



The first level of prevention - programs for vaccination of girls against hpv and regular screening of women for hpv infection and why routine and preventive vaccination is necessary in the Republic of Kazakhstan

S. AMIREEV¹, U.K. JUMATOVA², R.A.TIESOVA-BERDALINA³, M.A. BAIMURATOVA⁴,
A.R. RYSKULOVA⁵, A.S. TUGULBAEVA⁶, Z.S.ABDUSALAMOVA⁷

Kazakh Medical University

ARTICLE INFO

Article history:

Received February 2021

Received in revised form

20 February 2021

Accepted 15 March 2021

Available online

5 April 2021

Keywords:

Vaccine prevention

Cervical cancer

Human papillomavirus

Assessment of effectiveness.

ABSTRACT

Worldwide, human papillomavirus (HPV) infection is one of the most common sexually transmitted infections. HPV can cause the development of malignant neoplasms, as cancer of the vulva, vagina, anal penis, oropharynx and cervix. Three HPV vaccines are currently available: bivalent (HPV 16,18), tetravalent (HPV 6,11,16,18), and non-valent (6,11,16,18,31,33,45,52,58). This article provides a comparative assessment of the effectiveness of the vaccines "Gardasil" and "Cervarix" in the fourth phase - at the post-marketing or post-registration phase, after the vaccine preparations have entered the market of our republic, assumptions are made about the advantages of widespread vaccination against HPV. HPV vaccines represent a promising primary approach to the prevention of HPV-associated malignancies. According to the literature, elimination of HPV infection is predicted at 80% global vaccination rates and benefits in reducing malignancy at 20% global coverage.

¹ Doctor of Medical Sciences, professor, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

E-mail: amireev.s@kaznmu.kz

² Lecturer, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

E-mail: ujumatova@mail.ru

³ Candidate of Medical Sciences, ass. Professor, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

E-mail: rau_tesova@mail.ru

⁴ Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and General Immunology, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

E-mail: mairash@list

⁵ Doctor of Medical Sciences, professor, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

E-mail: r.alma@bk.ru

⁶ Lecturer, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

E-mail: a_allergo_immun@mail.ru

⁷ Master of Medicine, Lecturer, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

E-mail: zahida_abdusalamova@mail.ru

SUMMARY

According to the results of our research, we have once again proved that the risk of post-vaccination complications is immeasurably lower than the risk of cervical cancer with subsequent death in almost all cases. This fact is not obvious to everyone, especially to the population, as a rule, who do not distinguish reactions from complications, despite the fact that 1300 cases of cervical cancer are registered annually in the Republic of Kazakhstan, of which half are fatal. It was established that the immunological effectiveness of vaccination against cervical cancer by determining the DNA of human papillomaviruses of 16 and 18 genotypes in the clinical material of vaccinated female students by the PCR method, in 50% of cases in 100 blood sera and in 9 (4.5%) smears from the cervix, the results of PCR 16 and 18 types of human papillomavirus were negative out of 200 subjects.

2181-1415/© 2020 in Science LLC.

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Первый уровень профилактики - программы по вакцинации девочек от ВПЧ и регулярный скрининг женщин на ВПЧ-инфекцию и почему в Республике Казахстан необходима плановая и профилактическая вакцинация

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

Вакцинопрофилактика
Рак шейки матки
Вирус папилломы
человека
Оценка эффективности.

Во всем мире инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. ВПЧ может явиться причиной развития злокачественных новообразований, так как рак вульвы, влагалища, анального полового члена, ротоглотки и шейки матки. На сегодняшний день доступны три вакцины против ВПЧ: бивалентная (ВПЧ 16,18), четырехвалентная (ВПЧ 6,11,16,18) и невалентная (6,11,16,18,31,33,45,52,58). В данной работе дана сравнительная оценка эффективности вакцин «Гардасил» и «Церварикс» на четвертой фазе - на постмаркетинговой или пострегистрационной фазе, после выхода на рынок нашей республики вакцинных препаратов, высказываются предположения о преимуществах широко распространенной вакцинации против ВПЧ. Вакцины против ВПЧ представляют собой многообещающий первичный подход к профилактике ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований. По данным литературы, прогнозируется ликвидация инфекции ВПЧ при 80% -ном глобальном уровне вакцинации и преимущества в снижении злокачественности при 20% -ом глобальном охвате.

