

Сучасні стратегії профілактики та лікування вірусу папіломи людини

Д. Г. Коньков¹, О. В. Тихолаз², Д. С. Ледін¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є одним із найпоширеніших збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, із доведеною роллю високоонкогенних типів у розвитку раку шийки матки, аногенітальних та орофарингеальних новоутворень. Попри наявність ефективних профілактичних вакцин, висока поширеність ВПЛ-інфекцій, обмежена доступність імунопрофілактики в окремих регіонах і відсутність специфічної противірусної терапії зумовлюють необхідність удосконалення стратегій профілактики та лікування.

Проведено аналіз сучасних підходів до профілактики та лікування ВПЛ-інфекції з акцентом на ефективність вакцинації, можливості терапевтичних втручань, а також роль інтерферонотерапії, зокрема інтерферону (ІФН)- α -2b, як перспективного імуномодулювального засобу.

У роботі здійснено аналітичний огляд актуальних публікацій, клінічних настанов, рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization – WHO), Центрів із контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), Європейського центру профілактики та контролю захворювань (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC), а також результатів рандомізованих клінічних досліджень, присвячених профілактиці й лікуванню ВПЛ-інфекції. Розглянуто доказову базу ефективності вакцинації, методів локальної деструкції, імуностимулювальної терапії та застосування ІФН.

Профілактична вакцинація залишається найефективнішим інструментом запобігання інфекції, зумовленій високо-небезпечними типами ВПЛ, а також асоційованим неопластичним ураженням. У лікуванні ВПЛ-індукованих змін використовують хірургічні та деструктивні методи, імуномодулювальні засоби, а також експериментальні терапевтичні вакцини, які перебувають на завершальних стадіях клінічних випробувань. ІФН- α -2b як імуномодулятор продемонстрував здатність сприяти регресії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та зниженню частоти рецидивів у пацієнтів із персистувальною ВПЛ-інфекцією.

Сучасні стратегії профілактики та лікування ВПЛ мають бути комплексними, охоплюючи вакцинацію, скринінг, своєчасне виявлення уражень і персоналізовану терапію, зокрема із залученням імуностимулювальних засобів. Подальші дослідження ефективності інтерферонотерапії, зокрема ІФН- α -2b, є актуальними для розширення терапевтичного арсеналу у веденні пацієнтів із ВПЛ-інфекцією.

Ключові слова: вірус папіломи людини, вакцинація, профілактика, терапія, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, інтерферон- α -2b, репродуктивне здоров'я.

Modern strategies for the prevention and treatment of human papillomavirus

D. G. Konkov, O. V. Tykholaz, D. S. Ledin

Human papillomavirus (HPV) remains one of the most prevalent sexually transmitted infections worldwide, with high-risk oncogenic types being closely associated with the development of cervical, anogenital, and oropharyngeal cancers. Despite the availability of effective prophylactic vaccines, the widespread persistence of HPV infection, insufficient immunization coverage in certain regions, and the lack of specific antiviral therapy underscore the need to improve strategies for prevention and treatment.

To analyze current approaches to the prevention and treatment of HPV infection with an emphasis on the effectiveness of vaccination, therapeutic interventions, and the potential role of interferon therapy – particularly interferon- α -2b – as a promising immunomodulatory agent.

This article presents an analytical review of up-to-date publications, clinical guidelines, and recommendations from World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, and European Centre for Disease Prevention and Control, along with results from randomized clinical trials regarding HPV prevention and treatment. The evidence base for vaccination, local destructive methods, immunostimulatory therapy, and interferon use is summarized and critically evaluated.

Prophylactic vaccination remains the most effective tool in preventing infections caused by high-risk HPV types and the associated precancerous lesions. In the treatment of HPV-induced changes, surgical and destructive methods, immunomodulatory agents, as well as experimental therapeutic vaccines that are in the final stages of clinical trials are used. Interferon- α -2b as an immunomodulator has demonstrated the ability to stimulate antiviral immune responses, promote the regression of cervical intraepithelial neoplasia, and reduce recurrence rates in patients with persistent HPV infection.

Modern strategies for HPV management should be comprehensive, combining vaccination, regular screening, timely lesion detection, and personalized treatment approaches, including immunomodulatory therapies. Further clinical studies on the use of interferon- α -2b are warranted to expand therapeutic options for patients with persistent HPV-related disease.

Keywords: human papillomavirus, vaccination, prevention, therapy, cervical intraepithelial neoplasia, interferon- α -2b, reproductive health.

Віруси папіломи людини (ВПЛ) належать до родини *Papillomaviridae* і характеризуються як малі, безоболонкові, дволанцюгові кільцеві віруси дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) [23]. Станом на сьогодні науковцями ідентифіковано понад 400 типів ВПЛ, з яких від 180 до 220 повністю класифіковані відповідно до міжнародних баз даних [11]. ВПЛ – одні з найпоширеніших патогенів людини, що передаються переважно статевим шляхом. Генітальна ВПЛ-інфекція є найпоширенішим у світі захворюванням, що передається статевим шляхом [9].

Згідно з оцінками Центрів із контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), близько 80% сексуально активних людей інфікуються ВПЛ протягом життя [14]. У Великій Британії Національна служба охорони здоров'я (National Health Service – NHS) зазначає, що приблизно кожна десята жінка з нормальною цитологією може мати активну ВПЛ-інфекцію в будь-який момент часу [92]. Дані з Франції та Німеччини підтверджують високу поширеність вірусу серед молодих жінок віком до 25 років, що пов'язано з початком сексуальної активності. Китайські епідеміологічні дослідження вказують на значні регіональні варіації, однак поширеність ВПЛ серед жінок репродуктивного віку в деяких регіонах сягає 20–25% [50].

Хоча більшість інфекцій є безсимптомними та самоліквідуються протягом 6–24 місяців, у частини інфікованих осіб можуть виникати персистувальні або рецидивуючі доброякісні ураження, зокрема гострокінцеві кондиломи [4, 62]. У гіршому випадку може розвинути неоплазія шийки матки або інші види онкопатології [55, 62].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ВПЛ-інфекції спричиняють близько 5% усіх злоякісних новоутворень у світі. Щороку близько 625 600 жінок та 69 400 чоловіків хворіють на рак, пов'язаний із ВПЛ [97]. Майже всі випадки раку шийки матки (РШМ) (99,7%) асоційовані з ВПЛ, і на цю локалізацію припадає 80% усіх ВПЛ-асоційованих онкопатологій [19, 97]. ВПЛ також є причиною 71–90% випадків анального раку, 65–74% – вагінального, 43–74% – вульви, 43–63% – пеніса та до 70% – раку ротоглотки [22, 99].

У зв'язку з глобальним зростанням рівня ВПЛ-асоційованих захворювань, розробка та впровадження ефективних стратегій профілактики й лікування є надзвичайно актуальними. У провідних країнах світу вакцинація проти ВПЛ є основним інструментом первинної профілактики. У США вакцинація рекомендована CDC як для дівчат, так і для хлопців, починаючи з віку 11–12 років (із можливістю початку з 9 років) із подальшою вакцинацією до 26 років [15]. У Великій Британії програма імунізації проти ВПЛ охоплює школярів обох статей віком 12–13 років, що вже сприяло до понад 85% зниженню частоти високоризикових типів ВПЛ через 10 років після її впровадження [66].

Франція, Німеччина, Австралія та Китай також мають національні програми вакцинації, які відрізняються за типами вакцин (бівалентна, квадριвалентна або дев'ятивалентна) та віковими групами. В Ав-

стралії, що стала світовим лідером у боротьбі з ВПЛ, уже спостерігається зменшення частоти цервікальної інтраепітеліальної неоплазії II–III ступеня на понад 50% серед молодих жінок. ВООЗ у межах глобальної стратегії запобігання РШМ закликає до досягнення охоплення вакцинацією щонайменше 90% дівчат до 15 років до 2030 р. [91].

Вторинна профілактика, зокрема цервікальний скринінг, залишається критично важливою навіть у країнах із високим рівнем вакцинації. У США рекомендовано тестування на ВПЛ кожні 5 років для жінок віком 30–65 років або комбінацію цитології з ВПЛ-тестуванням (спільне тестування). У Великій Британії програма скринінгу охоплює жінок віком 25–64 років із використанням первинного ВПЛ-тесту [81]. Аналогічні програми реалізуються у Франції, Німеччині, Австралії та Китаї, з урахуванням національних особливостей систем охорони здоров'я [57].

Хоча специфічного етіотропного лікування ВПЛ не існує, для усунення клінічних проявів (наприклад, аногенітальних бородавок) використовують різні методи терапії: криодеструкція, лазерна абляція, електрохірургія, місцеві цитотоксичні препарати (подофілотоксин, імквімод), інтерферонотерапія [20, 45, 104]. Міжнародні клінічні настанови (Американське товариство кольпоскопії та патології шийки матки – American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), США; Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги – National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Велика Британія; Європейське товариство з онкогінекології – European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), країни Європи) регулярно оновлюються й наголошують на необхідності персоналізованого підходу до ведення пацієнтів з урахуванням віку, типу ВПЛ, результатів цитології/біопсії та репродуктивних планів [62].

