений в инвазивный рак остается крайне низким — менее 0,5 % и 1,4 % соответственно. Приведенная статистика демонстрирует биологическую гетерогенность процессов, которые морфологически объединяются термином CIN. Кроме того, эти данные обозначают масштабы проблемы гипердиагностики и неиз-

бежного в таких случаях лечения изменений, склонных к самостоятельному регрессу, что ставит под вопрос оправданность применяемой тактики ведения таких пациенток.

Проблема гипердиагностики предраковых состояний представляется особенно актуальной в группе молодых женщин, т. к. в этом возрасте транзиторная ВПЧ-инфекция встречается наиболее часто. Морфологическая картина при таких инфекциях может имитировать признаки неоплазии, что при отсутствии дополнительных молекулярных тестов ведет к ошибочной верификации CIN 2. Ошибочная диагностика влечет за собой выполнение конизации шейки матки, что, в свою очередь, повышает риски акушерских осложнений в будущих беременностях, включая преждевременные роды и истмико-цервикальную недостаточность. В связи с этим снижение субъективности в диагностике является вопросом не только онкологической безопасности, но и репродуктивного здоровья популяции.

Утверждение ВПЧ-канцерогенеза как фундаментальной биологической модели

Параллельно произошла революция в понимании причинности РШМ. Накопленные эпидемиологические и молекулярно-биологические данные окончательно утвердили персистирующую инфекцию ВПЧ высокого онкогенного риска (*англ.* high-risk human papillomavirus, hr-HPV) в качестве необходимой и достаточной причины развития цервикальной карциномы. Эта модель стала общепринятой и вошла в фундаментальные руководства по патологии [17]. Были детально расшифрованы ключевые механизмы вирусного канцерогенеза: онкопротеин E6 инактивирует супрессор опухолей p53 (прежде всего через его убиквитин-опосредованную деградацию), что ведет к накоплению мутаций и уклонению от апоптоза.

Как известно, цервикальный канцерогенез включает связывание онкопротеина E7 с белком ретинобластомы (pRb) с последующей его деградацией, в результате чего ослабляется контроль над клеточным циклом и провоцируется малоконтролируемая пролиферация [18, 19]. При этом показано [20], что движущей силой этого процесса становится не просто наличие вируса, а персистенция его ДНК и непрерывная работа онкогенов E6/E7. Для завершения клеточной трансформации необходимо взаимодействие вирусных белков с онкогеном MYC организма хозяина. Кроме того, прогрессия CIN сопровождается характерными сдвигами экспрессии генов, отвечающих за апоптоз и пролиферацию [21, 22].

Примечательно, что интеграция вирусного генома на начальных этапах регистрируется редко, но на стадии карциномы она встречается практически повсеместно. При этом утрачивается ген E2, что обуславливает дегрануляцию онкогенов E6/E7 и усиление их потенциала. Вирусные белки также воздействуют на теломеразную активность, способствуя иммортализации клеточной линии. Дестабилизация генома инфицированной клетки создает условия для накопления дополнительных мутаций. Следовательно, ВПЧ-инфекция закладывает фундамент для малигнизации, но для реализации угрозы часто нужны обстоятельства и условия, необходимые и достаточные для последующих клеточных трансформаций. Это объясняет вариабельность сроков развития опухоли даже при одинаковых типах вируса.

Первые объективные биомаркеры: иммуногистохимия p16^{INK4a} (p16) и p16/Ki-67 (CIN-test)

Необходимость объективизации гистологического исследования и степени воспроизводимости результатов обусловила разработку объективных морфологических критериев, позволяющих оценить реальную биологическую сущность процесса. Важным этапом в этом стало внедрение в диагностику иммуногистохимического определения экспрессии

белка p16^{INK4a} (p16). Этот белок является ингибитором циклинзависимых киназ, а его гиперэкспрессия возникает как прямое следствие нарушения негативной обратной связи в сигнальном пути pRb/E2F, когда онкопротеин E7 ВПЧ инактивирует pRb [23]. Вследствие этого маркер p16 в настоящее время признан высокоспецифичным суррогатным индикатором онкогенной активности ВПЧ [24].

Применение комбинации двух ИГХ-маркеров p16 и Ki-67 (методом двойного окрашивания), позволяющей оценить онкогенную трансформацию (через p16) и клеточную пролиферативную активность (через Ki-67), что повысило точность дифференциации реактивных изменений LSIL от онкогенных поражений высокого риска (CIN 2,3/HSIL) при исследовании гистологических и цитологических микропрепаратов [23–25].

Результаты обследования крупных проспективных когорт свидетельствуют: двойная окраска p16/Ki-67 демонстрирует более высокую специфичность в сравнении с цитологией при исследовании ВПЧ-положительных материалов. Это дает возможность сократить число направлений на кольпоскопию, не снижая при этом чувствительность выявления CIN 2 и CIN 3 [26–28]. Также изучалась возможность анализа p16 в сыворотке крови в качестве потенциального неинвазивного теста [29].

Использование иммуногистохимии в повседневной практике патологоанатомов стало ключевым моментом, разграничившим этап субъективной морфологической оценки и период объективной молекулярной верификации цервикального предрака. Ранее диагностика базировалась на визуальном анализе ядерно-цитоплазматических соотношений и архитектоники ткани, однако современные технологии позволяют визуализировать конкретные молекулярные события внутри клетки. Подобный сдвиг трансформирует саму суть верификации диагноза: врач-исследователь фиксирует не просто наличие атипии, а документально подтвержденное нарушение клеточного цикла, вызванное вирусной активностью.

