



Комплексная оценка жидкостной цитологии и молекулярных маркеров (ВПЧ, микроРНК, ИППП) из единого образца в диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки

Л. П. Зайцева¹, А. А. Булатова², В. С. Волчек³, А. С. Зайцева³,
В. А. Сантарович⁴, А. В. Малек⁵

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

²Научно-производственная биотехнологическая компания «Альгимед Техно», г. Минск, Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Гравита», г. Минск, Беларусь

⁵Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Продемонстрировать возможность комплексной оценки молекулярно-цитологических параметров из единого образца биоматериала (в стабилизирующей жидкостной среде), выявить закономерности их ассоциации со степенью интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование с участием 87 пациенток репродуктивного возраста (декретированные группы 21, 24, 27 лет), проходивших цитологический скрининг (ПАП-тест) в учреждениях Гомеля и Гомельской области в феврале – марте 2026 г. Биоматериал исследовали методом жидкостной цитологии (ЖЦ) (система Бетесда, TBS 2014). Из остаточного объема единого образца выполняли генотипирование 22 типов вируса папилломы человека (ВПЧ) (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени), исследование на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (*Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*), и количественный анализ экспрессии шести маркерных микроРНК (miR-21, miR-29b, miR-145, miR-451a, miR-1246, miR-1290) с расчетом диагностического параметра miR-CERVIX. Статистический анализ включал критерий Краскела — Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена и точный критерий Фишера.

Результаты. Установлена статистически значимая зависимость уровня экспрессии микроРНК от степени цитологических изменений ($p < 0,001$). Медианные значения параметра miR-CERVIX составили: при NILM — 0,33 [0,15; 0,46], при LSIL — 0,61 [0,56; 0,64], при HSIL — 0,69 [0,57; 0,77] и были значимо выше при сравнении NILM с группами LSIL и HSIL ($p < 0,001$). В группе HSIL ВПЧ высокого онкогенного риска выявлен в 100 % случаев, при этом доминировал ВПЧ 16-го типа (изолированно или в комбинации). Мультиинфекция ВПЧ чаще встречалась в группах с LSIL и HSIL. Корреляционный анализ установил статистически значимую зависимость ($p < 0,001$) уровня экспрессии микроРНК от степени цитологических изменений (NILM, LSIL, HSIL).

Выявлена высокая вариабельность индекса miR-CERVIX в группе NILM (0,01–0,74), что указывает на субклинические молекулярные сдвиги и обосновывает углубленное обследование при значениях $\geq 0,60$. Кроме того, индекс miR-CERVIX позволяет персонализировать тактику ведения в группе LSIL: значения $< 0,60$ ассоциированы с благоприятным течением, $\geq 0,75$ — с риском прогрессирования.

Заключение. Комплексная оценка ЖЦ и молекулярных маркеров из единого образца устраняет диагностические ошибки на преаналитическом этапе, обеспечивает высокую сопоставимость данных, оптимизирует клинический маршрут, исключая необходимость повторных визитов для забора материала.

Индекс miR-CERVIX является чувствительным маркером степени CIN. Он позволяет проводить дифференциальную стратификацию риска в группах NILM и LSIL, тогда как в группе HSIL выступает объективным подтверждением молекулярной агрессии опухоли. Комплексный подход, включающий оценку ВПЧ-статуса, профиля микроРНК, формирует методологическую базу для оптимизации диагностического триажа и требует дальнейшей проспективной валидации с гистологическим подтверждением.

Ключевые слова: шейка матки, интраэпителиальная неоплазия, жидкостная цитология, вирус папилломы человека, микроРНК, скрининг

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию исследования, сбор и анализ данных, интерпретацию результатов и написание статьи. Каждый из авторов ознакомился с финальной версией статьи и одобрил ее для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено без привлечения грантов и спонсорской поддержки. Молекулярные исследования проведены при поддержке НПБК «Альгимед Техно».

