

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616–092.18

doi:10.18499/2225-7357-2025-14-2-63-69

3.3.2 – патологическая анатомия



## Оценка количества митозов и многоядерных клеток опухоли при ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциноме вульвы

М. И. Пахарукова<sup>1, 2✉</sup>, Б. Г. Юшков<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии, Уральское отделение Российской академии наук, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup>Клинико-диагностический центр им. Я.Б. Бейкина, Екатеринбург, Россия

**Аннотация.** Плоскоклеточные карциномы вульвы подразделяются на ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и ВПЧ-независимые. Малоизученным остается вопрос о механизмах канцерогенеза данной локализации. **Цель исследования** – сравнить митотическую активность и количество многоядерных опухолевых клеток при ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциноме вульвы. **Материал и методы.** В исследование ретроспективно включены 74 пациентки с впервые выявленной плоскоклеточной карциномой вульвы. Проводилось иммуногистохимическое исследование и типирование вируса методом полимеразной цепной реакции. Подсчет количества митозов (нормальных и патологических), а также многоядерных клеток проводился при ув. 400× в 20 полях зрения. Проводили оценку параметров в 74 образцах карцином, а также в участках нормальной ткани вне опухоли (n=18). **Результаты.** Частота встречаемости ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы составила 28,4% (n=21). ВПЧ-независимая карцинома выявлена в 53 случаях (71,6%). Пациентки с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы были моложе (65 [57; 76] лет), чем пациентки с ВПЧ-независимой карциномой (75 [68; 72] лет). ВПЧ-ассоциированные опухоли в 71,4% случаев были диагностированы на более ранних стадиях заболевания (I–II стадия) по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой вульвы (I–II стадия в 47% случаев). Общее количество митозов было статистически значимо выше при ВПЧ-ассоциированной карциноме (37 [31,25; 46,00]) по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой (16,5 [12,00; 24,25]) и клетками нормальной ткани (2,0 [1,00; 3,00]). Количество атипичных фигур митоза статистически значимо чаще обнаруживалось в опухолевых клетках ВПЧ-ассоциированной карциномы (15,5 [10,00; 20,00]). Количество двуядерных или многоядерных опухолевых клеток было ниже при ВПЧ-независимом канцерогенезе (4,0 [2,00; 8,25]) по сравнению с вирус-ассоциированной опухолью (24,5 [23,25; 32,75]). ВПЧ-ассоциированные митозы обнаружены в 85,7% (n=18) образцах ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы. **Заключение.** Воздействие ВПЧ на эпителиальные клетки приводит к митотическим дефектам и возникновению многоядерных клеток опухоли. Для ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза характерно наличие атипичных митозов, представляющие дополнительные палочки или точки хромосом вне основной митотической фигуры. Возникающая хромосомная нестабильность клеток и нарушение репарации ДНК может быть причиной лучшего ответа на радиационное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированными опухолями.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека; плоскоклеточная карцинома; неоплазии вульвы; канцерогенез

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Пахарукова М.И., Юшков Б.Г. Оценка количества митозов и многоядерных клеток опухоли при ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциноме вульвы // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №2. С. 63–69. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-63-69>

## ORIGINAL ARTICLES

Original article

## Assessment of Mitotic Count and Multinucleated Tumor Cells in HPV-Associated and HPV-Independent Vulvar Carcinoma

М. И. Pakharukova<sup>1, 2✉</sup>, B. G. Yushkov<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia<sup>2</sup>Y.B. Beikin Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russia

**Abstract.** Squamous cell carcinomas of the vulva are classified into human papillomavirus (HPV)-associated and HPV-independent types. The mechanisms of carcinogenesis at this site remain poorly understood. **The aim** of the study is to compare mitotic activity and the number of multinucleated tumor cells in HPV-associated and HPV-independent vulvar carcinoma. **Material and methods.** This retrospective study included