Отже, міжнародний досвід переконливо свідчить: найбільш ефективна стратегія боротьби з ВПЛ включає поєднання вакцинації, організованого скринінгу, сучасних методів діагностики й доказових підходів до лікування. Успішна реалізація таких програм дозволяє суттєво зменшити частоту виникнення РШМ та інших ВПЛ-асоційованих злоякісних новоутворень, що є критично важливим як для окремих пацієнтів, так і для громадського здоров'я загалом [14, 96, 98].

Метою цієї публікації є аналіз сучасних підходів до профілактики та лікування ВПЛ-інфекції з акцентом на ефективність вакцинації, можливості терапевтичних втручань і роль інтерферонотерапії як перспективного імунomodulatory засобу. Аналіз спрямований на:

- оцінку ефективності вакцинальних програм та скринінгових стратегій у зниженні частоти ВПЛ-асоційованих захворювань;
- порівняння сучасних клінічних настанов щодо ведення пацієнтів із ВПЛ-інфекцією;
- виявлення спільних тенденцій і відмінностей між системами охорони здоров'я різних країн;
- формування рекомендацій щодо адаптації успішних міжнародних практик у національному контексті.

Для підготовки огляду проведено систематичний пошук літературних джерел у базах даних MEDLINE/PubMed,

Web of Science, Scopus, Google Scholar та ProQuest за період 2015–2025 рр. У межах огляду проаналізовано результати доклінічних і клінічних досліджень, присвячених оптимальній профілактиці та терапії ВПЛ-асоційованої патології відповідно до принципів доказової медицини. Використані такі пошукові терміни: «вірус папіломи людини» або «ВПЛ», «цервіко-епітеліальна неоплазія» або «CIN», а також «профілактика», «лікування» або «терапія». Отримані результати перевірялися на предмет включення відомого набору очікуваних цитат. Надалі було переглянуто результати та з'ясовано подальшу стратегію для аналізу отриманих даних. Загалом за період 1995–2025 рр. опубліковано 112 досліджень за тематикою огляду. Пік наукової активності припав на 2010–2025 рр. (71 публікація). З огляду на кількість статей та наміри забезпечити одночасне оновлення, цей систематичний пошук зосереджено на дослідженнях, опублікованих із 2015 р. Відібрано 45 статей, опублікованих у період із 2015 до 2025 р. Їх було перевірено, переглянуто назву та анотацію. Відповідні статті детально проаналізовані та обговорені в цьому огляді. Додатково здійснювався пошук у відповідних реєстрах України, США, Китаю, Європи, Нової Зеландії та Австралії.

Профілактичні вакцини проти ВПЛ: міжнародний досвід та доказова база

Сучасні профілактичні вакцини проти ВПЛ створені на основі рекомбінантного білка L1, який самозбирається у вірусоподібні частинки (virus-like particle – VLP), що не містять генетичного матеріалу, проте імітують зовнішню структуру вірусу, стимулюючи потужну імунну відповідь [14, 77, 102].

Першою затвердженою вакциною була Gardasil® (чотиривалентна вакцина), схвалена Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration – FDA) у 2006 р., яка забезпечує захист від ВПЛ 6 і 11 типів (пов'язаних із виникненням генітальних бородавок), а також 16 і 18 (основні онкогенні типи). Cervarix® – двовалентна вакцина, що охоплює типи ВПЛ 16 та 18, була зареєстрована в Європі й США незабаром після Gardasil®. Дослідження продемонстрували, що Cervarix® може викликати вищі титри антитіл до типів 16 та 18 порівняно з Gardasil®, хоча обидві вакцини мають подібну клінічну ефективність щодо профілактики цервікальної неоплазії, спричиненої цими вірусами [53]. Водночас Cervarix® продемонструвала ширший перехресний захист. Наприклад, ефективність проти типу ВПЛ 31 типу становила 77,1% у випадку двовалентної вакцини та 42,6% – чотиривалентної; щодо ВПЛ 45 типу – 79% проти 7,8% відповідно [53, 54].

У 2014 р. з'явилася дев'ятивалентна вакцина Gardasil-9®, що охоплює типи ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 [89]. Вона дозволила значно розширити спектр профілактики ВПЛ-асоційованих захворювань [39]. Починаючи з 2016 р., у США використовується виключно Gardasil-9®, а чотиривалентна вакцина повністю виведена з ринку [65].

Згідно з клінічними дослідженнями, ефективність Gardasil®, Gardasil-9® та Cervarix® у профілактиці цервікальної (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), вуль-

варної (vulvar intraepithelial neoplasia – VIN) та пенільної (penile intraepithelial neoplasia – PIN) інтраепітеліальної неоплазії, спричиненої вакцинними типами ВПЛ, перевищує 90%, а в окремих випадках – майже 100% [24]. Gardasil® та Gardasil-9® також продемонстрували ефективність 89–98% у запобіганні генітальним бородавкам [58].

Масштабне дослідження CDC, проведене у США серед підлітків і молодих жінок віком 14–24 років, виявило понад 80% зниження частоти вакцинних типів ВПЛ за період 2015–2018 рр. порівняно з довакцинальним періодом (2003–2006 рр.) [8]. Також зафіксовано суттєве зниження рівня CIN 2+ та випадків РПІМ серед молоді, особливо у віковій групі 15–24 роки, що свідчить про значний позитивний вплив вакцинації на громадське здоров'я [75]. У Великій Британії, за даними UK Health Security Agency (UKHSA) (Агентство з безпеки здоров'я Великої Британії, раніше – Public Health England), після впровадження шкільної програми вакцинації охоплення серед дівчат-підлітків перевищило 85%, що призвело до зниження CIN 3 більш ніж на 87% серед жінок, вакцинованих до 15 років [29, 75, 96]. У Німеччині також впроваджено національну програму вакцинації з 2007 р. За останніми даними Німецького центру контролю інфекцій (Robert-Koch-Institut – RKI), охоплення вакцинацією залишається нижчим, ніж у сусідніх країнах (близько 50%), що вимагає подальших інтервенцій щодо покращення охоплення хлопців і дівчат [76, 96]. Бельгія забезпечує вакцинацію для школярів обох статей, й дослідження, опубліковані в European Journal of Cancer Prevention, демонструють зниження частоти дисплазій шийки матки серед вакцинованих осіб на понад 70% [5, 76, 84].

Китай, де вакцинація була схвалена пізніше (перша – Cervarix® у 2016 р.), демонструє стрімкий прогрес [95]. За останні роки зареєстровано ще 3 вакцини: дві в Китаї (ВПЛ 16 та 18 типів) та одна в Індії (ВПЛ 6, 11, 16 та 18). У Китаї завершено клінічні випробування III фази ще для двох вакцин (проти ВПЛ 6, 11, 16 та 18, а також ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 типів). Попередні результати свідчать про те, що ці вакцини є імуногенними, безпечними та не поступаються за ефективністю оригінальним Gardasil® та Cervarix® [109, 110]. Усі вищезазначені вакцини демонструють значно вищу здатність індукувати імунну відповідь, зокрема утворення блокуючих антитіл і активацію клітинного імунітету, порівняно з природними інфекціями [27, 51, 95, 109–111]. Це відкриває шлях до масштабнішої та доступнішої вакцинації населення в країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Імунна система людини усуває більшість ВПЛ-інфекцій завдяки скоординованій взаємодії між вродженим та адаптивним імунітетом, однак основні імунні механізми цього процесу залишаються недостатньо вивченими, особливо у випадку онкологічних уражень, індукованих ВПЛ, де імунітет людини значною мірою модулюється типами ВПЛ високого ризику. Інтерферони (ІФН) I типу та інші цитокіни стимулюють протівірусний імунітет через НК-клітини (Natural Killer), кератиноцити та клітини Лангерганса, а також посилюють презентацію антигену для очищення від

Профілактичні вакцини проти ВІЛ [57]