Для цитирования: Зайцева ЛП, Булатова АА, Волчек ВС, Зайцева АС, Сантарович ВА, Малек АВ. Комплексная оценка жидкостной цитологии и молекулярных маркеров (ВПЧ, микроРНК, ИППП) из единого образца в диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки. Проблемы здоровья и экологии. 2026;23(3):144–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-16>

Comprehensive assessment of liquid-based cytology and molecular markers (HPV, microRNA, STD) from a single specimen in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia

Larysa P. Zaitsava¹, Anna A. Bulatova², Vladislav S. Volchek³, Alina S. Zaitsava³, Viktoria A. Santarovich⁴, Anastasia V. Malek⁵

¹Gomel Regional Clinical Oncology Centre, Gomel, Belarus

²Research and Production Biotechnology Company «Algimed Techno», Minsk, Belarus

³Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁴Gravita LLC, Minsk, Belarus

⁵N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To demonstrate the feasibility of a comprehensive assessment of molecular and cytological parameters from a single specimen (preserved in a stabilizing liquid medium), and to identify patterns of association between these parameters and the degree of cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. A retrospective multicenter study was conducted involving 79 female patients of reproductive age (decreed cohorts aged 21, 24, and 27 years old) who underwent cytological screening (PAP test) in medical institutions in Gomel and Gomel Region in February–March 2026. The biomaterial was analyzed using liquid-based cytology (LBC) (the Bethesda System, TBS 2014). From the residual volume of the same specimen, genotyping for 22 HPV types (real-time PCR), testing for sexually transmitted diseases (STD) (*Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*), and quantitative analysis of the expression of six marker microRNAs (miR-21, miR-29b, miR-145, miR-451a, miR-1246, miR-1290) were performed, with calculation of the diagnostic parameter miR-CERVIX. Statistical analysis included the Kruskal-Wallis test, Spearman's correlation analysis, and Fisher's exact test.

Results. A statistically significant dependence of microRNA expression levels on the degree of cytological changes was established ($p < 0.001$). The median *miR-CERVIX* values were: for NILM – 0.33 [0.15; 0.46], for LSIL – 0.61 [0.56; 0.64], and for HSIL – 0.69 [0.57; 0.77]. These values were significantly higher when comparing NILM with the LSIL and HSIL groups ($p < 0.001$). In the HSIL group, a high-oncogenic risk HPV was detected in 100% of cases, with HPV type 16 dominating (either isolated or in combination). HPV multi-infection was more frequent in the LSIL and HSIL groups. Correlation analysis confirmed a statistically significant dependence ($p < 0.001$) of microRNA expression levels on the degree of cytological changes (NILM, LSIL, HSIL).

High variability of the *miR-CERVIX* index was detected in the NILM group (0.01–0.74), indicating subclinical molecular changes and justifying extended work-up in patients with values ≥ 0.60 . Furthermore, the *miR-CERVIX* index allows personalization of management strategy in the LSIL group: values < 0.60 are associated with a favorable outcome, whereas values ≥ 0.75 indicate a risk of progression.

Conclusion. The comprehensive assessment of the liquid-based cytology and molecular markers from a single sample prevents preanalytical errors, ensures high data comparability, and optimizes the clinical pathway, thereby eliminating the need for additional visits for specimen collection. The *miR-CERVIX* index is a sensitive marker of the CIN degree. It enables differential risk stratification within the NILM and LSIL groups, whereas in the HSIL group it serves as an objective confirmation of the molecular aggressiveness of the lesion. A comprehensive approach including the assessment of HPV status and microRNA profile forms a methodological basis for optimizing diagnostic triage and requires further prospective validation with histological confirmation.

Keywords: uterine cervix, cervical intraepithelial neoplasia, liquid-based cytology, human papillomavirus, microRNA, screening

Author contributions. All authors made substantial contributions to the study conception, data collection and analysis, interpretation of results, and manuscript preparation. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was conducted without sponsorship. Molecular analyses were performed with the technical support of the Research and Production Biotechnology Company «Algimed Techno».

For citation: Zaitsava LP, Bulatova AA, Volchek VS, Zaitsava AS, Santarovich VA, Malek AV. Comprehensive assessment of liquid-based cytology and molecular markers (HPV, microRNA, STD) from a single specimen in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Health and Ecology Issues*. 2026;23(3):144–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-16>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире [1]. По данным GLOBOCAN 2022, ежегодно регистрируется 668 тыс. новых случаев заболевания и более 371 тыс. смертей от данной патологии [1]. В Республике Беларусь в 2024 г. выявлено 840 новых случаев РШМ, из них 57,4 % диагностированы на I–II стадии [2].

Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) выступает ключевым фактором риска развития РШМ, однако лишь у небольшой доли пациенток вирусная персистенция прогрессирует до цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и инвазивной карциномы [3]. Это обуславливает необходимость совершенствования методов стратификации риска среди ВПЧ-позитивных женщин. В последние годы активно изучается потенциал дополнительных молекулярных маркеров, включая исследование ИППП, и анализ экспрессии микроРНК [4].

МикроРНК представляют собой короткие не-кодирующие молекулы РНК, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Изменения профиля микроРНК ассоциированы с канцерогенезом шейки матки, причем их экспрессия отражает не только наличие вирусной инфекции, но и воспалительный фон и инфекционную нагрузку [5]. Появление отечественной диагностической системы на основе анализа шести маркерных молекул открыло перспективы внедрения этого подхода в практику [6].

Внедрение ЖЦ позволило стандартизировать приготовление цитологических препаратов и обеспечить возможность рефлекс-тестирования — автоматического запуска дополнительных молекулярных анализов при получении пограничного цитологического результата [7, 8]. Использование единого образца обеспечивает строгую сопоставимость результатов за счет исключения преаналитических ошибок, обусловленных повторными заборами [9]. Схема комплексного исследования из единого образца представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Схема комплексного исследования из единого образца
Figure 1. Flowchart of comprehensive testing from a single specimen.

Цель исследования

Продemonстрировать возможность комплексной оценки молекулярно-цитологических параметров из единого образца биоматериала (в стабилизирующей жидкостной среде), выявить закономерности их ассоциации со степенью интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный многоцентровой характер с централизованной лабораторной обработкой образцов. Взятие кли-

нического материала осуществлялось в амбулаторно-поликлинических организациях г. Гомеля и Гомельской области. Биоматериал, консервированный в стабилизирующей среде для ЖЦ (виала), транспортировался в централизованную цитологическую лабораторию учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», где выполняли приготовление препаратов с использованием автоматизированной системы NOVAPREP (Республика Беларусь) и окраску по протоколу Папаниколау в автоматизированной станции Myreva (Испания).

Интерпретацию результатов цитологического исследования осуществляли согласно терминологической системе Бетесда (TBS, 2014) с дополнительной оценкой воспалительных изменений и фоновых процессов [10].

За период февраль – март 2026 г. из архива лаборатории отобрано 87 виал. В исследование включены женщины репродуктивного возраста — пациентки декретированных возрастных групп (21, 24 и 27 лет), подлежащие обязательному цитологическому скринингу (ПАП-тест) согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О порядке проведения диспансеризации взрослого населения» от 16.12.2024 № 173. Критерии включения: наличие достаточного количества биоматериала в виале после цитологического исследования для выполнения молекулярных тестов и полнота клинико-анамнестических данных. В связи с полной совместимостью используемых молекулярных тест-систем с консервантами ЖЦ технические ограничения преаналитического этапа сведены к минимуму. Основным критерием невключения служило недостаточное количество остаточного биоматериала в виале после приготовления цитологического препарата; его клеточность оценивалась визуально (по наличию осадка), что не гарантировало необходимую концентрацию нуклеиновых кислот для молекулярного исследования. Наибольшую долю когорты в выборке составили пациентки с отрицательным заключением в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности (NILM) — 47 человек (54,0 %). Цитологические признаки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL) выявлены у 23 пациенток (26,4 %), высокой степени (HSIL) — у 11 (12,6 %). В категорию «атипичные клетки плоского эпителия неясного значения / не исключающие LSIL/HSIL (ASC-US/ASC-H)» было включено 6 обследованных (7 %).

После выполнения цитологического исследования остаточный объем клеточной суспензии направляли в лабораторию научно-производственной биотехнологической компании «Альгимед Техно» для молекулярно-генетических исследований. Образцы аликвотировали на станции NOVAPREP, центрифугировали для седиментации клеток, из осадка выделяли нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) с помощью набора ALPREP (Республика Беларусь). Полученную смесь использовали для: качественного анализа с генотипированием вирусной ДНК, качественного анализа ДНК бактериальных патогенов, количественного анализа эндогенных молекул микроРНК.

