UDK: 616.981.21/.958.7

YUQORI XAVFLI HPV(HR-HPV) VA BACHADON BO‘YNI SARATONI, DIAGNOSTIKASI VA OLDINI OLISH CHORA-TADBIRLARI

Mirvaliyeva Nafisa Rejametovna - assistent
Abdumalikova Dildora Farxodjon qizi - talaba
Berdiyeva Mashhura Burxonjon qizi - talaba
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Odam papillomavirusi(HPV) hozirda eng keng tarqalgan jinsiy yo‘l bilan yuqadigan infeksiya bo‘lib u keltirib chiqaradigan kasalliklar ichidan bachadon bo‘yni saratoni 1-o‘rinda turadi. Olimlar ushbu virus xavfini kamaytirish uchun yangi diagnostik usullar, vaksinaning samarali turlarini ishlab chiqish uchun izlanmoqdalar. Ushbu maqolada biz HPV virusi tuzilishi, turlari(HPV-16, HPV-18), yuqish va rivojlanish yo‘llari, u keltirib chiqaradigan bachadon bo‘yni saratoni uning diagnostikasidagi yangi usullar: immunoterapiya, ICI monoterapiyasi, DuaI-ICI terapiyasi, fotodinamik terapiya usullari va HPV virusini aniqlash testi haqida to‘xtalamiz, keyin turli davlatlar va ulardagi virus bilan kasallanish ko‘rsatkichlari, qo‘llanilayotgan vaksina turlari va vaksinatsiya usullarini ko‘rib chiqamiz.*

Kalit so‘zlar: *HPV-16, HPV-18, hayotiy sikl, bachadon bo‘yni saratoni, HPV testi, vaksina, vaksinatsiya, diagnostikaning yangi usullari: ICI, DuaI-ICI, PDT*

ВПЧ ВЫСОКОГО РИСКА (ВПЧ-ВР) И РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ДИАГНОСТИКА И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Мирвалиева Нафиса Реджаметовна – доцент
Абдумаликова Дилдора Фарходжон кизи – студентка
Бердиева Машхура Бурхонжон кизи – студентка
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Вирус папилломы человека (ВПЧ) в настоящее время является наиболее распространенной инфекцией, передающейся половым путем, а рак шейки матки — основной причиной этого заболевания. Ученые работают над разработкой новых методов диагностики и эффективных вакцин для снижения риска заражения этим вирусом. В этой статье мы рассмотрим структуру вируса ВПЧ, его типы (ВПЧ-16, ВПЧ-18), пути передачи и развития, вызываемый им рак шейки матки, новые методы его диагностики: иммунотерапию, монотерапию ИЦИ, терапию Dual-ICI, методы фотодинамической терапии, а также тесты на выявление вируса ВПЧ. Затем мы рассмотрим разные страны и их показатели инфицирования вирусом, типы используемых вакцин и методы вакцинации.*

Ключевые слова*: ВПЧ-16, ВПЧ-18, жизненный цикл, рак шейки матки, тест на ВПЧ, вакцина, вакцинация, новые методы диагностики: ИЦИ, DuaI-ICI, ФДТ*

HIGH-RISK HPV (HR-HPV) AND CERVICAL CANCER, DIAGNOSIS AND PREVENTIVE MEASURES

Mirvaliyeva Nafisa Rejametovna – assistant
Abdumalikova Dildora Farkhodjon kizi – student
Berdiyeva Mashhura Burkhonjon kizi – student

Annotation. *Human papillomavirus (HPV) is currently the most common sexually transmitted infection, and cervical cancer is the number 1 cause of the disease. Scientists are looking for new diagnostic methods and effective vaccines to reduce the risk of this virus. In this article, we will discuss the structure of the HPV virus, its types (HPV-16, HPV-18), transmission and development pathways, the cervical cancer it causes, new methods of its diagnosis: immunotherapy, ICI monotherapy, Dual-ICI therapy, photodynamic therapy methods and HPV virus detection test, then we will consider the incidence rates of the virus in different countries, types of vaccines used and vaccination methods.*

Key words: *HPV-16, HPV-18, life cycle, cervical cancer, HPV test, vaccine, vaccination, new diagnostic methods: ICI, Dual-ICI, PDT*

Kirish.

Inson papillomavirusi (HPV) jinsiy yo'l bilan yuqadigan infektsiya (STI) bo'lib, juda keng tarqalgan hamda u ko'plab saratonlarni, jumladan, bachadon bo'yni, vulva, anal, jinsiy olatni va orofaringeal saratonni keltirib chiqaradi . HPV 16 va 18 turlari yuqori xavfli viruslar hisoblanib, bachadon bo'yni saratoni holatlarining 70% ni tashkil qiladi. Bachadon bo'yni saratoni ayollar orasida keng tarqalgan ikkinchi saraton bo'lib, har yili dunyo bo'ylab taxminan 660 000 yangi holat va 350 000 ga yaqin o'lim holatlari ro'y beradi. Erkaklar ham ayollarga o'xshab HPV infektsiyasining ko'payishiga duch kelishadi. Dunyo bo'ylab har 3 erkakdan 1 nafari kamida bitta genital HPV turi bilan kasallangan va har 5 erkakdan 1 nafari bir yoki bir nechta yuqori xavfli (HR) - HPV turlari bilan kasallangan. HPV bilan bog'liq saratonlar yuqori daromadli mamlakatlarga (HICs) nisbatan past va o'rta daromadli mamlakatlarda (LMICs) ko'proq tarqalgan bo'lib, LMIClarda barcha saratonlarning 6,7% va HIClarda 2,8% ni tashkil qiladi [5].

Dunyo bo'ylab bachadon bo'yni saratonini yo'q qilish, jumladan, kasalliklar skriningi va inson papillomavirusiga (HPV) qarshi emlash dasturlarini yaxshilash uchun ko'plab sa'y-harakatlar amalga oshirildi. Shunga qaramay, bachadon bo'yni saratoni har yili 300 000 dan ortiq ayolning hayotiga zomin bo'ladi. Yuqori xavfli HPV genotiplari 16 va 18 bo'lgan doimiy infektsiyalar saratonning asosiy sababi bo'lib, HPV ning xost genomiga integratsiyalashuviga olib kelishi mumkin. HPV infektsiyasi reproduktiv yoshdagi ayollar uchun keng tarqalgan. Reproduktiv yoshdagi ayollarda jinsiy aloqaning birinchi yilida infektsiyani yuqtirish ehtimoli 20% va butun umri davomida 80% ni tashkil qiladi. HPV infektsiyalarining tarqalishi, boshqalar qatori, geografik mintaqaga qarab 5 dan 60% gacha o'zgarib turadi. Ko'pgina hollarda, mezbon immunitet tizimi infektsiyani mavjud bo'lganligi tog'risida hech qanday alomat bermasdan (asimptomatik infektsiya) infektsiyani tozalashi mumkin [11]. Shunga qaramay, HPV ko'plab ayollarda saqlanib qolishi mumkin va HPV bilan kasallangan barcha ayollarning taxminan 10 foizi bachadon bo'yni onkogen o'zgarishi belgilarini ko'rsatadi. Bachadon bo'yni saratoni global sog'liqni saqlash muammosi bo'lib qolmoqda, emlash darajasi past va skrining dasturlari etarli bo'lmagan hududlarda katta muammo. Misol uchun, Afrikaning Sahroi Kabir qismi va Janubiy Osiyoning ayrim hududlarida bachadon bo'yni saratoni bilan kasallanish sezilarli darajada yuqori bo'lib, ma'lum hududlarda bu ko'rsatkich 100 000 ayolga 26,4 tagacha yetadi [26]. Aksincha, Avstraliya kabi kuchli emlash kampaniyalariga ega bo'lgan mamlakatlarda bachadon bo'yni saratoni darajasi keskin pasaygan, HPV vaktsinasi joriy etilgandan beri 35 yoshgacha bo'lgan ayollarda 50% ga kamaygan. Bu qarama-qarshilik sog'liqni saqlash tashabbuslarining saraton tarqalishiga jiddiy ta'sirini ta'kidlaydi[1]. HPV infeksiyalari bachadon bo'yni saratonining 90% dan ortiq holatlarida asosiy sababchi bo'ladi. Xususan yuqori onkogen xavf tug'diruvchi HPV 16 va 18 shtammlari bu saraton turning rivojlanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Shu nuqtai nazardan HPV ga qarshi vaksinalar nafaqat infeksiyaning oldini olish , balki bachadon bo'yni saratoni kabi qo'rqinchli oqibatlarning rivojlanish xavfini kamaytirish uchun muhim vositadir. Inson papillomavirusi (HPV) vaktsinalari bilan bachadon bo'yni saratoni profilaktikasi inqilobga aylandi [1]. Bachadon bo'yni saratoni HPV vaktsinalari qamrovini oshirish va bachadon bo'yni saratoni skriningini yaxshilashga qaratilgan sa'y-harakatlar orqali deyarli yo'q qilinishi mumkin [2]. HPV vaktsinalari balog'atga etgunga qadar bolalarda HPV infektsiyasi va shunga o'xshash kasalliklarning oldini olishi mumkin, ammo mavjud lezyonlarni bartaraf eta olmaydi va HPV sabab bo'lgan allaqachon mavjud lezyonlarga nisbatan samarasizdir [9].

HPV infeksiyalari tarixda.