В высокоразвитых государствах в основном реализуются первый уровень профилактики: это программы по вакцинации девочек от ВПЧ и проводится регулярный скрининг женщин на ВПЧ-инфекцию, который позволяет выявлять предраковые поражения на ранних стадиях, на которых они легко поддаются лечению, раннее начало лечения позволяет предотвратить развитие рака шейки матки практически в 80% случаях [8].

В развивающихся странах, в том числе и в Республике Казахстан, из-за ограниченного доступа к профилактике рак шейки матки часто остается не выявленным до поздних стадий заболевания и появления клинических симптомов. А также, в этих странах может быть крайне ограничен доступ к лечению поздних стадий рака (например, доступ к онкохирургии, лучевой и химиотерапии), в связи, с чем смертность от рака шейки матки до сих пор остается значительно высокой. Проведение эффективных профилактических мероприятий, особенно вакцинации, могло бы позволить снизить высокие уровни смертности от рака шейки матки в мире (стандартизированный по возрасту коэффициент смертности в 2018 г.: 6,9 на 100 000) [8].

В 2008 году немецкий учёный [Харальд цур Хаузен](#) был удостоен [Нобелевской премии](#) за открытие роли ВПЧ как причины рака шейки матки [2,3]. Рак шейки матки (плоскоклеточная [карцинома](#), *Cervical cancer*). При отсутствии [вируса](#) заболевание раком [шейки матки](#) не встречается. Хотя ВПЧ вызывает обычно из онкогенных проявлений рак шейки матки, но возможны и различные другие проявления [1-4,8,9,11,13,16-17,19,22,23,26-28,30-37].

Перспективным вариантом профилактики является применение [вакцин от ВПЧ](#). В настоящее время доступны три типа вакцин против ВПЧ: Гардасил - четырехвалентная вакцина (4vHPV), нацеленная на ВПЧ 6, ВПЧ 11, ВПЧ 16 и ВПЧ 18; Церварикс® - бивалентная ВПЧ (2vHPV) вакцина, против ВПЧ 16 и 18 типов; и Гардасил 9®, девятивалентная вакцина против ВПЧ (9vHPV), нацеленная на 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типы ВПЧ [7]. Разработанная в [США](#) вакцина [Gardasil](#) была рекомендована 16 июня 2006 года [Консультативным комитетом по практике иммунизации](#) [24] к применению как защита от [рака шейки матки](#) и других заболеваний женщин, вызываемых ВПЧ. [24]. Вакцина [Gardasil](#) эффективна против четырёх видов вируса ВПЧ: 6, 11, 16 и 18 [14].

К концу 2019 года вакцина против ВПЧ была внедрена в 106 государствах. Это самый значительный рост числа интродукций ВПЧ (+ 15%) в годовом исчислении с момента появления на рынке вакцины против ВПЧ в 2006 году [5-8,10,11,13,15,16,22,25,26,30].

В 2018 г. CDC США разрешило вакцинацию для мужчин и женщин старше 27 лет, вплоть до 45 лет. Раньше ее считали эффективной только до 27 лет [25]. По данным на конец 2018 года вакцинация женщин эффективна вплоть до достижения ими 50 лет [8, 25].

Обе вакцины «Гардасил» и «Церварикс» зарегистрированы в Республике Казахстан Комитетом контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК в 2007-2009 гг. Вакцины «Гардасил» и «Церварикс» прошли все фазы клинических исследований и выпущены в рынок для реализации.

