

**ТИПОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА
ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ
ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Афанасьев М. С. ¹,

Душкин А. Д. ^{1,4},

Афанасьев С. С. ²,

Несвижский Ю. В. ¹,

Гришачёва Т. Г. ³,

Бирюкова Е. С. ¹,

Борисова О. Ю. ²,

Душкина И. А. ⁵,

Караулов А. В. ¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

² ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

⁴ ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы.

РАЗНООБРАЗИЕ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ В РФ
DISTRIBUTION OF THE CERVICAL HPV INFECTION IN RUSSIA 10.15789/2220-7619-TPO-17690
**TYPE PROFILE OF HIGH ONCOGENIC RISK HUMAN
PAPILLOMAVIRUS IN CLINICAL FORMS OF CERVICAL INFECTION
IN RUSSIAN FEDERATION**

Afanasiev M. S. ^a,

Dushkin A. D. ^{a, d},

Afanasiev S. S. ^b,

Nesvizhsky Y. V. ^a,

Grishacheva T. G. ^c,

Biryukova E. S. ^a,

Borisova O. U. ^b,

Dushkina I. A. ^e,

Karaulov A. V. ^a

^aI.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

^b Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
Russia, Moscow.

^cFirst Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia, Saint Petersburg.

^dMoscow City Hospital 52 Moscow Healthcare Department, Russia, Moscow.

^eSBIH Vorohobov's City Clinical Hospital №67 Moscow Healthcare Department,
Russia, Moscow.

Резюме

Цель — установить зависимости клинических форм папилломавирусной инфекции шейки матки от типовых особенностей вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска. В исследование включены 1063 пациентки в возрасте от 16 до 71 года (Me = 33; IQR: 29–38), у которых была выявлена активная папилломавирусная инфекция и ее клинические формы. Пациентки были разделены на группы в зависимости от клинических форм заболевания на фоне активной ВПЧ-инфекции: вирусоносители, цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени, цервикальная интраэпителиальная неоплазия умеренной степени, цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени, карцинома *in situ* и инвазивный рак шейки матки. Для диагностики использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с типированием ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы). Результаты исследования показали, что вирусы из альфа-филогенетической ветви ответственны за развитие клинических форм папилломавирусной инфекции. При этом было выявлено, что при тяжелых формах инфекции, включая рак шейки матки, преобладают вирусы семейства А9 (ВПЧ16, ВПЧ31, ВПЧ58), тогда как на начальных стадиях заболевания чаще встречаются вирусы из семейств А5 и А6 (ВПЧ51 и ВПЧ66). Особенно важным является наблюдение о переходе от инфицирования ВПЧ семейств А5, А6 и А7, которые имеют низкую степень родства с ВПЧ16, к семейству А9, характеризующемуся высокой степенью родства с ВПЧ16. Данное наблюдение подтверждает высокую значимость моноинфицирования ВПЧ16 при раке шейки матки в контексте теории о репликации ВПЧ16-подобного типа вируса. Вирусная нагрузка демонстрирует волнообразный характер в зависимости от клинической формы и семейства ВПЧ. Это указывает на динамичность инфекционного процесса и возможность изменений вирусной нагрузки в зависимости от стадии заболевания и типа вируса. Исследование подчеркивает

важность определения конкретного типа ВПЧ при моно- или полиинфицировании для оценки клинической формы заболевания. Это может оказать значительную помощь клиническим специалистам в определении степени тяжести инфекции и выборе дальнейшей тактики ведения пациенток. Таким образом, наши результаты свидетельствуют о необходимости учитывать тип ВПЧ при диагностике и лечении папилломавирусной инфекции шейки матки. Это позволит улучшить точность прогнозов и эффективность терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессии заболевания и развитие рака шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, вирусная нагрузка, папилломавирусная инфекция, филогенетический профиль.

Abstract

Aim: To establish a relationship between the clinical forms of cervical papillomavirus infection and the specific characteristics of high-risk human papillomavirus (HPV) types.

The study included 1063 patients aged 16 to 71 years (Me = 33; IQR: 29–38) with active papillomavirus infection and its clinical forms. The patients were stratified into groups based on disease clinical forms during active HPV infection: carriers, mild cervical intraepithelial neoplasia, moderate cervical intraepithelial neoplasia, severe cervical intraepithelial neoplasia, carcinoma in situ, and invasive cervical cancer. Diagnostics was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with HPV typing (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68). The results demonstrated that viruses from the alpha-phylogenetic branch are responsible for developing clinical forms of HPV infection. It was found that severe forms of infection, including cervical cancer, was mainly linked to A9 family (HPV16, HPV31, HPV58) viruses, whereas initial disease stages – to A5 and A6 families (HPV51 and HPV66). A particularly significant observation is the transition from A5, A6, and A7 family HPV viruses with relation to HPV16, to the A9 family showing highly related to HPV16. This observation underscores the high significance of HPV16 monoinfection in cervical cancer within the context of the replication theory for HPV16-like viruses. Viral load exhibits a wave-like pattern depending on the clinical form and HPV family, indicating the dynamic nature of the infection process and the potential changes in viral load based on the disease stage and virus type. The study highlights the importance of identifying a specific HPV type in mono- or polyinfection to assess disease clinical form. This can provide significant aid to clinicians for assessing severity of the infection and devising the appropriate management strategy for patients. In conclusion, our findings emphasize a need to take into consideration a HPV type in diagnostics and treatment of cervical papillomavirus infection. This approach will enhance

prognostic accuracy and effectiveness of therapeutic interventions aimed at preventing disease progression and cervical cancer development.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, high oncogenic risk, viral load, papillomavirus infectious, phylogenetic profile.

1 **1 Введение**

2 Около 4.5% всех случаев злокачественных новообразований, исключая
3 другие факторы, связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [11]. Среди
4 них рак шейки матки (РШМ), влагалища, полового члена, вульвы, ротоглотки
5 и гортани [10]. ВПЧ является важным объектом для исследований не только
6 из-за его связи с терминальной стадией инфекции, такой как рак, но и из-за его
7 роли в вирус-ассоциированном воспалении и предраковых изменениях.

8 Для более глубокого понимания влияния ВПЧ важно учитывать такой
9 немало важный признак, как таксономия. Базовый подход таксономии ВПЧ
10 включает в себя классификацию вирусов папилломы на основе связи между
11 последовательностями ДНК сегмента 291-bp в высококонсервативной области
12 ORF (open reading frame) гена *L1* [6]. Этот подход позволяет ученым
13 классифицировать и различать различные штаммы ВПЧ на основе их
14 генетического состава [12]. Из 448 задокументированных типов ВПЧ [33, 44],
15 14 классифицированы как канцерогенные (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,
16 58, 59, 66 и 68), что означает, что они являются этиологической причиной
17 развития рака [22]. Примечательно, что наиболее заметными канцерогенными
18 типами ВПЧ являются ВПЧ16 и ВПЧ18, которые ответственны за
19 большинство случаев рака шейки матки по всему миру. Однако ВПЧ16 и
20 ВПЧ18 относятся к различным семействам *A9* и *A7* соответственно. Согласно
21 кладограмме (рис. 1) представленной *Villiers 2013*, родственными ВПЧ-ВКР к
22 ВПЧ16 являются ВПЧ31, ВПЧ33, ВПЧ35, ВПЧ52 и ВПЧ58, а к ВПЧ18 –
23 ВПЧ39, ВПЧ45, ВПЧ59 и ВПЧ68 [12].

24 Папилломавирусная инфекция (ПВИ) часто не приводит к клиническим
25 проявлениям/клиническим формам (КФ): CIN I/LSIL – цервикальная
26 интраэпителиальная неоплазия (CIN) легкой степени; CIN II/HSIL – CIN
27 умеренной степени; CIN III/HSIL – CIN тяжелой степени; карциноме *in situ* и
28 рак шейки матки. Примерно в 80% случаев происходит элиминация ВПЧ

29 иммунной системой человека в течение 3 лет, и только около 3% случаев
30 переходит в предраковые состояния и рак в течение 7 лет [14].

31 Считается, что для развития ПВИ многослойного эпителия кожи и
32 слизистых оболочек необходимо инфицирование быстро делящихся
33 базальных клеток, включая стволовые или стволоподобных клетки [16]. При
34 успешном инфицировании клеток базального слоя вирусные геномы
35 локализуются в ядре и реплицируются в определенном количестве, которое,
36 как полагают, составляет от 50 до 200 копий на клетку [5, 19, 26, 41]. ВПЧ
37 поддерживает стабильное количество копий в первоначально
38 инфицированном числе базальных клеток.

39 В базальном слое клеток экспрессия генов остается низкой, что
40 ограничивает вероятность иммунного обнаружения [16, 38]. При достижении
41 эпителиальными клетками высокодифференцированного состояния
42 начинается экспрессия промежуточных и поздних генов ВПЧ, что в свою
43 очередь приводит к увеличению числа копий вирусного генома [15, 26, 35, 42]
44 и образованию вирусных частиц. Процесс репликации происходит без
45 виремии, вирус-индуцируемой программируемой клеточной гибели и вирус-
46 ассоциированного воспаления, что позволяет вирусу оставаться практически
47 незаметным для иммунной системы человека [42].

48 Продуцирование вирусных частиц начинает происходить в верхних
49 слоях эпителия в синергизме с дифференцировкой эпителиальных клеток.
50 Таким образом, при нормальных обстоятельствах в базальном слое не
51 происходит горизонтального инфицирования соседних клеток. Клетки
52 содержат вирусные геномы, но не вирусные частицы. Вирусные геномы
53 сохраняются в виде свободных от вирионов эписомов, которые
54 реплицируются в среднем один раз за клеточный цикл [16], но иногда может
55 происходить интеграция в геном хозяина [27].

56 Вероятно, что количество вирусных геномов, зависит от анатомической
57 локализации, а также времени взятия образцов. Образцы, полученные с

58 поверхности эпителия во время продуктивной инфекции, могут включать как
59 полностью жизнеспособные кольцевые геномы, так и инкапсулированные в
60 инфекционные вирусные частицы.

61 С другой стороны, образцы, полученные с поверхности опухолевой
62 ткани, могут включать частичные вирусные геномы, которые могут быть
63 интегрированы в геном клетки-хозяина и уже подверглись мутационным
64 изменениям.

65 По меньшей мере существует четыре различных механизма, которые
66 приводят к мутациям ВПЧ на разных стадиях его жизненного цикла. В
67 базальном слое клеток количество копий поддерживается с помощью
68 двунаправленной репликации, которая может непропорционально приводить
69 к мутациям и рекомбинации в области между E2 и L2, где встречаются
70 репликационные вилки [38, 36, 18, 49].

71 Количество вирусных копий увеличивается вместе с клеточной
72 дифференцировкой. ВПЧ переключается на однонаправленную репликацию
73 [38, 18, 28], которая может запускать различные мутационные процессы.
74 Редактирование происходит при помощи дезаминаз APOBEC3 семейства
75 aid/APOBEC (Activation Induced Deaminase/Apolipoprotein B mRNA Editing
76 enzyme, Catalytic polypeptide-like), вовлеченных в противовирусный
77 иммунный ответ [40]. При переходе ДНК в одноцепочечное состояние во
78 время транскрипции или репликации, ферменты APOBEC3 хозяина
79 «нацеливаются» на динуклеотиды TrC, индуцируя мутации C→T (G→A) [47].
80 Мутационная нагрузка также нарастает и на эпигенетическом уровне.
81 Дезаминирование метилированных динуклеотидов CpG, которое также
82 происходит в одноцепочечном состоянии [20], также может вызывать мутации
83 C→T (G→A) в сайтах генов ВПЧ [8, 24].

