

Урогенітальна папіломавірусна інфекція: аналіз сучасного стану проблеми та визначення напрямків подальшого дослідження

Степаненко Р.Л., Свирид С.Г.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Степаненко Р.Л., Свирид С.Г.

Представлены данные об эпидемиологии генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ), а также о риске развития злокачественной генитальной патологии у лиц инфицированных отдельными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Описана биология семейства ВПЧ, механизмы развития генитальной ПВИ, а также клинические проявления этой инфекции. Рассматриваются перспективные направления дальнейшего изучения патогенетических механизмов генитальной ПВИ.

UROGENITAL PAPILLOMA-VIRAL INFECTION: ANALYSIS OF THE PROBLEM STATE OF THE ART AND DEFINITION OF FUTURE INVESTIGATION

Stepanenko R., Svyryd S.

The data on epidemiology of genital papilloma-viral infection (PVI) and also on the risk of malignant genital pathology development in patients with different type of the human papilloma virus (HPV) are presented. Biology of HPV, the pathogenesis of genital PVI and clinical symptoms of this pathology are described. The future prospectives of investigation of pathogenetic mechanism of genital PVI are considered.

Етіологічним чинником генітальної папіломавірусної інфекції (ПВІ) є ряд типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Передача відповідних типів ВПЛ, як правило, відбувається при статевих контактах з хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію (механічні, бактеріальні та ін.), коли глибина їх досягає базального шару епідермісу. ВПЛ інфікує проліферативні епітеліальні клітини базального шару епідермісу слизових оболонок і шкірного покриву сечостатевих органів та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфіковані ВПЛ клітини базального шару у подальшому є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистуючим вірусом. ВПЛ справляє на епітелій продуктивну або трансформуючу дію. При продуктивній дії ВПЛ виникають доброякісні новоутворення, зокрема ряд різновидів кондилом і папілом сли-

зових оболонок і шкіри, а при трансформуючій дії -- дисплазії тяжкого ступеню [10, 21, 40].

Генітальна ПВІ, згідно з даними ряду вітчизняних та зарубіжних авторів, є нині однією з найпоширеніших серед групи інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом [6, 9, 11, 17, 18, 20, 23, 27, 31, 36, 39, 53, 77, 80].

Генітальна ПВІ може бути багатоголишевою і асоційованою (більше ніж з одним типом ВПЛ та/або з іншими збудниками інших інфекцій, що передаються статевим шляхом); при цьому ПВІ досить часто є нерозпізнаною внаслідок субклінічного або асимптомного її перебігу.

Окремі зарубіжні дослідники вказують, що частота інфікування ВПЛ у групі осіб віком від 16 до 29 років коливається від 45 до 81% [36, 39, 80]. Інші дослідники вказують, що розповсюдженість генітальної ПВІ коливається від 36% у жінок, віком до 25 років, до 2, 8% у жінок, віком від 45 років і старших [10]. Ряд авторів

також вказує, що зі збільшенням віку людей відстежується поступове зниження інфікування ВПЛ. Відповідний віковий розподіл рівня інфікованості властивий усім відомим типам ВПЛ. Встановлена залежність інфікування ВПЛ від віку вказує на важливість фактору взаємодії організму людини та цього вірусу [42]. Механізм відповідної взаємодії продовжує залишатись недостатньо з'ясованим.

Ряд дослідників висловлюють припущення щодо можливості придбання імунітету до цієї інфекції, який формується в організмі людини протягом життя [13, 55].

Згідно зі статистичними даними Центру контролю за інфекційними захворюваннями в Атланті (США), на гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації, асоційовані з ВПЛ, страждає до 20 млн. мешканців США. Вказується також, що в США щорічно виявляється близько 5 млн. нових випадків уражень уrogenітальних органів, асоційованих з ВПЛ [27, 77].

Гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації діагностуються з однаковою частотою як у жінок, так і у чоловіків, які ведуть активне статеве життя. У 65-70 % випадків захворювання виявляється у обох статевих партнерів. Найбільш високий рівень захворюваності на гострокінцеві кондиломи реєструється у чоловіків віком від 20 до 24 років та у жінок віком від 19 до 23 років [1, 17, 24, 93].

В Україні до цього часу відсутня статистично достовірна інформація щодо розповсюдженості генітальної ППВІ серед різних груп населення. Відсутнім є також достовірний статистичний аналіз рівня захворюваності на цю інфекцію за термін введення в Україні статистичного обліку інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом. Разом з тим, в окремих публікаціях вітчизняних дослідників акцентується увага на зростанні чисельності хворих на генітальну ППВІ [15, 16, 26, 29].

Для лікарів-дерматовенерологів значну наукову та практичну зацікавленість представляє продуктивна стадія генітальної ППВІ з різними клінічними проявами. При проведенні огляду спеціальної літератури нами було виявлено відсутність загальноприйнятої класифікації клініко-морфологічних типів проявів продуктивної форми перебігу генітальної ППВІ. Зокрема, окремі дослідники (Адаскевич В.П., 2004) виділяють декілька клініко-морфологічних типів проявів генітальної ППВІ:

- гострокінцеві кондиломи;

- папілярні різновиди кондилом (з екзофітним ростом);

- плескаті кондиломи (з ендоефітним ростом);

- гігантська кондилома Бушке--Левенштейна.

В.А. Молочков і співав. [18] згідно з клінічними ознаками виділяють 4 типи генітальних бородавок:

- гострокінцеві кондиломи;

- кератотичні бородавки;

- папульозні бородавки;

- плескаті бородавки.

Інші дослідники [27] виділяють 4 типи гострокінцевих кондилом:

- типові;

- гіперкератотичні;

- папульозні;

- плескаті.

Разом з тим, профільні спеціалісти висловлюють однакову думку, що серед існуючих типів генітальних бородавок (кондилом) найбільш поширеними є гострокінцеві кондиломи [2, 17, 18, 24, 28, 78, 80].

Біологія папіломавірусу людини. На цей час ідентифіковано та введено в таксономію понад 140 різних типів папіломавірусів, 75 з яких молекулярно клоновано та повністю секвеніровано (Villiers E., 2004). Крім того, понад 300 нових ідентифікованих папіломавірусів ще не введено в таксономію [52]. Папілома-віруси належать до родини *Papovaviridae* (паповавіруси), що є найдрібнішими з усіх вірусів, які вміщують дволанцюгову ДНК. Родина паповавірусів об'єднує два роди вірусів :

- *Papillomavirus* (віруси папіломи);

- *Polyomavirus* (віруси поліоми).

Папіломавіруси та поліомавіруси є збудниками ряду захворювань у тварин, у тому числі птахів, рептилій та ссавців. Встановлено також, що понад 70 типів папіломавірусів є збудниками різних захворювань людини [30, 34, 80]. Типування вірусів папіломи людини (ВПЛ) базується на ДНК-гомології. Класифікація здійснюється відповідно до послідовності нуклеотидів у ДНК, де кожний тип більше ніж на 10 % відрізняється від найближчого генетичного родича [96].

Геном ВПЛ складається з циркулярної дволанцюгової ДНК; реплікація і складання відбувається у ядрі клітини. Встановлено, що цей вірус спроможний інфікувати тільки клітини базального шару епітелію. При диференціюван-

ні епітеліальних клітин відбувається реплікація ДНК та експресія ранніх білків і вірусу. Зріла вірусна частка утворюється в ядрі тільки на останній стадії диференціювання епітеліальної клітини. За генетичною структурою, усі відомі ВПЛ досить схожі [8, 83]. У процесі генерації вірусу геном ВПЛ утворює від 8 до 10 білкових продуктів, з яких два, зокрема *L1* і *L2*, кодують структурні білки віріона [48, 51]. Решта генів, зокрема *E1-E7*, є ранніми вірусними генами, які контролюють функції репродукції [48, 51]. На цей час встановлена ферментативна функція тільки одного з відповідних ранніх білків; зокрема, ранній білок *E1* має функції хелікази та АТФ-ази. Доведено, що хеліказа є ферментом, який розплітає ДНК, а також є мішенню для хіміотерапевтичних препаратів.

Незважаючи на достатньо просту організацію генома, ВПЛ представляє особливу загрозу, що обумовлено його виразними онкогенними властивостями. ВПЛ може існувати як у вільній епісомальній формі, так і у інтегрованій формі, зокрема за умов включення вірусної ДНК в ядерний матеріал клітин хазяїна. До злоякісної трансформації спроможна тільки інтегрована форма ВПЛ. Вірусна ДНК здійснює контроль за клітинним генетичним матеріалом, зокрема за виробленням ВПЛ-кодованих білків. Не інтегрована інфекція є продуктивною формою інфекції, при якій виробляються непошкоджені вірусні частки. За умов інтеграції ДНК ВПЛ, вірусні частки не виробляються. Ця форма папіломовірусної інфекції називається непродуктивною формою. У відповідному аспекті окремі дослідники акцентують увагу на певній парадоксальності перебігу деяких клінічних форм генітальної ПВІ. Зокрема, парадоксальним є те, що продуктивна форма інфекції призводить до утворення гострокінцевих кондилом, які мають дуже низьку вірогідність трансформації у передрак або рак. Разом з тим, непродуктивна форма інфекції, зокрема плескати бородавки, які, як правило, не виявляються неозброєним оком, є більш загрозливі щодо онкогенності [8, 22].