Собственные исследования:

Нами были изучены и дана сравнительная оценка эффективности вакцин «Гардасил» и «Церварикс» на четвертой фазе - на постмаркетинговой или пострегистрационной фазе, после выхода на рынок нашей республики вакцинных препаратов.

Цель исследования: оценить эффективность 2-х вакцин в пострегистрационной фазе для обоснования необходимости внедрения в национальный календарь прививок Республики Казахстан, что, могло бы позволить снизить высокие уровни смертности от рака шейки матки и предотвратить развитие рака шейки матки практически в 80% случаях, как в высокоразвитых странах.

Материалы и методы исследования:

1) Дизайн исследований - когортное проспективное исследование.

2) Когорта - студентки 1-го, 2-го и 3-го курсов КазНМУ.

- Таким образом 100 студенток КазНМУ были вакцинированы против РШМ «Церварикс» и 100 студенток - "Гардасил".

Критерии включения:

- студентки КазНМУ;
- возраст 19 - 26 лет;
- соматически здоровые
- с диагнозом CIN -1, CIN - 2.

Критерии исключения:

- студенты мужского пола КазНМУ;
- возраст старше 27 лет;
- соматически больные;
- с диагнозом CIN -3, CIN - 4

3) Контрольная группа: 200 студенток 1 курса факультетов медико-профилактического и общей медицины, получившие первую дозу вакцины против гепатита В по схеме: 0-1-6 месяцев по плану вакцинации городской санитарно-эпидемиологической станции.

4) Выборка проводилась по результатам предварительного осмотра гинекологом-онкологом 128 студенток медико-профилактического факультета, 199 студенток бщественного здравоохранения. Всего – 327 студенток. После осмотра каждой студентки гинеколог - онколог разрешал допуск к вакцинации против РШМ.

- Методом случайной выборки: нечетные по списку студентки получили вакцинацию «Церварикс», а четные по списку - «Гардасил». Каждая студентка после вакцинации в течение 30 минут наблюдалась врачом на поствакцинальную реакцию и получила «карточку вакцинации» с информацией о конкретных сроках вакцинации и указания о необходимости заполнения информации о повышении температуры тела, болей и отеков в месте инъекции в течение 7 дней после вакцинации.

5) У всех 200 студенток при гинекологическом осмотре были взяты мазки из цервикального канала на цитологические исследования (на наличие раковых клеток) и на ПЦР для обнаружения вирус папилломы человека, и эти мазки были

заморожены при условии минус 20° С. Результаты обследования в ПЦР оказались отрицательными на наличие ВПЧ у всех испытуемых студенток.

5) От каждой студентки были получены информированное письменное согласие на вакцинацию против рака шейки матки – совершеннолетнего участника исследования.

Результаты исследования:

Результаты сравнительного анализа поствакцинальных реакций у испытуемых приведены в таблице 1.

Поствакцинальные реакции у привитых студенток вакцинами «Гардасил» и Церварикс».

Таблица 1.

Проявления	Вакцина «Гардасил» США		Вакцина «Церварикс» Бельгия		Достоверность различий
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Повышение температуры	8	12,3	5	3,8	t=1,9
Отек	1	1,5	1	0,8	t=0,42
Боль	6	9,2	31	23,7	t=2,8
Слабость	3	4,6	4	3,1	t=0,5
Боль внизу живота	1	1,5	2	1,5	t=0
Головная боль, тошнота	4	6,2	2	1,5	t=1,5
Итого:	23	35,4	46	35,1	t=0