84 ВПЧ использует ферменты (ДНК-полимеразы) хозяина для репликации
85 генома, которые, хотя и редко, могут «допускать ошибки». Прямая оценка
86 частоты мутаций ВПЧ затруднена из-за сложностей в выделении из культуры

87 эпителиальных клеток дисплазии, карцином шейки матки и высокой точности
88 репликации [17, 30, 37]. В этом контексте эволюционные сравнения
89 становятся ключевым методом, позволяющим определить частоту мутаций в
90 геноме ВПЧ на основе частоты замещений. Наблюдается, что во всем геноме
91 ВПЧ частота эволюционных замещений примерно в пять раз выше, чем в
92 геномах их хозяев – млекопитающих [45]. Это указывает на то, что эволюция
93 ВПЧ преимущественно происходит путем случайного генетического дрейфа,
94 а не естественного отбора [23].

95 Приведенные выше факты обуславливают актуальность нашего
96 исследования, целью которого явилось установить зависимости клинических
97 проявлений ПВИ шейки матки от типовых особенностей ВПЧ-ВКР с учетом
98 вирусной нагрузки и лейкоцитарной реакции.

99 2 Материал и методы исследования

100 В период с ноября 2015 по декабрь 2023 г. на базе кафедры клинической
101 иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
102 Минздрава России (Сеченовский Университет) совместно с сотрудниками
103 многопрофильных медицинских центров проведен анализ КФ ПВИ шейки
104 матки в зависимости от типовых и филогенетических особенностей ВПЧ-ВКР.
105 Данное исследование не требовало одобрения локального этического
106 комитета. Предварительный расчет выборки для оценки мощности
107 исследования не проводился. Исследование соответствует этическим
108 стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией
109 Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения
110 научных медицинских исследований с участием человека» с поправками и
111 «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

112 Исследование проводилось в рамках диссертационной работы
113 «Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге
114 клинического течения и эффективности фотодинамической терапии
115 папилломавирусной инфекции», которое было одобрено локальным

116 этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
117 Минздрава России (Сеченовский Университет) №15-21 от 01.09.2021.

118

119 Критерии включения в исследование:

120 • ВПЧ-тестирование с обязательным включением 16, 18, 31, 33, 35,
121 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типов;

122 • Морфологическое исследование (традиционная или жидкостная
123 цитология/гистологическое исследование) на наличие атипичных клеток или
124 цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)/плоскоклеточного
125 интраэпителиального поражения (SIL) [36], [37];

126 • Подписанное информированное согласие пациенток на включение
127 в исследование.

128 Критерии невключения в исследование:

129 • Недостаточное число типов ВПЧ в панели тестирования;

130 • Атипия плоского эпителия неопределенной степени по
131 результатам цитологического исследования.

132

133 Обследовано 1063 пациентки на наличие активной ПВИ и ее КФ в
134 возрасте от 16 до 71 лет (Me = 33; IQR: 29–38). Пациентки были разделены на
135 группы в зависимости от КФ на фоне активной ПВИ:

136 • Группа I – вирусоносители (ПВИ без КФ) – n=151; 14.2% (95%ДИ:
137 12.2–16.4);

138 • Группа II – CIN I/LSIL – n=181; 17% (95%ДИ: 14.8–19.4);

139 • Группа III – CIN II/HSIL – n=219; 20.6% (95%ДИ: 18.2–23.2);

140 • Группа IV – CIN III/HSIL – n=351; 33% (95%ДИ: 30.2–35.9);

141 • Группа V – карцинома in situ – n=103; 9.7% (95%ДИ: 8–11.6);

142 • Группа VI – инвазивный РШМ – n=58; 5.5% (95%ДИ: 4.2–7).

143

144 Пациентки проходили дифференцированное определение ДНК ВПЧ 14
145 типов + контроль взятия материала в соскобе эпителиальных клеток с эндо- и
146 экзоцервикса с использованием полимеразной цепной реакции в режиме
147 реального времени (РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип количественный по ТУ
148 9398-320-23548172-2011 от 06.04.2017 № ФСР 2012/13457). Определение ВПЧ
149 в соскобе проводилось в специализированных клиничко-диагностических
150 лабораториях, обеспечивающих качество исследований с помощью
151 сертифицированной системы управления качеством, соответствующей
152 международным стандартам: ISO 9001:2015, ISO 15189:2012, и надлежащей
153 лабораторной практике (GLP). Вирусная нагрузка была рассчитана исходя из
154 значений ведущего (наибольшего Lg копий ДНК ВПЧ на 10^5 эпителиальных
155 клеток) типа ВПЧ. Моноинфицированием считали обнаружение одного типа
156 ВПЧ, а полиинфицированием – два типа ВПЧ и более.

157 Число лейкоцитов в цервикальном секрете рассчитывали исходя из
158 подсчета в поле зрения при световой микроскопии. Тип лейкоцитарной
159 реакции описывали согласно пособию Караулов и др. 2019 [2]. Обследование
160 проводили в первую половину менструального цикла.

161 Сбор и хранение данных проводили с использование пакета программ
162 Microsoft Office 365 (пакет Excel). Математическую и статистическую
163 обработку данных проводили с использованием статистических пакетов языка
164 программирования Python3.10 в среде IDE Visual Studio Code 1.76.1
165 (Universal). *Количественные показатели* оценивали на соответствие
166 нормальному распределению с помощью теста Шапиро-Уилка.
167 Количественные признаки описывали с помощью: медиана (Me); нижнее и
168 верхнее квартили [IQR]. Сравнение проводили с использованием Н-критерия
169 Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна.
170 Сравнение между двумя группами проводили с использованием U-критерия
171 Манна-Уитни. *Категориальные данные* описывались с указанием абсолютных
172 значений (n) и процентных долей (%). Сравнение процентных долей при

173 анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью
174 критерия χ^2 -Пирсона. Для представления анализа частоты встречаемости
175 использовали тепловые карты. Корреляционную связь оценивали с помощью
176 метода Спирмена.

177 3 Результаты

178 Нами проанализированы 1063 результата ВПЧ-тестирования у женщин,
179 проживающих на территории Российской Федерации. У 99 пациенток (9,3%)
180 не определялся ВПЧ на фоне клинических проявлений ПВИ. Результаты
181 тестирований данных пациенток не учитывались при дальнейшем описании
182 результатов. Моноинфицирование ВПЧ регистрировалось в 53,3% случаев
183 (n=567). В 37,4% случаев (n=397) были пациентки с полиинфицированием
184 ВПЧ.

185 Распределение возрастных групп участников исследования было
186 различным ($p < 0,001$), но значимых различий в весе, жалобах при первичном
187 обращении к врачу, наличии ВПЧ вакцинации, возрасте начала половой
188 жизни, терапевтического лечения патологии шейки матки и ИППП, наличие
189 сопутствующей гинекологического заболевания или инфекции, наличие
190 уксусно-белого эпителия, мозаики и пунктации при расширенной
191 кольпоскопии не наблюдалось ($p > 0,05$). Результаты анализа факторов
192 связанных с КФ ПВИ показали значительные различия в числе половых
193 партнеров, числе беременностей и родов, наличие хирургического
194 вмешательства на шейку матки в анамнезе, длительности ПВИ более 6
195 месяцев, числе лейкоцитов в цервикальном секрете, типе лейкоцитарной
196 реакции и вирусной нагрузки, типе зоны трансформации, наличии кондилом
197 между всеми КФ ($p < 0,05$). По мере прогрессирования заболевания
198 уменьшаются такие клинические проявления ПВИ, как кондиломы. В
199 таблице 1 представлены результаты анализа данных пациенток, включенных
200 в исследование в зависимости от КФ.

201 **Сравнительная характеристика КФ в зависимости от**
202 **инфицирования ВПЧ**

203 Нами проанализированы частоты встречаемости ВПЧ-ВКР в общей
204 когорте, при моно-/полиинфицировании, в зависимости от КФ и при моно-
205 /полиинфицировании в зависимости от КФ. По результатам ВПЧ-
206 тестирования у 964 пациенток обнаружена активная ПВИ (рис. 2А). В
207 подавляющем большинстве это была ВПЧ16. ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ52 и ВПЧ58
208 встречались в 5–10% случаев. Доля остальных ВПЧ-ВКР была менее 5%.

209 При анализе структуры ВПЧ-ВКР в зависимости от моно- и
210 полиинфицирования (рис. 2В) нами обнаружено, что ВПЧ16 на 12,61% чаще
211 встречается при моноинфицировании ($p=0.0001$). Доля остальных ВПЧ-ВКР
212 превалировала при полиинфицировании: ВПЧ18 – 3.6 раза ($p<0.0001$); ВПЧ31
213 – 3.2 раза ($p<0.0001$); ВПЧ33 – 4.6 раза ($p=0.0021$); ВПЧ35 – 6.2 раза ($p<0.0001$);
214 ВПЧ39 – 4.2 раза ($p<0.0001$); ВПЧ45 – 3.1 раза ($p=0.0006$); ВПЧ51 – 5.2 раза
215 ($p<0.0001$); ВПЧ52 – 3.4 раза ($p<0.0001$); ВПЧ56 – 4.4 раза ($p<0.0001$); ВПЧ58
216 – 5.8 раз ($p<0.0001$); ВПЧ59 – 32.2 раза ($p<0.0001$); ВПЧ66 – 8.1 раза
217 ($p=0.0001$); ВПЧ68 – в 30.8 раз ($p<0.0001$).

218 При анализе частот встречаемости ВПЧ-ВКР в зависимости от КФ (рис.
219 2С) определено, что максимальная частота встречаемости ВПЧ16 у пациенток
220 с CIN III/HSIL и карциномой *in situ*, по сравнению с остальными КФ
221 ($p<0.0001$). ВПЧ31 статистически значимо чаще регистрировался при CIN
222 I/LSIL и CIN II/HSIL, по сравнению с остальными КФ ($p=0.0142$). ВПЧ39
223 статистически значимо чаще встречается у пациенток с CIN I/LSIL и
224 вирусоносительстве по сравнению с остальными КФ ($p=0.0001$). ВПЧ51
225 значимо чаще встречался у пациенток с CIN I/LSIL по сравнению с
226 остальными КФ ($p=0.0007$). ВПЧ58 значимо чаще регистрировался у
227 пациенток с CIN II/HSIL по сравнению с остальными КФ ($p=0.0077$). ВПЧ66
228 статистически значимо чаще встречается у пациенток с CIN I/LSIL и
229 вирусоносительстве по сравнению с остальными КФ ($p=0.0339$). Остальные

230 типы ВПЧ не имели статистически значимых различий частоты регистрации в
231 зависимости от КФ.

232 При оценке частоты встречаемости ВПЧ-ВКР при моноинфицировании
233 в зависимости от КФ (рис. 3А) было обнаружено, что частота регистрации
234 ВПЧ16 нарастает от вирусоносительства к инвазивному РШМ ($p < 0.0001$).
235 ВПЧ31 превалирует у пациенток при вирусоносительстве и начальных КФ
236 ПВИ по сравнению с CIN II/HSIL, карциномой *in situ* и инвазивным РШМ
237 ($p = 0.0103$). ВПЧ39 встречался на одинаково сопоставимом уровне у CIN
238 I/LSIL и вирусоносителей по сравнению с остальными КФ ($p = 0.0009$). ВПЧ51
239 в 2.8 раза чаще встречается у CIN I/LSIL по сравнению с вирусоносителями.
240 По мере нарастания степени тяжести КФ частота регистрации ВПЧ51
241 снижается ($p = 0.0002$). При CIN II/HSIL, карциноме *in situ* и инвазивном РШМ
242 ВПЧ51 не регистрировался. ВПЧ58 был обнаружен только в КФ с CIN I/LSIL,
243 CIN II/HSIL и CIN III/HSIL. При нарастании степени тяжести КФ частота
244 регистрации ВПЧ58 снижалась ($p = 0.0093$). Остальные ВПЧ-ВКР не имели
245 значимых различий по частоте встречаемости в зависимости от КФ.