Типирование ВПЧ выполняли методом ПЦР в реальном времени. Определяли 22 генотипа ВПЧ: 18 генотипов высокого онкогенного риска (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) и 4 генотипа низкого онкогенного риска (6, 11, 42, 44). Исследование на ИППП выполняли методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией (панель: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium*).

Для оценки профиля экспрессии шести маркерных молекул микроРНК (miR-21, -29b, -145, -451a, -1246, -1290) использовали набор реагентов NOVAprep-miR-Cervix, предполагающий проведение обратной транскрипции и количественной ПЦР. Анализ данных включал оценку контрольных реакций и расчет значения диагностического параметра miR-CERVIX на основе значений пороговых циклов (Ct). Интерпретация результатов базировалась на градации: < 0,60 — низкий уровень (норма/регрессия), 0,60–0,74 — умеренный уровень (LSIL), ≥ 0,75 — высокий уровень (HSIL) [6].

Обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0. Для качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Для количественных признаков оценивали нормальность распределения с использованием теста Шапиро — Уилка. Распределение числовых признаков отличалось от закона нормального распределения. В этой связи результаты были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q¹; Q³). Сравнительный анализ между группами проводился с использованием критерия Краскела — Уоллиса с последующим post-hoc тестом Данна. Для сравнения качественных признаков использовался двусторонний тест Фишера, для установления взаимосвязей использовалась корреляция Спирмена. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе молекулярных исследований был проведен анализ ВПЧ-статуса, который продемонстрировал высокую ассоциацию ВПЧ ВКР с цитологическими изменениями. В группе HSIL ВПЧ ВКР выявлен у 100 % пациенток (11/11), что подтверждает его ключевую роль в канцерогенезе шейки матки [11]. Наиболее часто определялся ВПЧ 16-го типа (54,5 %, 6/11), в том числе в виде моноинфекции (27,2 %, 3/11). Мультиинфекция (≥ 2 генотипов) отмечена в 36,4 % (4/11) наблюдений. Полученные данные согласуются с результатами международных исследований, демонстрирующих, что множественные инфекции ВПЧ встречаются у 25–73 % ВПЧ-по-

зитивных женщин и ассоциированы с повышенным риском развития HSIL [11].

В группе LSIL ДНК ВПЧ ВКР была верифицирована в 87,0 % случаев (20/23). ВПЧ 16-го типа выявлен у 56,5 % пациенток (13/23), при этом в 17,4 % (4/23) наблюдений он был представлен в виде моноинфекции, а в 39,1 % (9/23) — в структуре мультиинфекции (≥ 2 генотипов). Таким образом, все случаи коинфекции в данной группе включали ВПЧ 16-го типа. По данным многоцентровых исследований, общая распространенность ВПЧ в группе LSIL также составляет 93 %, а ВПЧ 16-го типа выявляется в 19,6 % случаев [11].

В 2 из 23 случаев LSIL (8,7 %) ДНК ВПЧ не была обнаружена, однако в обоих случаях выявлена *Ureaplasma spp.* Индекс miR-CERVIX в этих наблюдениях существенно различался, что позволяет предположить различную природу цитологических изменений: низкое значение индекса согласуется с реактивным характером поражения на фоне инфекции, тогда как повышенное значение требует исключения ВПЧ-независимого пути неопластической трансформации [12].

В группе NILM ДНК ВПЧ ВКР была верифицирована у 23,4 % пациенток (11/47). ВПЧ 16-го типа выявлен в 6,4 % наблюдений (3/47), из которых в одном случае (2,1 %) он был представлен в виде моноинфекции, а в двух (4,2 %) — в структуре мультиинфекции. Мультиинфекция (≥ 2 генотипов ВПЧ) установлена в 10,6 % (5/47) случаев. Такие данные согласуются с

выводами современных работ о транзитном характере инфекции в популяции и могут быть обусловлены возрастными особенностями обследованной когорты и региональными эпидемиологическими характеристиками [13,14].

Малая выборка в категориях ASC-US/ASC-H ($n = 6$) не позволила провести достоверный анализ распределения ВПЧ-инфекции и оценку потенциальной роли индекса miR-CERVIX в данных подгруппах, что следует рассматривать как ограничение исследования.