Кроме того, следует иметь в виду, что унификация подходов играет ключевую роль во многоцентровых исследованиях и скрининговых программах, в которых квалификация исполнителей может различаться. Применение двойного окрашивания помогает объективизировать морфологическое исследование. При этом снижается количество ложноположительных результатов, которые могут послужить причиной излишнего объема терапевтического вмешательства с применением деструктивных лечебных методов. Уменьшение случаев гипердиагностики позволяет избежать необоснованных деструктивных вмешательств у пациенток с преходящими изменениями, сохраняя анатомическую целостность органа и репродуктивный потенциал пациенток. В перспективном плане подобная тактика ведет к снижению акушерской патологии, обусловленной последствиями перенесенных хирургических вмешательств на шейке матки.

Таким образом, ИГХ-исследование экспрессии маркеров p16 и Ki-67 служит не просто диагностическим тестом, а инструментом управления качеством медицинской помощи. Дальнейшее совершенствование методов детекции, включая автоматизацию анализа изображений, позволит сделать эти технологии еще более доступными для лабораторий разного уровня оснащения.

Молекулярная риск-стратификация: ВПЧ-генотипирование и анализ метилирования ДНК

Настоящая смена парадигмы в скрининге и диагностике предраковых поражений шейки матки и малигнизации связана с переходом от опосредованной оценки к прямой моле-

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

кулярной стратификации абсолютного индивидуального риска развития CIN+. Этот подход строится на последовательном анализе, начиная с первичного скрининга с помощью тестирования на ДНК/РНК¹ hr-HPV, обладающего более выраженной чувствительностью по сравнению с цитологией [30].

Первичная стратификация риска осуществляется с помощью ВПЧ-генотипирования. Установлено, что риск прогрессии в CIN 3+ варьирует в очень широких пределах (в десятки раз) в зависимости от генотипа вируса. При этом наибольшую онкогенную потенцию несет HPV16, за которым следуют другие типы ВПЧ [31, 32].

Вторичная стратификация риска основана на анализе метилирования ДНК. К ранним и устойчивым эпигенетическим событиям в процессе цервикального канцерогенеза относится гиперметилирование промоторных зон отдельных генов генома хозяина. Сегодня применительно к РШМ наиболее подробно изучены и прошли валидацию маркеры FAM19A4 и miR124-2 [33–35]. Масштабные популяционные разработки, в т. ч. проспективное исследование 2024 г. Л. Шрайберхубер и др. (*англ.* L. Schreiberhuber et al.) [36] и серия авторитетных метаанализов [37, 38], представили убедительные данные, доказывающие, что стратегия, объединяющая ВПЧ-генотипирование с оценкой метилирования ДНК, демонстрирует более высокую диагностическую точность по сравнению с цитологией. Такой подход позволяет безопасно уменьшить число необоснованных направлений на кольпоскопию на 25–30 %, при этом надежно выявляя клинически значимые предраковые поражения шейки матки [39].

Эта методика показывает высокую эффективность и при стратификации риска у пациенток с неопределенными цитологическими результатами, в частности при заключении атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения (*англ.* atypical squamous cells of undetermined significance) [40]. Примечательно, что актуальные клинические рекомендации уже интегрировали принципы молекулярной стратификации в алгоритмы принятия врачебных решений. Например, выявление факторов высокого риска прогрессирования (метастатическое поражение лимфоузлов, инвазия в параметрий, опухолевые клетки по линиям резекции) служит основанием для назначения адъювантной терапии, тогда как при низком риске опухолевой прогрессии дополнительное лечение не показано [41]. Это свидетельствует о том, что смена парадигмы от качественной классификации CIN к риск-ориентированной модели уже находит практическое воплощение в клинической работе. Эффективность биомаркеров метилирования подтверждена и при ВПЧ-ассоциированных поражениях в других локализациях, например при орофарингеальном раке. В настоящее время в медицинских исследованиях проводится широкий поиск новых панелей маркеров метилирования для повышения точности скрининговых исследований ЗНО [42, 43].

Одни из главных преимуществ анализа метилирования — высокая стабильность его результатов и возможность автоматизации исследования, что приводит к минимальному влиянию человеческого фактора. Если в рутинном морфологическом исследовании результат во многом зависит от опыта морфолога и качества препарата, то молекулярные тесты воспроизводят результат с высокой точностью независимо от субъективной оценки и погрешностей на этапе подготовки образца. Это открывает возможность стандартизировать ведение пациенток в медицинских организациях разного уровня. Комбинирование нескольких маркеров метилирования в единой панели позволяет повысить чувствительность метода без потери специфичности, что важно для масштабных скрининговых программ.

¹ ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота. РНК — рибонуклеиновая кислота.

Молекулярные механизмы: роль микроРНК (miRNA) и кольцевых РНК (circRNA)

МикроРНК (*англ.* miRNA) представляют собой короткие некодирующие последовательности, критически важные для регуляции генов после транскрипции. Исследователями выявлены уникальные профили экспрессии miRNA, соответствующие разным стадиям развития РШМ, включая период инфекции и инвазивный рост [44–46]. Так, при инфицировании онкогенными типами ВПЧ наблюдается дерегуляция miR-9, miR-21, miR-27b, miR-34a [47]. В то же время молекулы miR-29b, miR-145, miR-205 связаны с прогрессией опухоли и высоким инвазивным потенциалом. В связи с этим их предлагают использовать как диагностические и прогностические маркеры для оценки рисков неблагоприятного течения предраковой патологии [48–50]. miR-29b вовлечена в регуляцию инвазии, ангиогенеза и способна модулировать ответ на радиотерапию [51, 52].