246 Частота встречаемости ВПЧ-ВКР при полиинфицировании находится на
247 одинаково сопоставимом уровне в зависимости от КФ (рис. 3В).

248 **Анализ вирусной нагрузки, числа лейкоцитов в цервикальном**
249 **секрете и типа лейкоцитарной реакции**

250 Проведен субанализ вирусной нагрузки у 519 пациенток. Медиана
251 вирусной нагрузки в полученной когорте была 5,86. У пациенток с
252 моноинфицированием (Me [IQR] = 5,8 [4,7 – 6,9]) вирусная нагрузка была
253 ниже, по сравнению с полиинфицированием (Me = 6). Различия не были
254 статистически значимыми ($p = 0,25$).

255 Самая высокая вирусная нагрузка у пациенток с карциномой *in situ* (Me
256 [IQR] = 6,32 [5,45 – 7,63]), а наименьшее значение при вирусоносительстве (Me
257 [IQR] = 5,2 [4,2 – 6,1]). Различия были статистически значимыми ($p = 0,003$).
258 При *post-hoc* анализе обнаружено, что вирусная нагрузка при ПВИ без КФ

259 ниже при сравнении с CIN I (Me [IQR] = 6,25 [5,14 – 6,97] – $p = 0,008$), CIN II
260 (Me [IQR] = 6,1 [5 – 7,11] – $p = 0,012$) и карциномой *in situ* (Me [IQR] = 6,32
261 [5,45 – 7,63] – $p = 0,007$). При сравнении ПВИ без КФ с CIN III и инвазивным
262 РШМ вирусная нагрузка была на одинаково сопоставимом уровне ($p > 0,05$).

263 Проведена оценка инфицирования альфа-семействами ВПЧ при
264 различных КФ (Рис. 4А). Инфицированность ВПЧ различными альфа-
265 семействами имеет статистически значимые различия ($p < 0,001$). Обнаружено,
266 что инфицирование семействами А6 и А7 в группе I выше в 2,24 и 2,83 раза
267 соответственно по сравнению с группой III ($p = 0,017$). В группе IV нарастает
268 инфицирование ВПЧ из семейства А9 на 23,6% по сравнению с группой I, а
269 ВПЧ из остальных семейств встречаются значительно реже ($p < 0,001$).
270 Аналогичная ситуация прослеживается и для пациенток из группы V
271 ($p = 0,006$). В группе II статистически значимо выше инфицированность ВПЧ
272 из семейств А7, А6 и А5 в 1,93, 2,93, 4,04 раза соответственно по сравнению с
273 группой III ($p = 0,005$). При сравнении групп II и IV прослеживается схожий и
274 нарастающий тренд инфицирования семействами А5, А6, А7 ($p < 0,001$). У
275 пациенток из групп V и VI отсутствует инфицирование ВПЧ из семейств А5 и
276 А6 по сравнению с остальными группами.

277 Проведен анализ вирусной нагрузки в зависимости от альфа-семейства
278 ВПЧ. Вирусная нагрузка нарастает от семейства А7→А9→А6→А5 ($p = 0,018$). По
279 результатам оценки вирусной нагрузки в различных альфа-семействах ВПЧ в
280 зависимости от КФ обнаружено, что в группе V (Me[IQR] = 6,3 [5,55 – 8]) и VI
281 (Me[IQR] = 6,3 [5,2 – 8,1]) пациентки имеют самую высокую вирусную
282 нагрузку, а группы I (Me[IQR] = 5,2 [3,9 – 6]) и II (Me[IQR] = 5,76 [4,88 – 6,8])
283 наименьшую ($p = 0,004$) при инфицировании ВПЧ из семейства А9 (Рис. 4В).
284 Для семейств А7 (Рис. 4С), А6 (Рис. 4D) и А5 (Рис. 4Е) статистически
285 значимых различий вирусной нагрузки обнаружено не было ($p = 0,765$, $p = 0,539$
286 и $p = 0,575$ соответственно).

287 Проведена оценка корреляционной связи вирусной нагрузки с числом
288 лейкоцитов в цервикальном секрете, типом лейкоцитарной реакции и типом
289 зоны трансформации (Таблица 2). В общей когорте значимой корреляции
290 между вирусной нагрузкой и числом лейкоцитов в цервикальном секрете не
291 обнаружено ($r_s = 0,033$, $p=0,628$). III тип лейкоцитарной реакции имел
292 статистически значимо слабую корреляционную связь с вирусной нагрузкой
293 ($r_s = 0,155$, $p=0,023$). Остальные типы лейкоцитарной реакции не имели
294 значимых корреляционных связей. Внутри исследуемых групп также не
295 обнаружено статистически значимых корреляционных связей между вирусной
296 нагрузкой и числом лейкоцитов в цервикальном секрете. При корреляционном
297 анализе вирусной нагрузки с типом зоны трансформации шейки матки нам не
298 удалось обнаружить статистически значимых связей ($p>0,05$). Однако
299 пациентки с 2-м типом зоны трансформации из группы II имеют тренд на
300 прямую зависимость ($r_s = 0.21$, $p=0,052$).

301 Сравнительная характеристика КФ в структуре ПВИ

302 Проведен анализ распределения КФ в зависимости от ВПЧ-ВКР (рис.
303 5А). Обнаружены статистически значимые превалирование в частоте
304 встречаемости: ВПЧ16 в CIN II/HSIL (20.9%) и CIN III/HSIL (37.6%) – $p<0.001$;
305 ВПЧ31 в CIN II/HSIL (31.2%) и CIN III/HSIL (28%) – $p=0.02$; ВПЧ39 в CIN
306 I/LSIL (36.2%) – $p<0.001$; ВПЧ51 в CIN I/LSIL (38.1%) и CIN II/HSIL (28.6%)
307 – $p<0.001$; ВПЧ58 в CIN II/HSIL (37.5%) и CIN III/HSIL (30.4%) – $p=0.011$;
308 ВПЧ66 при вирусоносительстве и CIN I/LSIL (40%) – $p=0.036$. Проведен
309 анализе распределения моно- и полиинфицирования в структуре ВПЧ-ВКР
310 (рис. 5В). В структуре инфекции ВПЧ16 статистически значимо чаще
311 ($p<0.001$) встречались случаи моноинфицирования (64.6%), чем
312 полиинфицирования (35.4%). Остальные типы ВПЧ-ВКР имели характер
313 полиинфицирования ($p<0.001$).

314 При анализе распределения КФ в зависимости от типов ВПЧ-ВКР при
315 моно- и полиинфицировании обнаружено, что в структуре ВПЧ45 при

316 полиинфицировании чаще встречаются пациентки с вирусоносительством
317 ($p=0.0302$). CIN I/LSIL с полиинфицированием превалирует в структуре
318 ВПЧ68 ($p=0.0359$). CIN II/HSIL с полиинфицированием преобладают в
319 структуре ВПЧ18, ВПЧ39, ВПЧ51, ВПЧ52, ВПЧ56, ВПЧ58, ВПЧ59 и ВПЧ68
320 типы по сравнению с моноинфицированием ($p<0.001$, $p=0.0157$, $p=0.0015$,
321 $p=0.0261$, $p=0.0136$, $p=0.0423$, $p=0.0073$ и $p=0.0157$ соответственно). CIN
322 III/HSIL на фоне моноинфицирования превалировало в структуре ВПЧ16
323 ($p=0.0013$). CIN III/HSIL на фоне полиинфицирования превалировало в
324 структуре остальных типов ВПЧ-ВКР, кроме ВПЧ45 и ВПЧ66 (ВПЧ18 –
325 $p=0.0006$; ВПЧ31 – $p<0.0001$; ВПЧ35 – $p=0.0115$; ВПЧ39 – $p=0.0224$; ВПЧ51 –
326 $p=0.0043$; ВПЧ52 – $p=0.0003$; ВПЧ56 – $p=0.0039$; ВПЧ58 – $p<0.0001$; ВПЧ59 –
327 $p=0.0043$; ВПЧ68 – $p=0.0043$). Пациентки с карциномой *in situ* преобладают в
328 структуре ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ35, ВПЧ58 при полиинфицировании ($p=0.0238$,
329 $p=0.0269$, $p=0.02$, $p=0.0062$). Пациентки больные РШМ в основном
330 регистрируются в структуре ВПЧ16 при моноинфицировании ($p=0.0004$).

331 Таким образом, вирусоносительство и CIN I/LSIL в структуре ВПЧ при
332 полиинфицировании чаще встречаются для ВПЧ45 и ВПЧ68 – семейство A7.
333 CIN II/HSIL на фоне полиинфицирования чаще встречается у ВПЧ18, ВПЧ39,
334 ВПЧ59, ВПЧ68 – A7; ВПЧ56 – A6; ВПЧ51 – A5; ВПЧ52, ВПЧ58 – A9. CIN
335 III/HSIL на фоне моноинфекция чаще встречался в структуре ВПЧ16 – A9. CIN
336 III/HSIL на фоне полиинфицирования чаще встречался в структуре семейств:
337 A5 – ВПЧ51; A6 – ВПЧ56; A7 – ВПЧ18, ВПЧ39, ВПЧ59, ВПЧ68; A9 – ВПЧ31,
338 ВПЧ35, ВПЧ52, ВПЧ58. Ca *in situ* на фоне полиинфицирования чаще
339 встречался в структуре семейств: A7 – ВПЧ18; A9 – ВПЧ31, ВПЧ35, ВПЧ58.
340 РШМ регистрировался статистически значимо при моноинфицировании в
341 структуре ВПЧ16 – семейство A9.

342 4 Обсуждение

343 Не вызывает сомнения роль ВПЧ в развитии КФ ПВИ, в том числе и
344 РШМ, о чем было сказано Харальдом цур Хаузенем, за что была вручена
345 Нобелевская премия в 2008 году [21].

346 Известно, что белки *E6* и *E7* наделяют вирус онкогенным потенциалом
347 и оказывают влияние на белки супрессоры опухолевой трансформации.
348 Онкопротеин *E6* способен вызывать деградацию белка гена *P53*, а *E7*
349 подавляет белок ретинобластомы [48, 39, 7]. С появлением новых научных
350 данных в текущей модели канцерогенеза стали появляться несоответствия.
351 Например, белок *E6* ВПЧ58 вызывает деградацию белка гена *P53* при
352 концентрации в 17 раз меньшей, чем таковая у родственного ВПЧ16. Для
353 ВПЧ59 концентрации этого онкопротеина требуется уже в 53 раза меньше, чем
354 для ВПЧ18 [48, 43]. Таким образом онкогенный потенциал ВПЧ необходимо
355 оценивать шире, нежели только через единый механизм блокирования
356 апоптоза и активацию пролиферации опухолевых клеток. Наличие
357 рекомбинаций между двумя и более родственными вирусами дает
358 преимущество новому типу вируса перед вирусами-донорами. Согласно Van
359 Doorslaer К. 2013, в процессе эволюционирования каждый тип
360 папилломавирусов оптимизировал свой генетический код, чтобы
361 инфицировать определенный тип клеток у своего хозяина [45].

362 Большинство авторов описывается ранее начало половой жизни как
363 неблагоприятный фактор для развития РШМ [29, 46]. Примечательно, но нам
364 не удалось установить различий между возрастом начала половой жизни и
365 степенью тяжести КФ. Однако по нашим данным число половых партнеров
366 оказывает значимое влияние. Это может свидетельствовать о том, что первый
367 половой контакт может происходить в разные возрастные периоды, а та
368 вирусно-бактериальная нагрузка, которая происходит при частой смене
369 полового партнера, увеличивает шансы на интеграцию ВПЧ и развитие РШМ.