Таблиця 1

Вакцина (виробник)	Типи ВПЛ, що входять до складу	Ад'ювант	Метод синтезу білків ВПЛ	Рік реєстрації	Графік вакцинації
Gardasil® (Merck & Co., Rahway, NJ, USA)	6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	Аморфний гідроксифосфат сульфат алюмінію	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дріжджі), що експресують L1	2006	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Cervarix® (GlaxoSmithKline, Tsim Sha Tsui, Hong Kong)	16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	3-О-деацил-4'-монофосфорилпіпід А (МРЛ) 50 мкг, адсорбований на гідроксиді алюмінію (0,5 мг Al3+)	Система експресії бакуловірусу, з використанням клітин комах Hi-5 Rix446, отриманих із <i>Triothisia ni</i>	2007	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 1, 6 міс.
Gardasil-9® (Merck & Co., Rahway, NJ, USA)	6 (30 мкг), 11 (40 мкг), 16 (60 мкг), 18 (40 мкг), 31 (20 мкг), 33 (20 мкг), 45 (20 мкг), 52 (20 мкг), 58 (20 мкг)	Аморфний алюмінію гідроксифосфат сульфат	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дріжджі), що експресують L1	2014	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Cesolin® (Xiamen Imvohax Biotechnology, Xiamen, China)	16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	Гідроксид алюмінію	<i>Escherichia coli</i> (бактерії), що експресують L1	2020	в/м 9–14 років: 0, 6 або 0, 1, 6 міс. з 15 років – 0, 1, 6 міс.
Рекомбінантна вакцина проти ВПЛ Walvax (Nanhai Zetun Biotechnology, Shanghai, China; Subsidiary of Walvax Biotechnology, Shanghai, China)	16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	Фосфат алюмінію	<i>Pichia pastoris</i> (дріжджі), що експресують L1	2022	в/м 9–14 років: 0, 6 або 0, 2, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Cervacac® (Serum Institute of India, Pune, India)	6 (≥ 20 мкг), 11 (≥ 40 мкг), 16 (≥ 40 мкг), 18 (≥ 20 мкг)	Алюміній (Al3+) ≥ 1,25 мг	<i>Haemella polygrapha</i> (дріжджі), що експресують L1	2022	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Країна	Типи вакцин, що використовуються	Вік вакцинації, років	Стать	Покриття вакцинацією (%)	Особливості та ефекти
США	Gardasil-9® (9vHPV)	9–14 (переважно 11–12), наздоганяюча до 26 (до 45 у деяких випадках)	Дівчата та хлопці	~60–65 (підлітки)	Суттєве зменшення частоти випадків CIN 2+, генітальних бородавок, ВПЛ-позитивного раку
Велика Британія	Cervarix® (раніше), Gardasil®, зараз Gardasil-9®	12–13 (у школі)	З 2019 р. – обидві статі	> 85 (дівчата), ~80 (хлопці)	Зменшення частоти випадків CIN 3 на 87%, національна програма з безкоштовним охопленням
Бельгія	Gardasil-9®	11–12 (у школі)	Дівчата та хлопці	~80	Суттєве зменшення частоти випадків CIN, вакцинація безкоштовна у шкільному віці
Німеччина	Gardasil-9®	9–14 (наздоганяюча до 17)	З 2018 р. – обидві статі	~50–55 (дівчата), <20 (хлопці)	Активні рекомендації, проте низьке охоплення через відсутність шкільної програми
Китай	Cervarix®, Gardasil®, Gardasil-9® (локальні назви), 2vHPV, 4vHPV, 9vHPV (за кількістю валентностей)	9–14 (з 2020 р. запущено масову вакцинацію)	Дівчата (у певних регіонах хлопці)	~15–20 (зростає)	Власне виробництво, перспективи масштабної вакцинації, вартість знижена

Примітка: в/м – внутрішньом'язово.

вірусноінфікованих і ракових клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами CD8+. Персистувальні ВПЛ-інфекції та пов'язані з ними захворювання переважають у людей з ослабленим імунітетом, коли вірус здатний пригнічувати й уникати імунітету господаря. Сучасні вакцини проти ВПЛ є високоефективними в запобіганні новим інфекціям ВПЛ шляхом індукції потужної відповіді. Чи залежить підтримка антитіл, індукованих вакциною, від стійких плазматичних клітин (long-lived plasma cells – LLPC) та В-клітин пам'яті (memory B-cells – Bmems), чи від обох, досі залишається нез'ясованим. Хоча роль Bmems була продемонстрована після вакцинації, профіль антитіл, що спостерігається на пізніх етапах після вакцинації, є типовим для стійкого утворення антитіл LLPC. Необхідні додаткові дослідження для з'ясування специфічних механізмів або імунних шляхів, що активуються вакцинацією проти ВПЛ, щоб викликати таку феноменальну стійкість антитіл до антигенів VLP. Це може сприяти оптимізації таргетування вакцини та розробці інших вакцин із подібним ефектом [46].

Порівняльну характеристику профілактичних ВПЛ-вакцин, зареєстрованих у різних країнах, наведено в табл. 1.

Альтернативним напрямом сучасних досліджень у сфері профілактики ВПЛ є розробка вакцин на основі білка L2 – другого структурного білка ВПЛ [13]. L2 привертає увагу завдяки високому ступеню консервативності серед різних типів ВПЛ, що теоретично дозволяє створити вакцину з широким спектром захисту, включно з менш поширеними онкогенними генотипами, не охопленими L1-вакцинами. Водночас використання L2 супроводжується низкою імунологічних викликів [13, 41]. Зокрема, білок L2, на відміну від L1, не здатен самостійно формувати VLP та демонструє нижчу імуногенність, що обмежує його потенціал як єдиного вакцинного компонента [88].

З метою посилення імунної відповіді активно досліджуються різноманітні носії для L2-антигену, зокрема: VLP на основі L1 ВПЛ 16; VLP бактеріофага MS2 з вставкою L2-пептиду (16L2 aa17–31); аденоасоційовані VLP (AAVLP-ВПЛ) [10]. Ці платформи слугують каркасами для презентації L2 в імуногенній формі. Додатково вивчається можливість кон'югації L2 з імуностимулювальними білками, наприклад, тіоредоксином із *Pyrococcus furiosus*, що потенційно підсилює адаптивну імунну відповідь. Наразі декілька L2-орієнтованих вакцин знаходяться на етапі досліджень *in vitro* та на тваринних моделях, і, згідно з опублікованими даними, вважається імовірним їх перехід до I фази клінічних випробувань найближчими роками. Крім того, розробляються пептидні та комбіновані профілактично-терапевтичні вакцини, що поєднують L2 з онкопротеїнами E6 та E7 – основними трансформувальними агентами ВПЛ. Такі платформи потенційно можуть забезпечити як широкий профілактичний захист, так і лікувальну дію у пацієнтів з уже наявними ВПЛ-інфекціями або передраковими станами [90, 98].

Терапевтичні вакцини

Постає важливе питання щодо можливості використання вже схвалених профілактичних вакцин проти ВПЛ у терапевтичних цілях [44]. Дані ретроспективного до-

слідження за участі жінок після конізації шийки матки з приводу плоскоклітинної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) продемонстрували, що рецидиви уражень спостерігалися у 4,3% пацієнток, які отримали дво- або чотиривалентну вакцину, порівняно з 9,8% серед невакцинованих, що є статистично значущим результатом [33, 35]. Інше дослідження продемонструвало ефективність чотиривалентної вакцини у 58,7% жінок із CIN 1–3 [42]. У ще одному дослідженні ефективність двовалентної вакцини після лікування становила 88,2% для CIN 2–3 та 42,6% для CIN 1 через 60 днів після втручання [40].

Інші дані свідчать про зниження ризику рецидиву анальної інтраепітеліальної неоплазії (anal intraepithelial neoplasia – AIN) у чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками, а також рецидивів уражень вульви [32, 71]. Жодне з досліджень не виявило серйозних побічних ефектів після вакцинації [36]. Це підтримує використання профілактичних вакцин як ад'ювантного методу після видалення ВПЛ-асоційованих уражень. Водночас результати одного з метааналізів свідчать лише про потенційне зниження ризику рецидиву після хірургічного лікування CIN 2–3, асоційованих із ВПЛ 16 та 18 типів, але не підтверджують ефективності для інших типів або уражень [52].

Профілактичні вакцини не демонструють чітких доказів елімінації наявної інфекції або індукованих нею змін. Їхній механізм дії після лікування залишається частково незрозумілим: невідомо, чи вони діють лише як захист від реінфекції, чи також сприяють елімінації персистувального вірусу. Очевидно, що вироблені після вакцинації антитіла до білка L1 блокують проникнення вірусу до клітини, однак вони не можуть вплинути на ВПЛ, який вже знаходиться всередині клітини. Водночас імунна відповідь клітинного типу, індукована вакциною, може відігравати роль у цьому процесі [78, 100].

На відміну від профілактичних, терапевтичні вакцини переважно націлені на онкопротеїни E6 та E7 (а іноді також E5 або E2), які є критичними для канцерогенезу [101]. Ці білки або їхні гени застосовують у формі рекомбінантних білків, ДНК або рибонуклеїнової кислоти (РНК). Оскільки ці антигени характеризуються низькою імуногенністю та здатністю до імуносупресії, їх модифікують для зменшення онкогенності та покращення імунної відповіді. Розроблені типи терапевтичних вакцин включають: (1) плазмідні ДНК-вакцини, (2) векторні вакцини (вірусні або бактеріальні), (3) РНК-вакцини, (4) пептидні вакцини та (5) вакцини на основі аутологічних імунних клітин, що презентують антигени ВПЛ [68, 101].

Станом на сьогодні низка терапевтичних вакцин перебуває на різних стадіях клінічних випробувань [18, 86]. Дослідження охоплюють пацієнтів із передраковими ураженнями, зокрема CIN, AIN, VIN, VaIN (vaginal intraepithelial neoplasia), а також деякі форми інвазивного раку [18]. Водночас ведуться дослідження щодо їх ефективності для лікування доброякісних, але персистувальних або рецидивуючих ВПЛ-асоційованих змін [86].

Узагальнений опис основних терапевтичних вакцин, що досліджуються в клінічних випробуваннях, наведено в табл. 2.