74 patients with newly diagnosed vulvar squamous cell carcinoma. Immunohistochemical analysis and viral typing using polymerase chain reaction were performed. Quantification of mitotic figures (including atypical forms) and multinucleated tumor cells was conducted in 20 consecutive  $\times 400$  magnification fields. Evaluation included 74 tumor specimens and 18 matched normal tissue controls. **Results.** We observed HPV-positive status in 21 cases (28.4%), with 53 tumors (71.6%) classified as HPV-negative. HPV-positive patients showed younger age at diagnosis (65 [57–76] years) compared to HPV-negative cases (75 [68–82] years). HPV-associated tumors were diagnosed at earlier disease stages (Stage I-II) in 71.4% of cases compared to HPV-independent vulvar carcinomas (47% at Stage I-II). HPV-positive tumors demonstrated significantly elevated mitotic activity (37 [31.25–46.00]) versus HPV-negative cases (16.5 [12.00–24.25]);  $p < 0.001$  and normal controls (2.0 [1.00–3.00]). The count of atypical mitoses was significantly higher in HPV-positive tumors (15.5 [10.00–20.00]) compared to HPV-negative cases ( $p < 0.001$ ). The count of binucleated or multinucleated tumor cells was lower in HPV-independent carcinogenesis (4.0 [2.00–8.25]) compared to virus-associated tumors (24.5 [23.25–32.75]). HPV-associated mitotic figures were identified in 85.7% ( $n=18$ ) of HPV-positive vulvar carcinoma samples. **Conclusion.** HPV infection results in abnormal mitoses and development of multinucleated malignant cells. HPV-driven tumors display pathognomonic aberrant mitoses with extrachromosomal chromatin fragments adjacent to the central spindle. HPV-associated tumors demonstrate enhanced radiosensitivity, likely due to their characteristic chromosomal instability and defective DNA repair mechanisms. **Conclusion.** HPV infection results in abnormal mitoses and development of multinucleated malignant cells. HPV-driven tumors display pathognomonic aberrant mitoses with extrachromosomal chromatin fragments adjacent to the central spindle. HPV-associated tumors demonstrate enhanced radiosensitivity, likely due to their characteristic chromosomal instability and defective DNA repair mechanisms.

**Keywords:** human papillomavirus; squamous cell carcinoma; vulvar neoplasms; carcinogenesis

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Pakharukova M.I., Yushkov B.G. Assessment of mitotic count and multinucleated tumor cells in HPV-associated and HPV-independent vulvar carcinoma. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2025. V. 14, №2. P. 63–69. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-63-69>

## Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является главным фактором канцерогенеза около 5% случаев злокачественных новообразований во всем мире, включая карциномы шейки матки, влагалища, вульвы, ануса, полового члена, а также орофарингеальные карциномы [3]. В отличие от других опухолей, ВПЧ-ассоциированная карцинома вульвы, являясь редкой злокачественной опухолью, менее изучена. Исследования, изучающие прогноз заболевания у пациенток с ВПЧ-ассоциированным раком вульвы, показали лучшую общую и болезнь-специфическую выживаемость, а также низкий риск возникновения рецидивов по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой [7, 11, 17]. Получены данные о повышенной чувствительности ВПЧ-ассоциированных опухолей к радиационному лечению [4, 8, 15]. В настоящее время продолжается изучение факторов и механизмов канцерогенеза плоскоклеточного рака наружных половых органов, приводящих к различиям в характеристиках и прогнозах для двух типов опухолей. При исследовании воздействия ВПЧ на эпителиальные клетки показано, что высокий уровень экспрессии онкогенов вируса приводит к различным митотическим дефектам, которые могут вызывать хромосомную нестабильность и анеуплоидию. Вирусные онкопротеины Е6 и Е7 вызывают деградацию онкосупрессоров p53 и белка ретинобластомы (pRb), что приводит к снижению апоптоза даже при наличии поврежденного ДНК и неконтролируемого роста клеток, а также позволяет продолжать митоз при наличии митотических ошибок. Это способствует

накоплению поврежденной ДНК, а также нестабильности генома, что способствует онкогенезу [2, 6]. В работе J. Scurry с соавт. описаны атипичные митозы, ассоциированные с ВПЧ и представляющие дополнительные папочки и/или точки хромосом вне основной митотической фигуры. Эти дополнительные centrosomes участвуют в делении клеток, что приводит к асимметрии распределения ДНК в дочерних клетках и анеуплоидии. Такие атипичные митозы были оценены при дисплазиях вульвы и встречались чаще в ВПЧ-ассоциированных предшествующих состояниях карциномы (интраэпителиальных поражениях тяжелой степени) по сравнению с ВПЧ-независимыми (вульварной неоплазией дифференцированного типа) [12]. Следствием нарушения митоза может быть возникновение двух- и многоядерных клеток эпителия [9, 14]. Оценка количества митозов может быть осуществлена при гистологическом исследовании биопсийного или операционного материала. В литературе отсутствуют данные о сравнении количества митозов, как нормальных, так и патологических, а также многоядерных клеток для карцином вульвы в зависимости от ВПЧ-статуса. Целью исследования было сравнить митотическую активность и количество многоядерных опухолевых клеток при ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциноме вульвы.