370 Вопросы взаимодействия вирусов и бактериальных инфекций
371 приобретают все большее значение. Влияние сопутствующих инфекций на

372 динамику инфицирования ВПЧ также является важным аспектом этого
373 процесса. Нами не обнаружено значимых различий у пациенток с
374 сопутствующей гинекологической инфекцией при активной ПВИ в
375 зависимости от КФ, включенных в наше исследование. Однако, по
376 результатам проведенного мета-анализа, Liang et al. 2019 было показано, что
377 бактериальный вагиноз, *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*
378 ассоциированы с повышенной частотой инфицирования ВПЧ, в то время как
379 *Candida albicans* со снижением частоты инфицирования [25].

380 Роль типового профиля ВПЧ-ВКР в развитие конкретных КФ остается
381 неопределенной. Большинство панелей для ВПЧ-тестирования используют
382 для определения наиболее часто встречающихся ВПЧ-ВКР (16, 18, 31, 33, 35,
383 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типы), что позволяет оценить типовой ВПЧ-ВКР
384 профиль на основе семейств alpha-ветви. По результатам нашего исследования
385 роль ВПЧ16 остается ведущей в развитии инвазивного РШМ. Почти половина
386 (46.16%) из исследуемых пациенток были инфицированы данным типом.
387 Частота встречаемости остальных типов не превышала 10%. Примечательно,
388 что ВПЧ16 чаще встречается при моноинфицировании, а остальные типы при
389 полиинфицировании. Эта особенность инфицирования наводит на мысль о
390 том, что в геноме ВПЧ16 содержатся ключевые гены, определяющие
391 характеристики остальных ВПЧ-ВКР. Длительная персистенция приводила к
392 генетическим мутациям и появлению новых ВПЧ-ВКР. Согласно нашим
393 предположениям, для персистенции остальных типов ВПЧ-ВКР необходима
394 коинфицированность. С другой стороны, основываясь на теории о едином
395 родстве ВПЧ-ВКР, можно предположить, что при инфицировании ВПЧ-ВКР
396 происходит экспрессия древних генов ответственных за репликацию ВПЧ16-
397 подобного типа. Результатом репликации является выявление при ВПЧ-
398 тестировании именно ВПЧ16. На это указывают ранее проведенные работы по
399 изучению вирусной нагрузки как прогностического фактора риска развития
400 дисплазии и РШМ [34]. Однако положительные результаты корреляции

401 вирусной нагрузки с развитием HSIL и РШМ были получены только для
402 ВПЧ16 [31, 9], что также косвенно подтверждает теорию об экспрессии
403 «древних» генов и репликации ВПЧ16-подобного типа.

404 При полиинфицировании нами обнаружены ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31,
405 ВПЧ52 и ВПЧ58. Остальные ВПЧ-ВКР встречались в менее 10% случаев.
406 Интересно, что ВПЧ16, ВПЧ31, ВПЧ52 и ВПЧ58 имеют общую ветвь
407 филогенетического дерева. Согласно предположениям Van Doorslaer К. 2013,
408 ВПЧ31, ВПЧ52 и ВПЧ58 могут быть рекомбентами ВПЧ16 – основного
409 вируса-донора [45]. В нашей работе раскрываются иные данные относительно
410 вирусной нагрузки и ее влияния на прогрессирование CIN и развитие РШМ.
411 Вирусная нагрузка нарастает при инфицировании ВПЧ из семейства *A9*, а при
412 инфицировании семейством *A6* происходит ее снижение. При инфицировании
413 ВПЧ из семейств *A7* и *A5* обнаруживается волнообразное течение инфекции.

414 Влияние вирусной нагрузки в канцерогенезе остается противоречивой.
415 По данным исследования по оценке влияния вирусной нагрузки ВПЧ16 типа
416 было выдвинуто предположение о том, что высокая вирусная нагрузка
417 увеличивает риск перехода инфекции в интегративную форму и может быть
418 фактором риска развития CIN и РШМ [1]. Противоположные данные
419 получены в исследовании, проведенном в Колумбии [13]. Авторами
420 обнаружена значимое снижение вирусной нагрузки при прогрессировании
421 CIN при инфицировании ВПЧ16 и ВПЧ31. Нами обнаружена наибольшая
422 вирусная нагрузка при карциноме *in situ*. В исследовании Zuo et al. 2019,
423 снижение вирусной нагрузки описывают, как неблагоприятный
424 прогностический фактор выживаемости [50].

425 По результатам оценки структуры ВПЧ-ВКР в зависимости от КФ
426 определено, что *alpha* филогенетическая ветвь ответственна за развитие КФ,
427 однако при тяжелых клинических формах встречаются типы из семейства *A9*
428 (ВПЧ16, ВПЧ31, ВПЧ58), а на начальных стадиях КФ встречаются из *alpha*-
429 ветвей соседей (ВПЧ51 – семейство *A5* и ВПЧ66 – семейство *A6*). Такое

430 деление семейств может помочь при определении тактик ведения пациентов
431 клиницистами. Полиинфицирование ВПЧ при тяжелых КФ показало переход
432 от семейств А5, А6 и А7, которые имеют низкую степень родства с ВПЧ16, к
433 семейству А9 с высокой степенью родства. Это сопровождается высокой
434 значимостью моноинфицирования ВПЧ16 при РШМ, что может
435 свидетельствовать о гипотезе об экспрессии «древних» генов ответственных
436 за репликацию ВПЧ16-подобного типа, особенно при тяжелых КФ.

437 Традиционное представление о ВПЧ высокого и низкого
438 канцерогенного потенциала не может в полной мере объяснить механизм
439 канцерогенеза ПВИ шейки матки, так, например, ВПЧ6/ВПЧ11 имеет
440 тропность к другой анатомической нише тела человека и разделены примерно
441 30 млн лет эволюционных изменений по сравнению с ВПЧ16 и ВПЧ18 [45].
442 Анализ типового профиля ПВИ может способствовать обнаружению новых
443 механизмов развития рака, основанных на вирусной теории, включая РШМ.

444 5 Заключение

445 При ВПЧ тестировании учитываются такие факторы, как канцерогенный
446 риск, уровень вирусной нагрузки. При выявлении полиинфицирования ВПЧ
447 также определяют семейство, к которому принадлежит конкретный тип. Тем
448 не менее, вопросы, касающиеся моно- и полиинфицирования, включая
449 комбинированные случаи полиинфицирования ВПЧ и их влияние на течение
450 ПВИ и переход в КФ разной степени тяжести, остаются недостаточно
451 изученными. Подавляющее большинство работ по эпидемиологии ВПЧ-ВКР
452 оценивают распространенность среди КФ. Однако анализ КФ в структуре
453 ПВИ в зависимости от моно-/полиинфицирования и типовой принадлежности
454 ВПЧ не проводился, что придает значимости данной работы в
455 эпидемиологическую составляющую ПВИ. Дополнительно исследование
456 помогает определить влияние типового профиля ПВИ в развитии КФ при
457 моно- или полиинфицировании. Это позволит клиническому специалисту
458 определиться с дальнейшей тактикой ведения пациентки. Представленные

459 результаты в нашем исследовании, а также данные литературы, указывают на
460 сложное взаимодействие между вирусной репликацией и злокачественной
461 трансформацией эпителиальной клетки. Этот феномен можно
462 охарактеризовать как своеобразный «равновесный процесс за выживание», где
463 ключевую роль в поддержании этого равновесия играет иммунная система
464 человека.

465 В процессе злокачественной трансформации клеток, обусловленной
466 вирусной инфекцией, наблюдается тонкий баланс между вирусной
467 репликацией и онкогенным потенциалом клетки. При полноценном
468 противоопухолевом иммунном ответе организм эффективно распознает и
469 устраняет аномальные клетки, что приводит к программируемой клеточной
470 гибели. Однако при недостаточном или ослабленном иммунном ответе этот
471 механизм нарушается, что позволяет трансформированным клеткам избегать
472 апоптоза и продолжать делиться. Опухолевые клетки способны
473 адаптироваться к присутствию вируса. Они могут подавлять механизмы,
474 необходимые для вирусной репликации, что подтверждается снижением
475 вирусной нагрузки при раке шейки матки (РШМ). Это свидетельствует о том,
476 что вирусная репликация и злокачественная трансформация находятся в
477 постоянном конфликте, стремясь к установлению равновесия, которое
478 способствует выживанию клетки-хозяина несмотря на присутствие вируса.
479 Этот процесс можно рассматривать как стратегию выживания опухолевых
480 клеток, при которой снижение вирусной нагрузки является адаптивным
481 ответом, позволяющим клеткам избегать иммунного распознавания и
482 уничтожения. Это явление подчеркивает важность иммунной системы в
483 контроле как вирусной активности, так и онкогенной трансформации клеток.
484 В условиях ослабленного иммунного ответа баланс смещается в сторону
485 опухолевой прогрессии, что требует дальнейших исследований для
486 разработки более эффективных терапевтических подходов. Такие подходы
487 должны быть направлены на усиление противоопухолевого иммунного ответа

488 и восстановление механизмов программируемой клеточной гибели в
489 трансформированных клетках.

490 Согласно проведенному нами исследованию, при выявлении тенденции
491 от поли- к моноинфицированию можно судить об агрессивности течения ПВИ
492 при выявлении морфологических изменений в клетках, а снижение вирусной
493 нагрузки говорит о начале злокачественной трансформации при
494 инфицировании ВПЧ из семейств *A9* и *A7*. На сегодняшний день скрининг
495 ВПЧ-ВКР (не менее 12 типов) рекомендуется проводить у пациенток в
496 возрасте от 30 до 65 лет и вне зависимости от возраста при выявлении
497 атипичных или злокачественных клеток по данным цитограммы [3]. Однако,
498 в рамках клинической практики чаще проводят тестирование только
499 ВПЧ16/ВПЧ18, однако данные нашего исследования показывают
500 вариативность типов ВПЧ (ВПЧ45/ВПЧ52 и др.) у пациенток больных РШМ и
501 другими КФ. Существенным недостатком данной работы является оценка
502 лишь 14 типов ВПЧ-ВКР, что не позволяет в полной мере оценить вклад и
503 других типов ВПЧ-ВКР в развитие КФ. Еще одним недостатком данной
504 работы является отсутствие разделения пациенток на этническую
505 принадлежность и регион проживания, что может также сказать о влиянии
506 конкретного типа ВПЧ-ВКР на развитие КФ.

507 **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта
508 интересов.

509 **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки
510 (собственные ресурсы).

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток в зависимости от КФ.

Table 1. CF-based patient clinical characteristics.