Терапевтичні ВПЛ-вакцини, що проходять клінічні випробування [57]

Таблиця 2

Назва вакцини	Тип вакцини	Цільові антигени	Стадія клінічного дослідження	Популяція/Показання	Ключові результати
VGX-3100	ДНК (електропорация)	HPV16/18 E6/E7	Фаза IIb – завершена; фаза III – триває	CIN 2-3	Продемонструвала регресію CIN 2/3 у 49,5% (проти 30,6% у плацебо); безпечна [87]
GX-188E	ДНК	HPV16/18 E6/E7	Фаза II – завершена	CIN 3	78% пацієнток – регресія уражень та елімінація ВПЛ [18]
ISA101b	Синтетичні довгі пептиди (SLP)	HPV16 E6/E7	Фаза II – триває	Пухлини, пов'язані з ВПЛ	Комбінація з імунотерапією (наприклад, анти-PD-1) демонструє перспективні результати
ADXS11-001 (AIM2CERV)	Бактеріальна (Listeria monocytogenes)	HPV16 E7	Фаза III – триває	Рецидивуючий/метастатичний РШМ шийкові	Активність CD8+ Т-клітин, стабільна хвороба у 38% пацієнток
MED10457	ДНК + IL-12	HPV16/18 E6/E7	Фаза I-II – завершена	Пухлини голови та ший, анальні, шийкові	Безпечна, індукція CD8+ відповіді (Aragwal et al., 2019)
PDS0101	Ліпосомальна наночастинка (пептидна платформа Versamune®)	HPV16 E6/E7	Фаза II – триває	Персистувальна ВПЛ-інфекція, CIN	Комбінація з імунотерапією – покращення Т-клітинної відповіді
HB-201 / HB-202	Векторна на основі adenovirus	HPV16 E7/E6	Фаза I-II – триває	Метастатичні пухлини, пов'язані з ВПЛ	Потужна CD8+ відповідь; вивчається в моно- та комбінованій терапії
TG4001	Векторна (Modified Vaccinia Ankara, MVA)	HPV16 E6, E7 + IL-2	Фаза IIb	Індукує Т-клітинну імунну відповідь, IL-2 сприяє проліферації Т-клітин	Перспективна, комбінується з інгібіторами контрольних точок (наприклад, авелумаб)
MVA E2	Векторна (MVA)	Bovine papillomavirus E2	Фаза II-III	Спрямована на елімінацію ВПЛ-інфікованих клітин шляхом крос-реактивного імунітету	Позитивні дані щодо регресії CIN 1-3; застосовується переважно в Латинській Америці
rBI-11	ДНК	HPV16 E6, E7	Фаза I	Викликає клітинну імунну відповідь проти онкогенних білків	Безпечна, індукує специфічну імунну відповідь; потребує подальших досліджень
GLVL101c	Пептидна (довгі пептиди)	HPV16 E6, E7	Фаза I-IIa	Стимуляція CD4+ і CD8+ Т-клітинної відповіді	Добре переноситься, продемонструвала ефективність у пацієнток із ВПЛ-асоційованими дисплазіями
IGMKK16E7	ДНК	HPV16 E7	Фаза I-II	Імунна відповідь через електропорацию; специфічна активація CD8+ Т-клітин	Обнадійливі дані щодо регресії CIN 2+; розроблено в Німеччині
BLS-M07	Оральна бактеріальна	HPV16 E7 (у <i>Lactobacillus</i>)	Фаза I-II	Імунізація через слизову; індукція системної та локальної імунної відповіді	Перший пробіотичний підхід до терапії ВПЛ; перспективний для перорального застосування
HPV-16 E6 synthetis peptides	Пептидна (синтетичні пептиди)	HPV16 E6	Фаза I	Високоспецифічна CD8+ Т-клітинна відповідь проти інфікованих клітин	Індивідуалізований підхід; добра переносимість; потенціал для комбінації з ад'ювантами

Терапевтичні вакцини проти ВПЛ здебільшого являють собою ДНК-вакцини у формі плазмід, доставлених за допомогою вірусних або бактеріальних векторів. Окрім того, проводилися клінічні випробування І фази з використанням пептидних вакцин [17, 87]. Варіабельність способів введення вакцини та кількості доз може істотно впливати на клінічну ефективність імунної відповіді.

У ІІІ фазі клінічних досліджень вакцина VGX-3100, що містить дві плазмиди з оптимізованими генами Е6 та Е7 ВПЛ 16/18, демонструвала зникнення цервікальних уражень (CIN 2/3) у 23,7% пацієнток [57]. Інша перспективна ДНК-вакцина – GX-188E, яка кодує модифіковані антигени Е6/Е7 та Flt3L (Fms-подібний ліганд тирозинкінази 3), досліджується в ІІ фазі клінічних випробувань [80].

Серед інших ДНК-вакцин слід згадати рBI-11 та рNGVL4a-CRT/Е7(detox), які також продемонстрували безпеку та імуногенність у ранніх фазах випробувань [87].

MVA E2 – векторна вакцина, що містить білок Е2 вірусу папіломи великої рогатої худоби у векторі модифікованого вірусу вакцини проти віспи (MVA). Завдяки високому рівню гомології білка Е2 між різними типами папіломавірусів очікується перехресна імунна реакція. У ІІІ фазі клінічних досліджень повідомлялося про регресію CIN у 89% вакцинованих жінок і елімінацію вірусу у 81% випадків [12].

Терапевтичні вакцини активно вивчаються також у пацієнтів із ВПЛ-індукованими злоякісними новоутвореннями, включно з РППМ, раком вульви, анального каналу, пеніса та орофарингеальним раком. У таких випадках вакцини часто комбінуються з хіміотерапією або імунотерапією, зокрема інгібіторами імунних контрольних точок [2]. Так, вакцина MEDI0457/INO-3112, що включає три плазмиди з генами Е6/Е7 ВПЛ 16/18 та IL-12 (інтерлейкін – interleukin) як генетичний ад'ювант, вивчається для терапії ВПЛ-асоційованих злоякісностей (голова та шия, шийка матки, анус, пеніс) [2, 60].

Ще одна цікава розробка – вакцина ADXS11-001 (LM-LLO) на основі атенуйованої *Listeria monocytogenes*, яка експресує злитий білок з укороченого фрагмента лістеріолісину (listeriolysin O – LLO) та антигену Е7 ВПЛ 16. У І–ІІ фазах вакцина продемонструвала здатність індукувати цитотоксичну Т-клітинну відповідь завдяки внутрішньоклітинній презентації антигену професійними антигенпрезентувальними клітинами [30, 73].

Індивідуалізовані вакцини, виготовлені на основі аутологічних дендритних клітин, що презентують антигену Е7 ВПЛ 16/18, мають значний терапевтичний потенціал. Однак складність виробництва та висока вартість наразі обмежують їх широке клінічне застосування. Безпеку та імуногенність такої вакцини було продемонстровано ще у фазі ІВ/ІІА у 2008 р. [25, 74].

Станом на сьогодні РНК-вакцини для лікування ВПЛ залишаються на етапі доклінічних досліджень [21]. Нещодавно опубліковані результати доклінічного випробування трьох варіантів мРНК-вакцин (реплікативних і нереплікативних), інкапсульованих у ліпідні наночастинки, які кодують химерний білок Е7

ВПЛ, злитий із глікопротеїном D вірусу простого герпесу (herpes simplex virus 1 – HSV1), демонструють обнадійливу імуногенність і терапевтичний ефект у тваринній моделі [64].

Попри обмеження, що виникають під час розробки терапевтичних вакцин проти ВПЛ, є надія, що подальші дослідження для кращого розуміння імунітету господаря можуть призвести до прориву в цій галузі. Терапевтичні вакцини проти ВПЛ мають потенціал стати життєво важливим інструментом для контролю інфекцій та запобігання розвитку захворювання в осіб, інфікованих ВПЛ, які не можуть отримати користь від сучасних профілактичних вакцин [46].

Сучасні нехірургічні підходи до лікування ВПЛ-інфекцій

Попри широке застосування хірургічних методів лікування ВПЛ-асоційованих уражень – зокрема кріотерапії, електрокоагуляції, лазерної абляції, кюретажу, хірургічного висічення, застосування трихлороцтової кислоти або фотодинамічної терапії – у сучасній практиці значна увага приділяється нехірургічним методам [47, 82].

Основні нехірургічні стратегії передбачають місце застосування препаратів із цитотоксичною або імуномодулювальною дією. Зокрема, саліцилова кислота самостійно або в комбінації з 5-фторурацилом (5-fluorouracil – 5-FU) широко використовується для терапії шкірних бородавок [31]. 5-FU – антиметаболіт, який пригнічує тимідилатсинтазу, вбудовується в РНК та ДНК клітин, що швидко діляться, та спричиняє їх апоптоз [20]. Препарат доступний у формі 5% крему або 0,5% розчину в комбінації з 10% саліциловою кислотою [113].

До інших засобів належать кантаридин та його комбінації, зокрема із саліциловою кислотою (30%) та подофілотоксином (5%), які застосовуються для лікування рефрактерних бородавок, особливо підшовних. Блеоміцин, що вводиться безпосередньо в ураження, чинить антимітотичну та цитотоксичну дію шляхом індукції розривів ланцюга ДНК [31]. Подофілотоксин – природна речовина рослинного походження, що зв'язується з тубуліном та пригнічує полімеризацію мікротрубочок, спричиняючи зупинку мітозу в метафазі. У результаті виникає локальний некроз тканин. Препарат схвалений FDA у формі 0,5% розчину, гелю або 0,15% крему для лікування аногенітальних бородавок [47].