## Материал и методы исследования

**Место и время проведения исследования.** Настоящее исследование проведено на базе лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунофи-

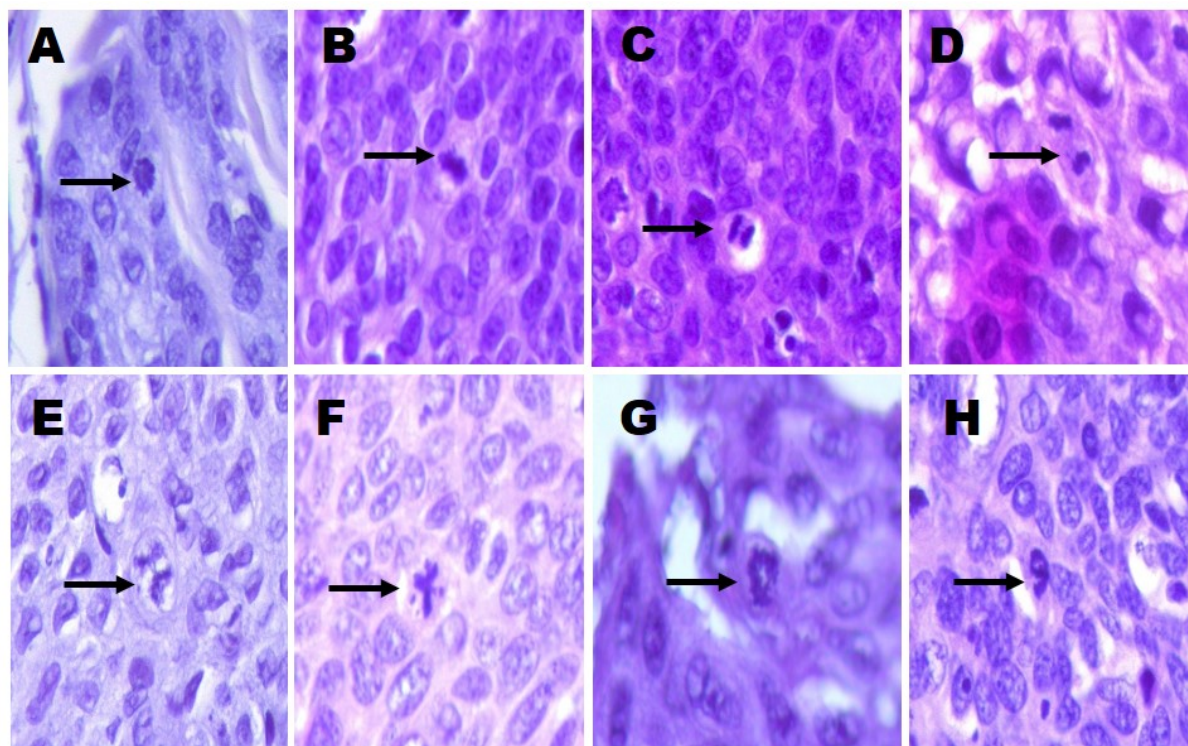


Рис. 1. Нормальные и атипичные фигуры митоза (отмечены стрелкой). А–Д – нормальные фигуры митоза; Е–Н – патологические фигуры митоза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

Fig. 1. Normal and atypical mitotic figures (indicated by an arrow). A–D – normal mitotic figures; E–H – pathological mitotic figures. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ .

зиологии Уральского отделения РАН и Клинико-диагностического центра им. Я.Б. Бейкина в 2024 г.

**Характеристика объекта исследования.** В исследование ретроспективно были включены 74 пациентки с впервые выявленной плоскоклеточной карциномой вульвы, обследованные в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» в период с 2016 по 2021 гг.