	¹ Группа I ¹ Group I (n=128)	² Группа II ² Group II (n=155)	³ Группа III ³ Group III (n=200)	⁴ Группа IV ⁴ Group IV (n=332)	⁵ Группа V ⁵ Group V (n=95)	⁶ Группа VI ⁶ Group VI (n=54)	<i>P значение</i> <i>P value</i>
Возраст Age	31 [26; 36]	31 [26; 37]	32 [28; 37]	34 [29; 39]	37 [31; 42]	37 [33; 42]	< 0,001 p ₁₋₄ = 0,003 p ₁₋₅ < 0,001 p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001 p ₃₋₅ = 0,002 p ₃₋₆ = 0,003
Вес Weight	59 [55; 67]	60 [53; 66,5]	60 [55; 70]	60 [55; 70]	62,5 [56,25; 71,75]	65 [55; 70]	0,091
Жалобы Complaints	28 (22)	23 (14,9)	32 (16,5)	46 (14,4)	15 (15,8)	15 (28,3)	0,1
Менархе Menarche	13 [12; 14]	13 [13; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13,5 [12; 14]	0,914
Начало п/ж s/l onset	18 [17; 20]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	0,162
Число п/п Number of s/p	4 [2; 5]	3 [2; 5]	5 [3; 8]	4 [2; 7]	5 [3; 10]	5 [3; 10]	0,009
Беременность Pregnancies	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	1 [0,75; 3]	< 0,001 p ₁₋₄ = 0,011 p ₁₋₅ < 0,001 p ₂₋₅ = 0,005
Роды Childbirth	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,006
ВПЧ вакц. HPV vacc.	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,5)	5 (1,6)	0 (0)	1 (1,9)	0,482
Терапев. леч. Therapeutics	60 (46,9)	77 (49,7)	83 (42,8)	134 (42)	34 (35,8)	3 (23,1)	0,166
Хир. лечение Surg. treatment	31 (24,2)	43 (27,7)	37 (19,1)	112 (35,1)	44 (46,3)	4 (30,8)	<0,001 p ₁₋₅ = 0,007 p ₂₋₅ = 0,033 p ₃₋₄ = 0,001 p ₃₋₅ < 0,001
Наличие соп. гин. заб. Gyn. co- morbidity.	89 (69,5)	105 (67,7)	140 (72,2)	232 (73)	60 (63,2)	37 (71,2)	0,512
Наличие соп. гин. инф. concomitant gyn. inf.	21 (16,5)	33 (21,3)	31 (16)	45 (14,2)	12 (12,6)	6 (11,5)	0,34
ВПЧ в анамнезе HPV in anamnesis	100 (78,1)	115 (74,2)	122 (64,2)	223 (69,7)	58 (61,1)	22 (45,8)	<0,001 p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ = 0,003 p ₄₋₆ = 0,014

Число лейкоцитов Number of leukocytes	10 [5; 25]	8 [5; 15]	15 [8; 25]	13 [5; 15]	20 [15; 35]	24,5 [10,5; 25,75]	< 0,001 p ₁₋₅ = 0,044 p ₂₋₃ = 0,029 p ₂₋₅ < 0,001 p ₄₋₅ = 0,003
ЛР: LR:							
I тип I type	10 (20,4)	13 (21,3)	8 (11,8)	14 (13,9)	1 (3,6)	1 (16,7)	0,003 p ₁₋₅ = 0,033 p ₂₋₅ = 0,008 p ₄₋₅ = 0,012
II тип II type	18 (36,7)	26 (42,6)	21 (30,9)	48 (47,5)	4 (14,3)	1 (16,7)	
III тип III type	14 (28,6)	21 (34,4)	30 (44,1)	34 (33,7)	20 (71,4)	3 (50)	
IV тип IV type	7 (14,3)	1 (1,6)	9 (13,2)	5 (5)	3 (10,7)	1 (16,7)	
Вирусная нагрузка (Lg копий ДНК/10 ⁵) Viral load (Lg copies DNA/10 ⁵)	5,2 [4,2; 6,1]	6,25 [5,14; 6,97]	6,1 [5; 7,11]	5,8 [4,73; 6,83]	6,32 [5,45; 7,63]	5,70 [5,05; 7,82]	0,003 p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ = 0,012 p ₁₋₅ = 0,007
ЗТ: TZ:							
1 тип 1 type	30 (23,8)	32 (21,3)	64 (33,9)	96 (30,6)	31 (33,3)	20 (41,7)	0,02
2 тип 2 type	27 (21,4)	51 (34)	54 (28,6)	91 (29)	26 (28)	14 (29,2)	
3 тип 3 type	69 (54,8)	67 (44,7)	71 (37,6)	127 (40,4)	36 (38,7)	14 (29,2)	
УБЭ AWE	103 (81,1)	137 (89)	170 (88,5)	272 (85,3)	78 (83)	40 (83,3)	0,346
УБЭ+М+П AWE+M+P	51 (40,2)	67 (43,5)	92 (47,9)	159 (49,8)	40 (42,6)	29 (60,4)	0,133
Кондиломы Condylomas	54 (42,5)	45 (29,2)	49 (25,1)	67 (21)	17 (18,1)	11 (20,8)	<0,001 P ₁₋₃ = 0,014 p ₁₋₄ < 0,001 p ₁₋₅ = 0,002
Моно- Mono-	73 (57)	78 (50,3)	113 (56,5)	212 (63,9)	63 (66,3)	28 (51,9)	0,053
Поли- Poly-	55 (43)	77 (49,7)	87 (43,5)	120 (36,1)	32 (33,7)	26 (48,1)	

Me [IQR]; n (%); ЗТ – зона трансформации; Моно- – моноинфицирование; ПВИ – папилломавирусная инфекция; п/ж – половая жизнь; п/п – половой партнер; Поли- – полиинфицирование; РШМ – рак шейки матки; ЛР – лейкоцитарная реакция; М – мозаика; П – пунктация; УБЭ – уксусно-белый эпителий; Хир. – хирургическое; Соп. гин. заб. – сопутствующее гинекологическое заболевание; Соп. гин. инф. – сопутствующая гинекологическая инфекция.

Примечание: вирусная нагрузка рассчитана исходя из значений ведущего (наибольшего Lg копий ДНК ВПЧ на 10⁵ эпителиальных клеток) типа ВПЧ; наличие сопутствующей гинекологической инфекции оценивали исходя из

следующих патогенов: *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia*, CMV, HSV-1, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*.

Me [IQR]; n (%); TZ – transformation zone; Mono- - mono-infection; PVI – papillomavirus infection; s/l – sexual life; s/p – sexual partner; Poly- - poly-infection; CC – cervical cancer; LR – leukocytic reaction; M – mosaic; P – punctuation; AWE – acetic-white epithelium; Surg.. - surgical; Gyn. co-morbidity. - concomitant gynecologic disease; concomitant gyn. inf. - concomitant gynecologic infection.

Note: viral load was calculated based on the values of the leading (highest Lg of HPV DNA copies per 10^5 epithelial cells) HPV type; the presence of concomitant gynecologic infection was assessed based on the following pathogens: *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia*, CMV, HSV-1, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*.

Таблица 2. Корреляционный анализ вирусной нагрузки, типом лейкоцитарной реакции, числом лейкоцитов в цервикальном секрете и типа ЗТ в зависимости от исследуемых групп.

Table 2. Correlation between viral load, leukocyte reaction type, cervical smear leukocyte count and transformation zone types.

	Группа I Group I	Группа II Group II	Группа III Group III	Группа IV Group IV	Группа V Group V	Группа VI Group VI
ЛР: LR:						
I тип I type	-0,125/0,476	0,178/0,285	0,03/0,84	-0,069/0,572	0,164/0,515	-0,775/0,225
II тип II type	-0,058/0,741	-0,071/0,674	0,127/0,39	-0,164/0,175	-0,258/0,302	NaN/NaN
III тип III type	0,269/0,118	-0,086/0,608	-0,065/0,661	0,261/0,029	0,159/0,529	0,894/0,106
IV тип IV type	-0,113/0,519	NaN/NaN	-0,105/0,479	-0,086/0,481	-0,164/0,515	-0,258/0,742
Число лейкоцитов в цер. Секрете Number of leukocytes in the cerv. smear	0,101/0,564	-0,148/0,376	-0,156/0,288	0,171/0,156	-0,09/0,732	0,2/0,8
Тип ЗТ: TZ type						
I тип I type	-0,172/0,137	-0,08/0,464	-0,071/0,452	-0,03/0,693	0,035/0,825	-0,352/0,218
II тип II type	0,184/0,112	0,21/0,052	-0,002/0,983	-0,009/0,904	0,131/0,402	0,393/0,165
III тип III type	-0,013/0,913	-0,141/0,197	0,073/0,439	0,037/0,623	-0,147/0,346	-0,034/0,907

ЗТ – зона трансформации; ЛР – лейкоцитарная реакция; Цер. – цервикальном.

NaN – нет данных.

Примечание: значения в ячейках отражают силу корреляционной связи и ее значимость (r_s/P значение).

TZ – transformation zone; LR – leukocyte reaction; Cerv. – cervical; NaN – no data.

Note: the values in the cells reflect the strength of the correlation and its significance (r_s/P value).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Схема из кладограммы ВПЧ, основанная на полных нуклеотидных последовательностях гена *L1* (модифицировано из *Villiers 2013* [4]).

Figure 1. HPV cladogram scheme based on *L1* gene complete nucleotide sequence (modified from *Villiers 2013* [4]).

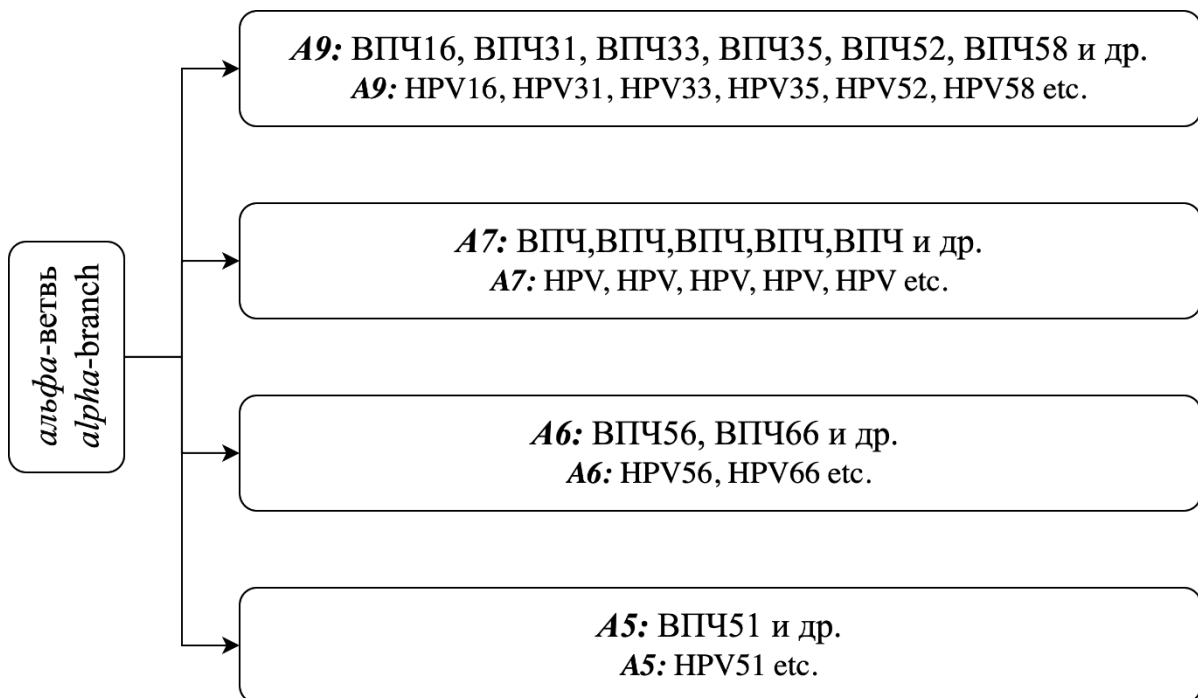


Рисунок 2. А. Частота встречаемости ВПЧ-ВКР в общей выборке пациенток; В. Частота встречаемости ВПЧ-ВКР в зависимости от моно- и полиинфицирования; С. Частота встречаемости ВПЧ-ВКР в зависимости от КФ.

Figure 2. A. Frequency of high-risk HPV viruses in total patient cohort; B. Frequency of high-risk HPV viruses related to mono- and polyinfection; C. Frequency of high-risk HPV viruses related to clinical forms.