Jinsiy organlar va teri sig'illarining birinchi ta'riflari qadimgi davrlarda (ya'ni, Gippokrat va Sels tomonidan) paydo bo'lgan. 1842 yilda italiyalik shifokor Rigoni-Stern tadqiqotini nashr etdi, unda bachadon bo'yni saratoni jinsiy faol ayollarda ko'proq uchraydi. Bu 19-asrdayoq bachadon bo'yni saratoni va jinsiy yo'l bilan yuqadigan kasalliklar o'rtasidagi bog'liqlikni izlashga asos berdi. Biroq, 20-asrning ikkinchi yarmigacha bunday bog'liqlik topilmadi. 1891 yilda Payne umumiy sig'illarning yuqumli tabiatini ko'rsatdi va 1907 yilda Ciuffo bu lezyonlarning virusli etiologiyasini ko'rsatdi. 1949 yilda Strauss va boshqalar elektron mikroskop yordamida teri sig'illarida HPV zarralarini topdilar. 1930-yillarda va 1950-yillarning boshlarida Rous va keyinchalik Syverton tomonidan o'tkazilgan bir qator tadqiqotlar paxta quyruqli quyonni namuna sifatida ishlatib, bu hayvonlarda CRPV infektsiyasi va saraton rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi. 1957 yilda epidermodysplasia verruciformis (EV) da paydo bo'ladigan lezyonlarning virusli etiologiyasi ko'rsatildi va keyingi yillarda HPV infektsiyasi va ushbu kasallikning rivojlanishida teri saratoni shakllanishi o'rtasidagi bog'liqlik tasdiqlandi. 1965 yilda Krouford, Klug va Finch teri sig'illaridan ajratilgan HPV ds DNK tuzilishini tasvirlab berdilar. 1970-yillarning boshida Zur Xauzen bachadon bo'yni saratoni HPV infektsiyasidan kelib chiqadi degan gipotezani ilgari surdi; keyinchalik buni isbotlagani uchun 2008 yilda Nobel mukofoti oldi [3]. 1956 yilda elektron mikroskopik texnika yordamida HPV ning mavjudligi aniqlandi va HPV ning xususiyati tasdiqlandi. Xarald zur Xauzen birinchi marta 1974 yilda HPV CC bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi haqidagi farazni taklif qildi. HPV genomi 1976 yilda plazmidlarga klonlangan va HPV ning asosiy molekulyar mexanizmlarini o'rganish usullarini taqdim etgan va tobora ko'proq tadqiqotlar bachadon bo'yni lezyonlarida HPV mavjudligini aniqladi. HPV bo'yicha tadqiqotlar 1970 va 1980 yillarda sezilarli yu-

tuqlarga erishdi, bunda HPV-16 va HPV-18 mos ravishda 1983 va 1984 yillarda muvaffaqiyatli klonlandi. Bundan tashqari, HPV-16 va HPV-18 1995 yilda onkogen deb tasniflangan. Virusli DNKning o'lmaslik kabi xususiyati topilgan va E6 va E7 oqsillarining onkogen mexanizmlari qo'shimcha o'rganilgan. Keyinchalik, 1990 va 2000-yillarda sezilarli yutuqlarga erishildi. Gardasil, Cervarix va Gardasil-9 hr-HPV bilan bog'liq saraton paydo bo'lishining oldini olish uchun ishlab chiqilgan va tasdiqlangan. Va JSST 2030 yilda CCni yo'q qilish bo'yicha butun dunyo bo'ylab strategiyani ishga tushirdi[8]. Hozirgi kunda HPV bilan bog'liq tadqiqotlar onkogen signalizatsiya mexanizmlarini, turli xil profilaktik va terapevtik vaktsinalarni ishlab chiqishni va hr-HPVga qaratilgan turli xil davolash usullarini o'z ichiga oladi(1-rasm).

HPV va bachadon bo'yni saratoni.

Inson papillomavirusi (HPV) infektsiyalari reproduktiv yoshdagi ayollar orasida keng tarqalgan. Birlamchi HPV testidan foydalanish yuqori darajadagi prekanseroz lezyonlarni aniqlashda samaraliroq bo'lib, ayollarda yaxshi klinik natijalarga olib keldi. HPV ning xost genomiga integratsiyalashuvi ko'p faktorli jarayondir. Chekish, bachadon-vaginal mikrobiota, estrogen darajasi va OIV infektsiyasi kabi turli xil xost, virus va atrof-muhit kofaktorlari bu jarayonga ta'sir qiladi[4]. O'rta yoshli ayollarda bachadon bo'yni saratoni o'lim darajasi bo'yicha to'rtinchi o'rinda turadi, undan keyin ko'krak, kolorektal va o'pka saratoni. Bachadon bo'yni saratoni kam va o'rta daromadli mamlakatlarda (LMICs) yashovchi ayollarda emlash, skrining va sog'liqni saqlash xizmatidan foydalanish imkoniyatining pastligi tufayli yuqori tarqaladi [1]. Yuqori daromadli mamlakatlarda har yili bachadon bo'yni saratoni bilan kasallangan ayollar sonining kamayishi kuzatilgan. Papanicolaou (Pap) testidan foydalanish, ayniqsa, kasallikning erta aniqlanishiga olib keldi, natijada davolash strategiyasi yaxshilandi va umumiy o'lim darajasi kamayadi. Pap testida bachadon bo'yni smear namunasida sitologik anomaliyalar aniqlanadi va shu bilan bachadon bo'yni saratoni rivojlanish xavfi aniqlanadi . Muntazam skrining ayollar uchun juda muhim, chunki u kasallikni simptomlar boshlanishidan oldin aniqlashi mumkin. Pap testi bachadon bo'yni saratonidan o'lim sonini kamaytirishda muvaffaqiyatli bo'lsa-da, test suboptimal sezgirlikka ega[3]. Shunday qilib, bachadon bo'yni saratoni holatlarining qo'zg'atuvchisi bo'lgan inson papillomavirusi (HPV) skriningi Pap testini o'rnini bosa boshladi va yuqori darajadagi prekanseroz lezyonlarni aniqlashda sitologiyadan yuqori ko'rsatkichlari tufayli ko'plab mamlakatlarda bachadon bo'yni saratoni uchun asosiy skrining vositasiga aylandi[4]. HPV bachadon bo'yni saratonining asosiy sababchisi bo'lib, virus hujayralarning genetic mexanizmini buzib, ularni saraton hujayralariga aylantiradi. Bu jarayon bir necha bosqichdan iborat. Asosan jinsiy aloqa orqali(teri va shilliq qavatlar orqali). Epithelial hujayralarga (bachadon bo'yni yuzasidagi) joylashadi. Bu virus yillar davomida hech qanday alomat bermasdan saqlanib qolishi mumkin[21]. Hujayra ichida ko'payishi: HPV o'zining DNK sini inson hujayrasi yadrosiga joylashtiradi va ikki yo'l bilan rivojlanadi: 1) episomal(yumshoq) shakl – virus DNK si mustaqil bo'lib, saratonsiz infeksiya keltirib chiqaradi.(past xavfli HPV) ; 2)Integratsiyalangan(og'ir shakl) – virus DNKsi hujayra genomi bilan birlashib, onkogenlarni faollashtiradi.(yuqori xavfli HPV). HPV ning E6 va E7 nomli onkogen oqsillari hujayraning normal ish faoliyatini buzadi. E6: p53(o'sishni nazorat qiluvchi oqsil) ni yo'q qiladi natijada hujayra apoptozdan himoyalanadi. E7 Rb(o'sishni to'xtatuvchi oqsil)ni inaktivlashi natijasida hujayra nazoratsiz bo'linadi. So'ngra hujayralar o'zgacha shaklga kirib displaziya boshlanadi. Keyinchalik saratonga aylanadi. Bachadon bo'yni saratonining rivojlanish bosqichlari: normal epiteliya, yengil displaziya,o'rtacha displaziya, og'ir displaziya, invaziv saraton [16].

Virusli onkogenez.

Virusli infektsiyalar global salomatlik muammosi bo'lib, butun dunyo bo'ylab saraton kasalligining taxminan 15% ni tashkil qiladi [1]. Viruslar – hujayra ichi parazitlari bo'lib, yashash qobiliyatiga ega bo'lish, ko'payish uchun sog'lom hujayralarni zararlaydi va nobud qiladi. Onkogen viruslar o'simtani qo'zg'atishning noyob qobiliyatiga ega bo'lib, zararlangan hujayralardan qo'shni sog'lom hujayralarga malign o'smalarning tarqalishini osonlashtiradi. Onkogen viruslarning saraton paydo bo'lishiga hissa qo'shish jarayoni turli xil kofaktorlarning birgalikda ishlashidan kelib chiqadi. Bularga yallig'lanishning doimiy mavjudligi, saraton hujayralarini nishonga olgan immunitet tizimini bostirish va saraton rivojlanishiga yordam beradigan mutagenlarning faollashishi kiradi. Infektsiyalangan hujayralarning yallig'lanish signallari virusli o'smalarning paydo bo'lishi uchun kanal bo'lib xizmat qiladi. Aniqlangandan so'ng, immun tizimining oq qon hujayralari – leykotsitlar infektsiyalangan hujayralarni yo'q qilish uchun safarbar qilinadi, shu bilan tozalash va tiklash jarayoni boshlanadi. Biroq, doimiy yoki surunkali yallig'lanish holatlarida, bu tartibga solish mexanizmi ish bermasligi mumkin, natijada DNK shikastlanishlarining to'xtovsiz to'planishi kuzatiladi. DNK shikastlanishining nazoratsiz to'planishi hujayralarni bir nechta mutatsiya hodisalariga duchor bo'lishiga olib keladi va saraton kasalligining boshlanishi va rivojlanishi uchun qulay muhit yaratadi [2]. Turli xil onkogen viruslar orasida bir nechtasi o'ziga xos malign o'smalarga aniq bog'langan. Inson papillomavirusi (HPV) ehtimol, eng mashhuri, ayniqsa bachadon bo'yni saratonidagi roli bilan, HPV-16 va HPV-18 kabi yuqori xavfli shtammlar holatlarning qariyb 70% ni tashkil qiladi [24]. So'nggi yillarda HPV orofaringeal saraton kasalligining ko'payishiga ham ta'sir ko'rsatdi, bu HPV bilan bog'liq malign o'smalarning rivojlanayotgan manzarasini ta'kidlaydi. Ushbu

siljish nafaqat HPV ning bachadon bo‘yni saratoni bilan an'anaviy assotsiatsiyasini, balki uning bosh va bo‘yin onkologiyasidagi kengroq ta’sirini ham tushunish muhimligini ta’kidlaydi. HPV-45 va HPV-52 kabi yangi paydo bo‘lgan HPV shtammlari ham so‘nggi tadqiqotlarda ortib borayotgan tarqalishini ko‘rsatdi, bu ularning boshqa saratonlarda, jumladan anal va orofaringeal saratonlarda potentsial rolini ko‘rsatmoqda. Bu yangilangan profilaktika va skrining strategiyalarini talab qilishi mumkin bo‘lgan HPV bilan bog‘liq malign o‘smalarning davom etayotgan evolyutsiyasini ta’kidlaydi [1].

HPV molecular biologiyasi va turlari.