**Способ формирования выборки.** Выборка пациентов сформирована ретроспективно согласно критериям включения в исследование. Критерии включения: впервые выявленное заболевание, наличие гистологических блоков с биопсийным или операционным материалом, достаточное количество срезов для анализа.

**Дизайн исследования.** Наблюдательное когортное ретроспективное одноцентровое исследование.

**Методы.** Взятие материала для проведения гистологических исследований проводили интраоперационно, после фиксации в 10% нейтральном растворе формалина и стандартной гистологической проводки ткань заключали в парафин. Из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

**Иммуногистохимия.** Качественное определение антигена p16INK4a (набор реагентов CINtec® Histology, готовые антитела без разведения). Окрашивание оценивалось по-

ложительным только в случаях с сильной диффузной и постоянной ядерной или цитоплазматической экспрессией (блочное окрашивание, p16<sup>+</sup>); очаговая и слабая диффузная экспрессия оценивалась как отрицательная (гетерогенное окрашивание, p16<sup>-</sup>).

Качественное определение антигена p53 (набор реагентов Cell Marque, разведение антител 1:100). Экспрессия p53 оценивалась как «дикого» типа (p53wt) при разбросанном или среднеэпителиальном паттернах. При базальном, базально-парабазальном, нулевом или цитоплазматическом паттернах экспрессия p53 оценивалась как «мутантного» типа (p53mut).

Полимеразная цепная реакция в реальном времени. Типирование ВПЧ проводили методом real-time PCR с использованием наборов реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» и «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FL».

**Морфологический анализ.** Визуализацию осуществляли с помощью оптического микроскопа Leica DM2500 и подключенной к ней камеры Leica DFC420. Подсчет количества митозов (нормальных и патологических), а также многоядерных клеток производился при ув.  $400\times$  в 20 полях зрения. К атипичным митотическим фигурам относили асимметричный, кольцевой, многополярный митозы, а также образование мостика между хромосомами (рис. 1). Проводили оценку данных параметров в 74 образцах карцином, а также в 18 участках нормальной ткани вне опухоли (в участках вне ВПЧ-ассоциированной опухоли,

Таблица 1 / Table 1

**Оценка количества митозов и многоядерных клеток при плоскоклеточной карциноме и в нормальной ткани вульвы**  
**Estimation of the number of mitoses and multinucleated cells in squamous cell carcinoma and in normal vulvar tissue**

| Показатели                                    | Группы                        | Значения |               | p-value                                            |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|----------|---------------|----------------------------------------------------|
|                                               |                               | Me       | Q25 – Q75     |                                                    |
| Количество митозов                            | Нормальная ткань              | 2,00     | 1,00 – 3,00   | <0,001*                                            |
|                                               | ВПЧ-ассоциированная карцинома | 37,00    | 31,25 – 46,00 | p <sub>1-2</sub> <0,001                            |
|                                               | ВПЧ-независимая карцинома     | 16,50    | 12,00 – 24,25 | p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>2-3</sub> =0,006 |
| Количество патологических митозов             | Нормальная ткань              | 0,00     | 0,00 – 0,00   | <0,001*                                            |
|                                               | ВПЧ-ассоциированная карцинома | 15,50    | 10,00 – 20,00 | p <sub>1-2</sub> <0,001                            |
|                                               | ВПЧ-независимая карцинома     | 6,50     | 4,00 – 11,00  | p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>2-3</sub> =0,038 |
| Количество двуядерных или многоядерных клеток | Нормальная ткань              | 1,50     | 1,00 – 2,00   | <0,001*                                            |
|                                               | ВПЧ-ассоциированная карцинома | 24,50    | 23,25 – 32,75 | p <sub>1-2</sub> <0,001                            |
|                                               | ВПЧ-независимая карцинома     | 4,00     | 2,00 – 8,25   | p <sub>1-3</sub> =0,010<br>p <sub>2-3</sub> <0,001 |

Примечание: подсчет показателей проводили в 20 полях зрения с об. ×40; \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

n=8; в участках вне ВПЧ-независимой опухоли, n=10). Оценка ВПЧ-ассоциированных митозов проводилась в 20 полях зрения при ув. 400× и обнаружение 1 митоза и более оценивалось как положительный результат.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 («Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при n<50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при n>50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистическими значимыми считались различия при p < 0,05.