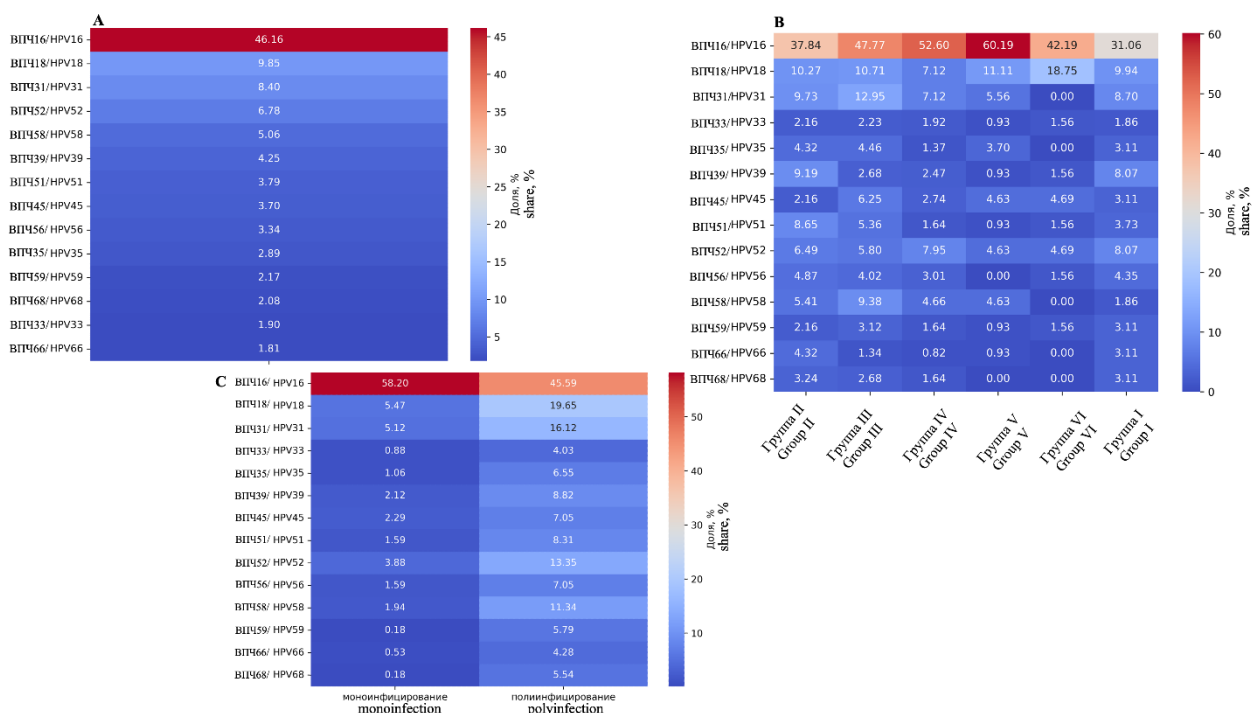


Рисунок 3. А. Частота встречаемости ВПЧ-ВКР в зависимости от КФ при моноинфицировании; **В.** Частота встречаемости ВПЧ-ВКР в зависимости от КФ при полиинфицировании.

Figure 3. A. Frequency of high-risk HPV viruses based on clinical forms in monoinfection; **B.** Frequency of high-risk HPV viruses based on clinical forms in polyinfection.

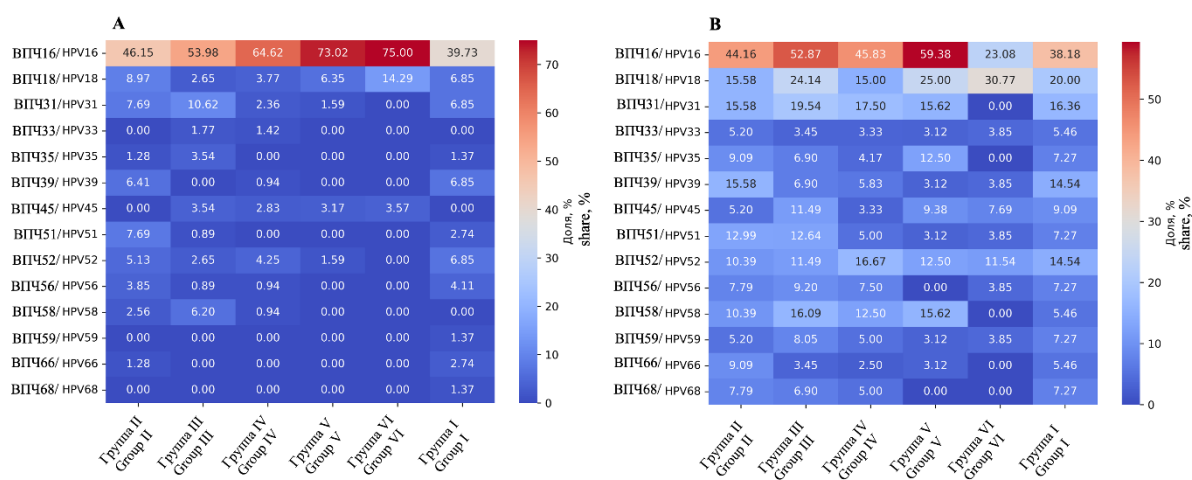
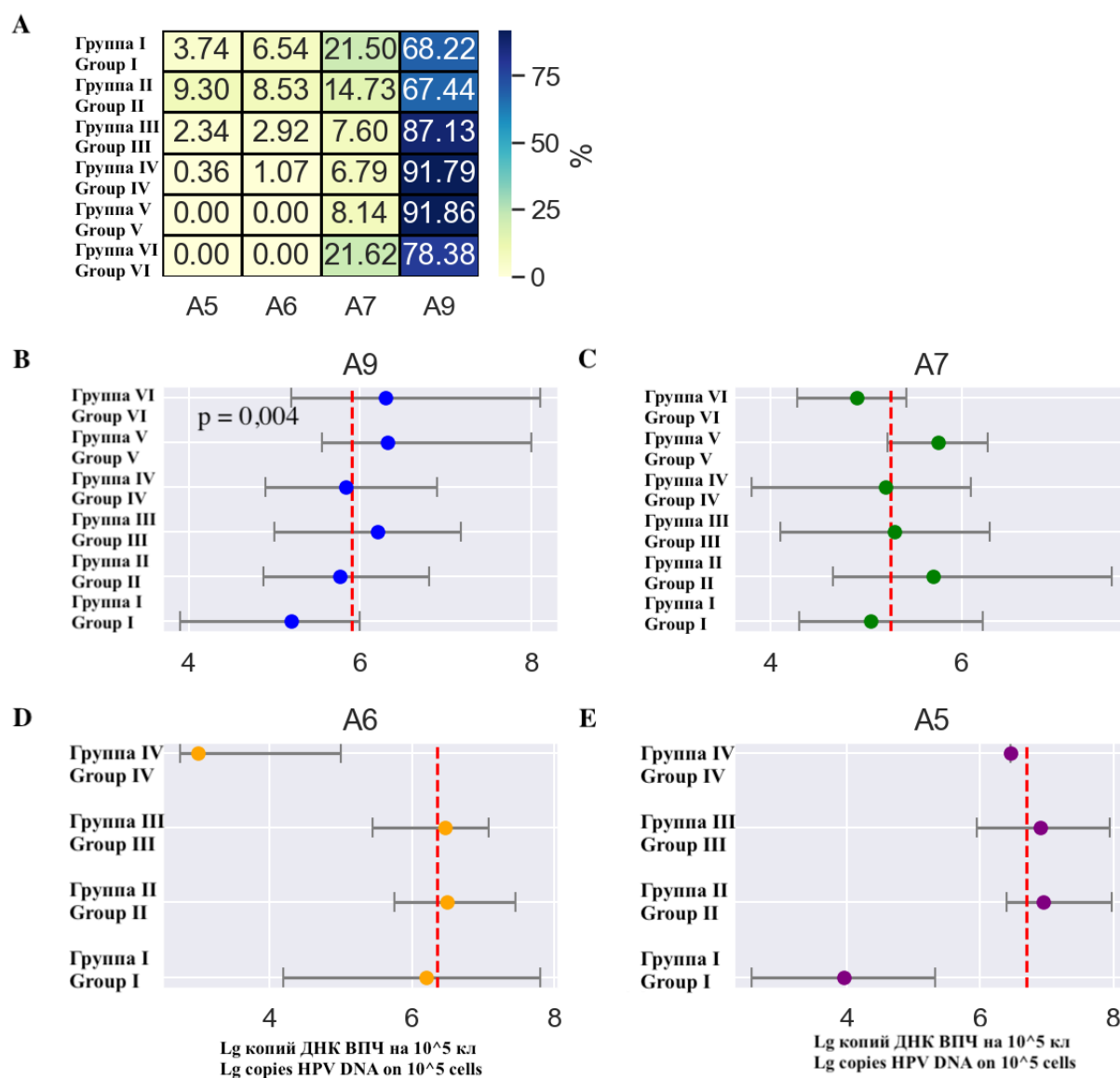


Рисунок 4. Вирусная нагрузка и инфицированность альфа-семейством ВПЧ в зависимости от исследуемых групп. А. Инфицирование альфа-семействами ВПЧ в зависимости от степени тяжести ПВИ; В. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А9; С. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А7; D. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А6; Е. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А5.

Figure 4. Viral load and HPV alpha-family infection. A. HPV alpha-family infection related to PVI severity; B. Viral load in HPV A9 infection; C. Viral load in HPV A7 infection; D. Viral load in HPV A6 infection; E. Viral load in HPV A5 infection.

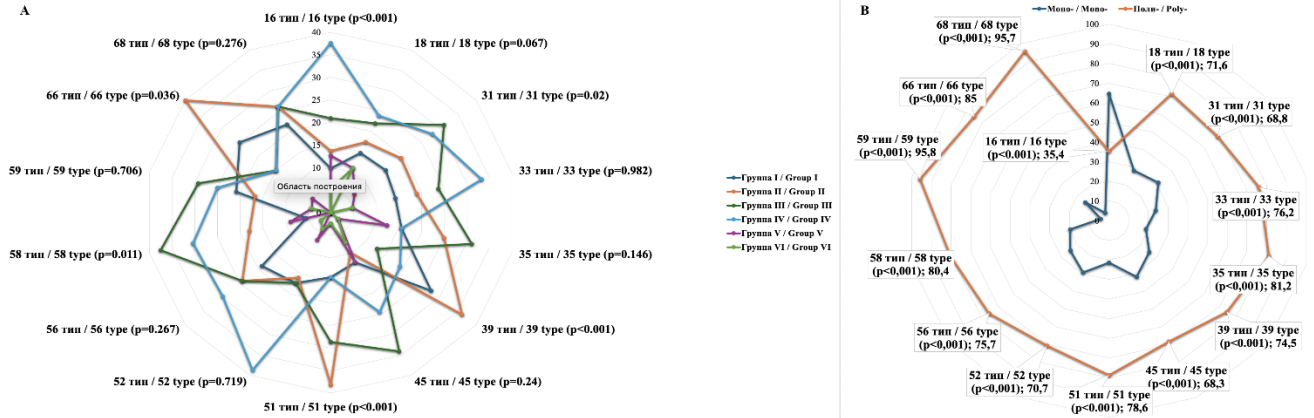


Примечание: красной пунктирной линией обозначена медиана вирусной нагрузки альфа-семейства ВПЧ.

Note: The red dotted line denote the median HPV alpha-family viral load.

Рисунок 5. А. Распределение КФ в структуре ВПЧ-ВКР. **В.** Распределение моно-/полиинфицирования в структуре ВПЧ-ВКР.