Онкопротеины ВПЧ также могут напрямую подавлять экспрессию определенных miRNA (в частности, miR-148a-3p, miR-190a-5p), способствуя канцерогенезу [53]. Некоторые miRNA, такие как miR-142-3p, напрямую влияют на жизнеспособность опухолевых клеток [54]. Изучается потенциал использования профилей miRNA из цервикагинальной жидкости и плазмы крови для неинвазивной диагностики цервикального предрака и РШМ [55].

Особое направление в изучении анализируемой проблемы — исследование кольцевых РНК (*англ.* circular RNA, circRNA). circRNA — стабильные молекулы с замкнутой ковалентной структурой, участвующие в сложных сетях конкурирующих эндогенных РНК и модулирующих экспрессию ключевых генов [56, 57]. Их диагностический и прогностический потенциал сегодня активно изучается [58, 59]. Исследования последних лет раскрывают сложные регуляторные сети, например, роль miR-200b/429 в патогенезе РШМ [60], а также роль ВПЧ-онкопротеинов в регуляции продукции и активности miRNA, таких как miR-142-5p, для ускользания от иммунного ответа [61]. Продолжается поиск новых мишеней, таких как miR-95-3p [62], а также изучение роли других факторов канцерогенеза, таких как АРОВЕСЗВ, в прогнозе течения РШМ [63].

Изучение некодирующих РНК открывает новые горизонты в понимании регуляции генной экспрессии при цервикальном канцерогенезе. Долгое время научный интерес концентрировался преимущественно на белковых продуктах экспрессии генов, однако накопленные данные смещают акцент на уровень РНК-взаимодействий. Именно в этой страте происходит тонкая регуляция клеточных процессов. Для практической медицины ключевым преимуществом miRNA и circRNA выступает их высокая стабильность в разнообразных биологических средах, что позиционирует их как перспективные мишени для неинвазивной диагностики. В отличие от ДНК, подверженной быстрому разрушению внеклеточными ферментами, молекулы miRNA и circRNA сохраняют структурную целостность в циркуляции внеклеточно. Это обеспечивает возможность динамического мониторинга патологических процессов в реальном времени, исключая необходимость многократных инвазивных заборов ткани. Особенную пользу такая возможность приносит при оценке эффекта терапевтических мероприятий на стадиях, когда морфологические изменения еще явно не визуализируются. При этом комбинирование нескольких маркеров в одном тесте способствует росту специфичности диагностики, сглаживая индивидуальные колебания исследуемых показателей.

В свою очередь, понимание патогенетических связей, посредством которых вирусные онкопротеины изменяют работу клеточных микроРНК, открывает пути для разработки целевой (таргетной) терапии. Восстановление нормального уровня экспрессии подавленных

опухолевых супрессоров или ингибирование онкогенных микроРНК может привести к созданию новых классов таргетных лекарственных препаратов. Исследования в этой области находятся на стыке фундаментальной молекулярной биологии и клинической медицины, обещающая трансформацию подходов к лечению не только РШМ, но и других вирус-ассоциированных ЗНО. Перспективность такого направления подтверждается растущим количеством публикаций и увеличением финансирования исследований в области некодирующих геномов.

Роль раковых стволовых клеток в опухолевой прогрессии и рецидивах

Важным концептуальным дополнением к пониманию прогрессии цервикального канцерогенеза является гипотеза раковых стволовых клеток (*англ.* cancer stem cells, CSCs). Согласно этой парадигме, небольшая субпопуляция клеток внутри опухоли обладает способностью к асимметричному делению, самообновлению и устойчивостью к химио- и лучевой терапии [64]. Зона плоско-столбчатого соединения шейки матки, содержащая клетки со стволоподобными свойствами, рассматривается как вероятная ниша для возникновения цервикальных CSCs. Резистентность популяции CSCs обусловлена комплексом защитных механизмов: усиленной репарацией ДНК, работой транспортных систем (например, *ABCG2*, *MDR1*), активно выводящих препараты из клетки, а также запуском сигнальных каскадов, блокирующих апоптоз (WNT/β-катенин, PI3K/Akt, Notch). По этой причине стволовые клетки рассматриваются сегодня как наиболее перспективная мишень для разработки новых лечебных подходов. Гипотеза CSCs объясняет природу поздних рецидивов, наблюдаемых после клинически эффективного завершения терапии. Стандартные протоколы лечения обычно нацелены на подавление пролиферации опухолевых клеток, однако они часто неэффективны против фракции стволовых клеток, выведенной из активно пролиферирующего цикла. В результате даже при достижении клинической ремиссии в организме может сохраняться биологическая основа для продолженного опухолевого роста. Следовательно, выявление специфических маркеров определения упомянутой «дремлющей» субпопуляции клеток в исследуемых тканевых образцах становится одной из ключевых задач для современной онкогинекологии.

Изучение механизмов резистентности CSCs выявило необходимость пересмотра подходов к адьювантной терапии. В отличие от классических схем, ориентированных на циторедукцию, перспективные стратегии должны основываться на принудительной дифференцировке стволовых клеток либо дестабилизации их микроокружения. Изоляция стволовых клеток от стромальной поддержки и сигнальных путей способна повысить их чувствительность к стандартным терапевтическим воздействиям. Отдельного внимания заслуживает зона плоско-столбчатого соединения, рассматриваемая как вероятная ниша для CSCs, что обуславливает необходимость прицельного забора тканевого материала для морфологического исследования именно из этой области при проведении кольпоскопии. Недоучет наличия описанных фракций стволовых клеток с их биологическими особенностями может привести к отсутствию результатов лечения. Именно поэтому включение этих принципов в клинические рекомендации критически важно для улучшения прогноза течения заболеваний и эффективности терапии.

