Инфекция и иммунитет
2026, Т. 16, № 1, с. 84–94

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2026, vol. 16, no. 1, pp. 84–94

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЛИНИИ И СУБЛИНИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 16 ТИПА ПРИ ФОНОВЫХ, ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ

Л.В. Лялина[1,3], Д.В. Холопов[2], А.А. Вязовая[1], А.Р. Плескачева[1,4], А.С. Гладких[1], Е.В. Касаткин[1,4], А.Ю. Золотарев[5], Э.Э. Топузов[3,6]

[1] *ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 109, Санкт-Петербург, Россия*
[3] *ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия*
[4] *СПб ГБУЗ Кожно-венерологический диспансер № 8, Санкт-Петербург, Россия*
[5] *СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 107, Санкт-Петербург, Россия*
[6] *СПб ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Среди высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) наибольшее значение в патогенезе онкологических заболеваний шейки матки имеет ВПЧ 16. В развитии неоплазии ключевую роль играют вирусные онкогены *E6* и *E7*, экспрессируемые геномом ВПЧ. Цель — изучить распространенность, мутации в генах *E6–E7*, линии и сублинии ВПЧ 16 типа при фоновых, предраковых заболеваниях и раке шейки матки. *Материалы и методы.* Исследованы цервикальные образцы 223 пациенток с морфологически подтвержденными фоновыми, предраковыми заболеваниями и раком шейки матки в Санкт-Петербурге. Выявление и генотипирование ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Секвенирование генов *E6–E7* ВПЧ 16 осуществлялось по методу Сэнгера. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов проводили в сравнении с референсной последовательностью ВПЧ 16 K02718 европейской линии. *Результаты.* У пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки доля ВПЧ-позитивных образцов составила 55,0%. По мере прогрессирования тяжести опухолевого поражения частота выявления вируса увеличивалась: с 65,0% при слабовыраженной дисплазии до 95,1% при плоскоклеточном варианте рака (p = 0,002). У 68,3% пациенток с предраковыми и злокачественными поражениями шейки матки выявлено моноинфицирование ВПЧ 16 генотипом. Доля ВПЧ 16 увеличивалась с нарастанием степени неоплазии: с 38,4% при слабовыраженной дисплазии до 77,6% при раке шейки матки (p = 0,008). При секвенировании генов *E6–E7* ВПЧ 16 выявлены нуклеотидные вариации, характерные для филогенетической линии A. Наиболее распространенным вариантом был 350G (56,3%), частота обнаружения которого при раке шейки матки превышала таковую в группе без патологии — 69,8 vs 44,2% (p = 0,019). Частота встречаемости европейского варианта 350T варьировала от 9,7 до 35,5% в зависимости от степени поражения шейки матки. Филогенетический анализа показал, что в 98,6% клинических изолятов принадлежали к линии A, из них 74,8% — к сублинии A2 ВПЧ 16. При фоновых заболеваниях шейки матки выявлены сублинии A1, A2, A3 и D1 с преобладанием сублинии A2 (p = 0,001), в двух

Адрес для переписки:
Дмитрий Вячеславович Холопов
192283, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 109.
Тел.: 8 (812) 778-88-54.
E-mail: Xolopov.D.V@yandex.ru

Contacts:
Dmitrii V. Kholopov
192283, Russian Federation, St. Petersburg, Oleko Dundicha str., 8, build. 2, City Polyclinic No. 109.
Phone: +7 (812) 778-88-54.
E-mail: Xolopov.D.V@yandex.ru

Для цитирования:
Лялина Л.В., Холопов Д.В., Вязовая А.А., Плескачева А.Р., Гладких А.С., Касаткин Е.В., Золотарев А.Ю., Топузов Э.Э. Распространенность, линии и сублинии вируса папилломы человека 16 типа при фоновых, предраковых заболеваниях и раке шейки матки на Северо-Западе России // Инфекция и иммунитет. 2026. Т. 16, № 1. С. 84–94. doi: 10.15789/2220-7619-PLA-18066

Citation:
Lyalina L.V., Kholopov D.V., Vyazovaya A.A., Plescacheva A.R., Gladkikh A.S., Kasatkin E.V., Zolotarev A.Yu, Topuzov E.E. Prevalence, lineages and sublineages of human papillomavirus type 16 in background, precancerous diseases and cervical cancer in the North West of Russia // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2026, vol. 16, no. 1, pp. 84–94. doi: 10.15789/2220-7619-PLA-18066

© Лялина Л.В. и соавт., 2026

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-PLA-18066

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

изолятах среди импортированных случаев выявлены множественные мутации в генах *E6–E7* и установлена их принадлежность к сублинии D1. При цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки обнаруживались только сублинии A1 и A2 ВПЧ 16. Результаты исследования показали, что в условиях мегаполиса на Северо-Западе России ведущее значение в этиопатогенезе предраковых заболеваний и рака шейки матки имеет ВПЧ 16 типа сублинии A2, существенный вклад вносит также сублиния A1.