Papillomaviruslar viruslarning eng qadimgi guruhi bo‘lib, turlarning o‘ziga xosligi va keng genotipik xilma-xilligini namoyish etadi. HPV konvertsiz virus bo‘lib, 72 ta kapsomerdan tashkil topgan ikosahedral kapsidga ega: 55 kDa L1 oqsilining 360 nusxasi va 74 kDa L2 oqsilining 12 nusxasi. HPV genomi taxminan 7-8 kb hajmdagi dumaloq, ikki zanjirli DNKdir. Bundan tashqari, URR tartibga solish motivlari bilan birga p97 promouterini o‘z ichiga oladi va eng yuqori o‘zgarishlarga ega mintaqa sifatida tan olinadi. Ushbu xususiyatga ko‘ra, URR tahlili HPV tasnifiga qo‘llanilishi mumkin. Erta mintaqa E1, E2, E1 ^ E4, E5, E6, E7 va E8 ^ E2 oqsillarini kodlaydi, ular infektsiya, virusli replikatsiya va onkogenez bilan chambarchas bog‘liq. Kech hudud L1 va L2 oqsillarini kodlaydi. Bundan tashqari, HPV genomida erta (P_E) va kech (P_L) promotorlar, shuningdek, erta (pA_E) va kech (pA_L) poliadenilatsiya joylari mavjud. Rivojlanayotganda, HPVlar immunitet tizimini murakkab manipulyatsiya qilish orqali bir vaqtning o‘zida aniqlashdan qochib, replikatsiya qilish uchun inson hujayra oqsillarini ishlatish qobiliyatini ishlab chiqdi. Hozirgi vaqtda HPV ning 205 dan ortiq turli xil genotiplari aniqlangan va besh avlodga tasniflangan, jumladan Alfapapillomavirus, Betapapillomavirus va Gammapapillomavirus [24].

Alpha HPV katta klinik ahamiyatga ega, chunki ular genital yo‘llarning shilliq qavatida, terida va yuqori nafas yo‘llarida yuqori chastotali past xavfli HPV (LR-HPV) va HR-HPVlarni o‘z ichiga olgan shilliq qavat HPV turlarini o‘z ichiga oladi. Yaxshi kondiloma (papilloma) ning rivojlanishi HPV6 yoki HPV11 kabi mukozal LR-HPVs bilan bog‘liq. Boshqa tomondan, HPV16 va HPV18 kabi mukozal HR-HPV'lar bosh va bo‘yin yoki anogenital trakt SCC rivojlanish potentsialiga ega [23]. Beta HPVlar teri neoplaziyasi bilan bog‘liqligi sababli katta ahamiyatga ega. Bundan farqli o‘laroq, gamma HPVlar teri tropizmiga ega va infektsiyaning kengroq spektriga ega deb hisoblanadi [18]. HPV genomi taxminan sakkizta genni kodlaydigan dumaloq ikki zanjirli DNK molekulasidan iborat. Genom ikkita asosiy funktsional bo‘limni o‘z ichiga oladi: erta gen hududi, ma’lum bir kodlash hududida joylashgan E1-E7 va virusli L2 (kichik) va L1 (asosiy) kapsid oqsillarini kodlovchi aniq kech gen hududi. E7, E6 va E5 genlari immun javob yo‘llarini o‘zgartirish va hujayra transformatsiyasini boshlash va rag‘batlantirishda ishtirok etadi. asosiy transformatsiya oqsillari esa HPV turlarining ko‘pchiligida saqlanib qolgan E7 va E6 genlari tomonidan kodlangan [10].

Infeksion paytida hr-HPV ning hayot sikli.

HPV zarralari epiteliyning bazal qatlamiga epidermisning mayda ishqalanishi yoki yarasi orqali kiradi. Keyin HPV zarralari geparan sulfat proteoglikanlariga va a $_{6-}$ Integrin kabi ikkilamchi retseptorlarga biriktiriladi, bu esa HPV zarralarini xost hujayralariga kirishini osonlashtiradi. HPV infektsiyasi bazal hujayralarga kirgandan so‘ng to‘rt bosqichdan o‘tadi: boshlang‘ich, parvarishlash, vegetativ kuchaytirish, shuningdek, virusni yig‘ish va chiqarish. Endositoz orqali HPV zarralari bazal hujayralarga kirish imkoniyatiga ega. Keyin L1 oqsili L2 oqsilidan ajralib chiqadi. L2 oqsili HPV genomi bilan pufakchalar shaklida kompleks hosil qiladi, trans-Goljiga o‘tadi va mitoz jarayonida yadro qobig‘i parchalanganda HPV zarralari yadroga kirgunga qadar yashaydi. Promiyelotsitik leykemiya (PML) oqsili erta interfazada yadroga kirishidan oldin atrofdagi virus genomiga jalb qilinadi. L2 oqsili virus genomi bilan birga kech interfazada ham PML-yadro tanasida qoladi, bu esa himoya muhiti va boshlang‘ich infektsiya va virusli genomlarning kam nusxasi uchun mumkin bo‘lgan pozitsiyani taqdim etadi. Yadroga kirgandan so‘ng, E1 va E2 oqsillari ekspressatsiya qilinadi va DNK replikatsiyasini boshlash uchun replikatsiya kelib chiqishi bilan hamkorlikda bog‘lanadi. HPVlar parvarishlash bosqichini qurish uchun epiteliyning ko‘payadigan bazal hujayralarini yuqtiradi, bunda HPV genomlari ekstraxromosoma plazmidlari shaklida mavjud bo‘lib , S-fazada xost genomi bilan birga ko‘payadi. Shunisi e'tiborga loyiqki, hr-HPV'lar bazal va parabazal qatlamlarda hujayra proliferatsiyasini qo‘zg‘atish qobiliyatiga ega bo‘lib, ularni boshqa HPV turlaridan ajratib turadi. DNKning kuchayishi epiteliyning yuqori qatlamlarining differentsiatsiyalangan hujayralarida sodir bo‘ladi. Keyin virus genomini qadoqlash va epiteliya yuzasidan chiqarish mumkin. HPV DNKning shikastlanish reaktsiyasini (DDR) ishga tushiradi va G2-ga o‘xshash fazada virusli DNK sintezi uchun zarur bo‘lgan materiallarni olish uchun DDR mexanizmidan foydalanadi. DDR yo‘llari, masalan, mutatsiyaga uchragan ataksiya-telangiektaziya va Rad3 bilan bog‘liq yo‘llar faollashadi va tegishli omillar yadro replikatsiyasi o‘choqlariga jalb qilinadi. Bu hududlar replikatsiya qilish qiyin bo‘lgan va replikatsiya stressiga moyil bo‘lgan nozik joylarni bir-biriga moslashtiradi. Shuni ta’kidlash kerakki, HPV genomining integratsiyalashuvi, ehtimol, ushbu nozik joylarda sodir bo‘ladi. Erta oqsillar infektsiya jarayonini saqlab qolish uchun farq qiladi. E1 va E2 oqsillari HPV DNK replikatsiyasini boshlaydi va HPV zarralarini hujayra xromosomalariga joylashtiradi. E6 va E7 oqsillari HPV replikatsiyasining hayot aylanishini saqlaydi. HPV replikatsiyasining kech bosqichida erta oqsillar ko‘payadi, bu fazaning tugashini

qo‘llab-quvvatlash va virionlarning chiqarilishini osonlashtiradi [11].

Doimiy hr-HPV infektsiyasi virusli genomning xost genomi bilan integratsiyalashuviga olib kelishi mumkin. Dalillar shuni ko‘rsatdiki, HPV-16 va HPV-18 ijobiy saraton namunalarida genom integratsiyasi darajasi saraton bo‘lmagan namunalarga qaraganda yuqori va integratsiya intratumoral geterogenlik va klonal evolyutsiyani osonlashtiradi. HPV integratsiyasi asosan klonal tanlash afzalliklarini ta’minlaydigan nozik joylarda sodir bo‘ladi. HPV integratsiyasini ikki turga bo‘lish mumkin. 1-toifa integratsiyada bitta nusxa birlashtirilgan bo‘lsa, 2-toifa integratsiyada bir nechta tandem takrorlanishi kuzatiladi. Virusli genomning xost hujayralari bilan bog‘lanishi, asosan, virus genomining transkripsiyasini faollashtirishi mumkin bo‘lgan bromodomain oqsili 4 (Brd4) bilan birga E2 kompleksining paydo bo‘lishiga bog‘liq. 1-toifa integratsiyada, butun virus genomining birlashtirilganligiga qaramay, p97 promotor hududida E2 bog‘lanish joylarining yuqori metilatsiyasi E2 ekspressiyasini inhibe qiladi, shu bilan E6 va E7 inhibisyonunu qaytaradi va onkogenlarning transkripsiyasini kuchaytiradi. 2-toifa integratsiyada virusli genom va Brd4 kombinatsiyasi E6 va E7 transkripsiyasiga yordam beradi. Bundan tashqari, genomik beqarorlik bu jarayon davomida E1 vositachiligidagi integratsiya saytlarini kuchaytirish orqali yuzaga keladi. Integratsiyaning asosiy mexanizmi mikrohomologiyalar vositasida DNKni ta’mirlash yo‘lidir. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, mikrohomologiyalarning boyitishi integratsiyaning uzilish nuqtalarida yoki yaqinida kuzatiladi, ayniqsa mikrohomologiyalarning uzunligi 4 bp dan ortiq bo‘lsa. Ayni paytda, 4-bp mikrohomologiyalarni boyitish, yonbosh mintaqaning maydoni kengaytirilganda e'tiborga loyiqdir. Biroq, mikrohomologiyalar integratsiyaga qanday vositachilik qilishining o‘ziga xos taraqqiyoti hali ham noma’lum. Integratsiya jarayonini yoritish uchun yangi model taklif qilindi: sintezga bog‘liq bo‘lgan so‘nggi birlashma, jumladan, birikma mikrohomologiyalari, aniq to‘mtoq qo‘shilish va qisqa kiritish, bu 4341 inson-HPV ulanish ketma-ketligida hisoblash simulyatsiyasidan foydalangan holda tasdiqlangan. Shunisi e'tiborga loyiqki, HPV DNK replikatsiyasini osonlashtirish uchun DDR ning o‘g‘irlanishi, integratsiya joylarida epigenetik modifikatsiyaning mavjudligi va transkripsiyaga ega bo‘lgan hududning xost kromatinida joylashishi HPV integratsiyasiga yordam beradi, bu esa onkogenezni yanada kuchaytiradi[22] .