Іміквімод – імуномодулятор та агоніст Toll-подібного рецептора 7 (TLR7) – активує продукцію ІЛ (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12) та ІФН- α , - β , - γ , стимулюючи антивірусну імунну відповідь. Препарат також виявляє апоптотичний ефект за рахунок активації каспаз [104]. Іміквімод у формі 5% крему зареєстрований FDA у 1997 р. для лікування аногенітальних бородавок, а також використовувався при інтраепітеліальних неоплазіях, асоційованих із ВПЛ [16, 94].

Синекатехіни – стандартизований екстракт зеленої чаю (*Camellia sinensis*), що містить поліфеноли, переважно епігаллокатехін-3-галат (epigallocatechin-3-gallate – EGCG) – чинять протівірусну, антипроліферативну та імуномодулювальну дію. EGCG пригнічує

експресію онкобілків E6/E7, активує каспази, індукує апоптоз, пригнічує теломеразу й чинить антиоксидантну дію. Препарат схвалений FDA у 2006 р. у формі 15% мазі (Polyphenon® E) для лікування аногенітальних бородавок [56].

Цидофовір (cidofovir – CDV) – нуклеотидний аналог, який після фосфорилювання інкорпорується в ДНК інфікованих клітин, пригнічуючи її реплікацію та індукуючи апоптоз. Попри обмежену доступність, CDV застосовується у вигляді 1–3% місцевих форм або ін'єкцій для внутрішньоосередкового введення при різних ВПЛ-асоційованих ураженнях [48].

Внутрішньоосередкове введення імуностимулювальних агентів, зокрема антигенів *Candida albicans*, вакцин проти кору, паротиту та краснухи (КПК), очищеного білкового похідного туберкуліну або вакцини *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG – БЦЖ), розглядається як ефективний метод лікування рефрактерних бородавок, зумовлених ВПЛ. Механізм дії цих препаратів, імовірно, реалізується через активацію вроджених механізмів імунітету, зокрема стимуляцію Toll-подібних рецепторів, що призводить до підвищеного синтезу прозапальних цитокінів і I типу ІФН. Така імуностимуляція здатна запускати системну імуну відповідь з елімінацією вірусінфікованих клітин. Ефективність цього підходу при звичайних бородавках становила: для КПК – 26–92%, *Candida*-антигенів – 39–88%, очищеного протеїнового деривата – 23,3–94,4%, а для БЦЖ – 33,3–70%, відповідно до різних клінічних досліджень [26, 59, 67].

Іншим напрямом є застосування ін'єкційної форми вітаміну D₃ шляхом введення в зону ураження. Механізм його дії полягає в супресії прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha)), регуляції проліферації кератиноцитів і стимуляції продукції ІФН-γ. Порівняльне дослідження засвідчило вищу ефективність вітаміну D₃ порівняно з БЦЖ при лікуванні звичайних бородавок [28].

Нові підходи до фармакологічної терапії ВПЛ-інфекції: експериментальні дослідження та перспективи

На сучасному етапі більшість досліджень, спрямованих на створення нових засобів терапії папіломавірусної інфекції, зосереджені на доклінічному рівні, зокрема в умовах *in silico* та *in vitro* експериментів [34, 63]. Особливу увагу приділяють білку E1 – одному з небагатьох білків ВПЛ з ферментативною активністю, що обумовлює його потенціал як терапевтичної мішені [34]. Крім того, білок E1 характеризується відносно низьким рівнем варіабельності серед різних типів ВПЛ, що підвищує його привабливість для цілеспрямованого інгібування [63].

Проведені комп'ютерні дослідження з молекулярного докінгу дозволили ідентифікувати перспективні інгібітори E1 серед уже відомих лікарських речовин [7]. Найвищу спорідненість до активного центру білка продемонстрували такі сполуки, як циналукаст, лобеглітазон та ефатутазон, що дає підстави розглядати їх як прототиби для створення специфічних інгібіторів E1 [112].

Раніше також було виявлено, що низькомолекулярна сполука індандіон здатна порушувати взаємодію між білками E1 та E2, що відкриває нові перспективи

для створення антивірусних засобів проти ВПЛ [57]. Окремі речовини, що інгібують клітинні ферменти PARP1 (poly[ADP-ribose] polymerase 1) та TDP (tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1), продемонстрували пригнічення реплікації ВПЛ 16 та 18 типів *in vitro* [85].

Значний інтерес викликають дослідження, присвячені білку E5. Зокрема, встановлено, що алкільовані аміноцукри можуть інгібувати формування іонних каналів, що утворюються цим білком. Крім того, повідомляється про зниження активності метаболічних шляхів, активованих E5, із супутнім зниженням проліферації клітин і стимуляцією їх диференціації [57].

Інгібування онкопротеїнів E6 та E7 розглядається як ключовий напрям антивірусної терапії. Застосовуються різні підходи, зокрема використання siRNA (small interfering RNA), антисенс-олігонуклеотидів, рибозимів, а також низькомолекулярних сполук, флавоноїдів, пептидів та інших внутрішньоклітинних агентів [57]. Цікаве дослідження з використанням структурно-орієнтованого віртуального скринінгу виявило низькомолекулярну сполуку, яка блокує зв'язування білка E7 ВПЛ 18 із клітинним білком RPTN14, що призводить до зниження проліферативної активності клітин [6].

Інноваційні підходи також передбачають блокування проникнення вірусу в клітину. Комплекс 3-гідроксифталевого ангідриду з β-лактоглобуліном продемонстрував високу здатність до зв'язування з позитивно зарядженими ділянками білка L1, ефективно запобігаючи проникненню вірусних частинок [37]. Подібний ефект було продемонстровано й для нефункціоналізованих наночастинок золота, які інгібують адсорбцію ВПЛ білка L1 на клітинній мембрані *in vitro* [93].

Інший підхід полягає в блокуванні транспортування ВПЛ у клітину. Пептид p16/16, що містить клітиннопроникну ділянку та сайт зв'язування з ретромером, може порушити взаємодію білка L2 ВПЛ 16 із білками ретромеру, тим самим блокуючи транслокацію вірусу в ядро [105, 106].

Також перспективними виглядають результати досліджень із протамінсульфатом, який, імовірно, взаємодіє з гепарансульфатами на поверхні клітин, блокуючи прикріплення та інтерналізацію вірусу. Ефективність речовини продемонстрована *in vitro* та на моделі з лабораторними мишами; наразі планується проведення клінічних випробувань [103].

Серед природних сполук значна увага приділяється речовинам рослинного походження, які продемонстрували антивірусну активність проти ВПЛ у лабораторних дослідженнях. До таких речовин належать епігалокатехін із *Camellia sinensis*, прополіс, ресвератрол, куркумін, силімарин, нім та берберин, які можуть стати основою для майбутніх фітотерапевтичних препаратів [45, 61, 70].

Інтерферонотерапія в лікуванні ВПЛ-асоційованих уражень

ІФН є важливими цитокінами з вираженою проти-вірусною, імуномодулювальною та антипроліферативною активністю, що обґрунтовує їх застосування при ВПЛ [38]. Дослідження застосування різних типів ІФН демонструють неоднозначну, але перспективну клінічну

ефективність у пацієнтів із ВПЛ-асоційованими ураженнями [38, 43].

У дослідженні, що включало 100 пацієнток, порівнювали ефективність лазерного видалення кондилом із додатковим введенням ІФН- α або без нього. Частка повної ерадикації уражень становила 62% у групі інтерферонотерапії проти 68% у групі без неї. Проте у пацієнток із ВПЛ 16/18 додавання ІФН достовірно знижувало частоту виникнення рецидивів [3].

У рандомізованому контрольованому дослідженні внутрішньом'язове введення ІФН- β продемонструвало вищу ефективність: частка успішного лікування на 6-му місяці становила 79% у групі ІФН проти 54% у групі плацебо, а на 12-му місяці – 70% проти 43% відповідно ($p < 0,01$) [72]. У дослідженні за участю 90 жінок із субклінічною ВПЛ-інфекцією встановлено, що високі дози ІФН- α -2b у поєднанні з червоною світлотерапією забезпечували значно вищі показники санації ВПЛ, ніж низькі дози препарату. Комбінація терапії виявилася найефективнішою та не спричиняла істотного збільшення частоти виникнення побічних ефектів [79].

У ретроспективному дослідженні в Китаї (2021–2024 рр.) проаналізовано дані 202 жінок із CIN та ВПЛ високого онкогенного ризику [107]. Пацієнтки, які отримували рекомбінантний людський ІФН- α -2b у формі вагінального гелю (pHuIFN- α -2b, 500 тис. МО, щоденно протягом 10 днів після петлевої електроексцизії шийки матки (loop electrosurgical excision procedure – LEEP)), мали достовірно вищу частоту ерадикації ВПЛ та CIN, а також коротший період кровотечі та тривалість госпіталізації порівняно з тими, кому проведено лише LEEP, без збільшення частоти виникнення побічних явищ [108].