Воспалительные изменения зарегистрированы у 36,4 % (4/11) пациенток с HSIL, 26,1 % (6/23) — с LSIL и 25,5 % (12/47) — в группе NILM. Различия между группами HSIL и NILM достигли статистической значимости ($p = 0,047$), тогда как между HSIL и LSIL значимых различий не установлено ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о возможной ассоциации воспалительного процесса с прогрессированием CIN. Хроническое воспаление в сочетании с персистирующей ВПЧ-инфекцией способствует канцерогенезу через повреждение ДНК реактивными формами кислорода, активацию COX-2 и стимуляцию постоянной регенерации эпителия, что является независимым фактором риска HSIL и требует более тщательного наблюдения пациенток [15,16].

На следующем этапе был проведен анализ ассоциации профиля экспрессии микроРНК с инфекционной нагрузкой и наличием воспалительных изменений (таблица 1).

Таблица 1. Влияние инфекционной нагрузки на уровень экспрессии микроРНК

Table 1. The influence of infectious load on the level of microRNA expression

Группа	n	Медиана уровня экспрессии микроРНК
Мультиинфекция (≥ 2 типа ВПЧ) (1)	17	0,6 [0,54; 0,77]
ВПЧ 16+ (2)	8	0,64 [0,57; 0,78]
Наличие ИППП (3)	31	0,54 [0,26; 0,64]
Воспаление (4)	22	0,51 [0,37; 0,60]
ВПЧ-негативные (5)	34	0,39 [0,17; 0,47]
p		$p_{1,5} = 0,005$ $p_{2,5} = 0,001$

Анализ влияния инфекционной нагрузки на значение индекса miR-CERVIX показал, что наиболее высокие значения наблюдались при инфицировании ВПЧ 16-го типа (медиана — 0,64 [0,57; 0,78]) и мультиинфекции ВПЧ (медиана — 0,54 [0,60; 0,77]), тогда как в группе ВПЧ-негативных пациенток медиана составила 0,39. Различия между группами ВПЧ 16+ и ВПЧ-негативными, а также между группой мультиинфекции и ВПЧ-негативными достигли статистической значимости ($p_{2,5} = 0,001$ и $p_{1,5} = 0,005$ соответственно).

Наиболее частым возбудителем ИППП во всех цитологических группах являлась *Ureaplasma spp.* Частота выявления ИППП не демонстрировала четкой корреляции с тяжестью CIN: максимальные значения отмечены в группе LSIL (66,7 %), минимальные — в группе HSIL (18,2 %). Несмотря на отсутствие статистически значимой ассоциации между ИППП и степенью CIN ($p > 0,05$), высокая частота выявления урогенитальных инфекций (37,1 %) указывает на их потенциальную роль как кофактора цервикаль-

ного канцерогенеза. ИППП, создавая хроническое воспаление и нарушая локальный иммунный ответ, могут формировать благоприятный фон для персистенции ВПЧ и прогрессирования CIN [17].

По результатам исследования также установлена статистически значимая зависимость уровня экспрессии микроРНК от степени выраженности цитологических изменений (таблица 2).

Таблица 2. Уровни экспрессии микроРНК в зависимости от цитологического заключения
Table 2. MicroRNA expression levels according to cytological diagnosis

Группа	n	Медиана уровня экспрессии микроРНК	Диапазон значений
NILM (1)	47	0,33 [0,15; 0,46]	0,01–0,74
LSIL (2)	23	0,61 [0,56; 0,64]	0,16–0,96
HSIL (3)	11	0,69 [0,57; 0,77]	0,52–0,94
p		$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	

Из данных таблицы 2 следует, что в группе NILM медиана индекса miR-CERVIX составила 0,33 [0,15; 0,46] при широком диапазоне значений (0,01–0,74). Верхняя граница диапазона значений индекса miR-CERVIX в группе NILM перекрывалась со значениями в группе LSIL и приближалась к порогу значений HSIL, что, вероятно, может указывать на субклинические молекулярные сдвиги, транзитную ВПЧ-инфекцию, влияние воспалительного процесса или индивидуальные особенности базальной экспрессии маркерных микроРНК [18]. Пациенткам с заключением NILM и индексом miR-CERVIX $\geq 0,60$ требуются углубленное обследование (ВПЧ-генотипирование, исследование на ИППП) и динамическое наблюдение.