hr-HPV integratsiyasi xost hujayralarining holatini o‘zgartirishning ko‘plab usullariga ega va shu bilan saratonning boshlanishi va rivojlanishiga yordam beradi. hr-HPV integratsiyasi natijasida hr-HPV bilan bog‘liq CClarda topilgan termoyadroviy transkriptlar hosil bo‘ladi. Fusion transkriptlari E6 va E7 ning mRNK ifoda darajasini oshiradi va E6 va E7 ning transkripsiya inhibitori bo‘lib xizmat qiluvchi E2 ifodasini inhibe qiladi. E6 va E7 ning haddan tashqari ko‘payishi o‘simtani bostiruvchi genlarning transkripsiyasini buzish va yonbosh genlarni kuchaytirish orqali onkogenezni osonlashtiradi. Xost hujayralardagi onkogenlarning keyinchalik haddan tashqari ko‘payishi onkogenezga yordam beradi. HPV integratsiyasining vakili bo‘lgan E1C termoyadroviy geni bachadon bo‘yni hujayralarining malign transformatsiyasini osonlashtirishi tasdiqlangan. HPV integratsiyasi hujayralarga cheksiz ko‘payish imkonini beruvchi ekstraxromosomali DNK (ecDNK) hosil bo‘lishiga yordam beradi va ularni klonal evolyutsiyaning istiqbolli haydovchilariga aylantiradi. ecDNA onkogen oqsillarni kodlashi mumkin bo‘lgan E6 va E7 genlarining yaxlitligini saqlaydi va o‘ziga xos onkogen signalizatsiya yo‘llari quyidagi matnda batafsil yoritilgan. Bundan tashqari, epigenetik modifikatsiya bilan birga, HPV integratsiyasi vositachiligida uyali genlarning disregulyatsiyasi ham onkogenezga olib kelishi mumkin. HPV integratsiyasi xromosomalarning beqarorligini keltirib chiqaradi, bu esa xost hujayralarini saratonga ko‘proq moyil qiladi. Integratsiyalashgandan so‘ng, HPV uzilish nuqtasidan kelib chiqqan hujayrali super kuchaytirgichlar (BP-cSE) hosil bo‘ladi. BP-cSE'lar xromosomalar bilan o‘zaro ta’sir qilishi va genomik o‘zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin. EkDNK vazifasini bajaruvchi BP-cSEs xromosoma genlarini disregulyatsiya qiladi, bu HPV integratsiyasining onkogenezdagi rolini ko‘rsatadi. Bundan tashqari, HPV integratsiyasi xromosoma translokatsiyasiga va genomik o‘zgarishlarga olib keladi, bu asosan ekDNK shaklida saraton kasalliklarida klonal evolyutsiya va heterojenlikni rag‘batlantiradi. Tadqiqotlar, shuningdek, HPV integratsiyasi HPV-musbat saratonlarda mahalliy xromatin va transkriptomni disregulyatsiya qilishini kuzatdi. Bu buzilish onkogenlarning ifodalanishini kuchaytiradi va shu bilan genlarning birikishini o‘zgartirish, epigenomni o‘zgartirish va transkripsiya regulyatsiyasiga ta’sir qilish orqali onkogenezni rag‘batlantiradi [8].

HPV diagnostikasi.

HPV testi haqida - ushbu testning zarurligi haqida xabardor bo‘lgan shaxslar ko‘pincha HPV testini ayollarda qanday o‘tkazilishi va bu jarayon og‘riqli yoki og‘riqsizligini bilishni xohlashadi. «HPV DNA testi nima?» va «HPV qon testi nima?» kabi savollar ham ko‘p beriladi, lekin ushbu test DNA testi yoki qon testi emas; u laboratoriya sharoitida bachadon bo‘yni hujayralaridan olingan namunalarning tahlil qilinishi bilan amalga oshiriladi. Qo‘rqishga hojat yo‘q, HPV testi juda tez, oddiy va og‘riqsiz jarayon bo‘lib, buni amalga oshirish uchun bir necha soniya talab etiladi. Biroq, bu juda foydali jarayon bo‘lib, turli xil sog‘liq xavflarini oldini olishda yordam beradi, shu jumladan saratonni oldini olishda. Bu muntazam sog‘liq nazoratlari sifatida, shuningdek, jinsiy organlardagi aniqlangan fibromalarning sababi aniqlanishi kerak bo‘lganda o‘tkazilishi mumkin. HPV testi ayollar uchun mo‘ljallangan bo‘lib, tayyorgarlik jarayonini talab qilmaydi. Ushbu test 15-20

soniya ichida tugaydi va u haqida xavotirlanishga hojat yo‘q [12].

Erkaklarda HPV testi qanday o‘tkaziladi - hozirda erkaklar uchun HPV testi sifatida atash mumkin bo‘lgan biron bir tasdiqlangan test mavjud emas. Amaldagi HPV skrining testlari faqat ayollar uchun mosdir. Biroq, virus jinsiy organlarda fibromalar paydo bo‘lishiga olib kelganligi sababli, jinsiy organlar atrofida fibromalar paydo bo‘lgan erkaklar darhol shifokor bilan maslahatlasha olishlari va tekshiruvdan o‘tishlari kerak.Jinsiy aloqada bo‘lgan erkaklar va ularning sheriklari bu holat aniqlangandan so‘ng darhol tekshirishdan o‘tishlari va HPV testini o‘tkazishlari zarur, hatto ular 30 yoshdan kichik bo‘lsa ham.

Ayollarda HPV testi qanday o‘tkaziladi - HPV testi shifokor, hamshiralar yoki tug‘ruq yordamchilari tomonidan o‘tkazilishi mumkin. Jarayon davomida bemor ginekologik tekshirish uchun o‘tiradi. Shifokor tomonidan ishlatiladigan maxsus qurilma, ya’ni spekulum, metal yoki plastikdan tayyorlangan bo‘lib, ayolning vagina ichiga joylashtiriladi. Ushbu qurilma vagina devorlarini ochishga yordam beradi va qizilo‘ngach bo‘yni joylashgan hududni aniq ko‘rish imkonini beradi.Spekulum vagina ichiga yopiq holatda joylashtiriladi va bir oz ochiladi, bu esa qizilo‘ngachni ko‘rishni osonlashtiradi. Ochilish jarayonida bemor ozgina bosim his qilishi mumkin, lekin namuna olish jarayonida qilingan tozalash hisi juda yengil bo‘ladi. Boshqa tomondan, jarayon og‘riqsiz bo‘lib, bemorlar hech qanday og‘riq his qilmaydilar. Keyin, qizilo‘ngachdan hujayra namunalari kichik spatula yoki cho‘tkacha yordamida olinadi. Jarayon tugaganidan so‘ng, qurilma olib tashlanadi. Olingan namuna tegishli laboratoriyalarga yuboriladi. HPV testi, agar zarur bo‘lsa, smear testi bilan birga ham o‘tkazilishi mumkin.

HPV testi qanday foydalaniladi? - Agar sizda quyidagi holatlar yuzaga kelsa, shifokor HPV testini tavsiya qilishi mumkin:

Agar siz 25 yoshdan oshgan bo‘lsangiz va pap-smear testi o‘rniga,

Agar siz 30-65 yoshdagi bo‘lsangiz, pap-smear testi bilan birga,

Agar pap-smear testi g‘ayrioddiy hujayralarni ko‘rsatsa yoki natijalar aniq bo‘lmasa,

Agar immunitet tizimingiz zaif bo‘lsa yoki immunitet tizimini bostiruvchi dori-darmonlarni qabul qilsangiz.

HPV testining natijalari qisqa vaqt ichida, odatda bir necha kun ichida olinadi. Natijalar olingach, shifokor sizga virus aniqlanganmi yoki yo‘qligini ma’lum qiladi va kerakli davolanish yoki qo‘shimcha yordam bo‘yicha ma’lumot beradi [13].

Agar HPV testi ijobiy natija bersa, nima bo‘ladi? - Agar HPV testi ijobiy natija bersa, bu sizning organizmingizda virus borligini anglatadi. Bu avtomatik ravishda saraton kasalligiga chalinganingizni anglatmaydi, lekin bu yuqori xavfli turlar borligi sababli xavf mavjudligini anglatishi mumkin bo‘ladi. HPV virusining har qanday turi salomatlik uchun katta xavf tug‘dirishi mumkin va saraton kasalligi uchun xavf bir qancha omillarga bog‘liqdir. Agar HPV testi ijobiy natija bersa, shifokor sizga batafsil test o‘tkazishni tavsiya qiladi va zarur choralarni ko‘radi. Qo‘shimcha testlar o‘tkazilgandan so‘ng, agar hech qanday muammo bo‘lmasa, o‘zingizni nazorat qilishingiz va muntazam sog‘liq tekshiruvingizni davom ettirishingiz kerak. Bu har ikki yoki uch yilda bir marta HPV tekshiruvi o‘tkazishingizni anglatadi. Agar ijobiy natija saraton bilan bog‘liq bo‘lsa, shifokoringiz sizga nima qilish kerakligini aytadi. Agar HPV testi salbiy natija bersa, nima bo‘ladi - HPV testi salbiy natija berishi sizning organizmingizda HPV yo‘qligini anglatadi va saraton kasalligi xavfini ancha kamaytiradi. Biroq, bu sizga to‘liq himoya yo‘q, chunki HPV testi boshqa jinsiy yo‘l bilan yuqadigan infeksiyalarga qarshi to‘liq himoya bermaydi. Agar HPV testi salbiy natija bersa, shifokoringiz muntazam sog‘liqni nazoratini tavsiya qilishi mumkin, bu esa umumiy sog‘ligingizni nazorat qilish va yaxshi sog‘liqni ta’minlashga yordam beradi.