У випадку інтеграції вірусної ДНК у клітинний геном хазяїна, відбувається продукція двох онкопротейнів, зокрема *E6*, *E7*. При взаємодії відповідних онкопротейнів з ендogenousними клітинними регуляторними протеїнами (*p53* та *pRb105*) відбувається дерегуляція циклу клітинної прогресії, що є критичним ступенем цервікального плоскоклітинного канцерогенезу [45, 57, 86].

Процеси реплікації ВПЛ, складання вірусних часток та їх звільнення з клітини до цього часу не є повністю з'ясованими. Встановлено два шляхи реплікації ВПЛ:

- постійна реплікація епісомного генома в базальному шарі епідермісу;
- вегетативна реплікація у більш диференційованих клітинах гранулярного шару.

Реплікація епісомного генома відбувається постійно, але кількість копій ДНК при цьому є малою. Вегетативна реплікація відбувається в ядрах клітин, де генерується потомство. Звільнення вірусних часток відбувається при дегенерації десквамованих клітин [91].

Проведеними в останні роки дослідженнями було встановлено, що після інфікування ВПЛ відбувається обмежений цикл реплікацій в клітинах. Після цього циклу чисельність копій геному ВПЛ збільшується до 20-100 на клітину. Ця чисельність копій підтримується відповідною кількістю раундів реплікацій, що здійснюються синхронно з клітинним поділом. Після інфікування ВПЛ у клітинах порушується нормальний процес диференціювання. Відповідні порушення проявляються у різних напрямках диференціювання. Найбільш виразним з них є порушення клональною експансією інфікованих ВПЛ клітин базального шару, які пройшли тільки первинну стадію диференціювання у шипуватому шарі епідермісу. Ця клональна експансія пов'язана з їх трансформацією. Трансформація клітин епідермісу контролюється генами ВПЛ, які кодують ранні білки *E6*, *E7*. При цьому на морфологічному рівні спостерігається деформація внутрішніх шарів епідермісу та загальне потовщення певної ділянки шкіри. Пухлинні клітини характеризуються значною кількістю мутацій, виникненню яких сприяють гени *E6* та *E7*. Наявність мутацій може пошкоджувати ділянки клітинного гена і хромосоми, які контролюють розмноження клітин [46].

З урахуванням встановлених особливостей біологічного циклу ВПЛ, були визначені етапи інфекційного процесу при папіломовірусній інфекції [8, 18]. Етапи відповідного інфекційного процесу включають:

- первинне інфікування;
- персистенцію вірусного геному в епісомальній формі з продукцією вірусних часток;
- поліклональну інтеграцію вірусної ДНК у клітинний геном;
- індукцію мутацій в клітинній ДНК, що призводить до нестабільності генома;

- селекцію клону клітин з мутантною ДНК, яка вміщує інтегровану вірусну ДНК;
- активне розмноження відповідного клону клітин та виникнення пухлини.

Механізми розвитку папіломавірусної інфекції. ВПЛ інфікує проліферуючі епітеліальні клітини базального шару епітелію та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфікування епідермісу відбувається через мікропошкодження епітелію (механічні, бактеріальні та ін.), коли глибина їх досягає базального шару епідермісу. Для виникнення інфекційного процесу достатньо поодиноких вірусних часток. Реплікація ДНК ВПЛ відбувається тільки в клітинах базального шару; у клітинах інших шарів епідермісу вірусні частки тільки персистують. Папіломавірусні розростання формуються у роговому шарі в локусах максимальної персистенції вірусу. У зв'язку з цим, застосування терапевтичних методів, спрямованих на видалення поверхневого шару епідермісу без санації базального шару, є недостатньо ефективним і призводить до рецидивів клінічних проявів захворювання [18].

Проникаючи через ділянки пошкодженого епітелію, ВПЛ інфікує ствольні клітини базального шару, які у подальшому є постійним джерелом інфікування епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистуючим реплікативно неактивним вірусом [40].

Після інфікування ВПЛ у клітинах епідермісу порушується нормальний процес диференціювання. Зокрема, у клітинах шипуватого шару відбувається клональна експансія інфікованих ВПЛ клітин базального шару, які пройшли тільки первинну стадію диференціювання. Відповідна клональна експансія пов'язана з їх трансформацією та подальшою малігнізацією. Трансформація і малігнізація клітин епідермісу контролюється генами ВПЛ, які кодують ранні білки *E6* і *E7*; при цьому на морфологічному рівні спостерігається деформація внутрішніх шарів епідермісу та загальне потовщення шкіри. При дослідженні популяції клітин, в яких відбувається синтез вірусної ДНК вже на стадії розвиненої інфекції, було встановлено, що клітини шипуватого шару епідермісу при переході в зернистий шар є найбільш активними у синтезі вірусної ДНК. Ця фаза життєвого циклу ВПЛ включає другий етап експансії вірусної інфекції в епідермісі. Внаслідок цього уражується зернистий шар. Експресія пізніх генів *L1* та *L2* на

цьому етапі відсутня. Відповідна експресія відбувається тільки на кінцевій стадії диференціювання у роговому шарі. При цьому здійснюється активне складання зрілих вірусних часток та їх виділення з клітин, а також брунькування безпосередньо на поверхні шкіри. Послідовне розмноження ВПЛ в окремих шарах епідермісу з подальшим кінцевим брунькуванням у відмираючих клітинах рогового шару вказує на тісний взаємозв'язок між життєвим циклом вірусу та фізіологічним процесом диференціювання і зміною епітеліальних клітинних елементів епідермісу або слизових оболонок відповідної локалізації [40].

Разом з тим, незважаючи на велику кількість проведених досліджень, біологія ВПЛ та патогенез ПВІ залишаються недостатньо вивченими. Вважається, що для активації ВПЛ повинна існувати ціла система зв'язків, побудованих на взаємодії факторів зовнішнього середовища і хазяїна. Важлива роль належить клітинним, імунним і гормональним особливостям організму, а також іншим супутнім етіологічним агентам і факторам [69, 74]. Зокрема, серед можливих факторів, які сприяють розвитку генітальної ПВІ, можна виділити:

- імунний статус реципієнта;
- наявність інших вірусних і мікробних інфекцій, які можуть призводити до альтерації експресії генів реципієнта і ВПЛ;
- локальні запальні реакції на антигени і метаболіти;
- вживання натуральних і синтетичних гормонів;
- радіаційний фактор;
- паління тютюнових виробів та інші канцерогени;
- механічне пошкодження, яке призводить до постійного пошкодження епітелію.

Провідне значення у захисті від ВПЛ належить імунній системі організму. З урахуванням тропізму ВПЛ до багат шарового плескато епітелію, важливе значення має система місцевого захисту уrogenітальних органів. У системі місцевого захисту виділяють:

- гуморальні фактори (інтерферони, інтерлейкіни, лізоцим, імуноглобуліни);
- клітинні фактори (макрофаги, *T*- і *B*-лімфоцити).

У захисті від ПВІ важлива роль належить також мононуклеарним клітинам і клітинам Лангенганса. Відповідно до результатів досліджень окремих авторів [61], ефективність антигенпре-

зентуючої функції цих клітин визначається рівнем експресії молекул адгезії і типом антигенів головного комплексу гістосумісності, які беруть участь у презентації вірусних антигенів *T*-лімфоцитами. Згідно з літературними повідомленнями [44], при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок місцеві порушення антигенпрезентуючої спроможності епітелію цервікального каналу супроводжуються змінами активності клітинної ланки імунної системи. Характерною є активація *T*-лімфоцитів. Встановлено також, що цитотоксична дія *T*-лімфоцитів спрямована на руйнування клітин цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, які презентують білки *E6* та *E7* ВПЛ 16 типу.

Згідно з думкою окремих дослідників [72], активація клітинної ланки імунної системи при ВПІ може виявлятися шляхом активації лімфопроліферативної відповіді мононуклеарних клітин периферичної крові, а також шляхом залучення до вогнища інфекції клітин запального інфільтрату. На цей час проводяться дослідження щодо механізму міграції у вогнища ПВІ макрофагів та інших ефекторних клітин.

У літературних повідомленнях є суперечливі дані щодо значення гуморальних факторів, у тому числі імуноглобулінів (*Ig*) у захисті організму від ПВІ [69]. Разом з тим, окремі дослідники вказують на суттєве підвищення вмісту *IgA* і *IgG* до окремих типів ВПЛ [87].

Таким чином, ПВІ впливає на численні компоненти імунітету на системному та локальному рівнях. Зокрема може спостерігатись проліферація, хемотаксис, активація і зміни популяцій, а також перебудова інтенсивності продукції специфічних імуноглобулінів.