В группе LSIL медиана индекса miR-CERVIX составила 0,61 [0,56; 0,64] при диапазоне 0,16–0,96, что статистически значимо превышало показатели группы NILM ($p < 0,001$). Учитывая биологическую гетерогенность группы LSIL (вариабельность течения от спонтанной регрессии до прогрессирования в HSIL), индекс miR-CERVIX позволяет проводить внутреннюю стратификацию риска внутри данной группы: значения $< 0,60$ ассоциированы с благоприятным прогнозом и высокой вероятностью спонтанной регрессии, тогда как значения $\geq 0,75$ указывают на повышенный риск прогрессирования в HSIL и служат основанием для углубленного обследования.

В группе HSIL была зафиксирована наиболее высокая медиана индекса miR-CERVIX — 0,69 [0,57; 0,77] при диапазоне значений 0,52–0,94. Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между группами HSIL и NILM ($p < 0,001$), при этом нижняя граница диапазона в группе HSIL (0,52) перекрывалась с верхней границей группы LSIL, что отражает постепенный

характер молекулярных изменений при прогрессировании CIN.

Корреляционный анализ Спирмена выявил умеренную прямую статистически значимую связь между значением индекса miR-CERVIX и степенью выраженности цитологических изменений (NILM, LSIL, HSIL): $p < 0,001$. Полученный результат подтверждает, что нарастание тяжести CIN сопровождается прогрессивным увеличением значения индекса miR-CERVIX.

Заключение

1. Установлена статистически значимая корреляция между индексом miR-CERVIX и степенью CIN ($p < 0,001$) с последовательным нарастанием медианных значений — от 0,33 (NILM) до 0,69 (HSIL).

2. Высокая вариабельность индекса miR-CERVIX в группе NILM (0,01–0,74) указывает на субклинические молекулярные сдвиги, что обосновывает углубленное обследование при значениях $\geq 0,60$. Кроме того, индекс позволяет персонализировать тактику ведения в группе LSIL: значения $< 0,60$ ассоциированы с благоприятным течением, а $\geq 0,75$ — с высоким риском прогрессирования.

3. Доминирование ВПЧ 16-го типа и мульти-инфекций ВПЧ подтверждено в 100 % случаев HSIL. Воспаление и ИППП выступают фоном для персистенции вируса и прогрессирования CIN, тогда как индекс miR-CERVIX объективно отражает именно неопластическую трансформацию.

4. Комплексный подход, включающий оценку ВПЧ-статуса, профиля микроРНК, формирует методологическую базу для оптимизации диагностического триажа и требует дальнейшей проспективной валидации с гистологическим подтверждением.