HPV infeksiyasining darajasi: Virusning eng muhim xususiyatlaridan biri shundaki, organizmning immunitet tizimi ko‘pchilik virus turlarini muvaffaqiyatli yengishi mumkin[14]. 90% dan ortiq HPV infeksiyalari ikki yil ichida tabiiy ravishda tuzaladi. Bu har yili ko‘plab odamlar HPV virusiga ega ekanligini bilmasligi uchun sabab bo‘lgan omillardan biridir. Inson papillomaviruslari (HPV) hamjamiyatining ehtiyojlarini har tomonlama qondirish uchun turli xil ishlash xususiyatlariga ega bo‘lgan bir qator tijoriy HPV testlari talab qilinadi. Jahon bozorida mavjud bo‘lgan HPV tijoriy molekulyar testlarining to‘rtta davriy inventarlari ilgari 2010, 2012, 2015 va 2020 yillarda nashr etilgan. Beshinchi inventar uchun ma’lumotlar ichki fayllardan olingan va asosiy bibliografik ma’lumotlar bazalari yordamida batafsil qidiruv, shuningdek, HPV ning umumiy qidiruvi hech qanday muddat yoki til cheklovlarisiz dekabr oyida amalga oshirildi. testlar (va 511 ta test varianti) 2023-yil dekabr oyida global miqyosda mavjud edi. 2020-2023-yillarda umumiy sonlarda aniq o‘sish kuzatildi, biroq kuchli joriy etish/o‘chirish dinamikasi kuzatildi: 86 ta yangi HPV testlari (va 141 ta varianti) joriy etildi va 76 ta test (va 55 tasi bozorda so‘nggi to‘rt yil ichida olingan variant bilan). Ba’zi testlarning sifati yaxshilanganligi qayd etilgan bo‘lsa-da, barcha HPV testlarining yarmi hali ham birorta ham ekspertlar tomonidan ko‘rib chiqilgan nashrga ega emas va testlarning 79 foizi HPV hamjamiyatida kelishilgan talablarga muvofiq ishlash xususiyatlarini ko‘rsatadigan nashr etilgan dalillarga ega emas. Faqatgina nisbatan kichik testlar havzasi bachadon bo‘yni saratoni skrining global muammosiga javob berish uchun zarur bo‘lgan operatsion/ishlash xususiyatlariga javob beradi. Ko‘pgina tijoriy HPV testlarining klinik va analitik ko‘rsatkichlari ko‘p jihatdan noma’lum bo‘lsa-da, bunday testlar butun dunyo bo‘ylab kundalik klinik amaliyot va tadqiqotlarda

qo‘llaniladi va potentsial zararli oqibatlarga olib keladi. Uzoq davom etgan ushbu noqulay vaziyat tufayli HPV testlarini ishlab chiqaruvchilar va HPV hamjamiyatini yaxshilash uchun sezilarli imkoniyatlar mavjud [19].

Diagnostikadagi ba’zi yangi usullar.

Immunoterapiya.

ACC bilan bog‘liq terapevtik muammolarni hal qilishda muhim muvaffaqiyat - immunoterapiyalarning paydo bo‘lishi bo‘ldi. 2023 yil aCC davolashda yangi davrni e'lon qilgan ko‘plab klinik sinovlarning nashr etilganiga guvoh bo‘ldi. Immunoterapiya zamonaviy onkologiyada ilg‘or usul sifatida e'tirof etilgan bo‘lib, o‘smalarni nazorat qilishning istiqbolli yo‘llarini va ba’zi hollarda potentsial davolanishni taklif qiladi [16]. Hozirgi immunoterapevtik strategiyalar orasida ICI, antikor-dori konjugatlari (ADC) va qabul qiluvchi hujayra terapiyasi (ACT) [26]. Pembrolizumab (ICI) va Tisotumab Vedotin (TV, ADC) hozirda oziq-ovqat va farmatsevtika idorasi (FDA) tomonidan bachadon bo‘yni saratoni uchun tasdiqlangan yagona immunoterapiya bo‘lsa-da, davom etayotgan tadqiqotlar saraton kasalligini davolashda klinik samaradorligini oshirish uchun qo‘shimcha immunoterapevtik vositalar va metodologiyalarni faol ravishda o‘rganmoqda.

Immunoterapiya dorilari – ICIlar.

ICI lar- immunoterapiya dorilari bo‘lib, ular immun tizimining saraton hujayralariga qarshi kuchliroq javob berishini ta’minlaydi. Immunitetni nazorat qilish punktlari neoplastik hujayralar tomonidan immunitetni nazorat qilishdan va keyinchalik immun vositachiligida halokatdan qochish uchun foydalanadigan muhim tartibga solish yo‘llaridir [20]. TME ichidagi ushbu nazorat punktlarining faolligi immunitetdan qochish mexanizmlarini osonlashtirishda hal qiluvchi rol o‘ynaydi. ICIlar PD-1 va sitotoksik T-limfotsitlar bilan bog‘langan protein 4 (CTLA-4) kabi inhibitiv retseptorlarni maqsad qilib, T hujayralarining sitotoksik samaradorligini oshiruvchi transformativ terapevtik yondashuv sifatida paydo bo‘ldi.

ICI monoterapiyasi.

ICI monoterapiyasi –immuno checkpoint inhibitorlarini ya’ni immunoterapiya dorilarini yolg‘iz o‘zini qo‘llab saraton kasalligini davolashdir. Bachadon bo‘yni saratonining aksariyati etiologik jihatdan HPV infektsiyasi bilan bog‘liqligini va yuqori dasturlashtirilgan o‘lim ligand 1 (PD-L1) ifoda tezligini (70% -90%) namoyon etishini hisobga olsak, PD-1 / PD-L1 inhibitörleri ayniqsa istiqbolli terapevtik maqsadlarni ifodalaydi . Bir nechta PD-1 / PD-L1 inhibitörleri aCC bo‘lgan bemorlar uchun ≥2L davolash sifatida baholangan . KEYNOTE-158 tadqiqoti shuni ko‘rsatdiki, r/mCC bo‘lgan bemorlarda pembrolizumab monoterapiyasi mPFS 2,1 oy, mOS 11 oy va ORR 12,2% ga, PD-L1 musbat bemorlarda 14,6% ga olib keldi. Xuddi shunday, boshqa PD-1 inhibitörleri aCC uchun monoterapiya sifatida foydalanilganda cheklangan samaradorlikni ko‘rsatdi, ORR zimberelimab uchun 27,6%, nivolumab uchun 26,3% (musbat PD-L1 bo‘lgan bemorlarda 20%) va PD-L1 uchun ijobiy bo‘lgan bemorlarda ORR 15% (musbat PD-L1), natijada o‘rtacha javob darajasi taxminan 20% ni tashkil qiladi. PD-1 va PD-L1 bilan bir qatorda, CTLA-4 keng qamrovli o‘rganilgan immun nazorat nuqtasi molekulasi sifatida paydo bo‘ldi. Ipilimumab, CTLA-4 ga qaratilgan monoklonal antikor, GOG9929 sinovi tomonidan tasdiqlanganidek, CCRTdan keyin ijobiy tugunlari bo‘lgan laCC bemorlarida potentsial samaradorlik va xavfsizlikni ko‘rsatdi. ICIlar, ayniqsa, ijobiy PD-L1, mos kelmaslik tuzatish etishmovchiligi (MMR) va yuqori o‘simta mutatsion yuki (TMB-H) kabi o‘ziga xos biomarkerlari bo‘lgan bemorlar uchun foydali bo‘lishi mumkin . Biroq, ushbu biomarkerlarga ega bo‘lmagan bemorlarda monoterapiyaning samaradorligi cheklangan, bu kombinatsiyalangan strategiyalar zarurligini ta’kidlaydi.

Dual-ICI.

DuaI-ICI (Dual Immune Checkpoint Inhibition) bu ikki xil immunoterapiya dori vositalarini birgalikda qo‘lllab davolash usulidir. Nega buday qilinadi degan savolga javobimiz – ayrim o‘smalarda (xususan, HPV bilan bog‘liq saratonlarda) immune tizimi o‘ta susaygan bo‘ladi. DuaI-ICI immunitetni ikki tomondan “uyg‘otadi”. Masalan: kadonilimab va epalizumab kabi PD-1/CTLA-4 bispesifik antikorlari yaqinda Xitoy kogortalarida r/mCCda samaradorlikni ko‘rsatdi va hozirda Milliy Tibbiy Mahsulotlar Boshqarmasi (NMPA) tomonidan platina asosidagi chemorapy bilan birlashganda r/mCC bo‘lgan bemorlarda potentsial tasdiqlash uchun **baholanmoqda** . Bundan tashqari, PD-1/TIM-3 inhibitori (**NCT06238635**) va PD-1/TIGIT inhibitori (NCT0624123 *5*) kabi ko‘proq dual-ICIlar aCC bo‘lgan bemorlarda ularning fizibilitesi va samaradorligi uchun baholanmoqda.

ICIlar kimyoterapiya/radioterapiya bilan birlashtirilgan.

KEYNOTE-826 tadqiqoti shuni tasdiqladiki, pembrolizumabning paklitaksel va platina asosidagi kimyoterapiya bilan kombinatsiyasi PFSni 10,4 oylik va 1 yillik OSni 53,3% ga, doimiy, takroriy yoki metastatik bachadon bo‘yni saratoni (PSC1-m-musbat) bilan og‘rigan bemorlarda sezilarli darajada yaxshilagan. ≥ 1. Keyingi ma’lumotlar ushbu topilmalarni yanada tasdiqladi, 28,6 oylik mOS haqida xabar berdi va shu bilan kimyo-immunoterapiya rejimlarining klinik qiymatini kuchaytirdi. Binobarin, NCCN ko‘rsatmalari PD-L1 musbat populyatsiyalari uchun pembrolizumab bilan birgalikda bevasizumab bilan yoki bo‘lmasdan TP / TC kimyoterapiya rejimini o‘z ichiga olgan p / r / mCC uchun 1L davolash strategiyasini tasdiqlaydi . 1L platina asosidagi terapiya muvaffaqiyatsizlikka uchragan aCC bilan og‘rigan bemorlarda sintilimabning (PD-1 inhibitori) xavfsizligi va samaradorligini (PD-1 inhibitori) xavfsizligi va samaradorligini baholovchi klinik sinov ORR 44,4% ni, mPFS 5,2 oy va m 3 3 3 oyni ko‘rsatdi. Boshqa bir tadqiqot aCC bo‘lgan PD-L1 musbat bemorlarda bir

xil kombinatsiyalangan davolash bilan 57,1% ORR haqida xabar berdi , bu sintilimab va nab-paklitaksel kombinatsiyasi hayotiy va yaxshi muhosaba qilingan 2L davolash varianti ekanligini ko‘rsatadi. Yuqorida aytib o‘tilganidek, kimyo-immunoterapiya NACI va NATIC sinovlarida radikal jarrohlikdan oldin neoadjuvan davolash sifatida ham mumkinligi ko‘rsatildi. Biroq, shuni ta’kidlash kerakki, bu natijalar bir qo‘lni o‘rganishga asoslangan. Keyinchalik tekshirish uchun namunalar kattaroq bo‘lgan kelajakdagi sinovlar va mavjud yo‘riqnomada tavsiya etilgan kimyo-immunoterapiya muolajalari bilan qiyosiy tahlillar zarur.

Fotodinamik terapiya (PDT).