Провідне значення в регуляції імунної відповіді належить цитокинам, що являють собою численну групу факторів міжмолекулярної взаємодії. Зокрема, до цієї групи входять інтерферони, інтерлейкіни (ІЛ), ростові фактори. Синтез цитокинів можуть здійснювати різні клітини. Разом з тим, найбільш суттєве значення у протівірусному захисті належить клітинам, які перебувають у прямому контакті з ВПЛ [6]. На цей час доведено, що система цитокинів є складною взаємопов'язаною мережею, кожний компонент якої може дублювати, доповнювати, посилювати або пригнічувати дію інших цитокинів. Цитокини поділяються на групи відповідно до назви клітин, які є її основними продуцентами (лімфокіни, монокіни, цитокини типу *Th1* і *Th2*), а також відповідно до основних

принципів або об'єктів їх дії (хемокіни, про- і протизапальні цитокини). Лімфоцити типу *Th1* виробляють прозапальні цитокини, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2), ІФН, фактор некрозу пухлин (ФНП) – фактор протівірусного протипухлинного, антибактеріального захисту. Лімфоцити типу *Th2* виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-12; при цьому ІЛ-10 має виразні протизапальні та імуносупресивні властивості [6].

Проведеними дослідженнями було встановлено, що співвідношення рівнів продукції ІЛ-12/ІЛ-10 клітинами крові пацієнтів, які страждали на спричинену ПВІ цервікальну неоплазію, було знижено; при цьому не було виявлено змін у секретії ІФН і ІЛ-4. Разом з тим, інші дослідники спостерігали у відповідній категорії хворих зниження продукції ІЛ-2 і зростання продукції ІЛ-4 і ІЛ-10 [94]. Доведено, що функція ІЛ-2 полягає у підтримці проліферації *T*-лімфоцитів, активації *B*-лімфоцитів і природних кілерів. Окремі автори повідомляють про виявлення пригнічення продукції цитокинів типу *Th1*, ІФН і ІЛ-12 у хворих на генітальну ПВІ з ураженням цервікального епітелію [70]. Крім цього, у відповідних хворих встановлено зростання рівня ІЛ-4 і ІЛ-5, функція яких полягає в активації продукції *B*-лімфоцитів і еозинофілів, а також зниження рівня ІЛ-10. Вважається, що ІЛ-10 є імуносупресивним цитокином, який інгібує проліферацію *T*-клітин і продукцію цитокинів типу *Th1*. Разом з тим, було встановлено, що ІЛ-10 у поєднанні з ІЛ-2 підвищують активність цитотоксичних *T*-лімфоцитів у хворих на ПВІ жінок з цервікальною неоплазією [68]. Зокрема, під дією ІЛ-10 на поверхні цитотоксичних *T*-лімфоцитів підвищувалася експресія *CD8* і *CD56* рецепторів. Крім того, ІЛ-10 у поєднанні з ІЛ-2 викликали зростання рівня продукції цитокинів типу *Th1*. Припускається, що підвищення рівня експресії ІЛ-1 перешкоджає утворенню пухлин. Разом з тим, було встановлено, що ІЛ-1 і ФНП інгібують проліферацію епітеліальних клітин шийки матки та стимулюють проліферацію відповідних клітин, інфікованих ВПЛ 16 типу, ВПЛ 18 типу, підвищуючи рівень транскрипції і стабілізуючи мРНК *E6* і *E7* [68]. При цьому висловлюється припущення, що можливим механізмом сповільнення антипроліферативної і цитотоксичної дії ФНП на трансформовані ВПЛ клітини є підвищення вмісту розчинного рецептора ФНП у крові хворих на уrogenітальну ПВІ з клінічними ураженнями аногенітальних ділянок.

Згідно з результатами досліджень окремих авторів [43], ФНП продукується переважно нормальним цервікальним епітелієм та є практично відсутнім у клітинах, вражених інтраепітеліальною неоплазією.

Ряд дослідників [62] виявили зміни рівня локальної проліферації цитокінів протизапального (ІЛ-10) і прозапального (ФНП) у деяких жінок, хворих на генітальну ПВІ, порівняно з практично здоровими жінками. Зокрема вказується, що у хворих на ПВІ в цервікальному слизі реєструвалось суттєве підвищення рівня ІНП. Відповідне підвищення рівня ФНП ці автори пов'язують з активацією запального процесу. Вказується також, що при підвищенні рівня ФНП змінювався характер продукції інших цитокінів і їх субпопуляційний склад та активність клітин епітелію, інфікованих ВПЛ. Відповідне підвищення ФНП призводило до активації прозапальних цитокінів та підвищення рівня експресії ІЛ-10.

На цей час доведено [6], що система ІФН забезпечує неспецифічний противірусний захист організму. До складу системи ІФН входить гетерогенний клас білків, які виробляються у відповідь на дію різних агентів (індукторів) та мають спроможність пригнічувати репродукцію численних мікроорганізмів. Встановлено також, що ІФН беруть участь у захисті організму від проникнення чужорідної генетичної інформації та у підтримці гомеостазу. Крім того, ІФН є імуномодуляторами і можуть проявляти як стимулюючий, так і сповільнюючий ефекти залежно від дози і тривалості дії на організм (Дранник Г.Н., 2003).

Аналіз результатів численних досліджень, проведених в останні десятиліття, вказує, що генітальна ПВІ розвивається на тлі змін в системі ІФН. Зокрема, у хворих на ПВІ встановлено суттєве зниження продукції ІФН- γ і продукції мРНК [85]. Висловлюється думка, що ІФН- γ і ІФН- β сприяють підвищенню рівнів продукції РНК антигенів *HLA* класу I в інфікованих ВПЛ клітинах [56]. Встановлено також, що лінії цервікальних кератиноцитів, інфікованих ВПЛ, у жінок, хворих на цервікальну інтраепітеліальну неоплазію, є чутливими до дії клітинних кілерів, активованих лімфокінами, а ІФН- γ підвищує їх цитостатичний ефект [54].

Треба відзначити, що до цього часу є неповністю з'ясованим механізм безпосереднього впливу інтерферонів на ВПЛ. Окремі дослідники висловлювали думку, що ІФН сприяє зни-

женню вмісту у клітинах мРНК вірусу та проявляє антипроліферативний ефект на трансформовані клітини хазяїна [85]. Згідно з думкою інших дослідників, ІФН- γ проявляє сповільнюючий ефект на експресію генів *E6* та *E7* ВПЛ в епітеліальних клітинах, а також на проліферацію відповідних клітин [42, 43]. Ряд авторів [59] виявили у крові жінок, інфікованих ВПЛ, активацію експресії генів ІФН ВПЛ, що сприяло підвищенню рівня ІФН. При цьому найбільшу активацію системи ІФН викликали типи ВПЛ високого онкогенного ризику. Разом з тим залишається нез'ясованим питання: продукція різних цитокінів є причиною чи наслідком проліферації і трансформації інфікованих ВПЛ клітин?

Подальші дослідження ролі цитокінів у регуляції імунної відповіді, спрямованої проти інфекційних і непластичних процесів, будуть сприяти розробці методів раціональної терапевтичної імунокорекції в комплексному лікуванні хворих на генітальну ПВІ.

В останні роки серед профільних спеціалістів активно дискутується питання щодо значення гормонального статусу організму, як можливого сприятливого чинника ризику інфікування ВПЛ, а також щодо впливу гормональних порушень на характер перебігу генітальної ПВІ. Зокрема, ряд дослідників, з урахуванням результатів проведених спостережень, вказують на зростання частоти клінічних проявів генітальної ПВІ у жінок, які довготривало застосовували оральні протизаплідні препарати [66]. Разом з тим, інші дослідники не підтверджують можливості відповідного взаємозв'язку [32, 38].

За результатами проведених епідеміологічних досліджень було встановлено, що поєднаний перебіг генітальної ВПІ з однією або декількома іншими інфекціями, що передаються переважно статевим шляхом, підвищує ризик розвитку цервікальної дисплазії та раку шийки матки в інфікованих жінок [75]. У минулі десятиліття, ще до виявлення вірусу папіломи людини, дискутувалось питання щодо значення генітальної герпетичної інфекції в розвитку дисплазії та раку шийки матки. У подальшому було встановлено, що вірус простого герпесу (ВПГ) може змінювати ріст клітин, інфікованих ВПЛ 16 та 18 типів, а також інфікувати епітеліальні клітини шийки матки і викликати трансактивуючу експресію генів *E6* і *E7* [82]. Згідно з даними окремих авторів [59], інфікування ВПГ 2 типу сприяє поглибленню тяжкості клінічних

проявів генітальної ПВІ.

Встановлена також спроможність цитомегаловірусу людини (ЦМВ) та вірусу Епштейн-Барр посилювати трансформацію клітин, інфікованих ВПЛ [82]. Разом з тим, механізм взаємодії ЦМВ і вірусу Епштейн-Барр з ВПЛ залишається нез'ясованим.