**Этическая экспертиза.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ УГМУ (протокол №4 от 26.05.23).

### Результаты и их обсуждение

Согласно проведенному исследованию, частота ВПЧ-ассоциированной карциномы (молекулярный подтип p16+p53wt) составила 28,4% (n=21). ВПЧ-независимая карцинома (молекулярные подтипы p16-p53mut, p16-p53wt, p16+p53wt) выявлена в 53 случаях (71,6%). Распространенность ДНК ВПЧ среди всех обследованных пациенток составила

45,9% (n=34). В 24,5% случаях ВПЧ-независимых карцином (n=13) было обнаружено присутствие ДНК ВПЧ без блочной экспрессии p16. Пациентки с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы были моложе (65 [57; 76] лет), чем с ВПЧ-независимой карциномой (75 [68; 72] лет). ВПЧ-ассоциированные опухоли в 71,4% случаев (n=15) были диагностированы на более ранних стадиях заболевания (I–II стадия) по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой вульвы, которая в 52,8% случаев (n=28) была диагностирована на поздних III и IV стадиях заболевания, однако статистические различия оценивались на уровне тенденции (p=0,059).

При ВПЧ-ассоциированной карциноме общее количество митозов было более чем в 2 раза выше по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой и более чем в 18 раз выше по сравнению с количеством митозов в клетках нормальной ткани. Количество атипичных фигур митоза статистически значимо чаще обнаруживалось в опухолевых клетках ВПЧ-ассоциированной карциномы. Количество двуядерных или многоядерных опухолевых клеток было в 6 раз ниже при ВПЧ-независимом канцерогенезе по сравнению с вирус-ассоциированной опухолью (табл. 1, рис. 2).

ВПЧ-ассоциированные митозы обнаружены в 85,7% (n=18) образцов ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы (рис. 3). В нормальной ткани и ВПЧ-независимой опухоли данный тип митоза не встречался (p<0,001).

Митоз в клетках человека играет ключевую роль в поддержании хромосомной стабильности, гарантируя генетическую целостность дочерних клеток. При этом клеточный цикл регулируется контрольными точками, которые могут временно остановить клеточный цикл, позволяя редактировать и восстанавливать генетическую информацию или



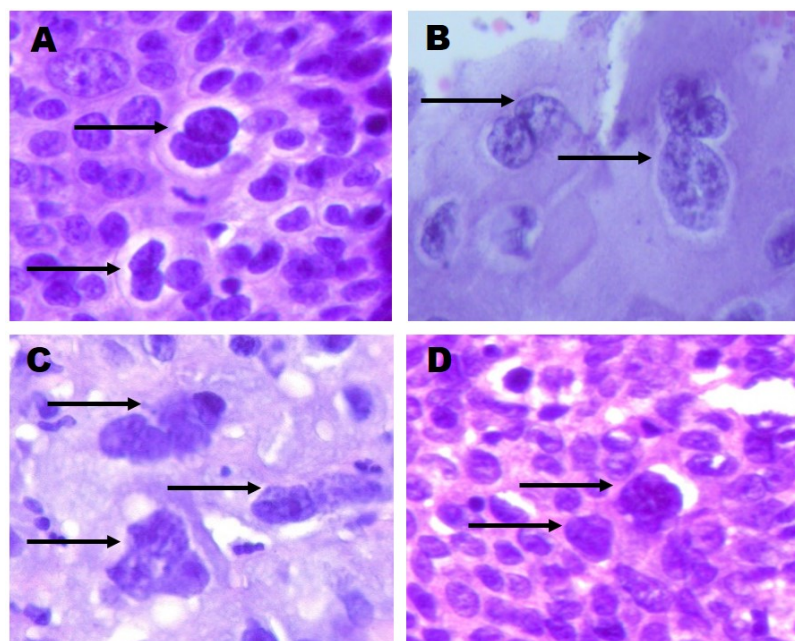


Рис. 2. Опухолевые клетки плоскоклеточной карциномы вульвы (отмечены стрелкой). А, В – двуядерные клетки; С, D – многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .  
Fig. 2. Tumor cells of vulvar squamous cell carcinoma (indicated by an arrow). A, B – binucleated cells; C, D – multinucleated cells. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ .

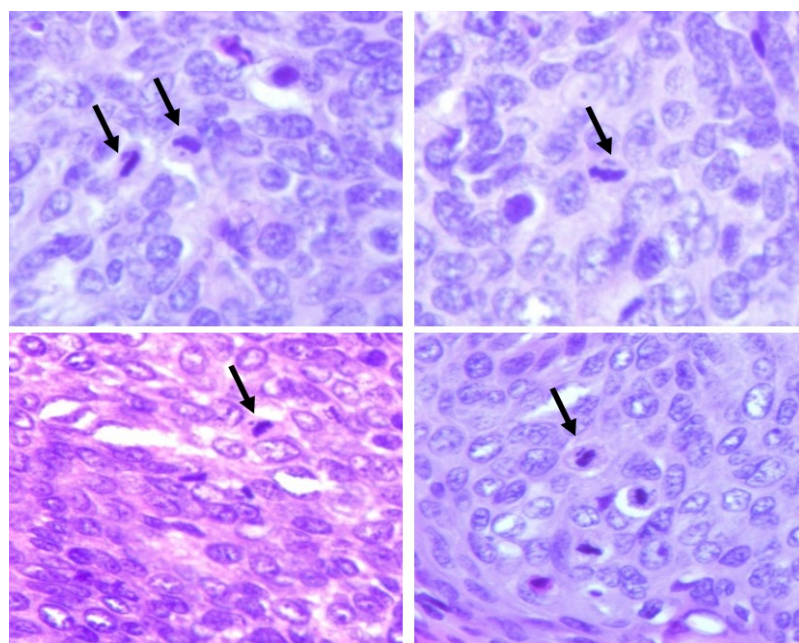


Рис. 3. Атипичные митозы, ассоциированные с ВПЧ, представляющие дополнительные палочки или точки хромосом вне основной митотической фигуры (отмечены стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .  
Fig. 3. HPV-associated atypical mitoses, presenting additional chromosome sticks or dots outside the main mitotic figure (indicated by an arrow). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ .

индуцировать апоптоз. ВПЧ нарушает процессы контрольных точек, предоставляя клеткам возможность многократного повторного входа в цикл, вызывая повреждение ДНК и способствуя пролиферации злокачественных клеток [16]. Общее количество митозов статистически значимо было выше в ВПЧ-ассоциированных опухолях. Вероятно, это обусловлено более высокой пролиферативной активностью клеток при вирусном канцерогенезе. Вирусный онкобелок E7 связывается с белком ретинобластомы, что приводит к маркировке pRb для деградации, тем самым высвобождая из комплекса pRb-E2F транскрипционный фактор E2F, регулирующий клеточную пролиферацию, вследствие чего возникает неконтролируемое деление клеток [19].

Количество патологических митозов в опухоли статистически значимо выше в ВПЧ-ассоциированной карциноме по сравнению с

ВПЧ-независимой (15,5 [10,00; 20,00] и 6,50 [4,00; 11,00] соответственно), что вероятнее связано с воздействием вирусных онкопротеинов. Согласно литературным данным, онкопротеины ВПЧ E6 и E7 вызывают определенные типы хромосомной нестабильности, включая смещенные и отстающие хромосомы, хромосомные мосты, мультиполярные митотические веретена с аномальным расхождением хромосом [6]. При этом данные повреждения могут часто являться летальными для клетки [18]. В нормальном ответе на повреждение ДНК или незапланированную индукцию репликации онкосупрессор p53 активируется посредством различных модификаций, что приводит к модуляции клеточного цикла и, в некоторых случаях, к активации апоптотических процессов. P53 стимулирует экспрессию p21, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1. Воздействие онкопротеинов

Е6 и Е7 на семейства клеточных белков р53, рRb, р16 и р21 исключает возможность остановки цикла клетки для репарации ее ДНК или запуска апоптоза [10]. Хромосомная нестабильность клеток может быть причиной повышенной чувствительности к радиационному лечению у пациенток с ВПЧ-ассоциированными опухолями, что было продемонстрировано в ряде исследований [4, 8, 15]. Общая пятилетняя выживаемость пациенток с ВПЧ-ассоциированными опухолями выше по сравнению с показателями пациенток с ВПЧ-независимым раком вульвы после прохождения лучевой терапии, в то время как риск возникновения рецидивов заболевания ниже.