Как представлено в вышеуказанной таблице 1, все поствакцинальные проявления характерны для всех иммунобиологических препаратов, и не выходят за рамки общепринятых состояний, на первом месте: боль на месте инъекции были зарегистрированы у 9,2% привитых «Гардасилом» и у 23,7% «Цервираксом», что в показывает что в 2,57 раза вакцинация «Цервираксом» болезненнее. При этом наличие повышения температуры тела не более 38°С, наблюдалось у 12,3% привитых «Гардрасилом» и 3,8% привитых «Цервираксом», исходя из чего можно определить что вакцина «Гардрасил» в 3,24 раза чаще дает температурную реакцию, что свидетельствует о хорошем иммунном ответе организма прививаемых. Головную боль и тошноту отмечали 6,2% (4,13 раза чаще) при вакцинации «Гардрасилом» и всего 1,5% привитых «Цервираксом». Все остальные проявления на введение вакцинных препаратов «Гардрасил и Цервиракс» примерно в одинаковом диапазоне, и достоверно не отличались и представлены ниже:

- Слабость в теле отметили 4,6% и 3,1% привитых;
- Отек в области инъекции отмечен у привитых «Гардасилом» 1,5% и 0,8% у привитых «Цервариксом»;
- Боль внизу живота отметили 1,5% и 1,5% привитых из обеих групп.
- Общее недомогание отметила 1 девушка, привитая "Церварикс", что составило 0,8%.

Таким образом, клиническими наблюдениями за испытуемыми студентками привитыми вакцинами Гардасил и Церварикс (n=200) с их информированного

согласия, позволило выявить, что суммарная легкая и средняя степень реактогенности на обе вакцины были примерно одинаковыми (35,4 и 35,1%), в то же время местные проявления по степени выраженности болевого ощущения в месте введения вакцины Церварикс были в 2,57 раза достоверно выше, т.е. более болезненной у каждого 2-3 привитого, чем к вакцине Гардасил. На введение вакцины Гардасил общие проявления в виде повышения температуры тела в 3,24 раза чаще, т.е. температура повышалась у каждого 3 привитого, а головная боль и плохое самочувствие в 4,13 раза (каждый 2 привитой) наблюдались чаще, чем у привитых Церварикс ($t \leq 1,8$ и 1,5 соответственно).

Нами у испытуемых также была проведена оценка иммунологической эффективности вакцинации против РШМ путем определения ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 генотипов в клиническом материале от этих привитых студенток методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс - ВПЧ 16/18-FL» фирмы АмплиСенс. ПЦР-исследование состояло из следующих этапов:

- экстракция ДНК из исследуемых образцов.
- проведение амплификации.
- флуоресцентная детекция продуктов амплификации по «конечной точке».
- анализ и интерпретация результатов.

Процедура проведения ПЦР-исследования осуществлена в соответствии с общепринятыми методиками, для экстракции ДНК использовали входящий в набор комплект реагентов «ДНК-сорб-АМ». Порядок работы выполнили согласно приложения «Экстракция ДНК с использованием комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ».

Амплификация с детекцией проводилась в режиме «реального времени». Анализ результатов осуществлялся с помощью программного обеспечения используемого прибора для проведения ПЦР с детекцией в режиме «реального времени». Анализировали кривые накопления флуоресцентного сигнала по трем каналам:

- по каналу для флуорофора FAM (или аналогичному, в зависимости от модели прибора) регистрировали сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации ДНК ВПЧ 16 генотипа;
- по каналу для флуорофора JOE (или аналогичному, в зависимости от модели прибора) регистрировали сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации ДНК ВПЧ 18 генотипа;
- по каналу для флуорофора ROX (или аналогичному, в зависимости от модели прибора) регистрировали сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации фрагмента ДНК человека, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля

Принцип интерпретации результатов был следующий:

- ДНК ВПЧ 16 генотипа обнаружена, если для данной пробы в таблице результатов по каналу для флуорофора FAM определено значение порогового цикла C , не превышающее указанное граничное значение,
- ДНК ВПЧ 18 генотипа обнаружена, если для данной пробы в таблице результатов по каналу для флуорофора JOE определено значение порогового цикла C , не превышающее указанное граничное значение;

- ДНК ВПЧ 16 генотипа и 18 генотипа не обнаружена, если для данной пробы в таблице результатов по каналу для флуорофоров FAM и JOE значение порогового цикла C_{не} определено (отсутствует) или превышает указанное граничное значение, а в таблице результатов по каналу для флуорофора ROX значение порогового цикла C_{не} превышает указанное граничное значение.