Дослідженнями, проведеними в останні роки [88], був встановлений високий рівень розповсюдженості генітальної ПВІ серед ВІЛ-інфікованих осіб. Висловлюється припущення, що підвищення ризику розвитку цервікальної дисплазії у ВІЛ-інфікованих жінок може обумовлюватись ВІЛ-індукованою імуносупресією, яка прискорює прогресування уражень, або прямою взаємодією ВІЛ і ВПЛ [64].

В окремих літературних повідомленнях розглядаються особливості перебігу генітальної ПВІ у поєднанні з аденовірусною інфекцією [32]. При цьому вказується, що аденовірусна інфекція сприяє розвитку клінічних проявів генітальної ВПІ, зокрема продуктивної форми інфекції (кондиломи).

Проводились також дослідження (Новиков А.И., 2002; Башмакова М.А., 2003) особливостей клінічного перебігу генітальної ПВІ у жінок за умов мікстинфекційного ураження збудниками інших уrogenітальних інфекцій, зокрема:

- *Chlamidia trachomatis*;
- *Mycoplasma hominis*;
- *Ureaplasma urealiticum*;
- *Gardnerella vaginalis*;
- грибами роду *Candida*.

Відповідно до результатів порівняльних досліджень у групі жінок, інфікованих ВПЛ (341 пацієнтка), супутні уrogenітальні інфекції були діагностовані у 78, 6% обстежених, в тому числі:

- одна супутня інфекція -- у 12,3 %;
- дві супутні інфекції -- у 39 %;
- три супутні інфекції -- у 27,3 %.

Згідно з даними аналізу результатів проведених досліджень, вказується, що у відповідних хворих жінок ризик розвитку продуктивних проявів ПВІ (кондиломи) та цервікальних неоплазій суттєво зростає [4].

Проведений окремими дослідниками [4] аналіз особливостей клінічного перебігу інфекційного процесу в обстежених жінок з моноінфекційним ураженням ВПЛ, а також при поєднаному інфікуванні ВПЛ та іншими збудниками уrogenітальних інфекцій дозволив виявити певні відмінності. Зокрема, було встановлено,

що при монопапіломовірусній інфекції переважала латентна форма перебігу захворювання (61,6 % хворих), а при мікстинфекційному ураження, крім латентної форми перебігу, досить високий відсоток (30,6 %) становила субклінічна форма перебігу інфекції.

Ряд авторів [35] виявили наявність бактеріального вагінозу та кандидозу у 56 % обстежених жінок, хворих на кондиломатоз шийки матки. З урахуванням результатів проведених досліджень, відповідні автори припускають, що досить високий відсоток поєднання бактеріального вагінозу і генітального кандидозу у жінок, хворих на кондиломатоз шийки матки, може бути пов'язаним зі спільними механізмами розвитку цих захворювань (порушення вагінального мікробіоценозу і місцевих факторів захисту). Це дозволяє характеризувати їх, як клінічні прояви імунологічної недостатності при генітальній ПВІ.

Окремі дослідники [66, 79] акцентують увагу на існуванні певних генетичних чинників, які можуть впливати на окремі клінічні прояви ураження шкіри і слизових оболонок при ПВІ, зокрема фокальної гіперплазії (хвороба Хека) та бородавчатої епідермодисплазії. Фокальна гіперплазія епітелію, що спричинюється ВПЛ 13 і 22 типів, та бородавчата епідермодисплазія, яка пов'язується з ВПЛ 5 типу, є досить розповсюдженими серед ескімосів і американських індіанців, але практично не зустрічаються серед осіб кавказької національності. Крім того, доведено, що ВПЛ 5 типу є найбільш розповсюдженим серед хворих на псоріаз.

Клінічні прояви та перебіг генітальної та екстрагенітальної папіломовірусної інфекції.

При проникненні в організм людини, ВПІ інфікує базальний шар епітелію. Генітальні типи ВПЛ можуть інфікувати різні ділянки уrogenітального тракту:

а) у жінок це:

- вуздечка статевих губ;
- статеві губи;
- клітор;
- уретра;
- лобок;
- промежина;
- періанала ділянка;
- переддвір'я піхви;
- вхід у піхву;
- дівинка;
- піхва;
- шийка матки;

б) у чоловіків це:

- головка статевого члена;
- внутрішній листок крайньої плоти;
- вінцева борозенка;
- тіло статевого члена;
- мошна;
- пахвинні ділянки;
- лобок;
- промежина;
- періанальна ділянка.

Крім того, зручною мішенню для розвитку генітальних бородавок у чоловік є передня уретра. Генітальні бородавки можуть утворюватися у ділянці головчастого відділу та на всьому протягу висячого відділу передньої уретри. Розповсюдження генітальних бородавок у задню уретру та сечовий міхур відбувається при імуносупресії.

Ураження, асоційовані з ВПЛ, можуть регресувати, персистувати або прогресувати.

В інфікованій клітині ВПЛ може існувати у різних станах [3]:

- епісомна форма (поза хромосомами клітини), що вважається доброякісною формою;
- інтегрована форма (будована в геном клітини), що розцінюється як злоякісна форма персистування вірусу.

Інкубаційний період при ППВІ може тривати від двох місяців до 2-10 років. Властивим для ППВІ є прихований (латентний) перебіг. Інфікування людини може відбуватися як одним, так і декількома типами ВПЛ. Активізації вірусу можуть сприяти різні екзогенні та ендогенні чинники. Під впливом сприятливих чинників ВПЛ посилено розмножується; при цьому захворювання переходить у стадію продуктивної інфекції з клінічними проявами [73]. У деяких випадках протягом 6-12 місяців може відбуватися самовільна елімінація вірусу і виліковування. В інших випадках спостерігається довготривалий рецидивуючий перебіг з можливим розвитком інтраепітеліальної неоплазії, що притаманно для типів ВПЛ з високим ризиком онкогенності [84].

Генітальній ППВІ властива висока контагіозність, що обумовлює можливість інфікування під час перших декількох статевих контактів. Серед осіб, які живуть активним статевим життям, особливо у віці до 30 років, папіломавірусна інфекція з однаковою частотою діагностується як у жінок, так і у чоловіків. Разом з тим, більш тяжкі ураження ППВІ спричинює у жінок [14]. Висока специфічність різних типів ВПЛ призводить до виникнення різних уражень шкіри та слизових оболонок [24].

До клінічних проявів уражень слизових оболонок урогенітальних органів, спричинених рядом типів ВПЛ, належать:

- гострокінцеві кондиломи;
- гігантська кондилома Бушке--Левенштейна;
- карцинома;
- некондиломатозні ураження.

До уражень слизових оболонок екстрагенітальної локалізації, зокрема гортані, мигдалика і язика, спричинених окремими типами ВПЛ, належать:

- папілома гортані;
- карцинома мигдалика;
- карцинома язика.

Серед шкірних уражень, спричинених окремими типами ВПЛ, виділяють:

- підошовні бородавки;
- звичайні бородавки;
- плескаті бородавки;
- бородавки Бютчера;
- бородавчату епідермодисплазію;
- веруциформну епідермодисплазію Левандовського--Лютца;
- небородавчаті шкірні ураження;
- фокальну гіперплазію епітелію (хвороба Хека);
- хворобу Боуена;
- карциному.

Усі відомі на цей час ВПЛ розділені на дві групи з урахуванням їх трансформуючої активності відносно епітеліальних клітин [49]:

- до групи ППВЛ з низьким онкогенним ризиком належать віруси типів 1, 2, 3, 5, 6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 53, 61; папіломавірусна інфекція, обумовлена вірусами низького онкогенного ризику, найбільш часто проявляється продуктивною формою ураження;

- до групи ППВЛ високого онкогенного ризику зараховані віруси типів 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.

Потрібно також відзначити, що перелік типів ВПЛ високого онкогенного ризику поступово доповнюється за рахунок уточнення будови ДНК цих вірусів та визначення нових типів середнього онкогенного ризику. Інші відомі типи ВПЛ не включені у відповідну класифікацію, що обумовлено відсутністю чіткої належності їх до одного з вищенаведених класів.

Згідно з аналізом результатів досліджень ряду авторів, визначено спектр варіантів перебігу, клінічних проявів та морфологічних змін епітелію при ППВІ [89].

Латентний перебіг визначається як персистенція папіломавірусу у базальному шарі епітелію; при цьому вірус перебуває в епісомальній формі і не призводить до патологічних змін в клітинах. Латентний перебіг ППВІ характеризується відсутністю клінічних проявів, а також відсутністю патологічних змін при цитологічному, кольпоскопічному та гістологічному дослід-

женні. При латентному перебігу наявність ПВІ визначається ДНК методами, зокрема методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Продуктивна форма ПВІ передбачає виникнення клінічних проявів інфекції (кондиломи, бородавки, папіломи); при цьому ВПЛ існує в епісомальній формі та копіюється в інфікованих клітинах. Одночасно відбувається розмноження клітин базального шару епітелію, що призводить до прогресування інфекції та утворення вегетацій. Клінічно продуктивна інфекція визначається, як бородавки або папіломи. Вірус виявляється методом ПЛР. При гістологічному дослідженні виявляється гіперкератоз.