Список литературы / References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Океанов А.Е., ред. Рак в Беларуси: цифры и факты, 2015–2024. Минск: Белорусский канцер-регистр; 2025. Режим доступа: <https://omr.by/spetsialistam/sbornik-statistika-onkologicheskikh-zabolevanij> Дата доступа: 20.05.2026.
Okeanov AE, editor. Cancer in Belarus: Numbers and Facts, 2015–2024. Minsk: Belarusian Cancer Registry; 2025. Available from: <https://omr.by/spetsialistam/sbornik-statistika-onkologicheskikh-zabolevanij> Accessed: 2026 May 20. (in Russ.).
3. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk B, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16086.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>
4. Pardini B, De Maria D, Francavilla A, Di Gaetano C, Ronco G, Naccarati A. MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018;18(1):696.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4590-4>
5. Babion I, Snoek BC, Novianti PW, Jaspers A, van Trommel N, Heideman DAM, et al. Triage of high-risk HPV-positive women in population-based screening by miRNA expression analysis in cervical scrapes. *Clin Epigenetics.* 2018;10:76.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0509-9>
6. Kniazeva M, Zabegina L, Shalaev A, Smirnova O, Lavri-novich O, Berlev I, et al. NOVAprep-miR-Cervix: New Method for Evaluation of Cervical Dysplasia Severity Based on Analysis of Six miRNAs. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9114.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119114>
7. Волченко Н.Н., Сушинская Т.В., Борисова О.В., Мель-никова В.Ю., Петров А.Н. Сравнительный анализ традицион-ной и жидкостной цитологии мазков из шейки матки. *Исслед. и практ. в медицине.* 2019;6(1):83-90.
DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-1-8>
Volchenko NN, Sushinskaya TV, Borisova OV, Melnikova VYu, Petrov AN. Comparative analysis of conventional and liq-uid-based cytology of cervical smears. *Research and Practical Medicine.* 2019;6(1):83-90. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-1-8>
8. Баяндина Н.Н., Славнова Е.Н. Цитологический метод в ранней диагностике рака шейки матки: эволюция, прин-ципы, технологии, перспективы. *Онкология. Журн. им. П.А. Герцена.* 2023;12(2):49-55.
DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20231202149>
Bayandina NN, Slavnova EN. Cytological method in early diagnosis of cervical cancer: evolution, principles, technologies, perspectives. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2023;12(2):49-55. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20231202149>
9. Makde MM, Sathawane P. Liquid-based cytology: Technical aspects. *CytoJournal.* 2022;19:41.
DOI: https://doi.org/10.25259/CJMAS_03_16_2021
10. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer; 2015.
11. Liao G, Jiang X, She B, Tang H, Wang Z, Zhou H, et al. Multi-Infection Patterns and Co-infection Preference of 27 Human Papillomavirus Types Among 137,943 Gynecological Outpatients Across China. *Front Oncol.* 2020;10:449.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00449>
12. Carreras R, Alameda F, Bellosillo B, Lloveras B, Miralpeix E, Mancebo G, & Solé-Sedeno J. M. Utility of Human Papillomavirus Genotyping in the Management of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2028;22(1):13-16.
DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000354>
13. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Journal of Infectious Diseases.* 2007;195(Suppl 1):S14-S25.
DOI: <https://doi.org/10.1086/511246>
14. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford GM, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-459.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)
15. Fernandes JV, de Medeiros Fernandes TA, de Azevedo JC, Cobucci RN, de Carvalho MG, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncol Lett.* 2015;9(3):1015-1026.
DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2884>
16. Long T. Severe Inflammation Indicates High Risk of HSIL: From a Cross-Sectional Study. *J Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:45.
DOI: <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2019.45>
17. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, Saldanha C, Beires J, Martinez-de-Oliveira J, Donders G. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2016;35(4):657-663.
18. Wu J, Cai H, Xiang YB, Matthews CE, Ye F, Zheng W, et al. Intra-individual variation of miRNA expression levels in human plasma samples. *Biomarkers.* 2018 May-Jun;23(4):339-346.
DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1427794>

Информация об авторах / Information about the authors

Зайцева Лариса Петровна, врач клинической ла-бораторной диагностики (заведующий) централизованной цитологической лабораторией, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>
e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Булатова Анна Александровна, руководитель отде-ла научных исследований и разработок, НПБК «Альгимед Техно», Минск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8750-2680>
e-mail: bulatovan84@mail.ru

Волчек Владислав Станиславович, заведующий про-фессорским консультативным центром, УО «Гомельский го-сударственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>
e-mail: volvst@yandex.ru

Larysa P. Zaitsava, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor (Head) of the Centralized Cytological Laboratory, Gomel Regional Clinical Oncology Centre, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>
e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Anna A. Bulatova, Head of the Research and Develop-ment Department, Research and Production Biotechnology Com-pany "Algimed Techno", Minsk, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8750-2680>
e-mail: bulatovan84@mail.ru

Vladislav S. Volchek, Head of Professorian Consultative Center, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>
e-mail: volvst@yandex.ru

Зайцева Алина Сергеевна, студентка 2 курса лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3066-5149>

e-mail: alinazaitsava@icloud.com

Сантарович Виктория Александровна, врач акушер-гинеколог первой категории, ООО «Гравита», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0790-7595>

e-mail: torimore@mail.ru

Малек Анастасия Валерьевна, заведующий лабораторией субклеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>

e-mail: anastasia@malek.com.ru

Alina S. Zaitsava, Second-year student of the Faculty of General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3066-5149>

e-mail: alinazaitsava@icloud.com

Viktoria A. Santarovich, Obstetrics and Gynecology Doctor of the First Category, Gravita LLC, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0790-7595>

e-mail: torimore@mail.ru

Anastasia V. Malek, Head of the Subcellular Technologies Laboratory, N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>

e-mail: anastasia@malek.com.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Зайцева Лариса Петровна

e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Larysa P. Zaitsava

e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 22.05.2026

Поступила после рецензирования / Accepted 07.07.2026

Принята к публикации / Revised 04.09.2026