Перспективы интеграции высокоточной диагностики и искусственного интеллекта (ИИ)

Качественно новый уровень профилактики РШМ основан на современном этапе накапливающихся знаний о молекулярных маркерах риска прогрессирования предрака шейки матки. Текущая научно-практическая модель курации таких состояний опирается на оцен-

ку индивидуального молекулярного риска малигнизации и создает условия для перехода к формированию целостной системы профилактики цервикальной карциномы.

Комплексные алгоритмы на основе многоуровневых данных и динамического прогнозирования

Принято считать, что логичным развитием станет создание интегрированных платформ, комбинирующих данные различных молекулярных уровней, таких как статус и генотип ВПЧ, профили метилирования нескольких генов, экспрессионные сигнатуры miRNA и, возможно, данные о соматических мутациях. Обработка этих многомерных данных с помощью алгоритмов ИИ и машинного обучения позволит рассчитывать интегральный индекс индивидуального риска прогрессирования цервикального предрака в РШМ высокой точности [65]. При этом важным направлением сегодня становится разработка моделей динамического прогнозирования риска, которые учитывают изменения биомаркеров у одной и той же женщины с течением времени, что позволяет формировать интервалы скрининга, оптимизированные под текущую клиническую ситуацию [66].

Внедрение таких систем позволит перейти от статических рекомендаций по интервалам скрининга к динамическому мониторингу, основанному на индивидуальной траектории риска. Алгоритмы машинного обучения способны выявлять скрытые закономерности в больших массивах данных, которые не очевидны для естественного интеллектуального анализа. Это включает в себя учет не только молекулярных параметров, но и анамнеза, возраста, иммунного статуса, клиники и предыдущих результатов тестирования. Персонализация интервалов наблюдения поможет снизить нагрузку на систему здравоохранения за счет их увеличения для женщин низкого риска и концентрации ресурсов на пациентках с высокой вероятностью опухолевой прогрессии. Технологическая готовность таких платформ постоянно растет, и вопрос их внедрения упирается преимущественно в экономическое обоснование и нормативное регулирование.

Автоматизация, доступность и ИИ в визуальной диагностике

Будущее скрининга базируется на высокоавтоматизированных молекулярных тестах, которые могут выполняться на самозабираемых образцах, что критически важно для преодоления социокультурных и географических барьеров [67]. Параллельно революционные изменения происходят в области визуальной диагностики. Алгоритмы ИИ для анализа цифровых изображений при кольпоскопии и гистологических изменениях демонстрируют точность, сопоставимую с экспертами, в обнаружении и классификации предраковых поражений [68, 69].

Универсальные молекулярные платформы для всех HPV-ассоциированных раков

Важнейшей перспективой развития учения о цервикальном карциногенезе является расширение применения валидированных биомаркеров (в первую очередь, метилирования FAM19A4/miR124-2) за пределы шейки матки. Доказанная эффективность этих маркеров при орофарингеальном раке [42] открывает путь к созданию единой скрининговой и диагностической платформы для всего спектра заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.

Разработку универсальных диагностических платформ рассматривают сегодня как шаг к серьезным организационно-экономическим последствиям. Создание изолированных тестов для каждой конкретной локализации опухоли сопряжено с высокими затратами ресурсов, необходимых для валидации, процедуры регистрации и последующего внедрения в клиническую практику. В то же время унификация методологических подходов, ба-

зирующаяся на общности молекулярных механизмов канцерогенеза, открывает большие диагностические возможности, которые ведут к уменьшению стоимости единичного исследования, критически значимому для системы общественного здравоохранения, где высокотехнологичная помощь нередко ограничена бюджетными рамками. Кроме того, единая диагностическая платформа способствует оптимизации логистики и упрощает подготовку кадров, поскольку методика анализа данных остается сопоставимой вне зависимости от вида биологического материала. Биологическая целесообразность описанного подхода подтверждается тем, что онкогенные типы ВПЧ реализуют трансформацию клеток через схожие молекулярные пути, независимо от тканевой принадлежности очага поражения.

В связи с этим эпигенетические изменения, характерные для РШМ, с высокой вероятностью будут воспроизводиться и при других локализациях. Это позволяет экстраполировать данные клинических исследований, полученные на больших когортах пациенток с цервикальной патологией, на другие группы больных. В перспективе это может привести к созданию комплексных скрининговых программ, охватывающих группы риска по всем ВПЧ-ассоциированным заболеваниям одновременно. Такой подход соответствует современным тенденциям персонализированной медицины, где фокус смещается с лечения органа на лечение пациента с учетом его индивидуального молекулярного профиля и рисков.

Жидкостная биопсия, новые терапевтические мишени и химиопрофилактика

Исследования в области неинвазивной диагностики (жидкостной биопсии) фокусируются на выявлении циркулирующей опухолевой ДНК, внеклеточных везикул и miRNA в плазме крови или цервикагинальной жидкости для динамического мониторинга риска [55, 70]. Исследование молекулярных механизмов, регулируемых miRNA и circRNA, ведет к определению новых связей в сигнальных путях цервикального канцерогенеза. Выявленные взаимосвязи могут служить не только маркерами морфогенеза рака, но и новыми терапевтическими мишенями для разработки препаратов таргетной химиотерапии, направленной на торможение или остановку механизмов канцерогенеза [71, 72].