Серед 17 молодих жінок із CIN 1–2 повна регресія уражень досягнута у 53%, а часткова – у 23,5% після внутрішньоцервікального введення ІФН- γ . Ці результати були статистично вищими за показники спонтанної регресії в передобсерваційному періоді ($p < 0,05$) [49].

ІФН- α -2b є рекомбінантним цитокином із потужною противірусною, імуномодулювальною та антипроліферативною активністю. Він індукує експресію антивірусних генів, підвищує активність натуральних кілерів (НК-клітин), цитотоксичних Т-лімфоцитів та стимулює продукцію цитокинів (зокрема, ІФН- γ та IL-2), що сприяють елімінації ВПЛ-інфікованих клітин.

У лікуванні аногенітальних бородавок ІФН- α -2b застосовують як місцево, так і шляхом внутрішньоосередкового введення. Стандартна схема включає ін'єкції препарату в дозі 1–3 млн МО, що вводяться 3 рази на тиждень протягом 3–6 тиж. безпосередньо в основу ураження [69, 83].

Хоча інтерферонотерапія наразі не входить до базових клінічних настанов як стандарт першої лінії, її ад'ювантне використання в поєднанні з абляційними або ексцизійними методами, а також у пацієнток із протипоказаннями до хірургічного втручання, може бути клінічно доцільним. Зокрема, застосування ІФН- α -2b у формі супозиторіїв є неінвазивним, добре переноситься та розглядається як перспективний напрям консервативного лікування легких форм уражень. Клінічні дослідження засвідчують позитивний терапевтичний ефект

ІФН- α -2b у пацієнтів із рефрактерними ураженнями, особливо при його комбінації з іншими методами (наприклад, кріотерапією або лазерною абляцією) [1].

В Україні зареєстрований препарат Альфарекін® – лікарська форма рекомбінантного ІФН- α -2b, синтезованого клітинами *Escherichia coli* шляхом введення гена, що кодує білок, ідентичний природному ІФН- α -2b людини, з використанням методів генно-інженерної біотехнології. Альфарекін® за своєю активністю подібний до природного лейкоцитарного ІФН та характеризується широким спектром біологічних властивостей. Найважливішими серед них є виражена противірусна та імуномодулювальна дія. ІФН регулюють взаємодію між клітинною та гуморальною ланками імунітету, безпосередньо впливають на ключові етапи реплікації внутрішньоклітинних збудників, пригнічують їх розмноження та забезпечують ефективний лізис інфекційних агентів. Отже, ІФН- α -2b є патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним компонентом сучасних стратегій лікування ВПЛ-інфекції, особливо у випадках її хронічного перебігу й CIN низького/середнього ступеня. Подальші багаточетрові рандомізовані дослідження необхідні для уточнення оптимальних режимів введення, тривалості терапії та критеріїв відбору пацієнтів для досягнення стабільної вірусної елімінації й профілактики прогресії.

ВИСНОВКИ

1. Для удосконалення епідеміологічного моніторингу, підвищення ефективності діагностики й уніфікації підходів до ведення пацієнтів із ВПЛ-інфекцією доцільним є гармонізація наявних класифікацій та інтеграція інформації з різних наукових і медичних баз даних.

2. Сучасна терапія ВПЛ-асоційованих уражень ґрунтується переважно на хірургічному лікуванні та місцевому застосуванні препаратів з антипроліферативною, цитотоксичною або імуномодулювальною дією. Найбільш вивченими є подофілотоксин, блеоміцин, 5-фторурацил, цидофовір, імквімод та ІФН.

3. Перспективним напрямом розвитку є впровадження терапевтичних вакцин, зокрема таких, як MVA E2 і VGX-3100, які продемонстрували позитивні результати на завершальних етапах клінічних випробувань. Їх застосування може істотно розширити можливості лікування ВПЛ-інфекції та її ускладнень.

4. Профілактичні вакцини на основі VLP білка L1 довели свою ефективність у запобіганні інфекції онкогенними типами ВПЛ та в зниженні ризику виникнення рецидивів CIN. Розширення доступу до вакцинації та посилення інформування населення щодо її ефективності є актуальним завданням, зокрема в Україні.

5. Попри численні наукові дослідження, на сьогодні не розроблено препаратів, що безпосередньо пригнічують реплікацію ВПЛ. Утім, подальше вивчення біології вірусу відкриває перспективи створення таргетних противірусних засобів, які наразі перебувають переважно на етапі доклінічних досліджень.

6. Лікування передракових, злоякісних і рецидивуючих доброякісних уражень, асоційованих із ВПЛ, залишається актуальною клінічною проблемою. Використання імуномодулювальних засобів у складі комбінованих схем лікування може підвищити його ефективність.

7. Одним із найбільш перспективних імуномодуляторів є ІФН- α -2b, який сприяє активації протівірусного імунітету. Клінічні дослідження засвідчують, що локальне застосування або введення безпосередньо в зону ураження ІФН- α -2b здатне спричинити елімінацію ВПЛ, сприяти регресії CIN 1–2 та знижувати ризик рецидивів. З огляду на це, ІФН- α -2b може розглядатися як доцільна опція у складі персоналізованої терапії для пацієнок із персистувальною інфекцією, ускладненим перебігом або за наявності протипоказань до хірургічного втручання.

Перспективи подальших досліджень

Майбутні наукові зусилля доцільно зосередити на:

- клінічній оцінці ефективності та безпеки терапевтичних вакцин;
- вивченні таргетних протівірусних препаратів;
- оптимізації схем застосування інтерферонотерапії (зокрема, α -2b) у поєднанні з хірургічними та імуностимулювальними методами;
- впровадженні державних програм активної вакцинації серед молоді й жінок репродуктивного віку в Україні.

Відомості про авторів

Коньков Дмитро Геннадійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 935-12-12. E-mail: drdiokonkov@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Тихолаз Оксана Валеріївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (063) 318-60-35. E-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5022-2611

Ледін Дмитро Сергійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 440-79-78. E-mail: ledin@tutaimail.com

ORCID: 0000-0002-6186-0026

Information about the authors

Konkov Dmytro G. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 935-12-12. E-mail: drdiokonkov@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Tykholaz Oksana V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (063) 318-60-35. E-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5022-2611

Ledin Dmytro S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 440-79-78. E-mail: ledin@tutaimail.com

ORCID: 0000-0002-6186-0026

ПОСИЛАННЯ

1. Starover AV, Konkov DG. A comprehensive approach to the treatment of genital herpes infection in women. *Obst Gynecol Gen.* 2018;4(3):38-44.
2. Akhatova A, Chan CK, Azizan A, Aimagambetova G. The Efficacy of Therapeutic DNA Vaccines Expressing the Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins for Treatment of Cervical Cancer: Systematic Review. *Vaccines (Basel).* 2021;10(1):53. doi: 10.3390/vaccines10010053.
3. Nieminen P, Aho M, Lehtinen M, Vesteninen E, Vaheiri A, Paavonen J. Treatment of genital HPV infection with carbon dioxide laser and systemic interferon alpha-2b. *Sex Transm Dis.* 1994;21(2):65-9. doi: 10.1097/00007435-199403000-00002.
4. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Briones-Herrera A, Pedraza-Chaverri J. Regulation of autophagy by high- and low-risk human papillomaviruses. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2169. doi: 10.1002/rmv.2169.
5. Arbyn M, Bruni L, Kelly D, Basu P, Poljak M, Gultekin M, et al. Tackling cervical cancer in Europe amidst the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health.* 2020;5(8):e425. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30122-5.
6. Bertagnin C, Messa L, Pavan M, Celagato M, Sturlese M, Mercorelli B, et al. A small molecule targeting the interaction between human papillomavirus E7 oncoprotein and cellular phosphatase PTPN14 exerts antitumoral activity in cervical cancer cells. *Cancer Lett.* 2023;571:216331. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216331.
7. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, Nath A, Das D, Basu A, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103675. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675.
8. Boersma P, Black LJ. Human papillomavirus vaccination among adolescents aged 13–17 years: United States, 2019. *NCHS Data Brief.* 2020;(354):1-8.
9. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1908-18. doi: 10.1056/NEJMs2030640.
10. Olczak P, Roden RBS. Progress in L2-Based Prophylactic Vaccine Development for Protection against Diverse Human Papillomavirus Genotypes and Associated Diseases. *Vaccines (Basel).* 2020;8(4):568. doi: 10.3390/vaccines8040568.
11. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report [Internet]. ICO/IARC HPV Information Centre; 2023. 307 p. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/>.
12. Cabo Beltran OR, Rosales Ledezma R. MVA E2 therapeutic vaccine for marked reduction in likelihood of recurrence of respiratory papillomatosis. *Head Neck.* 2019;41(3):657-65. doi: 10.1002/hed.25477.
13. Trimble CL. Prospects for therapeutic HPV vaccines. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):249-50. doi: 10.1016/j.ygy.2005.07.098.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV infection – fact sheet [Internet]. Atlanta: CDC; 2023. Available from: https://www.cdc.gov/sti/about/about-genital-hpv-infection.html?utm_source=chatgpt.com.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV vaccine recommendations [Internet]. Atlanta: CDC; 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>.
16. Chanal J, Aubin F, Buffière I, Perrière C, Bocquet H, Aubin A, et al. A multicentre pragmatic randomized controlled trial comparing 50% salicylic acid, liquid nitrogen, 5% 5-fluorouracil cream, and 5% imiquimod cream in previously treated plantar warts. The VRAIE (VeRues plAntalres en villE) study. *Ann Dermatol Venerol.* 2025;152(3):103406. doi: 10.1016/j.annder.2025.103406.
17. Choi YJ, Hur SY, Kim TJ, Hong SR, Lee JK, Cho CH, et al. A Phase II, Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of GX-188E, an HPV DNA Vaccine, in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia 3. *Clin Cancer Res.* 2020;26(7):1616-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1513.
18. Choi YJ, Hur SY, Kim TJ, Hong SR, Lee JK, Cho CH, et al. A phase II study of GX-188E, a therapeutic DNA vaccine, in patients with CIN3 caused by HPV. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7): 2120-8.
19. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):641-55.
20. Ciccarese G, Parodi A, Drago F. 5-Fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% solution in the treatment of ano-genital warts. *Dermatol Ther.* 2022;35(5):e15370. doi: 10.1111/dth.15370.
21. De Beuckelaer A, Pollard C, Van Lint S, Roose K, Van Hoecke L, Naessens T, et al. Type I Interferons Interfere with the Capacity of mRNA Lipoplex Vaccines to Elicit Cytolytic T Cell Responses. *Mol Ther.* 2016;24(11):2012-20. doi: 10.1038/mt.2016.161.
22. De Sanjosé S, Bruni L, Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. *Presse Med.* 2014;43(12):e423-8. doi: 10.1016/j.lpm.2014.10.001.
23. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.*