Дисплазія (неоплазія) виникає при інтеграції ДНК вірусу папіломи людини у геном клітини. При неоплазії відбуваються зміни в структурі епітеліальних клітин (койлоцитоз); койлоцитоз виникає в поверхневих шарах епітелію. Ядро клітини набуває неправильної форми і гіперхромного забарвлення. При цитологічному дослідженні в цитоплазмі виявляються вакуолі. Найбільш часто ураження локалізуються в перехідній ділянці шийки матки. На межі між багатошаровим плескатым та циліндричним епітелієм, базальні клітини, які є чутливими до вірусної інфекції, перебувають у безпосередній близькості до поверхневих шарів, що полегшує контакт з вірусом при інфікуванні. Наявність ПВІ підтверджується при гістологічному дослідженні та кольпоскопії.

Карцинома – інвазивна пухлина. При цій формі ВПЛ існує в клітині у інтегрованій формі. Виявляються змінені «атипові» клітини, що свідчить про злоякісність процесу. Найбільш часто локалізуються у перехідній ділянці шийки матки. Виявляється при кольпоскопічному та гістологічному дослідженні.

Екстрагенітальні ураження шкіри при папіломовірусній інфекції, що обумовлена ВПЛ низького онкогенного ризику, проявляється переважно продуктивною (клінічною) формою інфекції. Найбільш часто шкірні ураження при ПВІ екстрагенітальної локалізації характеризуються виникненням звичайних, підошовних та плескатых бородавок.

Звичайні (вульгарні) бородавки спричинюються переважно ВПЛ 2 типу. Шлях передачі інфекції – контактно-побутовий. Найбільш часто вульгарні бородавки локалізуються на тильній поверхні кистей і пальців рук. Інфекція виникає переважно у дітей та підлітків. Вульгарні бородавки представлені епідермально-дермальними папулами сіро-бурого кольору з характерними піптитковими розростаннями та поверхнею, яка ороговіває [25].

Плескаты бородавки спричинюються здебільшого ВПЛ 3 і 5 типів. Інфекція виникає пере-

важно у підлітковому віці (юнацькі бородавки). Найбільш часто плескаты бородавки локалізуються на тильній поверхні кистей рук. Плескаты бородавки представлені вузликами діаметром від 3 до 5 мм, з плескатою поверхнею.

Підошовні бородавки обумовлені переважно ВПЛ 1 типу. Виникають на підошвах у ділянках підвищеного тиску взуттям. Підошовні бородавки представлені потовщеним роговим шаром епітелію діаметром 5-8 мм, іноді неправильної форми, болісні при натисканні.

У клінічній практиці загальноприйнятим є розподіл генітальної ПВІ на клінічну, субклінічну і латентну форми [22, 60, 89, 92]:

- клінічна форма генітальної ПВІ характеризується утворенням генітальних бородавок;
- субклінічна форма виявляється при проведенні цитологічних та кольпоскопічних досліджень, або на підставі характерної гістологічної картини;
- виявлення ДНК ВПЛ при відсутності клінічних і морфологічних ознак інфекції вказує на наявність латентної або безсимптомної ПВІ.

Перебіг генітальної ПВІ є досить мінливим; зокрема ця інфекція може спонтанно регресувати, персистувати і рецидивувати, а також прогресувати з розвитком цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у хворих жінок. Згідно з результатами досліджень перебігу генітальної ПВІ, проведених Д.М. Семьоновим [24] у жінок групи спостереження (341 пацієнтка) у період 1997-2007 рр., була зареєстрована:

- спонтанна елімінація ВПЛ – у 25,8 %;
- персистенція інфекції – у 52,8 %;
- прогресування інфекції – у 21,4% хворих.

Крім того, була встановлена залежність динаміки перебігу генітальної ПВІ від типу ВПЛ. Зокрема, при генітальній ПВІ, обумовленій типами ВПЛ з низьким онкогенним ризиком, спонтанна елімінація вірусу реєструвалась у 63,6 % пацієнток. Разом з тим, при інфекції, обумовленій ВПЛ високого онкогенного ризику, у 54,9 % хворих спостерігалась персистенція і у 23,4% – прогресування інфекційного процесу. Аналіз результатів відповідних досліджень вказує на досить високу частоту латентного і субклінічного перебігу генітальної ПВІ, спричиненої ВПЛ високого онкогенного ризику, що потребує проведення комплексу діагностичних заходів, спрямованих на своєчасне виявлення інфікованості, а також здійснення терапевтичних заходів, які упереджують можливість розвитку передракових і ракових захворювань.

Згідно з літературними даними [22], найбільш специфічними клітинами для генітальної ПВІ є койлоцити. Відповідні клітини утворюються внаслідок цитопатичної дії ВПЛ та пред-

ставлені клітинами багатошарового плескатоого епітелію проміжного типу зі збільшеними ядрами, нерівною зморшкуватою мембраною і гіперхроматозом. Цитоплазма зберігається тільки на периферичних ділянках клітини, утворюючи перинуклеарне гало (навколоядерна зона просвітлення, утворена за рахунок дегенеративних змін і некрозу зруйнованих цитоплазматичних органел). Другою за специфічністю клітиною при ПВІ вважається дискератоцит. Дискератоцити – це дрібні клітини багатошарового плескатоого епітелію з пікнотичними ядрами різної форми і розміру та інтенсивною еозинофільною цитоплазмою, які розміщуються комплексами в поверхневих шарах епітелію.

Згідно з аналізом результатів досліджень окремих авторів [22], структура ВПЛ-асоційованої патології була представлена:

- гострокінцевими і плескатыми кондиломами – у 16,9 % обстежених жінок;
- різними змінами метапластичного або плескатоого епітелію шийки матки за наявності поодиноких клітин з койлоцитозом – у 28,2 %;
- цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями у поєднанні з плескатыми кондиломами – у 16,9 %;
- цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями різного ступеня тяжкості без койлоцитів – у 27,4 %;
- раком шийки матки – у 10,4 % обстежених жінок.

Проявами клінічної форми генітальної ПВІ є генітальні бородавки (гострокінцеві, плескаты і екзофітні кондиломи). Генітальні бородавки належать до візуальної форми ПВІ, яка має ряд специфічних симптомів та видима неозброєним оком. Встановлено, що генітальні бородавки найбільш часто (80 %) асоціюються з вірусом папіломи людини низького онкогенного ризику, зокрема з ВПЛ 6 типу [7, 24].

Гострокінцеві кондиломи спричинюються переважно ВПЛ 6 та 11 типів. Відповідно до Міжнародної класифікації захворювань, гострокінцеві кондиломи належать до інфекцій, що передаються статевим шляхом [63]. Гострокінцеві кондиломи представлені фіброепітеліальними утвореннями, які складаються з численних зливних вузликів елементів, що за формою нагадують «кольорову капусту». Гострокінцеві кондиломи мають м'яку консистенцію і розміщуються на вузькій основі («ніжці»); вражають переважно слизові оболонки.

Гострокінцеві кондиломи найбільш часто локалізуються:

- а) у чоловіків на:
 - внутрішньому листку крайньої плоті;
 - вінцевій борозні;
 - зовнішньому отворі уретри;

- головці статевого члена;

б) у жінок:

- біля переддвер'я піхви;
- на малих і великих статевих губах;
- у ділянці заднього проходу.

Крім цього, гострокінцеві кондиломи можуть виникати на зроговілому епітелію, зокрема в пахвинній ділянці промежини, періаналій ділянці.

Ряд дослідників [67] виділяють декілька клінічних різновидів гострокінцевих кондилом:

- кератотичні бородавки;
- папульозні бородавки;
- кондилома Бушке–Левенштейна.

Кератотичні бородавки являють собою себорейний кератоз, за структурою нагадують «кольорову капусту». У жінок найчастіше локалізуються на великих статевих губах, а у чоловіків – на стволі статевого члена і мошні.

Папульозні бородавки мають куполоподібну форму і досягають у діаметрі 1-4 мм. Ці бородавки мають гладеньку поверхню, червонобурий колір, розміщуються на епітелію, який повністю зроговів.

Кондилома Бушке–Левенштейна являє собою гігантську кондилому. Ця патологія може виникати в осіб зі зниженим рівнем клітинного імунітету або у деяких жінок під час вагітності.

Генітальні кондиломи у жінок досить часто поєднуються з папіломами шийки матки. Клінічно виділяються:

- екзофітні папіломи (кондиломи);
- ендофітні папіломи (плескаты кондиломи).

Екзофітні папіломи (кондиломи) структурно аналогічні аногенітальним кондиломам. При їх гістологічному дослідженні виявляється койлоцитоз, а іноді – цервікальні інтраепітеліальні неоплазії I, II ступеня.

Ендофітні папіломи (плескаты кондиломи) локалізуються у товщі частково або повністю зроговілоого епітелію. У переважній більшості випадків ці папіломи невидимі неозброєним оком, діагностуються при кольпоскопічному дослідженні. Відповідно до літературних повідомлень окремих дослідників, ендофітні папіломи мають схильність до злякисної трансформації. Зокрема, у 4-10% жінок, хворих на ці папіломи, протягом 3-5 років виникає злякисна трансформація [81].