Стабильность молекул miRNA в биологических жидкостях организма делает их удобными для использования при неинвазивном мониторинге исследуемых заболеваний. Анализ профилей miRNA, которые секретируются ВПЧ-инфицированными клетками, коррелирует с активностью вирусных онкогенов (E6/E7). Такие данные могут служить основной для «жидкостной биопсии», позволяющей динамически оценивать риск опухолевой прогрессии [73]. Разработка стандартизированных панелей на базе ПЦР-детекции miRNA может обеспечить высокую эффективность метода, что сделает его доступным для массового скрининга.

Использование технологии жидкостной биопсии изменяет взаимодействие врача и пациента при скрининге. Отсутствие инвазивного забора ткани потенциально повышает приверженность пациенток к профилактическим осмотрам. Дискомфорт пациента при обследовании — значимый фактор неэффективности профилактических программ, ведь страх перед процедурой часто удерживает пациента от визита к врачу. Доступный неинвазивный метод забора материала для молекулярного анализа открывает возможности для охвата труднодоступных групп: жительниц отдаленных районов и социально уязвимых слоев.

Динамический мониторинг с помощью метода жидкостной биопсии позволяет оценивать ответ на терапию в режиме реального времени, что затруднено при традиционных

морфологических методах. Снижение уровня циркулирующих маркеров свидетельствуют об эффективности терапии задолго до клинически определяемых признаков регрессии патологического процесса. Рост анализируемых показателей сигнализирует о резистентности или раннем рецидиве и позволяет скорректировать тактику ведения. Широкое внедрение таких методов в повседневную практику потребует разработки алгоритмов интерпретации полученных данных и референсных значений. Не исключено, что в будущем контроль заболевания станет непрерывным процессом на основе регулярного качественного анализа биологических жидкостей. Это обеспечит своевременность помощи и минимальную инвазивность манипуляций.

Интеграция с глобальной стратегией элиминации РШМ Всемирной организации здравоохранения

Высокоточная диагностика предраковых поражений цервикальной карциномы приобретает максимальную эффективность лишь в сочетании с первичной профилактикой. Вакцинация против ВПЧ выступает фундаментальным звеном, снижая циркуляцию онкогенных типов вируса в популяции, что, в свою очередь, повышает прогностическую ценность скрининговых тестов. Данные ВПЧ-генотипирования станут важнейшим инструментом мониторинга эффективности программ вакцинации на популяционном уровне, позволяя отслеживать изменение циркуляции вакцинных и невакцинных онкогенных типов вируса [32, 74].

Таким образом, формируется целостная экосистема профилактики: массовая вакцинация → высокоточный молекулярный скрининг, выявляющий женщин с резидуальным риском → таргетное лечение выявленных предраковых цервикальных поражений. Именно такой комплексный подход, основанный на глубоком понимании индивидуальной биологии заболевания, использующий последние достижения молекулярной медицины и цифровых технологий, является необходимым условием для практической реализации амбициозной цели Всемирной организации здравоохранения по элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения.

Эффективность первичной профилактики напрямую зависит от охвата вакцинацией: при целевом показателе Всемирной организации здравоохранения 90 % в Российской Федерации программы иммунизации реализуются лишь в 27 регионах, что составляет около 10 % целевой популяции [75]. Расширение национального календаря прививок является необходимым условием для достижения стратегии элиминации РШМ.

Синергия между вакцинацией и скринингом является ключевым элементом стратегии элиминации РШМ. Вакцинация снижает общую вирусную нагрузку в популяции, что потенциально может повысить положительную прогностическую ценность скрининговых тестов за счет снижения числа ложноположительных результатов, связанных с транзиторными инфекциями. Важно помнить, что доступные на сегодня вакцины не обеспечивают защиту от всех известных онкогенных типов вируса. Следовательно, отказываться от скрининга нельзя даже в отношении вакцинированных групп населения. Регулярный мониторинг распределения вирусных типов в популяции позволит актуализировать состав вакцин и диагностических панелей.

Конечная стратегическая задача — выстроить непрерывный цикл профилактических мер. В этой модели каждый элемент поддерживает эффективность остальных, что в итоге приведет к стойкому снижению заболеваемости в масштабе нескольких поколений женщин.

Заключение

Трансформация взглядов на предраковые процессы шейки матки служит наглядной иллюстрацией развития современной медицины. Наблюдается последовательный переход от чисто описательной феноменологии к этиологически обоснованным моделям и, наконец, функционально-прогностическим концепциям персонализированного подхода.

Низкая воспроизводимость морфологических классификаций CIN, сопряженная с углублением знаний о биологической гетерогенности поражений, потребовала пересмотра самих целей диагностического поиска. Вместо фиксации степени дисплазии приоритетом стала количественная оценка персонального риска прогрессии цервикального предрака до CIN 3. Подтвержденное преимущество комплексных алгоритмов (ВПЧ-тестирование, генотипирование, метилирование ДНК хозяина) перед традиционной цитологией обозначает рубеж в развитии цервикального скрининга. Исследование регуляторных механизмов более глубокого уровня (miRNA, circRNA) не просто проясняет детали канцерогенеза, но и формирует базу для новых биомаркеров и мишеней терапии. Перспективы развития учения о предраке и РШМ связаны с синтезом многоуровневых молекулярных данных посредством ИИ, автоматизацией и унификацией платформ для всех ВПЧ-ассоциированных патологий. Подобный сдвиг от универсальных схем к прецизионному управлению рисками создает фундамент для реализации глобальной цели — элиминации РШМ как угрозы здоровью женщин.

В завершение важно подчеркнуть, что научные успехи не снимают задачи по оптимизации организационной структуры скрининговых программ. Высокие технологии останутся невыполнимыми без гарантии их доступности для различных социальных групп и роста медицинской грамотности населения. Внедрение инноваций в практику требует обновления образовательных стандартов для специалистов и просветительской работы с пациентами. Реализация потенциала современных методов возможна лишь в сочетании передовой науки, грамотного управления здравоохранением и социальной ответственности. Научный поиск в области предраковых состояний шейки матки и цервикальном канцерогенезе еще далек от завершения.