- 2004;324(1):17-27. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
24. Drolet M, B  nard   , P  rez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
25. Duan Y, Yang L, Wang W, Zhang P, Fu K, Li W, et al. A comprehensive bibliometric analysis (2000–2022) on the mapping of knowledge regarding immunotherapeutic treatments for advanced, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Front Pharmacol*. 2024;15:1351363. doi: 10.3389/fphar.2024.1351363.
26. Eldahshan RM, Ashry WMO, El-saie ML. Comparative study between intralesional injection of MMR, BCG, and candida albicans antigen in treatment of multiple recalcitrant warts. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(3):1120-26. doi: 10.1111/jocd.14737.
27. Lv HK, Chen X, Xing B, Hu X-S, Zhang X-P, Yu-Gang S, et al. A phase 3 clinical trial on the immunogenicity and safety of booster vaccination after Zagreb or Essen regimens. *Sci Rep*. 2025;15:7079. doi: 10.1038/s41598-025-88361-1.
28. Elsayed Ghaly N, El-Ashmawy AA, Abou Zeid M, E Shaker ES. Efficacy and safety of intralesional injection of vitamin D3 versus tuberculin PPD in the treatment of plantar warts: A comparative controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(4):1231-40. doi: 10.1111/jocd.13712.
29. Falcaro M, Casta  n A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a registry-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
30. Galicia-Carmona T, Arango-Bravo E, Serrano-Olivera JA, Flores-de La Torre C, Cruz-Esquivel I, Villalobos-Valencia R, et al. ADXS11-001 LM-LLO as specific immunotherapy in cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(8):2617-25. doi: 10.1080/21645515.2021.1893036.
31. Garc  a-Oreja S,   lvarez-Afonso FJ, Garc  a-  lvarez Y, Garc  a-Morales E, Sanz-Corbal  n I, L  zaro-Mart  nez JL. Topical treatment for plantar warts: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14621. doi: 10.1111/dth.14621.
32. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229-34. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.
33. Goldstone SE. Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: Learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2184760. doi: 10.1080/21645515.2023.2184760.
34. Saucedo-Mendiola ML, R  os-Ba  uelos JL, V  zquez A, Coria-Qu  iones EM, Fr  as-Zepeda ME, G  ndara-Mireles A, et al. E1 and E2 Viral Proteins as Therapeutic Targets for Development of Antiviral Agents. In: *Viruses* [Internet]. London: IntechOpen; 2019. doi: 10.5772/intechopen.88697.
35. Han L, Zhang B. Can prophylactic HPV vaccination reduce the recurrence of cervical lesions after surgery? Review and prospect. *Infect Agent Cancer*. 2023;18(1):66. doi: 10.1186/s13027-023-00547-2.
36. Harper DM, Nieminen P, Donders G, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, et al. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):521-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.250.
37. Hua C, Zhu Y, Wu C, Si L, Wang Q, Sui L, et al. The Underlying Mechanism of 3-Hydroxyphthalic Anhydride-Modified Bovine Beta-Lactoglobulin to Block Human Papillomavirus Entry Into the Host Cell. *Front Microbiol*. 2019;10:2188. doi: 10.3389/fmicb.2019.02188.
38. Ili  zovi   E, Ljuga D, Sahimpasi   A, Avdi   S. Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. *Bosn J Basic Med Sci*. 2006;6(4):79-84. doi: 10.17305/bjbm.2006.3128.
39. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
40. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):264-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
41. Branda F, Pavia G, Ciccozzi A, Quirino A, Marascio N, Gigliotti S, et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Progress, Challenges, and Future Directions in Global Immunization Strategies. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(11):1293. doi: 10.3390/vaccines12111293.
42. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):274. doi: 10.1186/s12889-020-8371-z.
43. Katesmark M, Coulter-Smith S, Reynolds K, Lawton F. A pilot study of the efficacy and tolerability of intralesional recombinant human beta-interferons in cervical intraepithelial neoplasia. *Ann Acad Med Singap*. 1999;28(6):775-7.
44. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Paraskevaidis E, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378:e070135. doi: 10.1136/bmj-2022-070135.
45. Khamjan NA, Beigh S, Algaissi A, Megha K, Lohani M, Darraj M, et al. Natural and synthetic drugs and formulations for intravaginal HPV clearance. *J Infect Public Health*. 2023;16(9):1471-80. doi: 10.1016/j.jiph.2023.06.016.
46. Kiamba EW, Goodier MR, Clarke E. Immune responses to human papillomavirus infection and vaccination. *Front Immunol*. 2025;16:1591297. doi: 10.3389/fimmu.2025.1591297.
47. Kolipara R, Ekhlassi E, Downing C, Guidry J, Lee M, Tying SK. Advancements in Pharmacotherapy for Non-cancerous Manifestations of HPV. *J Clin Med*. 2015;4(5):832-46. doi: 10.3390/jcm4050832.
48. Lau WC, Lau CB, Frangos JE, Nambudiri VE. Intralesional cidofovir for the management of refractory cutaneous verrucae: a review of applications and opportunities. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10:20499361231165862. doi: 10.1177/20499361231165862.
49. Li H. High-dose interferon-alpha 2b combined with photodynamic therapy in subclinical HPV infection: A clinical observation. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;29:101592.
50. Li J, Chen C, Yang L, Ma Y, Zhang X. Epidemiology of human papillomavirus infection among women in China: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2020;65:101661.
51. Li M, Zhao C, Zhao Y, Li J, Wei L. Immunogenicity, efficacy, and safety of human papillomavirus vaccine: Data from China. *Front Immunol*. 2023;14:1112750. doi: 10.3389/fimmu.2023.1112750.
52. Lichter K, Krause M, Prieske K, Burggraf M, Petry KU, Jentschke M. Risk of recurrence after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: impact of HPV vaccination. A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(31):4933-44.
53. Malag  n T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781-9. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1.
54. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(12):S367-78. doi: 10.1093/infdis/jiaa621.
55. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):829-46. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
56. Miyoshi N, Tanabe H, Suzuki T, Saeki K, Hara Y. Applications of a Standardized Green Tea Catechin Preparation for Viral Warts and Human Papilloma Virus-Related and Unrelated Cancers. *Molecules*. 2020;25(11):2588. doi: 10.3390/molecules25112588.
57. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7616. doi: 10.3390/ijms25147616.
58. Mo Y, Ma J, Zhang H, Shen J, Chen J, Hong J, et al. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:909223. doi: 10.3389/fcimb.2022.909223.
59. Mohammed YF, Ibrahim HS, Elbarbary MA, Elsaie ML. Comparative study of intralesional tuberculin protein purified derivative (PPD) and intralesional measles, mumps, rubella (MMR) vaccine for multiple resistant warts. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):868-74. doi: 10.1111/jocd.13634.
60. Morris VK, Jazaeri A, Westin SN, Pettaway C, George S, Huey RW, et al. Phase II Trial of MEDI0457 and Durvalumab for Patients With Recurrent/Metastatic Human Papillomavirus-Associated Cancers. *Oncologist*. 2023;28(7):618-23. doi: 10.1093/oncolo/oyad085.
61. Nadile M, Retsidou MI, Gioti K, Beloukas A, Tsiani E. Resveratrol against Cervical Cancer: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients*. 2022;14(24):5273. doi: 10.3390/nu14245273.
62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cervical cancer: diagnosis and management. London: NICE; 2023. 34 p.
63. Gunasinghe J, Hwang SS, Yam WK, Rahman T, Wezen XC. In-silico discovery of inhibitors against human papillomavirus E1 protein. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(12):5583-96. doi: 10.1080/07391102.2022.2091659.
64. Peng S, Hou F, Yang X, Wang W, Li X, Tang Y, et al. Therapeutic mRNA vaccines targeting human papillomavirus type 16 E7 protein demonstrate significant antitumor efficacy in murine models of HPV-associated tumors. *Int J Pharm*. 2025;680:125785. doi: 10.1016/j.jipharm.2025.125785.
65. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300-4.
66. Public Health England. Impact and effectiveness of the HPV vaccination programme in the UK. London: PHE; 2022. 45 p.
67. Ragueh RM, Hewedy ES, Hegab DS. Intralesional injection of Candida albicans antigen versus measles, mumps, and rubella vaccine for treatment of plantar warts. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*. 2021;30(1):1-5.