Figure 5. A. Distribution of clinical forms in high-risk HPV pattern. **B.** Distribution of mono-/polyinfection in high-risk HPV pattern.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Душкин Александр Дмитриевич, кандидат медицинских наук, аналитик данных проектного офиса ГБУЗ Городская клиническая больница №52 ДЗМ, аналитик данных лаборатории иммунопатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

адрес: 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д.3;

адрес: 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

телефон: 8(999)839-97-03;

ORCID: 0000-0002-8013-5276;

e-mail: alex@drdushkin.ru

Dushkin Alexander Dmitrievich, candidate of medical science, Data Analyst in project office Moscow City Hospital 52 MHD, Data Analyst in immunopathology laboratory I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

address: 123182, Russia, Moscow, 3, Pekhotnaya str.;

address: 119991, Russia, Moscow, 8/2, Trubetskaya str.;

telephone: 8(999)839-97-03;

ORCID: 0000-0002-8013-5276;

e-mail: alex@drdushkin.ru

Блок 2. Информация об авторах

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России;

ORCID: 0000-0002-5860-4152;

e-mail: maxim.afanasyev78@gmail.com

Afanasyev Maxim Stanislavovich, Doctor of Medical Science, professor of clinical immunology and allergology department in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

ORCID: 0000-0002-5860-4152;

e-mail: maxim.afanasyev78@gmail.com

Душкин Александр Дмитриевич, кандидат медицинских наук, аналитик данных проектного офиса ГБУЗ Городская клиническая больница №52 ДЗМ, аналитик данных лаборатории иммунопатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

телефон: 8(999)839-97-03;

ORCID: 0000-0002-8013-5276;

e-mail: alex@drdushkin.ru

Dushkin Alexander Dmitrievich, candidate of medical science, Data Analyst in project office Moscow City Hospital 52 MHD, Data Analyst in immunopathology laboratory I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

телефон: 8(999)839-97-03;

ORCID: 0000-0002-8013-5276;

e-mail: alex@drdushkin.ru

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора;

ORCID: 0000-0001-6497-1795;

e-mail: afanasiev409.4@bk.ru

Afanasiev Stanislav Stepanovich, Doctor of Medical Science, professor, chief scientific officer in the Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology;

ORCID: 0000-0001-6497-1795;

e-mail: afanasiev409.4@bk.ru

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

ORCID: 0000-0003-0386-3883;

e-mail: nesviz@mail.ru

Nesvizhsky Yuri Vladimirovich, Doctor of Medical Science, professor, professor of microbiology, virology and immunology department in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

ORCID: 0000-0003-0386-3883;

e-mail: nesviz@mail.ru

Гришачёва Татьяна Георгиевна, кандидат биологических наук, директор центра лазерной медицины ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова Минздрава России;

ORCID: 0000-0002-9515-914X;

e-mail: laser82@mail.ru

Grishacheva Tatyana Georgievna, candidate of medical science, director of laser medical center in the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

ORCID: 0000-0002-9515-914X;

e-mail: laser82@mail.ru

Бирюкова Елена Станиславовна, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

ORCID: 0009-0000-1066-0676;

e-mail: biryukova.elena99@gmail.com

Biryukova Elena Stanislavovna, post-graduate student at the clinical immunology and allergology department in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

ORCID: 0009-0000-1066-0676;

e-mail: biryukova.elena99@gmail.com

Борисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной инфекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора;

ORCID: 0000-0001-6316-5046;

e-mail: olgaborisova@mail.ru

Borisova Olga Yur'evna, doctor of medical science, professor, head of the Laboratory for the diagnosis of Diphtheria infection in the Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology;

ORCID: 0000-0001-6316-5046;

e-mail: olgaborisova@mail.ru

Душкина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения Москвы;

ORCID: 0009-0000-3796-2279;

e-mail: dush-ka@mail.ru

Dushkina Irina Alexandrovna, candidate of medical science, obstetrics and gynaecologist at the gynecology department of the SBIH Vorohobov's City Clinical Hospital №67 Moscow Healthcare Department;

ORCID: 0009-0000-3796-2279;

e-mail: dush-ka@mail.ru

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России;

ORCID: 0000-0002-1930-5424;

e-mail: drkaraulov@mail.ru

Karaulov Alexander Victorovich, doctor of medical science, professor, academician RAS, head of clinical immunology and allergology department in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

ORCID: 0000-0002-1930-5424;

e-mail: drkaraulov@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ТИПОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА
ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ
ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

TYPING PROFILE OF HIGH ONCOGENIC RISK HUMAN
PAPILLOMAVIRUS IN CLINICAL FORMS OF CERVICAL INFECTION IN
RUSSIAN FEDERATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РАЗНООБРАЗИЕ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ В РФ

DISTRIBUTION OF THE CERVICAL HPV INFECTION IN RUSSIA

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, вирусная нагрузка, папилломавирусная инфекция, филогенетический профиль.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, high oncogenic risk, viral load, papillomavirus infectious, phylogenic profile.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 19,

количество таблиц – 2,

количество рисунков – 5.

11.06.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., Чуруксаева О.Н., Шpileва О.Н., Бычков В.А., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при	Ibragimova MK, Tsyganov MM, Karabut IV, Churuksaeva ON, Shpileva ON, Bychkov VA, Kolomiets LA, Litviakov NV. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Vopr Virusol. 2016 Dec 28;61(6):270-274.	https://virusjour.crie.ru/jour/article/download/106/37 [DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274]

	цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. Вопросы вирусологии. 2016 Дек 28;61(6):270–274.		
2	Караулов А.В, Афанасьев М.С., Бондаренко Н.Л., Афанасьев С.С., Евсегнеева И.В., Алешкин А.В., Несвижский Ю.В., Карсонова А.В., Урбан Ю.Н., Воропаева Е.А., Затевалов А.М., Лахтин В.М., Борисова О.Ю.,	Karaulov A.V., Afanasyev M.S., Bondarenko N.L., Afanasyev S.S., Evsegneeveva I.V., Aleshkin A.V., Nesvizh Yu.V., Karsonova A.V., Urban Yu.N., Voropaeva E.A., Zatevalov A.M., Lakhtin V.M., Borisova O.Yu., Kalyuzhin O.V., Borisova A.B., Lakhtin M.V., Pylev L.A., Voropaev A.D. Innate immunity in the pathogenesis,	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41898945

	Калюжин О.В., Борисова А.Б., Лахтин М.В., Пылев Л.А., Воропаев А.Д. Врожденный иммунитет в патогенезе, диагностике и лечении урогенитальной инфекции беременных. Москва: ООО Контакт. 2019. 160 с.	diagnosis and treatment of urogenital infection in pregnant women. Moscow: LLC Contact. 2019. 16- p.	
3	Клинические рекомендации – Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки – 2020-2021-2022	Clinical guidelines – Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion – 2020-2021-2022 (31.05.2021) – Approved by Russian Ministry of Healthcare.	https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1?ysclid=1xa5ad8qz9133326689

	(31.05.2021) – Утверждены Минздравом РФ.		
4	Роговская С.И. и Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. 2-е издание. Москва: Медиабюро Статус Презенс. 2016. 832 с.	Rogovskaya S.I., Lipova E.V. The cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, aesthetics. Moscow: Status presence. 2016. 832 р.	https://praesens.ru/knigi-1/sheyka-matki- vlagalische-vulva/
5	Bedell MA, Hudson JB, Golub TR, Turyk ME, Hosken M, Wilbanks GD, Laimins LA. Amplification of human papillomavirus	Bedell MA, Hudson JB, Golub TR, Turyk ME, Hosken M, Wilbanks GD, Laimins LA. Amplification of human papillomavirus genomes in	https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/jvi.65.5. 2254-2260.1991 [DOI: 10.1128/JVI.65.5.2254-2260.1991. PMID: 1850010; PMCID: PMC240574.]

	genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. J Virol. 1991 May;65(5):2254-60.	vitro is dependent on epithelial differentiation. J Virol.	
6	Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010 May 25;401(1):70-9.	Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682210001005?via%3Dihub [DOI: 10.1016/j.virol.2010.02.002. Epub 2010 Mar 5. PMID: 20206957; PMCID: PMC3400342.]
7	Bravo IG, Félez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine.	Bravo IG, Félez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. Evol Med Public Health.	https://academic.oup.com/emph/article/2015/1/32/1795461 [DOI: 10.1093/emph/eov003. PMID: 25634317; PMCID: PMC4356112.]

	Evol Med Public Health. 2015 Jan 28;2015(1):32-51.		
8	Chen Z, Utro F, Platt D, DeSalle R, Parida L, Chan PKS, Burk RD. <i>K-Mer Analyses Reveal Different Evolutionary Histories of Alpha, Beta, and Gamma Papillomaviruses.</i> Int J Mol Sci. 2021 Sep 6;22(17):9657.	Chen Z, Utro F, Platt D, DeSalle R, Parida L, Chan PKS, Burk RD. <i>K-Mer Analyses Reveal Different Evolutionary Histories of Alpha, Beta, and Gamma Papillomaviruses.</i> Int J Mol Sci.	https://www.mdpi.com/1422-0067/22/17/9657 [DOI: 10.3390/ijms22179657. PMID: 34502564; PMCID: PMC8432194.]

9	Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001 Jun 15;84(12):1616-23.	Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer.	https://www.nature.com/articles/6691845 [DOI: 10.1054/bjoc.2001.1845. PMID: 11401314; PMCID: PMC2363679.]
10	de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a	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.	https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30488-7/fulltext [DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862245.]

	worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2):e180-e190.		
11	de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):664-670.	de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.30716 [DOI: 10.1002/ijc.30716. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28369882; PMCID: PMC5520228.]
12	de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013 Oct;445(1-2):2-10.	de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213002456 [DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.023. Epub 2013 May 16. PMID: 23683837.]

13	Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, Moreno-Pérez DA, Sánchez R, Pérez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. BMC Cancer. 2015 Mar 5;15:100.	Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, Moreno-Pérez DA, Sánchez R, Pérez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. BMC Cancer.	https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1126-z [DOI: 10.1186/s12885-015-1126-z. PMID: 25885207; PMCID: PMC4355361.]
----	--	---	---

14	Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, Hammer A, Campos N, Kinney W, Gage JC, Befano B, Perkins RB, He X, Dallal C, Chen J, Poitras N, Mayrand MH, Coutlee F, Burk RD, Lorey T, Castle PE, Wentzensen N, Schiffman M. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs.	Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, Hammer A, Campos N, Kinney W, Gage JC, Befano B, Perkins RB, He X, Dallal C, Chen J, Poitras N, Mayrand MH, Coutlee F, Burk RD, Lorey T, Castle PE, Wentzensen N, Schiffman M. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. EClinicalMedicine.	https://europepmc.org/article/med/32510043 [DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100293. PMID: 32510043; PMCID: PMC7264956.]
----	---	--	--

	EClinicalMedicine. 2020 Apr 25;22:100293.		
15	Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.	Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X12009735 [DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083. PMID: 23199966.]

16	Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. <i>Virus Res.</i> 2017 Mar 2;231:119-127.	Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. <i>Virus Res.</i>	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170216307146 [DOI: 10.1016/j.virusres.2016.12.017. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28040475.]
17	Fausch SC, Da Silva DM, Eiben GL, Le Poole IC, Kast WM. HPV protein/peptide vaccines: from animal models to clinical trials. <i>Front Biosci.</i> 2003 Jan 1;8:s81-91.	Fausch SC, Da Silva DM, Eiben GL, Le Poole IC, Kast WM. HPV protein/peptide vaccines: from animal models to clinical trials. <i>Front Biosci.</i>	https://www.imrpress.com/journal/FBL/8/6/10.2741/1009 [DOI: 10.2741/1009. PMID: 12456298.]
18	Flores ER, Lambert PF. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the	Flores ER, Lambert PF. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. <i>J Virol.</i>	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.71.10.7167-7179.1997 [DOI: 10.1128/JVI.71.10.7167-7179.1997. PMID: 9311789; PMCID: PMC192056.]

	viral life cycle. J Virol. 1997 Oct;71(10):7167-79.		
19	Frattini MG, Lim HB, Laimins LA. In vitro synthesis of oncogenic human papillomaviruses requires episomal genomes for differentiation- dependent late expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Apr 2;93(7):3062-7.	Frattini MG, Lim HB, Laimins LA. In vitro synthesis of oncogenic human papillomaviruses requires episomal genomes for differentiation- dependent late expression. Proc Natl Acad Sci U S A.	https://www.jstor.org/stable/39115 [DOI: 10.1073/pnas.93.7.3062. PMID: 8610168; PMCID: PMC39761.]