Список источников | References

1. Vu M, Yu J, Awolude OA, Chuang L. Cervical cancer worldwide. *Current Problems in Cancer*. 2018;42(5):457–465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.003>.
2. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty-seven cases. *Journal of the American Medical Association*. 1920;74(10):656–664. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1920.02620100016007>.
3. Stein JJ. The study of cancer. *The American Journal of Surgery*. 1935;30(3):515–521. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(35\)91092-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(35)91092-3).
4. Wright JR Jr. Albert C. Broders, tumor grading, and the origin of the long road to personalized cancer care. *Cancer Medicine*. 2020;9(13):4490–4494. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.3112>.
5. Reagan JW, Hamonic MJ. Dysplasia of the uterine cervix. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1956;63(6):1236–1244. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1956.tb32133.x>.
6. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: Cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1956;63(6):1245–1261. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1956.tb32134.x>.
7. Rous P, Beard JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). *The Journal of Experimental Medicine*. 1935;62(4):523–548. DOI: <https://doi.org/10.1084/JEM.62.4.523>.
8. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1967;10:748. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003081-196712000-00002>.
9. Carter B, Cuyler K, Thomas WL, Creadick R, Alter R. The methods of management of carcinoma in situ of the cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1952;64(4):833–849. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)38799-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)38799-3).

10. Chao S, McCaffrey RM, Todd WD, Moore JG. Conization in evaluation and management of cervical neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1969;103(4):574–584. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)31860-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)31860-3).
11. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *Journal of the American Medical Association*. 1989;262(7):931–934. PMID: <https://pubmed.gov/2754794>.
12. Kurman RJ, Malkasian GD Jr, Sedlis A, Solomon D. From Papanicolaou to Bethesda: The rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstetrics and Gynecology*. 1991;77(5):779–782. PMID: <https://pubmed.gov/1849626>.
13. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E, et al. Reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Intra- and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology*. 1990;16(4):371–376. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1990.tb01141.x>.
14. Creagh T, Bridger JE, Kupek E, Fish DE, Martin-Bates E, Wilkins MJ. Pathologist variation in reporting cervical borderline epithelial abnormalities and cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Clinical Pathology*. 1995;48(1):59–60. DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.48.1.59>.
15. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The reproducibility of CIN Diagnoses among different pathologists: Data from histology reviews from a multicenter randomized study. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(1):125–132. DOI: <https://doi.org/10.1309/AJCPBRK7D1YUWFP>.
16. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2021;25(3):221–231. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000604>.
17. Kumar V, Bauer C, Stewart JH 4th. TIME is ticking for cervical cancer. *Biology (Basel)*. 2023;12(7):941. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12070941>.
18. Buitrago-Pérez A, Garaulet G, Vázquez-Carballo A, Paramio JM, García-Escudero R. Molecular signature of HPV-induced carcinogenesis: pRb, p53 and gene expression profiling. *Current Genomics*. 2009;10(1):26–34. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920209787581235>.
19. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Science*. 2007;98(10):1505–1511. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00546.x>.
20. Jabbar SF, Abrams L, Glick A, Lambert PF. Persistence of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer requires the continuous expression of the human papillomavirus type 16 E7 oncogene. *Cancer Research*. 2009;69(10):4407–4414. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0023>.
21. Narisawa-Saito M, Inagawa Y, Yoshimatsu Y, Haga K, Tanaka K, Egawa N, et al. A critical role of MYC for transformation of human cells by HPV16 E6E7 and oncogenic HRAS. *Carcinogenesis*. 2012;33(4):910–917. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs104>.
22. Pinion SB, Kennedy JH, Miller RW, MacLean AB. Oncogene expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer of cervix. *The Lancet*. 1991;337(8757):1579. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92518-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92518-7).
23. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(3):147–172. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21139>.
24. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(15):4154–4162. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0270>.
25. Pirtea L, Secosan C, Margan M, Moleriu L, Balint O, Grigoras D, et al. p16/Ki-67 dual staining has a better accuracy than human papillomavirus (HPV) testing in women with abnormal cytology under 30 years old. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019;19(4):336–341. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3560>.
26. White C, Bakhiet S, Bates M, Keegan H, Pilkington L, Ruttle C, et al. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: A 2-year prospective study. *Cytopathology*. 2016;27(4):269–276. DOI: <https://doi.org/10.1111/cyt.12317>.
27. Luttmmer R, Dijkstra MG, Snijders PJ, Berkhof J, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. p16/Ki-67 dual-stained cytology for detecting cervical (pre)cancer in a HPV-positive gynecologic outpatient population. *Modern Pathology*. 2016;29(8):870–878. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.80>.
28. Yu L, Fei L, Liu X, Pi X, Wang L, Chen S. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *Journal of Cancer*. 2019;10(12):2654–2660. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.32743>.
29. Mao C, Balasubramanian A, Yu M, Kiviat N, Ridder R, Reichert A, et al. Evaluation of a new p16 (INK4A) ELISA test and a high-risk HPV DNA test for cervical cancer screening: Results from proof-of-concept study. *International Journal of Cancer*. 2007;120(11):2435–2438. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.22612>.