Субклінічна форма ПВІ характеризується різними морфологічними змінами плескатоого епітелію без зовнішніх розростань і може виявлятися при кольпоскопічному та мікроскопічному дослідженні тканин [19]. При гістологічному дослідженні плеската кондилома вкрита плескатым або метапластичним епітелієм, з паракератозом і акантозом. З'єднувальнотканинні піптки з центрально розміщеними капілярами

пронизують товщу епітелію, періодично майже досягаючи поверхні епітеліального пласту, що нагадує «мозаїку і пунктацію». При цьому у проміжному шарі епітелію зустрічається скупчення однадерних і двоядерних клітин з койлоцитозом.

Гістологічна картина цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок залежить від ступеня тяжкості ураження і визначається чисельністю недиференційованих (атипових) клітин у товщі багат шарового плескато епітелію, починаючи від базальної мембрани. Цитологічна діагностика цервікальної інтраепітеліальної неоплазії утруднена, що обумовлено патологічними змінами клітин тільки у глибоких шарах епітелію; тому атипів клітини можуть не потрапляти у мазок для дослідження [90].

До латентної форми генітальної ПВІ відносять безсимптомне ВПЛ-носіїство, що діагностується молекулярно-біологічними методами.

Сучасні методи діагностики генітальної папіломавірусної інфекції. Найбільш простим у діагностиці генітальної ПВІ є клініко-візуальний метод. Огляд зовнішніх статевих органів, перианалої ділянки у жінок і чоловіків, а також огляд піхви і шийки матки з використанням гінекологічного дзеркала у жінок та застосування тесту з розчином Люголя і 3-5-відсоткової оцтової кислоти дозволяє виявляти більшість клінічних і субклінічних форм генітальної ПВІ. Разом з тим, відповідний візуальний метод не дозволяє визначати характер і прогноз перебігу патологічного процесу.

Загальноприйнятим методом виявлення цервікальної онкологічної патології у жінок є цитологічний аналіз мазка. Разом з тим, цей метод має ряд суттєвих недоліків, зокрема складність виконання, необ'єктивність трактування результатів, а також складність стандартизації та високі вимоги до рівня кваліфікації лікаря-цитолога.

Достатньо високоінформативним методом діагностики захворювань шийки матки у жінок є кольпоскопія. Найбільш розповсюдженою є розширена кольпоскопія, яка включає огляд і ревізію стану слизової оболонки шийки матки, піхви, вульви при збільшенні мікроскопа у 7-30 разів, а також застосування деяких епітеліальних тестів, за допомогою яких оцінюється реакція тканин у відповідь на їх обробку деякими медикаментозними засобами. Типові екзофітні кондиломи при кольпоскопічному дослідженні мають характерний вигляд з пальцеподібним випинанням та наявністю петлі судини у кожному з них. Складною є кольпоскопічна діагностика субклінічних форм папіломавірусної інфекції, які характеризують вірусні ура-

ження слизових оболонок шийки матки, піхви і вульви [47, 58]. Це обумовлено різноманітністю проявів субклінічних форм генітальної ПВІ. У зв'язку з цим точна діагностика внутрішньо-епітеліальних кондилом за допомогою тільки кольпоскопічного методу є можливою за умов виразного ороговіння або при поєднанні плескатих форм кондилом з екзофітними.

Гістологічний метод діагностики генітальної ПВІ можна вважати золотим стандартом діагностики ВПЛ. Разом з тим, достатньо висока вартість проведення відповідного дослідження та не завжди прицільно точний забір матеріалу обмежують його застосування [7].

Серологічні тести (визначення антитіл у крові) на сучасному етапі не мають клінічного значення. Це зумовлено тим, що антитіла до ВПЛ з'являються тільки у 7-70 % інфікованих осіб [71].

Методи імуноферментного аналізу, спрямовані на визначення онкобілка *E7* у цервікальному матеріалі, що є маркером малігнізування епітеліальних клітин, які вміщують інтегровану копію геному ВПЛ, достатньо трудомісткі для застосування в клінічних лабораторіях [18]. На сучасному етапі в лабораторній діагностиці ПВІ досить поширеними є ДНК-методи. Існує три основні категорії лабораторних методів визначення ДНК ВПЛ [4]:

- неампліфікаційні (дот-блот, саузерн-блот, гібридизація, гібридизація *in situ* на фільтрі і у тканині);

- ампліфікаційні (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР, лігазна ланцюгова реакція – ЛЛР);

- сигнальні ампліфікаційні (система гібридної пастки – Digene Hybrid Capture System II) .

Неампліфікаційні методи виявлення ДНК або РНК безпосередньо в препараті або на носії є трудомісткими, що обмежує їх використання в практиці [22]. Система гібридизації у розчині (Hybrid Capture System) передбачає ампліфікацію не ділянки ДНК, а хемілюмінесцентного сигналу від молекули зонда, зв'язаного з молекулою генома вірусу. Відповідна процедура передбачає 5 етапів:

- лізис клітин і денатурація ДНК у пробірці для взяття зразків;

- гібридизація – утворення гібриду між вірусною ДНК і РНК зондом;

- захоплення утвореного гібриду монокліональними антитілами;

- зв'язування захопленого гібриду міченими антитілами;

- вимірювання хемілюмінесценції.

Згідно з рядом літературних повідомлень, серед сигнальних ампліфікаційних методів перспективною є система подвійної генної пастки

[37]; відповідна система подвійної генної пастки забезпечує:

- кількісний аналіз;
- комп'ютерну інтерпретацію результатів, що виключає суб'єктивізм оцінки;
- відтворення і достовірність результатів;
- повний цикл досліджень протягом одного робочого дня;
- абсолютну специфічність.

Серед ампліфікаційних методів найбільш поширеним є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Цей метод передбачає багаторазовий повтор циклів синтезу (ампліфікацію) специфічної ділянки ДНК-мішені в присутності термостабільної ДНК-полімерази, дезокси-нуклеозидтрифосфатів (γ -НТФ), відповідного сольового буфера і олігонуклеотидних затравок-праймерів, які визначають межі ділянки реплікації, яка ампліфікується. Кожний цикл складається з трьох стадій з різними температурними режимами:

- на першій стадії, при температурі 94°С відбувається розділення ланцюгів ДНК;
- при температурі 54-58°С – приєднання (віджиг) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені;
- при температурі 72°С – синтез нових ланцюгів ДНК шляхом подовження праймера у напрямку 5'-3'.

У кожному циклі відбувається подвоєння кількості копій ділянки, яка ампліфікується, що дозволяє за 25-40 циклів опрацювати ДНК відповідного розміру цієї ділянки, у кількості, достатній для її детекції електрофорезом.

Метод ПЛР має велике діагностичне значення і дозволяє ідентифікувати окремі типи ВПЛ. Разом з тим, застосування цього методу, як діагностичного критерію для неопластичних процесів шийки матки, може призводити до гіпердіагностики. Відповідна гіпердіагностика обумовлюється тим, що у ряді випадків інфікування ВПЛ має короткочасний характер і завершується спонтанним виліковуванням та елімінацією вірусу [95]. Таким чином, позитивний результат при дослідженні на ДНК ВПЛ не дозволяє у ряді випадків прогнозувати розвиток неоплазії. Разом з тим, позитивний результат при проведенні ПЛР має суттєве прогностичне значення за умов наявності дисплазії епітелію піхви, вагіни або шийки матки, що визначає ступінь канцерогенного ризику.

Згідно з результатами досліджень окремих авторів, діагностична важливість виявлення ДНК ВПЛ і типів цього вірусу обумовлюється тим, що у 15-28 % жінок з наявністю ДНК ВПЛ протягом двох років виникає інтраепітеліальна неоплазія (Resio F., 1998).

На сучасному етапі тест на ДНК ВПЛ реко-

мендується застосовувати для проведення первинного скринінгу спільно з цитологічними дослідженнями у жінок, віком від 30 років і старших, а також на другому етапі – після цитологічного дослідження для вирішення сумнівних результатів [33].

Разом з тим, ряд дослідників [12] вказують, що скринінг надійності тестування на ДНК ВПЛ має задовольняти ряд вимог:

- виявлення широкого спектру генотипів ВПЛ високого онкогенного ризику (не менше 10 найбільш розповсюджених типів);
- виявлення ВПЛ низького онкогенного ризику, що знижує специфічність дослідження.

Крім цього, у окремих літературних повідомленнях останніх років [37] суттєва увага надається вірусній завантаженості та визначенню порогу клінічно значимої кількості вірусу. Зокрема, було доведено, що виявлення вірусу у кількості, яка не перевищує певний пороговий рівень, має несуттєве клінічне значення і вказує на високу вірогідність спонтанного виліковування. З урахуванням результатів проведених досліджень, висловлюється припущення, що при проведенні скринінгу на ДНК ВПЛ як позитивні результати мають враховуватись тільки випадки, в яких встановлено перевищення порогу вірусної завантаженості.