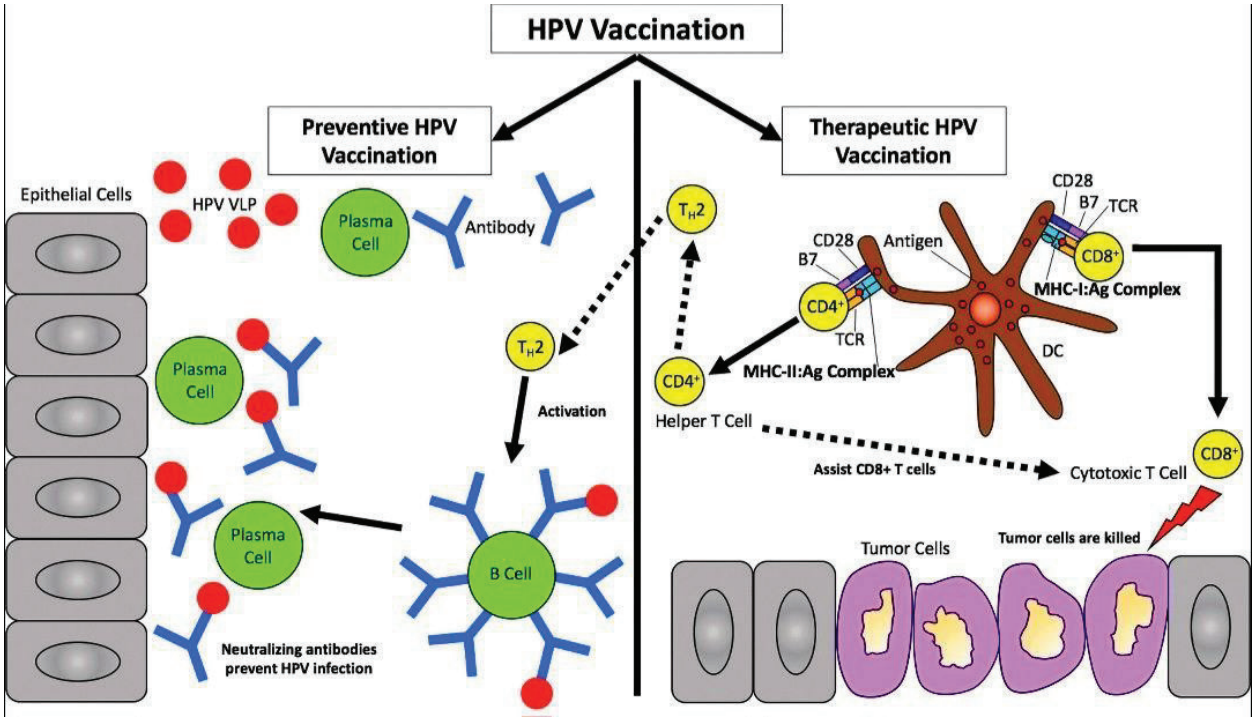
Fotodinamik terapiya – yorug‘lik, fotosensibilizator(yorug‘likka sezgir modda) va kislorod yordamida hujayralarni, ayniqsa saraton yoki virus bilan o‘zgargan hujayralarni nishonga oluvchi usul. PDT bilan CINning turli darajalarini davolashda samarali . Ikkinchi avlod fotosensibilizatori bo‘lgan 5-aminolevulin kislotasi PDT (ALA-PDT) CIN1 uchun 93,9%, CIN2 uchun 92,4% va CIN3 uchun 82,4% to‘liq javob tezligini ko‘rsatdi, 12 oylik klirens 86,4%, mos ravishda 85,5% va [3,7% **]** . Ushbu natijalar PDTni tug‘ish yoshidagi ayollar yoki minimal invaziv davolanishni istaganlar uchun tavsiya qilish mumkinligini ko‘rsatadi[26].

HPV va vaksinalar.

Odam papillomavirusiga (HPV) qarshi emlash va uyushtirilgan bachadon bo‘yni HPV skriningi bachadon bo‘yni saratonini yo‘q qilishning eng kuchli vositalaridir . HPVga qarshi emlash, emlangan bolalar kattalar bo‘lganda, poda immuniteti orqali aholidan vaktsinaga mo‘ljallangan HPV turlarini yo‘q qiladi . Xuddi shunday, HPV skriningi oxir-oqibatda butun aholi HPV uchun skrining qilinganida bachadon bo‘yni saratonini yo‘q qiladi . Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining bachadon bo‘yni saratonini yo‘q qilish bo‘yicha global strategiyasi 15 yoshgacha bo‘lgan qizlarning 90 foizini HPVga qarshi emlashni, 35 yoshga qadar yuqori samarali test yordamida skrining qilingan ayollarning 70 foizini va yana 45 yoshgacha va bachadon bo‘yni kasalligiga chalingan ayollarning 90 foizini davolashni o‘z ichiga oladi. Bir qancha mamlakatlar allaqachon bu maqsadlarga erishgan, ammo bachadon bo‘yni saratonining aholi soniga qarab kamayishi hali cheklangan. Misol uchun, Shvetsiyada 2021 yilda 10-12 yoshdagi qizlarning 89,8 foizi kamida bitta dozada emlangan[27]. 23-70 yoshdagi ayollarning 82 foizi tavsiyalarga muvofiq skriningdan o‘tgan, ammo bachadon bo‘yni saratoni bilan kasallanish hali ham yiliga 11/100 000 ayolni tashkil etadi. Shuning uchun HPV va bachadon bo‘yni saratonini tezroq yo‘q qilishga olib keladigan strategiyalarni ishlab chiqish va sinovdan o‘tkazishga qiziqish mavjud. Skriningning afzalligi shundaki, uning vaqt komponenti yo‘q (butun aholi skriningdan o‘tkazilgandan so‘ng, skrining dasturining to‘liq ta’siri darhol ko‘rinadi). Biroq, hali ham yangi HPV infektsiyalari tarqalayotganligi sababli, skriningni takrorlash kerak bo‘lishi mumkin. Tez bartaraf etish uchun asosiy qiyinchilik, shuning uchun emlash uchun mo‘ljallanmagan yosh guruhlaridagi ayollar orasida HPV ning sezilarli darajada tarqalishi [22].

Bachadon bo‘yni saratoni oldini olish mumkin bo‘lgan kasallik bo‘lib, ijtimoiy-iqtisodiy jihatdan kam ta’minlangan hududlarga, ayniqsa Afrikada og‘irlik qilishda davom etmoqda. Hech qachon jinsiy aloqada bo‘lmagan o‘smirlarni inson papillomavirusiga (HPV) profilaktik vaktsinalar bilan emlash kasallikning oldini olishda samarali ekanligini isbotlaydi. Biroq, vaktsinalarning mavjudligi va mavjudligi kam resurs sharoitida ikkita doimiy muammodir. Ushbu sharh uchun kasallik yuki yuqori bo‘lgan Afrika mintaqasida HPV ga qarshi milliy emlash vaqamrov darajasi tendentsiyasi tahlili o‘tkaziladi. Bu Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining (JSST) 2030 yilgacha bachadon bo‘yni saratonini yo‘q qilish strategiyasining bir qismi sifatida 15 yoshgacha bo‘lgan o‘smir qizlarning 90 foizini emlash strategiyasini hisobga olgan holda. Tahlil natijalariga ko‘ra, HPVga qarshi emlashni Afrikada milliy immunizatsiya dasturlariga kiritish tezligi sekin, o‘rtacha kutish vaqti 12% ni tashkil qiladi. Hududiylashtirilgan emlash dasturi kabi strategik yondashuvlardan foydalanadigan siyosat o‘zgarishi Afrikaning qolgan mamlakatlari uchun milliy dastursiz HPVga qarshi emlashni tezlashtirish uchun tavsiya etiladi [7]. Har yili dunyo bo‘ylab 604 000 ga yaqin yangi holatlar va bachadon bo‘yni saratoni tufayli 342 000 o‘lim ro‘y beradi. Shundan Afrikada 117 316 ayolga tashxis qo‘yilganligi taxmin qilinmoqda, ulardan 76 745 nafari har yili kasallikdan vafot etadi. Ushbu sog‘liqni saqlash muammosiga javoban Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) 2018 yilda bachadon bo‘yni saratonini 2030 yilgacha yo‘q qilish bo‘yicha qat'iy majburiyat oldi, bu esa qizlarning 90 foizini 15 yoshgacha HPVga qarshi emlashni, 35-45 yoshdagi ayollarning 70 foizini bachadon bo‘yni saratoni bilan kasallangan ayollarni skriningdan o‘tkazish va global miqyosda ta’sirlangan ayollarni davolashni ta’minlaydi [16]. JSST strategiyasi ayniqsa dolzarbdir, chunki HPV ning 200 dan ortiq turli shtammlari mavjud bo‘lsa-da, o‘ndan ortiq shtammlar yuqori xavfli (hrHPV) sifatida aniqlangan bo‘lib, ular barcha bachadon bo‘yni saratonining 90% hamda boshqa saraton turlari (masalan, vulva, vagina, anus, jinsiy olatni va orofarenks) bilan bog‘liq. Shuningdek, ulardan 16 va 18 shtammlari bachadon bo‘yni saratonining etiologik sababi sifatida aniqlangan. Profilaktik HPV vaktsinalari HPV bilan bog‘liq bo‘lgan bachadon bo‘yni saratonining oldini olish uchun saratonni keltirib chiqaradigan hrHPV ta’siridan oldin yuborilganda mavjud. Biroq, bu profilaktika vaktsinalariga kirish ba’zi past va