По результатам ПЦР диагностики в 100 (50%) сыворотках крови от привитых против РШМ студенток КазНМУ и в 9 (у 4,5%) мазках из шейки матки результаты ПЦР на 16 и 18 типы вируса папилломы человека были отрицательными из 200 испытуемых.

Исходя из вышеизложенного по результатам наших исследований и поставленными задачами, получены следующие выводы:

1. Клиническими наблюдениями за привитыми против РШМ вакцинами Гардасил и Церварикс студенток КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (n=200) после их информированного согласия установлено, что суммарная легкая и средняя степень реактогенности на обе вакцины были одинаковыми (35,4 и 35,1%).
2. Установлено, что местные проявления по степени выраженности болевого ощущения в месте введения вакцины Церварикс были в 2,57 раза достоверно выше, т.е. более болезненной у каждого 2-3 привитого, чем к вакцине Гардасил.
3. Определено что, на введение вакцины Гардасил общие проявления в виде повышения температуры тела в 3,24 раза чаще, т.е. температура повышалась у каждого 3 привитого, а головная боль и плохое самочувствие в 4,13 раза (каждый 2 привитой) наблюдались чаще, чем у привитых Церварикс (t≤1,8 и 1,5 соответственно).
4. Поствакцинальные осложнения не выявлены.
5. Установлено, что иммунологическая эффективность вакцинации против РШМ путем определения ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 генотипов в клиническом материале привитых студенток методом ПЦР, в 50% случаях в 100 сыворотках крови и в 9 (у 4,5%) мазках из шейки матки результаты ПЦР на 16 и 18 типы вируса папилломы человека были отрицательными из 200 испытуемых.
6. Нами очередной раз доказано, что риск поствакцинальных осложнений неизмеримо ниже риска заболевания РШМ с последующим летальным исходом почти во всех случаях. Этот факт очевиден не всем, тем более населению, как правило, которые не различают реакции от осложнений, это при том что в Республике Казахстан ежегодно регистрируется 1300 случаев РШМ, из которых половина заканчивается летальным исходом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. 2003. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. М: Медицинское информационное агентство. С. 113.

2. www.who.int. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Дата обращения 7 марта 2020.

3. www.who.int. Вирус папилломы человека: описание, риски, защита. Большой разговор с доктором медицинских наук. (19 декабря 2018). Дата обращения 7 марта 2020.
4. Вирус Папилломы Человека. 4 марта 2019 года — День борьбы с вирусом ВПЧ — Волгоградский областной клинический наркологический диспансер: ГБУЗ «Волгоградский областной клинический наркологический диспансер». Дата обращения 10 марта 2020.
5. Вакцина против вируса папилломы — ВПЧ (HPV). Государство Израиль Министерство здравоохранения. Дата обращения 16 мая 2019.
6. Ведущие эксперты России уверены, что вакцинопрофилактика вируса папилломы человека необходима на национальном уровне. Министерство здравоохранения Российской Федерации (21 декабря 2018). Дата обращения 16 мая 2019.
7. Renjie Wang, Wei Pan, Lei Jin, Weiming Huang, Yuehan Li, Di Wu, Chun Gao, Ding Ma, Shujie Liao. Cancer letters. 2020. Вакцина против рака шейки матки против вируса папилломы человека: возможности и проблемы. Volume 471. 88-102
8. ВОЗ о ВПЧ. www.who.int.
9. Генитальная ВПЧ-инфекция — информационный бюллетень центра по контролю и профилактике заболеваний. www.cdc.gov (17 апреля 2019). Дата обращения 12 марта 2020.
10. Гардасил — инструкция по применению. HPVinfo.ru *Вирус папилломы человека.* Дата обращения 2 августа 2018.
11. Пиневич А. В., Сироткин А. К., Гаврилова О. В., Потехин А. А. 2012. Вирусология: учебник. СПб: Издательство Санкт-Петербургского университета. С. 324.
12. Прививки для младенцев и детей. Государство Израиль Министерство здравоохранения. Дата обращения 16 мая 2019.
13. Роговская С. И., Михеева И. В., Шипулина О. Ю. и др. 2012. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. № 1 (62). С. 25-33.
14. Редакция журнала Наука и жизнь. Сколько вирусов в нашей ДНК. Дата обращения 8 мая 2020.
15. Церварикс - инструкция по применению. HPVinfo.ru *Вирус папилломы человека.* Дата обращения 2 августа 2018.
16. Brenda Y. Hernandez, Lynne R. Wilkens, Xuemei Zhu, Pamela Thompson, Katharine McDuffie. 2008. Transmission of Human Papillomavirus in Heterosexual Couples. Emerging Infectious Diseases. 6. T. 14. С. 888–894.
17. Chan C. K., Aimagambetova G., Ukybassova T., Kongrtay K., Azizan A. 2019. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. Journal of Oncology.
18. CDC's Advisory Committee Recommends Human Papillomavirus Virus Vaccination. Press Release. *CDC* (29 July 2006). Дата обращения 16 мая 2019.
19. Diego Chouhy et al. 2013. Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. Journal of General Virology. Vol. 94, no. 11.

20. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2018. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
21. [FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old](#) (англ.). U. S. Food & Drug Administration (5 October 2018). Дата обращения 16 мая 2019.
22. [Global Cancer Observatory: International Agency for Research on Cancer](#). IARC. Дата обращения 16 марта 2019.
23. Jordan Meyers, Eric Ryndock, Michael J. Conway, Craig Meyers, Richard Robison. 2014. [Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants](#). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 6. Т. 69. С. 1546—1550.
24. [HPV Vaccine Questions and Answers](#). Content reviewed August 2006 (англ.) (недоступная ссылка). CDC (August 2006). — «In June 2006, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) voted to recommend the first vaccine developed to prevent cervical cancer and other diseases in females caused by certain types of genital human papillomavirus (HPV)». Дата обращения 16 мая 2019. [Архивировано](#) 8 февраля 2007 года.
25. [Human papillomavirus](#). MSD Sonline. Дата обращения 7 марта 2020.
26. Monarch Disease Ontology release 2018-06-29. 2018-06-29.
27. Milner, Danny A. 2015. [Diagnostic Pathology: Infectious Diseases](#). Elsevier Health Sciences. P. 40.
28. [Possible non-sexual transmission of genital human papillomavirus infections](#).
29. Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage, UNICEF, 2020. (Оценки национального охвата иммунизацией ВОЗ / ЮНИСЕФ за 2019 г.) (Данные на 15 июля 2020 г.)
30. [Rationalization and extension of the family Papillomaviridae](#). 2010. ICTV. 39 p.
31. Stephen W. Leslie, Hussain Sajjad, Sandeep Kumar. 2020. [Genital Warts](#). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
32. Sasidharanpillai Sabeena, Parvati Bhat, Veena Kamath, Govindakarnavar Arunkumar. 2017. [Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus](#). Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. Vol. 43, iss. 3. P. 429-435.
33. Serrano B., Brotons M., Bosch F. X., Bruni L. 2018. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology. February (т. Human Papilloma Virus in Gynaecology). С. 14—26.
34. [To designate as species in the family Papillomaviridae](#). 2003. ICTV. Code assigned: 2003.224V.
35. [The Classification and Nomenclature of Viruses](#): Summary of Results of Meetings of the International Committee on Taxonomy of Viruses in Madrid, September 1975. J. gen. Viral. 1976. Vol. 31. P. 467.
36. <https://www.neboleem.net/privivka-ot-virusa-papillomy-cheloveka.php>
37. <http://kzpp.gov.kz/2019>