20	Fryxell KJ, Zuckerkandl E. Cytosine deamination plays a primary role in the evolution of mammalian isochores. Mol Biol Evol. 2000 Sep;17(9):1371-83.	Fryxell KJ, Zuckerkandl E. Cytosine deamination plays a primary role in the evolution of mammalian isochores. Mol Biol Evol.	https://academic.oup.com/mbe/article/17/9/1371/994911 [DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026420. PMID: 10958853.]
21	Harald zur Hausen – Biographical. NobelPrize.org . Nobel Prize Outreach AB 2024. Tue. 11 Jun 2024.	Harald zur Hausen – Biographical. NobelPrize.org . Nobel Prize Outreach AB 2024.	https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/biographical/
22	IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, online database. [Online]. Accessed: Jan. 02, 2024.	IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, online database. [Online].	https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2022/08/OrganSitePoster.PlusHandbooks.Russian.03082022.pdf

23	Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. Nature. 1968 Feb 17;217(5129):624-6.	Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. Nature.	https://www.nature.com/articles/217624a0 [DOI: 10.1038/217624a0. PMID: 5637732.]
24	King KM, Rajadhyaksha EV, Tobey IG, Van Doorslaer K. Synonymous nucleotide changes drive papillomavirus evolution. Tumour Virus Res. 2022 Dec;14:200248.	King KM, Rajadhyaksha EV, Tobey IG, Van Doorslaer K. Synonymous nucleotide changes drive papillomavirus evolution. Tumour Virus Res.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666679022000143 [DOI: 10.1016/j.tvr.2022.200248. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36265836; PMCID: PMC9589209.]
25	Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection	Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. Infect Agent Cancer.	https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-019-0243-8 [DOI: 10.1186/s13027-019-0258-1. PMID: 31673281; PMCID: PMC6815368.]

	and cervical intraepithelial neoplasia. Infect Agent Cancer. 2019 Oct 26;14:29. doi: 10.1186/s13027-019-0243-8. Erratum in: Infect Agent Cancer. 2019 Dec 9;14:47.		
26	Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. Virology. 2011 Jun 5;414(2):153-63.	Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. Virology.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682211001449 [DOI: 10.1016/j.virol.2011.03.019. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21492895; PMCID: PMC3101335.]

27	McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. PLoS Pathog. 2017 Apr 6;13(4):e1006211.	McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. PLoS Pathog.	https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006211 [DOI: 10.1371/journal.ppat.1006211. PMID: 28384274; PMCID: PMC5383336.]
28	McBride AA. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. Biol Chem. 2017 Jul 26;398(8):919-927.	McBride AA. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. Biol Chem.	https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hsz-2017-0113/html [DOI: 10.1515/hsz-2017-0113. PMID: 28315855.]
29	Mekonnen AG, Mittiku YM. Early-onset of sexual activity as a potential risk of cervical cancer in Africa: A review of literature. PLOS Glob	Mekonnen AG, Mittiku YM. Early-onset of sexual activity as a potential risk of cervical cancer in Africa: A review of literature. PLOS Glob Public Health.	https://journals.plos.org/globalpublichealth/article?id=10.1371/journal.pgph.0000941 [DOI: 10.1371/journal.pgph.0000941. PMID: 36962975; PMCID: PMC10032528.]

	Public Health. 2023 Mar 22;3(3):e0000941.		
30	Meyers C, Frattini MG, Hudson JB, Laimins LA. Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. Science. 1992 Aug 14;257(5072):971-3.	Meyers C, Frattini MG, Hudson JB, Laimins LA. Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. Science.	https://www.science.org/doi/10.1126/science.1323879 [DOI: 10.1126/science.1323879. PMID: 1323879.]
31	Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical	Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. Br J Cancer.	https://www.nature.com/articles/6602436 [DOI: 10.1038/sj.bjc.6602436. PMID: 15756259; PMCID: PMC2361906.]

	carcinoma. Br J Cancer. 2005 Mar 14;92(5):891-4.		
32	Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol. 2015 May;123(5):271-81.	Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol.	https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncy.21521 [DOI: 10.1002/cncy.21521. Epub 2015 May 1. PMID: 25931431.]
33	PaVE, The Papillomavirus Episteme. [Online]. Accessed: Jun. 21, 2022.	PaVE, The Papillomavirus Episteme. [Online].	https://pave.niaid.nih.gov
34	Peirson L, Fitzpatrick- Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2013 May 24;2:35.	Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.	https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-2-35 [DOI: 10.1186/2046-4053-2-35. PMID: 23706117; PMCID: PMC3681632.]

35	Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. <i>Nat Rev Cancer</i> . 2018 Apr;18(4):240-254.	Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. <i>Nat Rev Cancer</i> .	https://www.nature.com/articles/nrc.2018.13 [DOI: 10.1038/nrc.2018.13. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29497146; PMCID: PMC6454884.]
36	Roerink SF, van Schendel R, Tijsterman M. Polymerase theta-mediated end joining of replication-associated DNA breaks in <i>C. elegans</i> . <i>Genome Res</i> . 2014 Jun;24(6):954-62.	Roerink SF, van Schendel R, Tijsterman M. Polymerase theta-mediated end joining of replication-associated DNA breaks in <i>C. elegans</i> . <i>Genome Res</i> .	https://genome.cshlp.org/content/24/6/954 [DOI: 10.1101/gr.170431.113. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24614976; PMCID: PMC4032859.]
37	Rowson KE, Mahy BW. Human papova (wart) virus. <i>Bacteriol Rev</i> . 1967 Jun;31(2):110-31.	Rowson KE, Mahy BW. Human papova (wart) virus. <i>Bacteriol Rev</i> .	https://journals.asm.org/doi/10.1128/br.31.2.110-131.1967 [DOI: 10.1128/br.31.2.110-131.1967. PMID: 5342713; PMCID: PMC378272.]

38	Sakakibara N, Chen D, McBride AA. Papillomaviruses use recombination-dependent replication to vegetatively amplify their genomes in differentiated cells. PLoS Pathog. 2013;9(7):e1003321.	Sakakibara N, Chen D, McBride AA. Papillomaviruses use recombination-dependent replication to vegetatively amplify their genomes in differentiated cells. PLoS Pathog.	https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003321 [DOI: 10.1371/journal.ppat.1003321. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23853576; PMCID: PMC3701714.]
39	Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers. 2016 Dec 1;2:16086.	Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers.	https://www.nature.com/articles/nrdp201686 [DOI: 10.1038/nrdp.2016.86. PMID: 27905473.]

40	Shilova ON, Tsyba DL, Shilov ES. Mutagenic Activity of AID/APOBEC Deaminases in Antiviral Defense and Carcinogenesis. Mol Biol. 2022;56(1):46-58.	Shilova ON, Tsyba DL, Shilov ES. Mutagenic Activity of AID/APOBEC Deaminases in Antiviral Defense and Carcinogenesis. Mol Biol.	https://link.springer.com/article/10.1134/S002689332201006X [DOI: 10.1134/S002689332201006X. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35194245; PMCID: PMC8852905.]
41	Stanley MA, Browne HM, Appleby M, Minson AC. Properties of a non-tumorigenic human cervical keratinocyte cell line. Int J Cancer. 1989 Apr 15;43(4):672-6.	Stanley MA, Browne HM, Appleby M, Minson AC. Properties of a non-tumorigenic human cervical keratinocyte cell line. Int J Cancer.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910430422 [DOI: 10.1002/ijc.2910430422. PMID: 2467886.]

42	Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev. 2012 Apr;25(2):215-22.	Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev.	https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.05028-11 [DOI: 10.1128/CMR.05028-11. PMID: 22491770; PMCID: PMC3346303.]
43	Van Doorslaer K, Burk RD. Evolution of human papillomavirus carcinogenicity. Adv Virus Res. 2010;77:41-62.	Van Doorslaer K, Burk RD. Evolution of human papillomavirus carcinogenicity. Adv Virus Res.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123850348000028 [DOI: 10.1016/B978-0-12-385034-8.00002-8. PMID: 20951869; PMCID: PMC3690501.]
44	Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, Sun Q, Kaur R, Huyen Y, McBride AA. The Papillomavirus Episteme: a major update to the	Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, Sun Q, Kaur R, Huyen Y, McBride AA. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. Nucleic Acids Res.	https://academic.oup.com/nar/article/45/D1/D499/2770655 [DOI: 10.1093/nar/gkw879. Epub 2016 Oct 5. PMID: 28053164; PMCID: PMC5210616.]

	<p>papillomavirus sequence database. Nucleic Acids Res. 2017 Jan 4;45(D1):D499-D506.</p>		
45	<p>Van Doorslaer K. Evolution of the papillomaviridae. Virology. 2013 Oct;445(1-2):11-20.</p>	<p>Van Doorslaer K. Evolution of the papillomaviridae. Virology.</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213002924 [DOI: 10.1016/j.virol.2013.05.012. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23769415.]</p>
46	<p>Voidăzan TS, Uzun CC, Kovacs Z, Rosznayai FF, Turdean SG, Budianu MA. The Hybrid Capture 2 Results in Correlation with the Pap Test, Sexual Behavior, and Characteristics of</p>	<p>Voidăzan TS, Uzun CC, Kovacs Z, Rosznayai FF, Turdean SG, Budianu MA. The Hybrid Capture 2 Results in Correlation with the Pap Test, Sexual Behavior, and Characteristics of Romanian Women. Int J Environ Res Public Health.</p>	<p>https://www.mdpi.com/1660-4601/20/5/3839 [DOI: 10.3390/ijerph20053839. PMID: 36900850; PMCID: PMC10001103.]</p>

	Romanian Women. Int J Environ Res Public Health. 2023 Feb 21;20(5):3839.		
47	Warren CJ, Santiago ML, Pyeon D. APOBEC3: Friend or Foe in Human Papillomavirus Infection and Oncogenesis? Annu Rev Virol. 2022 Sep 29;9(1):375-395.	Warren CJ, Santiago ML, Pyeon D. APOBEC3: Friend or Foe in Human Papillomavirus Infection and Oncogenesis? Annu Rev Virol.	https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-virology-092920-030354 [DOI: 10.1146/annurev-virology-092920-030354. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35671565; PMCID: PMC9637027.]
48	Willemsen A, Bravo IG. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes. Philos Trans	Willemsen A, Bravo IG. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.	https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2018.0303 [DOI: 10.1098/rstb.2018.0303. PMID: 30955499; PMCID: PMC6501903.]

	R Soc Lond B Biol Sci. 2019 May 27;374(1773):20180303.		
49	Willemsen A, Félez-Sánchez M, Bravo IG. Genome Plasticity in Papillomaviruses and De Novo Emergence of E5 Oncogenes. <i>Genome Biol Evol.</i> 2019 Jun 1;11(6):1602-1617.	Willemsen A, Félez-Sánchez M, Bravo IG. Genome Plasticity in Papillomaviruses and De Novo Emergence of E5 Oncogenes. <i>Genome Biol Evol.</i>	https://academic.oup.com/gbe/article/11/6/1602/5487995 [DOI: 10.1093/gbe/evz095. PMID: 31076746; PMCID: PMC6557308.]
50	Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, Wu L. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma:	Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, Wu L. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. <i>Chin J Cancer Res.</i>	http://article.cjcrn.org/en/article/doi/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13?viewType=HTML [DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13. PMID: 31156309; PMCID: PMC6513744.]

	<p>An observational study with a long-term follow-up. Chin J Cancer Res. 2019 Apr;31(2):389-399.</p>		
--	--	--	--