При діагностиці ВПЛ-асоційованих захворювань можуть застосовуватись різні методи:

- клініко-візуальний (в тому числі уретроскопія і кольпоскопія);
- цитологічний;
- гістологічний;
- імуноцитологічний;
- ДНК-методи;
- електронно-мікроскопічні методи для виявлення зрілих віріонів у клітинах.

Таким чином, аналіз наведеного вище огляду літератури вказує на актуальність проблеми генітальної папіломавірусної інфекції, що потребує подальшого більш поглибленого дослідження її розповсюдженості, етіології та патогенезу, а також особливостей клінічних проявів і перебігу.

Напрямок подальшого дослідження проблеми генітальної папіломавірусної інфекції. Проведений нами детальний огляд літератури вказує, що патогенез генітальної ПІВІ є недостатньо з'ясованим. Зокрема, не визначені механізми довготривалого рецидивуючого перебігу ПІВІ, а також основні чинники, які сприяють формуванню імунодефіцитних станів в організмі людей, інфікованих ВПЛ. Неповністю з'ясованим є вплив перебігу ПІВІ на систему інтерферону, клітинного і гуморального імунітету. Недостатньо вивченими є також питання прогресування розвитку генітальних папіло-

мавірусних уражень.

Подальше поглиблене дослідження розповсюдженості та спектру клінічних проявів генітальної ПВІ, а також патогенетичних механізмів довготривалої персистенції ВПЛ в організмі буде сприяти розробці удосконалених комбінованих підходів до лікування цієї інфекції, у тому числі з залученням нових противірусних

засобів. Крім того, подальшого удосконалення потребують терапевтичні та профілактичні заходи, спрямовані на запобігання клінічних рецидивів та подальшого розповсюдження генітальної ПВІ, а також на зменшення кількості виникнення злоякісних неоплазій генітальної локалізації, асоційованих з ВПЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Адашкевич В.П.* Инфекции, передаваемые половым путем. - М.: Мед. книга, 2004. - 424 с.
2. *Айзятупов Р.Ф.* Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек. - К., 2003. - 128 с.
3. *Башмакова М.А., Савичева А.М.* Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. - М.: Мед. наука; Н. Новгород, 1999. - 16 с.
4. *Башмакова М.А., Савичева А.М.* Папилломавирусная инфекция: Пособ. для врачей. - М.: Медицина, 2003. - 38 с.
5. *Дмитриев Г.А., Биткина О.А.* Папилломавирусная инфекция. - М.: Мед. книга, 2006. - 80 с.
6. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. - М.: ООО Мед. информ. агентство, 2003. - С. 113-127.
7. *Железнов Б.И.* Опухоли женского полового тракта. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. - М.: Медицина, 1993. - С. 198-263.
8. *Киселева В.И., Киселев О.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. - М.: Медицина, 2003. - 42 с.
9. *Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Кяткявичене Е.В.* Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2007. - № 4. - С. 66-70.
10. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. - СПб.: Ольга, 2000. - 571 с.
11. *Кубанов А.А.* Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестник дерматологии и венерологии. - 2005. - № 1. - С. 26-35.
12. *Кузнецова Ю.Н.* Особенности лечения остроконечных кондилом // Вестник дерматологии и венерологии. - 2004. - № 1. - С. 47-49.
13. *Кулаков В.И. и др.* Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Гинекология. - 2000. - № 1 (2). - С. 4-8.
14. *Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др.* Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга
- рака шейки матки // Практическая гинекология. - 1999. - Т. 1, № 2. - С. 24-29.
15. *Лакатош В.П.* Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К., 2001. - 24 с.
16. *Мавров Г.И.* Половое инфицирование вирусом папилломы человека от бессимптомного носительства до злокачественных опухолей // Журнал дерматологии и венерологии. - 1998. - № 2. - С. 14-17.
17. *Мавров И.И.* Половые болезни. - Харьков: Факт, 2002. - 788 с.
18. *Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н.* Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. - М.: Русский врач, 2004. - 36 с.
19. *Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г.* Инфекции, передаваемые половым путем, и экзостероиды. - М.: Медицина, 2002. - С. 34-59.
20. *Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др.* Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2008. - № 1. - С. 18-21.
21. *Роговская С.И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 141 с.
22. *Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзулин Л.З., Сухих Г.Т.* Препараты интерферона и интерферонотерапия в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией // Заболевания, передаваемые половым путем. - 1998. - № 5. - С. 27-30.
23. *Семенов Д.М., Дмитраченко Т.И., Воробьев И.А., Занько С.Н.* Частота папилломавирусной инфекции гениталий среди женщин фертильного возраста в Республике Беларусь // Медицинские новости. - Минск, 2006. - С. 17-20.
24. *Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И.* Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). - Витебск: Изд-во Витебск. гос. мед. ун-та, 2008. - 84 с.
25. *Скрипкин Ю.К.* Лечение генитальных бородавок (остроконечных кондилом) кондилингом // Вестник дерматологии и венерологии.

- 1996. -№ 2. - С. 45-47.
26. Федорич П.В., Степаненко Р.Л., Федорич Л.Я. Лікування папіломавірусної генітальної інфекції препаратом «Панавір» // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2008. - № 4 (31). - С. 93-96.
 27. Хандсвильд Х. Заболевания, передающиеся половым путем. - М.: Бином, 2006. - 295 с.
 28. Чернишов П.В. Лікування та профілактика захворювань, спричинених папіломавірусами людини // Укр. журнал дерматол. венерол. косметол. - 2004. - № 1 (12). - С. 71-72.
 29. Четина Е.В., Шевлягин В.Я. Роль вирусов папилломы в индукции первичных опухолей человека // Вопросы вирусологии. - 1989. - № 3. - С. 267-274.
 30. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клиническая дерматология и венерология. - 2008. - №5. - С. 22-25.
 31. Agrawal N., Mane M., Chiriva-Internati M. Temporal acceleration of the human papillomavirus life cycle by adeno-associated virus (AAV) type 2 superinfection in natural host tissue // Virology. - 2002. - Vol. 297, No 2. - P. 203-210.
 32. Autillo-Touati A., Joannes M. HPV typing by in situ hybridization on cervical cytologic smears with ASCUS // Acta. Cytol. - 1998. - Vol. 42, No 3. - P. 631-638.
 33. Baer H., Allen S., Braun L. Knowledge of human papillomavirus infections among young adult men and woman: Implications for health education and research // J. Community health. - 2000. - Vol.25, No 1. - P. 67-78.
 34. Benedet J.L., Cabero-Roura L. Strategies for the modification of risk factors in gynecological cancers // Eur. J. Gynaecol. Oncol. - 2002. -Vol. 23, No 1. - P. 5-10.
 35. Bernard Y.U. The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses // J. Clin. Virol. - 2005. - Vol. 2. - P. 1-6.
 36. Bory J.P., Cucherousset J., Lorenzato M. Recurrent human papillomavirus indirection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women // Int. J. Cancer. - 2002. - Vol. 102, No 5. - P. 519-525.
 37. Brabin L. Interactions of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression // AIDS Patient Care STDS. - 2002. - Vol. 16, No 5. - P. 211-221.
 38. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B., et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 191. - P. 182.
 39. Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E., Kendall H., Fishman S., et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol. - 2002. -Vol. 68, No 3. - P. 417-423.
 40. Chen M., Popescu N., Woodworth C. et al. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression // J. Virol. - 1994. - Vol. 68. - P. 1173-1178.
 41. Christen N.D., Neil D., Reed C. Immunization with virus particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus // J. Virol. - 1996. - Vol. 10, No 2. - P. 960-965.
 42. Coleman N., Birley H.D., Renton A.M. Immunological events in regressing genital warts // Am. J. Clin. Pathol. - 1994. - Vol. 102, No 6. - P. 768-774.
 43. Coleman N., Greenfield I.M., Hare J. Characterization and functional analysis of the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human papillomavirus-related disease of cervical keratinocytes // Am. J. Pathol. - 1993. - Vol. 143, No 2. - P. 355-367.
 44. Dalal S., Gao Q., Androphy E., Band V. Mutational analysis of human papillomavirus type 16 E6 demonstrates that p53 degradation is necessary for immortalization of mammary epithelial cells // J. Virol. - 1996. - Vol. 70. - P. 683-688.
 45. Davidson J., Marty J. Detecting premalignant cervical lesions: contribution of screening colposcopy to cytology // J. Repr. Med. - 2004. - Vol. 5. - P. 408-410.
 46. Delius H., Saegling B., Bergmann K. et al. The genomes of three of four novel HPV types, defined by differences of their L₁ genes, show high conservation of the E7 gene and the URR // J. Med. Virol. - 2000. - Vol. 82, No 2. - P. 392-398.
 47. Dupuy C. C., Buzoni Gatel D., Touze A. et al. Cell mediated immunity induced in mice by HPV16 L₁ virus-like particles // Microbiol. Pathogenesis. - 1997. - Vol. 22, No 4. - P. 219-225.
 48. Fauquet C.M., Maoy M.A., Maniloff J. et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses / 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. - Academic Press, 2005. - 1259 p.
 49. Fox P.A., Tung M. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Amer. J. Clinical Dermatology. - 2005. - Vol. 6. - P. 365-381
 50. Garzetti G.G., Ciavattini A., Butini L. Cervical dysplasia in HIV-seropositive