30. Song F, Yan P, Huang X, Wang C, Du H, Qu X et al. Roles of extended human papillomavirus genotyping and multiple infections in early detection of cervical precancer and cancer and HPV vaccination. *BMC Cancer*. 2022;22(1):42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09126-3>.
31. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16086. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>.
32. Ito K, Kimura R, Konishi H, Ozawa N, Yaegashi N, Ohashi Y, et al. A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(2):138–144. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz161>.
33. Nedjai B, Reuter C, Ahmad A, Banwait R, Warman R, Carton J, et al. Molecular progression to cervical precancer, epigenetic switch or sequential model? *International Journal of Cancer*. 2018;143(7):1720–1730. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31549>.
34. Kaliff M, Lillsunde Larsson G, Helenius G, Karlsson MG, Bergengren L. Full genotyping and FAM19A4/miR124-2 methylation analysis in high-risk human papillomavirus-positive samples from women over 30 years participating in cervical cancer screening in Örebro, Sweden. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274825. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274825>.
35. Salta S, Lobo J, Magalhães B, Henrique R, Jerónimo C. DNA methylation as a triage marker for colposcopy referral in HPV-based cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Epigenetics*. 2023;15(1):125. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01537-2>.
36. Schreiberhuber L, Barrett JE, Wang J, Redl E, Herzog C, Vavourakis CD, et al. Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nature Medicine*. 2024;30(8):2251–2257. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03014-6>.
37. Dick S, Vink FJ, Heideman DAM, Lissenberg-Witte BI, Meijer CJLM, Berkhof J. Risk-stratification of HPV-positive women with low-grade cytology by FAM19A4/miR124-2 methylation and HPV genotyping. *British Journal of Cancer*. 2022;126(2):259–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01614-4>.
38. Peronace C, Cione E, Abrego-Guandique DM, Fazio M, Panduri G, Caroleo MC, et al. FAM19A4 and hsa-miR124-2 Double methylation as screening for ASC-H- and CIN1 HPV-positive women. *Pathogens*. 2024;13(4):312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens13040312>.
39. Xia W, Wang J, Yang X, Sha Y, Hou F, Li J, et al. DNA methylation triage of human papillomavirus-positive atypical squamous cells of undetermined significance in cervical cancer screening. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2026;46(1):2623828. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2026.2623828>.
40. Cheng X, Chai R, Zhang T, Chen Y, Fan F, Ye Y, et al. A novel methylation-detection panel for HPV associated high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer screening. *Scientific Reports*. 2024;14(1):25556. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75047-3>.
41. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. INTERLACE investigators. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): An international, multicentre, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2024;404(10462):1525–1535. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01438-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01438-7).
42. Donà MG, Giuliani E, Laquintana V, Covelto R, Pellini R, Moretto S, et al. FAM19A4 and miR124-2 methylation status in human papillomavirus-driven and human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Infectious Agents and Cancer*. 2025;20(1):71. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-025-00697-5>.
43. Kniazeva M, Zabegina L, Shalaev A, Smirnova O, Lavrinovich O, Berlev I, Malek A. NOVAprep-miR-Cervix: New method for evaluation of cervical dysplasia severity based on analysis of six miRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9114. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119114>.
44. Suvanasuthi R, Therasakvichya S, Kanchanapiboon P, Promptmas C, Chimnaronk S. Analysis of precancerous lesion-related microRNAs for early diagnosis of cervical cancer in the Thai population. *Scientific Reports*. 2025;15(1):142. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84080-1>.
45. Liu SS, Chan KKL, Chu DKH, Wei TN, Lau LSK, Ngu SF et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Molecular Oncology*. 2018;12(12):2009–2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383>.
46. Faizullin LZ, Karnaukhov VN, Bairamova GR, Chernova VF, Mzarelua GM, Chausov AA, et al. Expression of mir-29b in cervical epithelium in cervical intraepithelial neoplasias. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(2):87–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.87-90>.
47. Liu M, Wang W, Chen H, Lu Y, Yuan D, Deng Y, et al. miR-9, miR-21, miR-27b, and miR-34a expression in HPV16/58/52-infected cervical cancer. *BioMed Research International*. 2020;2020:2474235. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2474235>.
48. Yu F, Liu J, Dong W, Xie J, Zhao X. The diagnostic value of miR-145 and miR-205 in patients with cervical cancer. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(3):1825–1832. PMID: <https://pubmed.gov/33841707>.