68. Ranasinghe V, McMillan N. Novel therapeutic strategies for targeting E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2025;211:104721. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.104721.
69. Raza N, Usman Q, Khan MS. Intralesional immunotherapy for cutaneous warts: a review of current treatments and future prospects. *Dermatol Ther*. 2016;29(4):269-76.
70. Rezaei M, Dadgar R, Ghasemnejad-Berenji M. Herbal medicines targeting HPV: recent advances and future perspectives. *J Ethnopharmacol*. 2022;288:115018.
71. Richel O, de Vries HJC, Jongen WW, van Noesel CJM, Dijkstra MGW, Prins JM. A randomized controlled trial of quadrivalent HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1237-43.
72. Rotola A, Costa S, Di Luca D, Stefanon B, Villani C, Micheletti L, et al. Beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a multicenter clinical trial. *Intervirol*. 1995;38(6):325-31. doi: 10.1159/000150459.
73. Safran H, Leonard KL, Perez K, Vrees M, Klipfel A, Schechter S, et al. Tolerability of ADXS11-001 Lm-ILLO Listeria-Based Immunotherapy With Mitomycin, Fluorouracil, and Radiation for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1175-78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.004.
74. Santin AD, Bellone S, Roman J, Burnett A, Cannon MJ, Pecorelli S. Therapeutic vaccines for cervical cancer: dendritic cell-based immunotherapy. *Curr Pharm Des*. 2005;11(27):3485-500. doi: 10.2174/138161205774414565.
75. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086.
76. Zhang Y, Fan Z, Wang J, Guan B, Zhou F, Tang Z, et al. HPV vaccination, screening disparities, and the shifting landscape of cervical cancer burden: a global analysis of trends, inequalities, and policy implications. *BMC Womens Health*. 2025;25(1):285. doi: 10.1186/s12905-025-03841-w.
77. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):681-92. doi: 10.1038/nrmicro2872.
78. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):e217-25. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71179-9.
79. Shi HJ, Song H, Zhao QY, Tao CX, Liu M, Zhu QJ. Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis: A prospective and randomized clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12398. doi: 10.1097/MD.00000000000012398.
80. Skolnik JM, Morrow MP. Vaccines for HPV-associated diseases. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101224. doi: 10.1016/j.mam.2023.101224.
81. Stefanos R, Lewis RM, Querec TD, Gargano JW, Unger ER, Markowitz LE. High impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine across racial/ethnic groups: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006 and 2015–2018. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2308378. doi: 10.1080/21645515.2024.2308378.
82. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012;30(05):71-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.091.
83. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(5):364-70. doi: 10.4103/2229-5178.190487.
84. Tjalm WA, Depuydt CE. Cervical cancer screening: which HPV test should be used—L1 or E6/E7? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):45-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.027.
85. Toots M, Ustav M Jr, Männik A, Mumm K, Tamm K, Tamm T, et al. Identification of several high-risk HPV inhibitors and drug targets with a novel high-throughput screening assay. *PLoS Pathog*. 2017;13(2):e1006168. doi: 10.1371/journal.ppat.1006168.
86. Trimble CL, Frazer IH, Shen X. Therapeutic vaccination for HPV-associated diseases. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e144989.
87. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2078-88. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1.
88. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019;11(10):922. doi: 10.3390/v111100922.
89. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Gardasil 9 approval letter [Internet]. Silver Spring: FDA; 2014. Available from: <https://www.fda.gov/media/90064/download>.
90. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
91. Ueda Y, Kawana K, Yanaiharu N, Banno K, Chhit M, Uy K, et al. Development and evaluation of a cervical cancer screening system in Cambodia: A collaborative project of the Cambodian Society of Gynecology and Obstetrics and Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(7):1260-67. doi: 10.1111/jog.13968.
92. UK National Health Service (NHS). HPV infection [Internet]. London: NHS; 2023. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/human-papilloma-virus-hpv/>.
93. Valencia-Reséndiz DG, Villegas A, Bahena D, Palomino K, Cornejo-Bravo JM, Quintanar L, et al. Non-Functionalized Gold Nanoparticles Inhibit Human Papillomavirus (HPV) Infection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7552. doi: 10.3390/ijms23147552.
94. Van de Sande AJM, van Baars R, Koene MM, Gerstein CG, Kruse AJ, van Esch EMG, et al. Topical imiquimod treatment of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia lesions (TOPI-C-2): A randomised controlled trial. *BJOG*. 2025;132(8):1056-64. doi: 10.1111/1471-0528.17808.
95. Wetherill LF, Wasson CW, Swinscoe G, Kealy D, Foster R, Griffin S, et al. Alkyl-imino sugars inhibit the pro-oncogenic ion channel function of human papillomavirus (HPV) E5. *Antiviral Res*. 2018;158:113-21. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.08.005.
96. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(12):1623-57. doi: 10.1007/s00103-016-2466-9.
97. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
98. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2022;97(19):209-28.
99. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 115 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
100. Yan F, Cowell LG, Tomkies A, Day AT. Therapeutic Vaccination for HPV-Mediated Cancers. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2023;11(1):44-61. doi: 10.1007/s40136-023-00443-8.
101. Yang A, Farmer E, Lin J, Wu TC, Hung CF. The current state of therapeutic and T cell-based vaccines against human papillomaviruses. *Virus Res*. 2017;231:148-65. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.002.
102. Yang A, Jeang J, Cheng K, Cheng T, Yang B, Wu TC, et al. Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(8):989-07. doi: 10.1586/14760584.2016.1157477.
103. Young JM, Zine El Abidine A, Gómez-Martínez RA, Bondu V, Sterk RT, et al. Protamine Sulfate Is a Potent Inhibitor of Human Papillomavirus Infection In Vitro and In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(1):e0151321. doi: 10.1128/AAC.01513-21.
104. Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(7):1815-19. doi: 10.1080/21645515.2018.1445947.
105. Zhang P, Monteiro da Silva G, Deatherage C, Burd C, DiMaio D. Cell-Penetrating Peptide Mediates Intracellular Membrane Passage of Human Papillomavirus L2 protein to Trigger Retrograde Trafficking. *Cell*. 2018;174(6):1465-76. e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.031.
106. Zhang P, Moreno R, Lambert PF, DiMaio D. Cell-penetrating peptide inhibits retromer-mediated human papillomavirus trafficking during virus entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6121-28. doi: 10.1073/pnas.1917748117.
107. Zhang S, Huang X, Liu X. Clinical efficacy of recombinant human interferon α -2b gel combined with LEEP conization in treating cervical intraepithelial neoplasia with comorbid high-risk HPV infection. *Am J Transl Res*. 2024;16(10):5649-58. doi: 10.62347/ABUY6253.
108. Zhang W, Gong X, Wu Q, Liu Y, Lao G, Xiao J, et al. The Clearance of High-Risk Human Papillomavirus is Sooner After Thin Loop Electrosurgical Excision Procedure (t-LEEP). *J Invest Surg*. 2019;32:560-65. doi: 10.1080/08941939.2018.1483449.
109. Wang J, Tang W, Yang M, Yin Y, Li H, Hu F, et al. Inflammatory tumor microenvironment-responsive neutrophil exosomes-based drug delivery system for targeted glioma therapy. *Biomaterials*. 2021;273:120784. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120784.
110. Lv H, Wang S, Liang Z, Yu W, Yan C, Chen Y, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine in Chinese females 9–45 years of age: A phase 3 open-label study. *Vaccine*. 2022;40(23):3263-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.061.
111. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, Zhang Y-J, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18–25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Med*. 2019;8(14):6195-211. doi: 10.1002/cam4.2399.
112. Zheng K, Egawa N, Shiraz A, Katakuse M, Okamura M, Griffin HM, et al. The Reservoir of Persistent Human Papillomavirus Infection; Strategies for Elimination Using Anti-Viral Therapies. *Viruses*. 2022;14(2):214. doi: 10.3390/v14020214.
113. Zilliox J, Leone G, Goldman HB. Successfully treated urethral condyloma acuminatum utilizing intraurethral self-application of 5-fluorouracil via Q-tip. *Can J Urol*. 2022;29(5):11332-34.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 07.08.2025. – Стаття подана до друку 15.09.2025