- women: role of human papillomavirus infection and immune status // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 1995. - Vol. 40, No 1. - P. 52-56.
51. *Higgins G.D., Davy M., Roder D. et al.* Increases age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA // *Lancet.* - 1991. - Vol.3 38. - P. 910-913.
 52. *Horner M.* Interferon in anogenital infections with human papillomavirus // *Wien. Med. Wochenschr.* - 1993. - Bd. 143, № 16-17. - S. 464-468.
 53. *Indinnimeo M., Cicchini C., Stavi A. et al.* Human papillomavirus infection and p53 nuclear overexpression in anal carcinoma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* - 1999. - Vol. 18, No 1. - P. 47-52.
 54. *Jenkins D.* Diagnosing human papillomaviruses: recent advances // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 14, No 1. - P. 53-62.
 55. *Kjaer S.K., Engholm G., Dahl C.* Case-Control study of risk factors for cervical squamous - Cell neoplasia in Denmark. Role of oral contraceptive use // *Cancer. Causes Control.* - 1993. - Vol. 4, No 6. - P. 513-519.
 56. *Krupp P., Bohm J.* 5-Fluorouracil topical treatment of in situ vulvar cancer // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1987. - Vol. 151, No 6. - P. 702-706.
 57. *Kucera E., Sluitz G., Czervenka K.* Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2001. - Vol. 100, No 1. - P. 72-76.
 58. *Lacey C.J., Gross G., Barrasso R.* European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts // *Sex. Transm. Infect.* - 2000. - Vol. 76, No 3. - P. 162-168.
 59. *Lehtinen M., Hibma M.H., Stellato G.* Human T helper cell epitopes overlap B cell and putative cytotoxic T cell epitopes in the E2 protein of human papillomavirus Type 16 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1995. - Vol. 209, No 2. - P. 541-546.
 60. *Lenner P., DiUner J., Wiklund F.* Serum antibody responses against human papillomavirus in relation to tumour characteristics, response to treatment, and survival in carcinoma of the uterine cervix // *Cancer Immunol. Immunother.* - 1995. - Vol. 40, No 3. - P. 201- 205.
 61. *Lever M., Clavel C, Graesslin O.* Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Results from a series of 3778 patients // *Gynecol. Obstet. Fertil.* - 2000. - Vol. 28, No 1. - P. 722-728.
 62. *Lipsey L.R., Northfelt D.W.* Anogenital neoplasia in patients with HIV infection // *Curr. Opin. Oncol.* - 2003. - Vol. 5, No 5. - P. 861-866.
 63. *Madeleine M.M., Brumback B., Cushing-Haugen K.L.* Human leukocyte antigen class ligand cervical cancer risk: a population-based study // *J. Infect. Dis.* - 2002. - Vol. 186, No 1. - P. 1565-1574.
 64. *Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M.* Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* - 2001. - Vol. 10, No 3. - P. 171-177.
 65. *Mays R.M., Zimet G.D., Winston Y.* Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women // *Health Care Women.* - 2000. - Vol. 21, No 5. - P. 361-374.
 66. *Moscicki AB., Hunter SD., Garland S.* A simple method for the propagation of cervical lymphocytes // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* - 1995. - Vol. 2, No 1. - P. 40-43.
 67. *Muller M.* Papillomavirus capsid binding and uptake by cells from different tissue and species // *J. Virol.* - 1995. - No 2. - P. 948-954.
 68. *Nakagawa M., Stites D.P., Farhat S.* Cytotoxic T lymphocyte responses to E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16: relationship to cervical intraepithelial neoplasia // *J. Infect. Dis.* - 1997. - Vol. 175, No 4. - P. 927-931.
 69. *Nonnenmacher B., Breitenbach V., Villa L.* Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women // *Rev. Saude Publica.* - 2002. - Vol. 36, No 1. - P. 95- 100.
 70. *Paez C.G., Yaegashi N., Sato S., Yajima A.* Prevalence of serum IgG antibodies for the E7 and L2 proteins of human papillomavirus type 16 in cervical cancer patients and controls. // *Tohoku. J. Exp. Med.* - 1993. - Vol. 170, No 2. - P. 113-121.
 71. *Peyton CL., Gravitt PE., Hunt W.C. et al.* Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // *J. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 183, No 11. - P. 1554-1564.
 72. *Pollam R.* Human papillomavirus infection of the female lower genital tract and its pathobiologic correlates // *Acta Univ. Quluen.* - 1996. - No 376. - P. 1-67.
 73. *Popescu N.C., DiPaolo J.A.* Preferential sites for viral integration on mammalian genome // *Cancer Genit. Cytogenet.* - 1989. - Vol. 42. - P. 157-171.
 74. *Recio F.O., Sahai Srivastava B.L., Wong C.* The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral-based population with abnormal pap smears // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* - 1998. - Vol. 19, No 3. - P. 203- 208.
 75. *Rental M.* Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and

- infant // *J. Clin. Microbiol.* - 2005. - Vol. 43. - P. 376-381.
76. *Reuter K., Tyring S., Trofatter K. et al.* Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genitalwarts // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* - 1998. - Vol. 42, No 4. - P. 789-794.
77. *Robison S.W., Dietrich C.S., Person D.A.* Ethnic differences in survival among Pacific Island patients diagnosed with cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* - 2002. - Vol. 84, No 2. - P. 303-308.
78. *Sano T., Oyama T., Kashiwabara K. et al.* Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions // *Am. J. Pathol.* - 1998. - No 153. - P. 1741-1748.
79. *Schiffman M., Castle P.* Human papillomavirus: epidemiology and public health // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2003. - Vol. 127, No 8. - P. 930-934.
80. *Serra H., Pista A., Figueiretfo P.* Cervix uteri lesions and human papilomavirus infection (HPV): detection and characterization of DNA/HPV using PCR (polymerase chain reaction) // *Acta. Med. Port.* - 2000. - Vol. 13, No 4. - P. 181-192.
81. *Shen C.Y., Ho M.S., Chang S.F.* High rate of concurrent genital infections with human cytomegalovirus and human papillomaviruses in cervical cancer patients // *J. Infect. Dis.* - 1993. - Vol. 168, No 2. - P. 449-452.
82. *Shilitoe E., May M., Patel V. et al.* Genome-wide analysis of oral cancer-early result from the Cancer Genome Anatomy Project // *Org. Oncology.* - 2000. - Vol. 36, No 1. - P. 8-16.
83. *Stanley M.A.* Human papillomavirus and cervical carcinogenesis // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2001. - Vol. 15, No 5. - P. 663-676.
84. *Steller M.A., Schiller J.T.* Human papillomavirus immunology and vaccine prospects // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* - 1996. - Vol. 21. - P. 145-148.
85. *Tong D., Kucera E., Stimptl M.* Detection of p53 polymorphism at codon 72 by PCR and allele-specific oligonucleotide hybridization on microtiter plates // *Clinical Hemistry.* - 2000. - Vol. 46, No 1. - P. 124-126.
86. *Veress G., Konya J., Csiky-Meszaros T.* Human papillomavirus DNA and anti-HPV secretory IgA antibodies in cytologically normal cervical specimens // *J. Med. Virol.* - 1994. - Vol. 43, No 2. - P. 201-207.
87. *Vernon S.D., Holmes K.K., Reeves W.C.* Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* - 2005. - Suppl. 1. - P. 121-124.
88. *Villiers E.M., Fauquet C, Broker TR. et al.* Classification of papillomaviruses // *Virology.* - 2004. - Vol. 324, No 1. - P. 17-27.
89. *Walboomers J.M., Meijer C.J., Steenbergen R.D.* Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 2000. - Vol. 144, No 35. - P. 1671-1674.
90. *Wentzensen N., Ridder R., Klaes R. et al.* Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions // *Oncogene.* - 2002. - Vol. 21, No 3. - P. 419-426.
91. *Wick M.J.* Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // *Clin. Lab. Med.* - 2000. - Vol. 20, No 2. - P. 271-287.
92. *Womack S.D., Chizenjc Z., Blymenthal P. et al.* Evaluation of human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* - 2000. - Vol. 107, No 1. - P. 33-38.
93. *Woodman C.B., Collins S., Winter H., Bailey A., et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet.* - 2001. - Vol. 357, No 9271. - P. 1831-1836.
94. *Woodworth C.D., Mc.Mullin E., Iglesias M. Plowman G.D.* Interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha stimulate autocrine amphiregulin expression and proliferation of human papillomavirus-immortalized and carcinoma-derived cervical epithelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 1995. - Vol. 92, No 7. - P. 2840-2844.
95. *Wright T.C, Lorincz A., Ferris D.G.* Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1998. - Vol. 178, No 5. - P. 962-966.
96. *Wu R., Sun S., Steinberg B.M.* Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // *Molecular Medicine.* - 2003. - Vol. 9, No 3/4. - P. 77-84.