49. Li Y, Zhang Z, Xiao Z, Lin Y, Luo T, Zhou Q, et al. Chemotherapy-mediated miR-29b expression inhibits the invasion and angiogenesis of cervical cancer. *Oncotarget*. 2017;8(9):14655–14665. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14738>.
50. Liu D, Liu C, Wang X, Ingvarsson S, Chen H. MicroRNA-451 suppresses tumor cell growth by down-regulating IL6R gene expression. *Cancer Epidemiology*. 2014;38(1):85–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.12.005>.
51. Szekeczés T, Galamb Á, Varga N, Benczik M, Kocsis A, Schlachter K, et al. Increased miR-20b level in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology Oncology Research*. 2020;26(4):2633–2640. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00852-w>.
52. Zhang T, Xue X, Peng H. Therapeutic delivery of miR-29b enhances radiosensitivity in cervical cancer. *Molecular Therapy*. 2019;27(6):1183–1194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.03.020>.
53. Han MS, Lee JM, Kim SN, Kim JH, Kim HS. Human papillomavirus 16 oncoproteins downregulate the expression of miR-148a-3p, miR-190a-5p, and miR-199b-5p in cervical cancer. *BioMed Research International*. 2018;2018:1942867. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1942867>.
54. Dong H, Song J. miR-142-3p reduces the viability of human cervical cancer cells by negatively regulating the cytoplasmic localization of HMGB1. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;21(3):212. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9644>.
55. Calfa S, de Freitas AJA, Causin RL, Hirai W, Possati-Resende JC, Dos Reis R, et al. Exploring shared microRNA profiles in liquid-based cytology and plasma as biomarkers of high-grade intraepithelial lesions. *Scientific Reports*. 2025;16(1):828. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30514-3>.
56. Heydarnia E, Dorostgou Z, Hedayati N, Mousavi V, Yahyazadeh S, Alimohammadi M, et al. Circular RNAs and cervical cancer: Fiends or foes? A landscape on circRNA-mediated regulation of key signaling pathways involved in the onset and progression of HPV-related cervical neoplasms. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01494-0>.
57. Lou S, Yang W, Zhao Q, Ouyang Y, Cao L, Lin C. Identification of circRNA-mediated competing endogenous RNA network involved in the development of cervical cancer. *Molecular and Cellular Probes*. 2024;78:101984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2024.101984>.
58. Du J, Tan T, Yu Y, Wang H. The mechanism of ECT1/E6E7 cervical intraepithelial neoplasia cells regulated by *Acinetobacter lwoffii* through circ-LDHA/HMGB1. *BMC Microbiology*. 2025;25(1):326. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-025-04043-y>.
59. Xu Y, Li C, Cheng L, Wang S, Wu Y, Li S, et al. Prognostic and diagnostic value of circRNA expression in cervical cancer: A meta analysis. *Frontiers in Oncology*. 2025;14:1488040. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1488040>.
60. Chauhan P, Pramodh S, Hussain A, ElSORI D, LakhnPal S, Kumar R, et al. Understanding the role of miRNAs in cervical cancer pathogenesis and therapeutic responses. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024;12:1397945. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1397945>.
61. Shukla V, Mallya S, Adiga D, Sriharikrishna S, Chakrabarty S, Kabekkodu SP. Bioinformatic analysis of miR-200b/429 and hub gene network in cervical cancer. *Biochemical Genetics*. 2023;61(5):1898–1916. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10356-2>.
62. Ling J, Sun Q, Tian Q, Shi H, Yang H, Ren J. Human papillomavirus 16 E6/E7 contributes to immune escape and progression of cervical cancer by regulating miR-142-5p/PD-L1 axis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2022;731:109449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109449>.
63. Feng S, Lu Y, Sun L, Hao S, Liu Z, Yang F, et al. MiR-95-3p acts as a prognostic marker and promotes cervical cancer progression by targeting VCAM1. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(21):1171. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-5184>.
64. Naumova LA, Starodumova VA. Modern concepts in cervical carcinogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):145–155. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-145-155>.
65. Roy S, Roy A, Clarke MA, Gradissimo A, Burk RD, Wentzensen N, et al. Dynamic risk prediction for cervical precancer screening with continuous and binary longitudinal biomarkers. *The Annals of Applied Statistics*. 2024;18(1):246–265. DOI: <https://doi.org/10.1214/23-aoas1788>.
66. Williams J, Kostjuk M, Biron VL. Molecular detection methods in HPV-related cancers. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:864820. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864820>.
67. Mathivanan SK, Francis D, Srinivasan S, Khatavkar V, P K, Shah MA. Enhancing cervical cancer detection and robust classification through a fusion of deep learning models. *Scientific Reports*. 2024;14(1):10812. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61063-w>.
68. Mascarenhas M, Martins M, Barroso L, Spindler L, Fathallah N, Manzione T, et al. Automated detection and classification of cervical and anal squamous cancer precursors using deep learning and multidevice colposcopy. *Scientific Reports*. 2025;15(1):33068. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14514-x>.
69. Zeng K, Zheng W, Mo X, Liu F, Li M, Liu Z, et al. Dysregulated microRNAs involved in the progression of cervical neoplasm. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;292(4):905–913. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3702-5>.

70. Wilting SM, Snijders PJ, Verlaat W, Jaspers A, van de Wiel MA, van Wieringen WN, et al. Altered microRNA expression associated with chromosomal changes contributes to cervical carcinogenesis. *Oncogene*. 2013;32(1):106–116. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.20>.
71. Wan G, Xie W, Liu Z, Xu W, Lao Y, Huang N, et al. Hypoxia-induced MIR155 is a potent autophagy inducer by targeting multiple players in the MTOR pathway. *Autophagy*. 2014;10(1):70–79. DOI: <https://doi.org/10.4161/autophagy.26534>.
72. Wang Y, Chen A, Zheng C, Zhao L. miR-92a promotes cervical cancer cell proliferation, invasion, and migration by directly targeting PIK3R1. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(8):e23903. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23893>.
73. Arkhangelskaya PA, Bakhidze EV, Berlev IV, Samsonov RB, Ivanov MK, Malek AV. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: Molecular aspects and prospects of 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>.
74. Zhang SQ, Zhang J, Yu Y, Yu MM, Wei J, Tang YH. APOBEC3B expression has prognostic significance in cervical cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2023;16(3):48–56. PMID: <https://pubmed.gov/37033395>.
75. Shmakova NA, Chistyakova GN, Kononova IN, Remizova II, Grishkina AA. High-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: Relevance of the problem, search for prospects (literature review). *Problems of Reproduction*. 2021;27(1):33–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20212701133>.

Информация об авторах

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>

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>

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/0000-0002-2008-7671>

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 медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Information about the authors

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>

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

E-mail: sychugovsag@gmail.com

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

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 of Maternity and Infant 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: 24 марта 2026. Одобрена после рецензирования: 17 апреля 2026. Принята к публикации: 14 мая 2026.

Received: 24 March 2026. Revised: 17 April 2026. Accepted: 14 May 2026.