В отдельных исследованиях показаны митозы, характерные для ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза, представленные хромосомами, смещающимися вблизи полюсов веретена и именуемые полярными хромосомами. Это происходит из-за усиленной протеасомной деградации митотического кинезина CENP-E под действием онкопротеина Е6 ВПЧ. CENP-E участвует в обеспечении правильного выравнивания хромосом на экваторе во время метафазы, поэтому снижение его уровня вызывает образование полярных хромосом, что приводит к асимметрии распределения ДНК хозяина в дочерних клетках и анеуплоидии. Данные нарушения были показаны в образцах интраэпителиальных неоплазий шейки матки и вульвы, а также для ВПЧ-ассоциированной орофарингеальной карциномы [2, 12, 13]. Наше исследование впервые показало наличие данного вида митоза в ВПЧ-ассоциированной карциноме вульвы (в 85,7% случаев).

Еще одним критерием нарушения функции ядерного митотического аппарата при ВПЧ-ассоциированном канцерогенезе может быть наличие двух- и многоядерных опухолевых клеток. Их количество в ВПЧ-ассоциированных карциномах было статистически значимо выше по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой (24,50 [23,25; 32,75] и 4,00 [2,00; 8,25] соответственно). Возникновение двух- и многоядерных клеток, вероятнее, обусловлено нарушением функции ядерного митотического аппарата клетки вследствие воздействия вируса. Предполагается, что двуждерные клетки образуются из-за прерывания митоза на стадии анафазы или телофазы, либо причиной может быть амитоз. Клетки с тремя и более ядрами формируются, вероятнее, при нарушении цитотомии или из-за деградации белка ядерного митотического аппарата, возникающего при интеграции вируса [1, 5].

### Заключение

Воздействие вируса папилломы человека на эпителиальные клетки приводит к ми-

тотическим дефектам, определяемым при световой микроскопии как патологические митозы. Для ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза характерно наличие атипичных митозов, в виде экстрахромосомного хроматина вне основной митотической фигуры. Возникающая хромосомная нестабильность клеток и нарушение репарации ДНК клеток может быть причиной лучшего ответа на радиационное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированными опухолями.

### Список источников / References

1. Ершов В.А. Концепции генеза ВПЧ-ассоциированной цервикальной неоплазии. *Новости клинической цитологии России*. 2021;25(1):20–29. doi: 10.24412/1562-4943-2021-1-0004. Ershov V.A. Kontseptsii geneza vpch-assotsirovannoi tservikal'noi neoplazii. *Novosti klinicheskoi tsitologii Rossii*. 2021;25(1):20–29. (In Russ.) doi: 10.24412/1562-4943-2021-1-0004.
2. Cosper PF, Hrycniak LCF, Paracha M, Lee DL, Wan J, Jones K, Bice SA, Nickel K, Mallick S, Taylor AM, Kimple RJ, Lambert PF, Weaver BA. HPV16 E6 induces chromosomal instability due to polar chromosomes caused by E6AP-dependent degradation of the mitotic kinesin CENP-E. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Apr 4;120(14):e2216700120. doi: 10.1073/pnas.2216700120.
3. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
4. Dohopolski MJ, Horne ZD, Pradhan D, Bhargava R, Edwards RP, Kelley JL, Comerci JT, Olawaiye AB, Courtney-Brooks M, Berger JL, Sukumvanich P, Beriwal S. The Prognostic Significance of p16 Status in Patients With Vulvar Cancer Treated With Vulvectomy and Adjuvant Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jan 1;103(1):152–160. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.014.
5. Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, Alnemri ES, Andrews DW, Baehrecke EH, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ*. 2009 Aug;16(8):1093–107. doi: 10.1038/cdd.2009.44.
6. Jones KM, Bryan A, McCunn E, Lantz PE, Blalock H, Ojeda IC, Mehta K, Cosper PF. The Causes and Consequences of DNA Damage and Chromosomal Instability Induced by Human Papillomavirus. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 25;16(9):1662. doi: 10.3390/cancers16091662.
7. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, de Vos van Steenwijk PJ, Ewing-Graham PC, Creutzberg CL, Akdeniz K, Nooij LS, van der Burg SH, Bosse T, van Poelgeest MIE. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol*. 2020 Dec;159(3):649–656. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.024.
8. Lee LJ, Howitt B, Catalano P, Tanaka C, Murphy R, Cimbak N, DeMaria R, Bu P, Crum C, Horowitz N, Matulonis U, Viswanathan AN. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva

- treated with radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2016 Aug;142(2):293-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.019.
9. Lin HH, Hsu HL, Yeh NH. Apoptotic cleavage of NuMA at the C-terminal end is related to nuclear disruption and death amplification. *J Biomed Sci.* 2007 Sep;14(5):681-94. doi: 10.1007/s11373-007-9165-3.
  10. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017 Apr-Jun;772:23-35. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.08.001.
  11. Rasmussen CL, Sand FL, Hoffmann Frederiksen M, Kaae Andersen K, Kjaer SK. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer.* 2018 Mar 15;142(6):1158-1165. doi: 10.1002/ijc.31139.
  12. Scurry J, Baskota SU. HPV-Associated Atypical Mitotic Figures in Squamous Intraepithelial Lesions of the Lower Female Genital Tract. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Apr;20(2):165-8. doi: 10.1097/LGT.0000000000000172.
  13. Shirnekhi HK, Kelley EP, DeLuca JG, Herman JA. Spindle assembly checkpoint signaling and sister chromatid cohesion are disrupted by HPV E6-mediated transformation. *Mol Biol Cell.* 2017 Jul 15;28(15):2035-2041. doi: 10.1091/mbc.E16-12-0853.
  14. Vidi PA, Chandramouly G, Gray M, Wang L, Liu E, Kim JJ, Roukos V, Bissell MJ, Moghe PV, Lelièvre SA. Interconnected contribution of tissue morphogenesis and the nuclear protein NuMA to the DNA damage response. *J Cell Sci.* 2012 Jan 15;125(Pt 2):350-61. doi: 10.1242/jcs.089177.
  15. Yap ML, Allo G, Cuartero J, Pintilie M, Kamel-Reid S, Murphy J, Mackay H, Clarke B, Fyles A, Milosevic M. Prognostic Significance of Human Papilloma Virus and p16 Expression in Patients with Vulvar Squamous Cell Carcinoma who Received Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018 Apr;30(4):254-261. doi: 10.1016/j.clon.2018.01.011.
  16. Ye J, Zheng L, He Y, Qi X. Human papillomavirus associated cervical lesion: pathogenesis and therapeutic interventions. *MedComm (2020).* 2023 Sep 14;4(5):e368. doi: 10.1002/mco2.368.
  17. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Sep 26;13(9):e0204162. doi: 10.1371/journal.pone.0204162.
  18. Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System. *Front Oncol.* 2019; 9: 682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682.
  19. Zięba S, Chechlińska M, Kowalik A, Kowalewska M. Genes, pathways and vulvar carcinoma - New insights from next-generation sequencing studies. *Gynecol Oncol.* 2020 Aug;158(2):498-506. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.034

#### Информация об авторах

✉ Пахарукова Мария Игоревна – зав. лабораторией цитологии; Клинико-диагностический центр им. Я.Б. Бейкина; ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144; pakharukovami@gmail.com  
https://orcid.org/0000-0001-6019-3463  
SPIN 3698-8240  
Юшков Борис Германович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН; зав. лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии; Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН; b.yushkov@iip.uran.ru  
https://orcid.org/0000-0001-6368-0099  
SPIN 9333-4503

#### Information about the authors

✉ Mariya I. Pakharukova – Head of the Cytology Laboratory; Y.B. Beikin Clinical and Diagnostic Center; ul. 8 Marta, 78v, Yekaterinburg, 620144  
pakharukovami@gmail.com  
https://orcid.org/0000-0001-6019-3463  
SPIN 3698-8240  
Boris G. Yushkov – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of the Immunophysiology and Immunopharmacology Laboratory; Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the RAS; b.yushkov@iip.uran.ru  
https://orcid.org/0000-0001-6368-0099  
SPIN 9333-4503

Статья поступила в редакцию 17.08.2024; одобрена после рецензирования 2.06.2025; принята к публикации 30.06.2025.  
Submitted 17.08.2024; Revised 2.06.2025; Accepted 30.06.2025.