o‘rta daromadli mamlakatlarda (LMICs) mavjud emas yoki qiyin, bu holat yuqori daromadli mamlakatlarda (HICs) uchramaydi, bu erda faol davlat siyosati va hukumatning ustuvor sozlamalari HPV vaktsinalarining tayyor va mavjud bo‘lishini ta’minlaydi. Dutta, Meyerson va Agli tomonidan o‘tkazilgan keng qamrovli tekshiruvda ma’lum bo‘lishicha, Afrikaning 54 mamlakatidan faqat 12 tasi (22,2%) bachadon bo‘yni saratoniga qarshi kurashish rejalarini o‘rnatgan. Xavotirli jihati shundaki, ushbu 12 ta davlatdan 8 tasining rejalari (69,2%) dastur muddati tugaganligi sababli samarasiz bo‘lgan [3]. Biz ko‘p hollarda ushbu mamlakatlar bachadon bo‘yni saratonining oldini olish rejalarini kasalliklarga yo‘naltirilgan kengroq strategiyalarga birlashtirganini, bu esa maxsus aralashuvlar ta’sirini cheklashini ta’kidladik. Dalillar shuni ko‘rsatadiki, Inson taraqqiyoti indeksi (HDI) past bo‘lgan joylarda bachadon bo‘yni saratoni bilan kasallanish va o‘lim darajasi nomutanosib ravishda yuqori bo‘ladi . HDI va bachadon bo‘yni saratoni holatlari o‘rtasidagi bu bog‘liqlik Afrika uchun tashvish tug‘diradi, bu erda inson qashshoqlik indekslari (HPI) yuqori bo‘lgan insoniy kambag‘allik indeksi tarixan past bo‘lgan va 10-20 yoshdagi ayollarning atigi 1-2 foizi HPVga qarshi emlashni olgan. Xalqaro papillomavirus jamiyati (IPVS) JSSTning "2030 yilgacha 17 yoshgacha bo‘lgan jinsiy jihatdan sodda qizlar" uchun 90% emlashni qo‘llab-quvvatlashini e'lon qildi, bu vaktsinadan adolatli foydalanish atrofida aylanishi kerak [6]. Bozorda hukmronlik qilgan uchta vaktsinalar, Merck tomonidan Gardasil ® va Gardasil ® 9 va GSK tomonidan Cervarix ®, bir nechta dozani talab qildi, bu hukumatlar uchun, ayniqsa, LMIClarda sezilarli xarajatlarga olib keldi. Biroq, yaqinda tasdiqlangan yagona dozali vaktsina, Xiamen tomonidan ishlab chiqarilgan Cecolin ®, past narxda HPV ga qarshi oldingi vaktsinalarga teng samaradorlikni ta’minlaydi. Uchta vaktsinani solishtirganda iqtisodiy samaradorlikni o‘rganish Cecolin ® "eng past sof xarajat va eng jozibador iqtisodiy samaradorlikni" [7] ta’minlashini ko‘rsatdi. Cecolin ® kabi yangi vaktsina ishtirokchilari LMIClarda HPVga qarshi emlashni inqilob qilishi mumkin va Afrika yetakchilari uchun boshidanoq ishlab chiqaruvchilar va asosiy manfaatdor tomonlar bilan faol hamkorlik qilishlari uchun muhim imkoniyatdir. Ko‘pgina milliy profilaktik HPV emlash dasturlari taxminan 2008 yilda boshlangan bo‘lib, ikki valentli Cervarix HPV16/18 yoki to‘rt valentli Gardasil (HPV6/11/16/18) vaktsinalari, keyin esa novalent Gardasil 9 (HPV6/18/11) joriy etilgan. 31/33/45/52/58) 2015-yildan boshlab vaktsina. O‘sha vaqtdan beri ushbu mahsulotlar vaktsina bilan qoplangan HPV turlari bilan infektsiyani oldini olish va HPV bilan bog‘liq bo‘lgan bachadon bo‘yni va genital patologiyalarning keyingi rivojlanishini oldini olish qobiliyatini namoyish etdi. Ma’lumotlar shuni ko‘rsatadiki, yosh qizlarni jinsiy debyutdan oldin emlash yoshi kattaroq HPV+ ayollarni emlashdan ko‘ra samaraliroqdir. Ba’zi tadqiqotlar vaktsina bilan qoplangan HPV turlarining tarqalishining pasayishini ko‘rsatgan bo‘lsa-da, vaktsinalarning umumiy samaradorligida milliy va mintaqaviy farqlar mavjud. Bundan tashqari, yaqinda nashr etilgan bir nechta tadqiqotlar emlangan populyatsiyalarda vaktsina bilan qoplanmagan HPV turlarining tarqalishini ko‘rsatadi, bu HPV turini almashtirishdan dalolat beradi. Shunisi e'tiborga loyiqki, HPV turi tarqalishidagi emlash bilan bog‘liq o‘zgarishlar bir xil geografik joylashuvdagi emlangan va emlanmagan ayollar o‘rtasida, ehtimol jinsiy yo‘l bilan tarqaladi. Xulosa qilib aytadigan bo‘lsak, HPV turi tarqalishidagi vaktsina bilan bog‘liq o‘zgarishlarning tarqalishi emlash samaradorligi va bachadon bo‘yni patologiyasiga, xususan, emlangan va emlanmagan ayollarning aralash populyatsiyalarida qanday ta’sir qilishi hali aniq emas. Biroq, bu kuzatishlar bachadon bo‘yni skriningni uzoq muddatli davom ettirish va sinov amaliyotlarini muntazam qayta baholash zarurligini ta’kidlaydi[6]. Bachadon bo‘yni yuqori darajadagi skuamoz intraepitelial lezyon (HSIL) bo‘yicha mahalliy jarrohlik amaliyotidan o‘tayotgan ayollar yuqori xavfli populyatsiya sifatida aniqlangan va bachadon bo‘yni saratonining oldini olish uchun yordamchi vaktsinalar bilan emlashdan foyda olishlari mumkin(1-jadval). Bachadon bo‘yni HSIL'lari bachadon bo‘yni saratonining oldingi holatidir [8]. Bachadon bo‘yni biopsiyasida bachadon bo‘yni HSIL bo‘lgan, keyin salbiy konizatsiya namunasi bo‘lgan bemorlar HPV infektsiyasiga ayniqsa sezgir va tezda qayta infektsiyalanishi mumkin. Bu ayollar , shuningdek , takroriy bachadon bo‘yni HSIL va HPV infektsiyasi bilan bog‘liq bo‘lgan boshqa malign o‘smalarning yuqori xavfiga ega va takroriy konizatsiyalar reproduktiv tizimning salbiy oqibatlari xavfini oshirishi mumkin . VENUS tadqiqoti shuni ko‘rsatadiki, HPVga qarshi emlash tabiiy infektsiyadan ko‘ra kuchliroq immunitet reaktsiyasini keltirib chiqaradi [17]. Induktsiya qilingan antikorlardan tabiiy immunitet vaqt o‘tishi bilan zaiflashadi, vaktsinalar infektsiyani oldindan tozalagan seropozitiv odamlarda qayta infektsiya yoki reaktivlanishdan himoya qilishi mumkinligi xabar qilingan [20]. Ushbu emlash davolanishdan so‘ng qisqa vaqt ichida bir xil HPV turidagi yangi infektsiyalar va qayta infektsiyalarga qarshi foydali ta’sir ko‘rsatishi mumkin, ammo bu ta’sir izolyatsiya qilingan infektsiyani tozalashga yordam berishi dargumon. Vaktsinaning mahalliy jarrohlik davolash samaradorligini oshirish va virusni tozalashga yordam beradigan salohiyati noma’lumligicha qolmoqda [9].



Rasm-1. **HPV vaksinatsiyasi usullari**

Skrining usullari va turli xil vaktsinalarning mavjudligiga qaramasdan, hr-HPV bilan bog'liq malign o'smalarning yuki hali ham mavjud bo'lib, bu asosan past daromadli va profilaktika va davolanish imkoniyati cheklanganligi sababli (LMICs) yomon ta'sir qiladi. Statistik ma'lumotlarga ko'ra, CC 185 mamlakat orasida 25 mamlakatda ayollarda eng ko'p tashxis qo'yilgan saraton kasalligi bo'lib qolmoqda va CC 37 mamlakatda, ayniqsa LMIClarda saraton kasalligidan o'limning asosiy sababidir. Bundan tashqari, CC bilan kasallanish va o'lim darajasi LMIC-larda birinchi beshta o'rinni egallaydi. 2018 yilda LMICs CC o'limining deyarli 90% ga hissa qo'shadi. Yuqori daromadli mamlakatlarning 85 foiziga nisbatan LMIClarning taxminan 31 foizi HPVga qarshi emlashni amalga oshirgan. HPV vaktsinasining mavjudligi turli hududlarda sezilarli darajada farq qiladi. Bundan tashqari, LMICdagi ayollarning atigi 20 foizi HPV skriningidan o'tishlari mumkin, holbuki ayollarning 60 foizdan ortig'i yuqori daromadli mamlakatlarda HPV skriningidan o'tishadi [8].

Jadval-1

HPV vaksinalarining profilaktik va terapevtik turlari bo'yicha solishtirma tahlil

Xususiyat	Profilaktik (preventive) vaksinalar	Terapevtik (therapeutic) vaksinalar
Asosiy maqsad	HPV infeksiyasining oldini olish	Allaqachon mavjud infeksiya/saratonni davolash
Himoya mexanizmi	Virusning L1 kapsid oqsiliga qarshi antikorlar hosil qilish	E6/E7 onkogenlariga qarshi T-limfotsitlarni faollashtirish
Himoya qiladigan narsa	Yangi infeksiyalarning oldini olish	Mavjud o'sma yoki displaziyani regressiya qilish
Ishlatiladigan komponent	HPV ning L1 oqsili (virusga o'xshash partikulalar)	HPV ning E6/E7 onkogen oqsillari
Klinik holati	Keng qo'llaniladi (gardasil9, cervarix)	Sinov bosqichida (VGX-3100 kabi preparatlar)
Ideal qo'llash vaqti	Jinsiy faollik boshlanmasdan oldin(9-14 yoshda)	Infeksiya/displaziya aniqlangandan so'ng
Samaradorlik darajasi	90% profilaktik himoya (16/18 shtammlarga qarshi)	Hali aniq tasdiqlanmagan(dastlabki natijalar samarali)

Buyuk Britaniya 2023-yil sentabr oyida HPV ga qarshi yagona dozali emlash siyosatini joriy qildi, bu esa barqaror himoyani, vaktsinalarni yaxshiroq qamrab olishni va sog'liqni saqlash xarajatlarini kamaytirishni maqsad qilgan. Ushbu tadqiqot sog'liqni

saqlash nuqtai nazaridan bir dozali va ikki dozali jadvallarning iqtisodiy samaradorligini baholaydi [5].

Inson papillomavirusi (HPV) AQSh kollejlari kampuslarida jinsiy yo'l bilan yuqadigan eng keng tarqalgan infektsiyadir. HPV ga qarshi emlash 26 yoshdan boshlab tavsiya etilsa-da, emlash darajasini yaxshilashga qaratilgan hozirgi harakatlar asosan o'smirlarga qaratilgan. Binobarin, vaktsinani qabul qilish yoshlar orasida unchalik ko'p emas. Bu o'tkazib yuborilgan muhim imkoniyatni anglatadi, chunki yoshlar yangi HPV infektsiyalari uchun moyil bo'lgan asosiy guruh hisoblanadi.

Bundan tashqari, tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, Sharqiy Afrika kabi HPV infektsiyasi yuqori bo'lgan hududlarda nafaqat bachadon bo'yni saratoni, balki HPV bilan bog'liq orofaringeal saraton kasalliklari ham yuqori. Meta-tahlil shuni ko'rsatdiki, HPV ushbu hududlarda orofaringeal saraton holatlarining ~ 24% da topilgan va bu maqsadli profilaktika choralari zarurligini ta'kidlagan [1].

Xulosa o'rnida aytish mumkinki, papillomaviruslarning hozirgi kunda ko'lami keng. Har yili statistic raqamlar ortib bormoqda va ayniqsa kam va o'rta daromadli davlatlarda kasallanish va o'lim xavfi kamayganicha yo'q. Olimlar esa ushbu viruslar keltirib chiqaradigan kasalliklar, xususan bachadon bo'yni saratonining oldini olish va davolash bo'yicha yangi tadqiqotlar olib borib, diagnostika, vaksinatsiya va davolash uchun yangi usullarni ishlab chiqmoqdalar.

ADABIYOTLAR

1. Asempah E, Ikpebe E. Accelerating HPV vaccination in Africa for health equity. Glob Health Res Policy. 2024 Sep 19;9(1):37. doi: 10.1186/s41256-024-00380-z. PMID: 39294815; PMCID: PMC11411759.

2. Bah H, Ceesay F, Leigh O, Bah HT, Savage AT, Kimmitt PT. Human papillomavirus type-specific distribution in cervical intraepithelial neoplasia and cancer in The Gambia prior to HPV immunization programme: a baseline for monitoring the quadrivalent vaccine. Infect Agent Cancer. 2024 Sep 12;19(1):44. doi: 10.1186/s13027-024-00601-7. PM ID: 39267099; PMCID: PMC11396216.

3. Balogun FM, Omotade O. Pursuance of a Yoruba name for cervical cancer in Southwest Nigeria: a case study. BMJ Open. 2024 Apr 23;14(4):e074020. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074020. PMID:38658005; PMCID: PMC11043706.

4. Cao Q, Hou Y, Wang C, Yin J. Effect of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024 Dec 31;19(12):e0312128. doi: 10.1371/journal.pone.0312128. PMID: 39739895; PMCID: PMC11687797.

5. Cassani C, Dominoni M, Pasquali MF, Gardella B, Spinillo A. Multiple human papillomavirus infection and high-grade cervical squamous intraepithelial lesions among women with human immunodeficiency virus: a systematic review and a meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2024 Jul 15;11:1403548. doi: 10.3389/fmed.2024.1403548. PMID: 39076762; PMCID: PMC11284066.

6. Cortiana V, Nadar S, Gambill J, Mahendru D, Theyver A, Coloma HS, Park CH, Leyfman Y. Understanding and treating HPV-associated oropharyngeal carcinoma: insights from a MedNewsWeek Keynote lecture by Dr Theodoros N. Teknos and literature review. Ther Adv Med Oncol. 2025 Feb 24;17:17588359251322290. doi: 10.1177/17588359251322290. PMID: 40008193; PMCID: PMC11851760.

7. Costin CA, Chifu MB, Pricope DL, Grigoraş A, Balan RA, Amălinei C. Are HPV oncogenic viruses involved in salivary glands tumorigenesis? Rom J Morphol Embryol. 2024 Jul-Sep;65(3):395-407. doi: 10.47162/RJME.65.3.02. PMID: 39529333; PMCID: PMC11657354.

8. Damian D. The Role of Viruses in Cellular Transformation and Cancer. Cancer Rep (Hoboken). 2025 Feb;8(2): e70150. doi: 10.1002/cnr2.70150. PMID: 39930651; PMCID: PMC11810984.

9. de Oliveira Lima T, Erialdo da Silva Junior J, Aparecida Vieira Barreto G, Wellington Sátiro Justino M, Lia Coutinho Carvalho M, Gurgel Carlos da Silva M, Alves Ferreira D, Flávio Gonzaga Silva L, Goberlânio de Barros Silva P. Time series and risk factors associated with mortality in women with cervical cancer from 2000 to 2021. Gynecol Oncol Rep. 2024 Aug 22; 55:101490. doi: 10.1016/j.gore. 2024.101490. PMID: 39281844; PM CID: PMC11396020.

10. Gottlieb SL, Spielman E, Abu-Raddad L, Aderoba AK, Bachmann LH, Blondeel K, Chen XS, Crucitti T, Camacho GG, Godbole S, de Leon RGP, Gupta S, Hermez J, Ishikawa N, Klausner JD, Kurbonov F, Maatouk I, Mandil A, Mello MB, Miranda AE, Mosha FS, Okeibunor JC, Ong JJ, Peters RPH, Pérez F, Seguy N, Seib KL, Sharma M, Sladden T, Van Der Pol B, White PJ, Wi T, Broutet N. WHO global research priorities for sexually transmitted infections. Lancet Glob Health. 2024 Sep;12(9):e1544-e1551. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00266-3. Epub 2024 Jul 20. PMID: 39043199; PMCID: PMC11342064.

11. Goulart LR, Colombo BFM, Lima MIS, de Andrade MSA, São Julião J, Neves AF, Pereira SR. Expanded HPV Genotyping by Single-Tube Nested-Multiplex PCR May Explain HPV-Related Disease Recurrence. Microorganisms. 2024 Nov 15;12(11):2326. doi: 10.3390/microorganisms12112326. PMID: 39597715; PMCID: PMC11596377.

12. Hampson IN, Oliver AW. Update on Effects of the Prophylactic HPV Vaccines on HPV Type Prevalence and Cervical Pathology. Viruses. 2024 Aug 2;16(8):1245. doi: 10.3390/v16081245. PMID: 39205218; PMCID: PMC11359832.

13. Lin Y, Chen Z, Zheng X, Qi Y, Xie L, Zhang Y, Li H. The distribution and the relationship of HPV

subtypes infection with pregnancy outcomes. Sci Rep. 2025 Mar 24;15(1):10138. doi: 10.1038/s41598-025-94563-4. PMID: 40128357; PMCID: PMC11933330.

14. Mahmood MK, Fatih MT, Kurda HA, Mahmood NK, Shareef FU, Faraidun H, Tassery H, Tardivo D, Lan R, Noori ZF, Qadir BH, Hassan AD. Role of viruses in periodontitis: An extensive review of herpesviruses, human immunodeficiency virus, coronavirus-19, papillomavirus and hepatitis viruses. World J Virol. 2024 Dec 25;13(4):99070. doi: 10.5501/wjv. v13.i4.99070. PMID: 39722755; PMC ID: PMC11551682.

15. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. Int J Mol Sci. 2024 Jul 11;25(14):7616. doi: 10.3390/ijms25147616. PMID: 39062859; PMCID: PMC11277246.

16. Mngqibisa R, Chen H, Godfrey C, Sebitloane M, Chakalisa U, Badal-Faesen S, Masheto G, Taulo F, Samaneka W, Tiu J, Firnhaber C, Wilkin T; AIDS Clinical Trials Group A5282 Study Team. Correction: Extensive cervical lesion and treatment outcomes in women with HIV/HPV co-infection. AIDS Res Ther. 2025 Apr 7;22(1):46. doi: 10.1186/s12981-025-00736-6. Erratum for: AIDS Res Ther. 2024 Dec 30;21(1):101. doi: 10.1186/s12981-024-00693-6. PMID: 40197494; PMCID: PMC11977865.

17. Molina MA, Steenbergen RDM, Pumpe A, Kenyon AN, Melchers WJG. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait. Trends Mol Med. 2024 Sep;30(9):890-902. doi: 10.1016/j.molmed.2024.05.009. Epub 2024 Jun 9. PMID: 38853085.

18. Song Y, Choi W, Shim E. Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the UK: Two Versus Single-Dose of Nonavalent HPV Vaccination. Am J Prev Med. 2024 Aug;67(2):231-240. doi: 10.1016/j.amepre.2024.03.008. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38508425.

19. Tognon M, Martini F, Rotondo JC, Fiume G. Editorial: Recent advances in diagnosis, prognosis, and therapy of oncogenic virus-driven tumors. Front Oncol. 2024 Apr 10; 14:1402877. doi: 10.3389/fonc.2024.1402877. PMID: 38660129; PMCID: PMC11040595.

20. Wang Y, Chen F, Qu W, Gong Y, Wang Y, Chen L, Zhou Q, Mo J, Zhang H, Lin L, Bi T, Wang X, Gu J, Li Y, Sui L. Alternative splicing in the genome of HPV and its regulation. Front Cell Infect Microbiol. 2024 Oct 22; 14:1443868. doi: 10.3389/fcimb.2024.1443868. PMID: 39502170; PMCID: PMC11534716.

21. Whitton AF, Knight GL, Marsh EK. Risk factors associated with oral Human Papillomavirus (HPV) prevalence within a young adult population. BMC Public Health. 2024 Jun 3;24(1):1485. doi: 10.1186/s12889-024-18977-x. PMID: 38831431; PMCID: PMC11145846.

22. Xu M, Cao C, Wu P, Huang X, Ma D. Advances in cervical cancer: current insights and future directions. Cancer Commun (Lond). 2025 Feb;45 (2):77-109. doi: 10.1002/cac2.12629. Epub 2024 Nov 29. PMID: 39611440; PMCID: PMC11833674.

23. Xu M, Cao C, Wu P, Huang X, Ma D. Advances in cervical cancer: current insights and future directions. Cancer Commun (Lond). 2025 Feb;45 (2):77-109. doi: 10.1002/cac2.12629. Epub 2024 Nov 29. PMID: 39611440; PMCID: PMC11833 674.

24. Yu L, Majerciak V, Lobanov A, Mirza S, Band V, Liu H, Cam M, Hughes SH, Lowy DR, Zheng Z-M. HPV oncogenes expressed from only one of multiple integrated HPV DNA copies drive clonal cell expansion in cervical cancer. mBio. 2024 May 8;15(5): e0072924. doi: 10.1128/mbio.00729-24. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38624210; PMCID: PMC11 077993.

25. Zhang Y, Qiu K, Ren J, Zhao Y, Cheng P. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. Signal Transduct Target Ther. 2025 Jan 24;10(1):44. doi: 10.1038/s41392-024-02083-w. PMID: 39856040; PMCID: PMC11760352.

26. Zhou D, Xue J, Sun Y, Zhu L, Zhao M, Cui M, Zhang M, Jia J, Luo L. Patterns of single and multiple HPV infections in female: A systematic review and meta-analysis. Heliyon. 2024 Aug 18;10(17): e35736. doi: 10.1016/j.heliyon. 2024.e35736. PMID: 39263181; PMCID: PMC11386290.

27. https://www.folkhalsomyndigheten.se /publikationer-och-material/publikationsarkiv/b/barnvaccinations-programver20-2021 20231226