Ключевые слова: *вирус папилломы человека 16 типа, распространенность, фоновые заболевания, предраковые заболевания, рак шейки матки, гены E6–E7, линии ВПЧ 16, сублинии ВПЧ 16.*

PREVALENCE, LINEAGES AND SUBLINEAGES OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 16 IN BACKGROUND, PRECANCEROUS DISEASES AND CERVICAL CANCER IN THE NORTH WEST OF RUSSIA

Lyalina L.V.[a,c], Kholopov D.V.[b], Vyazovaya A.A.[a], Plescacheva A.R.[a,d], Gladkikh A.S.[a], Kasatkin E.V.[a,d], Zolotarev A.Yu[e], Topuzov E.E.[c,f]

[a] *St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation*
[b] *City Polyclinic No. 109, St. Petersburg, Russian Federation*
[c] *I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*
[d] *Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 8, St. Petersburg, Russian Federation*
[e] *City Polyclinic No. 107, St. Petersburg, Russian Federation*
[f] *City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Among the highly oncogenic human papillomavirus (HPV) types, HPV 16 is of paramount importance in the pathogenesis of cervical cancer. Viral oncogenes *E6* and *E7*, expressed by the HPV genome, play a key role in developing neoplasia. The aim was to study the prevalence, mutations in the *E6–E7* genes, HPV 16 lineages and sublineages in underlying, precancerous lesions, and cervical cancer. *Materials and methods.* Cervical samples from 223 patients with morphologically confirmed background, precancerous diseases and cervical cancer in St. Petersburg were examined. HPV detection and genotyping were performed using real-time PCR. Sequencing of the *E6–E7* genes of HPV 16 was performed using the Sanger method. Single-nucleotide polymorphisms were identified against the European lineage HPV 16 K02718 reference sequence. *Results.* In patients with underlying conditions, the proportion of HPV-positive samples was 55.0%. As the severity of tumor lesions progressed, the frequency of viral detection increased: from 65.0% in low-grade dysplasia to 95.1% in squamous cell carcinoma ($p = 0.002$). Monoinfection with HPV 16 was identified in 68.3% of patients with precancerous and malignant cervical lesions. The proportion of HPV 16 increased with the progression of neoplasia: from 38.4% in low-grade dysplasia to 77.6% in cervical cancer ($p = 0.008$). Sequencing of HPV 16 *E6–E7* genes revealed nucleotide variations characteristic of phylogenetic lineage A. The most prevalent variant was 350G (56.3%), whose detection rate in cervical cancer exceeded that in the group without pathology — 69.8% vs 44.2% ($p = 0.019$). The frequency of the European variant 350T ranged from 9.7% to 35.5% depending on the degree of cervical lesion. Phylogenetic analysis revealed that 98.6% of clinical isolates belonged to lineage A, of which 74.8% were assigned to sublineage A2 of HPV 16. Sublineages A1, A2, A3, and D1 were detected in background cervical diseases, with a predominance of sublineage A2 ($p = 0.001$). Multiple mutations in the *E6–E7* genes were detected in two isolates from imported cases, and they were assigned to sublineage D1. Only sublineages A1 and A2 of HPV 16 were detected in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Conclusion.* The study results showed that in a megacity in northwestern Russia, HPV 16 sublineage A2 plays a leading role in the etiopathogenesis of precancerous lesions and cervical cancer, with sublineage A1 also making a substantial contribution.

Keywords: *human papillomavirus type 16, prevalence, background lesions, precancerous lesions, cervical cancer, E6–E7 genes, HPV 16 lineages, HPV 16 sublineages.*

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки представляют одну из наиболее серьезных онкологических угроз современности, занимая четвертое место среди всех злокачественных опухолей у женщин в мире и второе место среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы [19]. В 2020 г. в мире зарегистрировано около 660 тыс. новых случаев рака шейки матки (РШМ) и 340 тыс. смертельных исходов от данной патологии [24]. В 2023 г. в Российской Федерации (РФ) выявлено более 16 тыс. новых случаев ЗНО шейки матки, а число летальных исходов составило около 6 тыс., при этом за последние 10 лет тенденции к снижению уровня заболеваемости не наблюдается [4].

Факторами риска развития неоплазий шейки матки являются возраст, отягощенная онкологическая наследственность, количество абортов и родов, наличие фоновых процессов шейки матки, сопутствующая гинекологическая патология и хронические вирусные заболевания [5, 9]. Среди инфекционных агентов ключевую роль в этиопатогенезе РШМ и цервикальных ин-

траэпителиальных неоплазий (ЦИН) играет инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Согласно данным Международного референтного центра по изучению папилломавирусной инфекции (ПВИ) семейство ВПЧ представлено 202 различными генотипами, из которых 12 классифицируются как генотипы высокого канцерогенного риска (ВКР): типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 [14]. Наиболее часто при злокачественных неоплазиях шейки матки были обнаружены ВПЧ 16 (61,7%), 18 (15,3%), 45, 33, 58, 31 и 52 (17,7%) генотипов. Самая высокая частота встречаемости ВПЧ 16 и 18 типов зафиксирована в Центральной, Западной и Южной Азии (83,2%), а наиболее низкая — в Африке (71,9%) [23]. Согласно данным метаанализа 2024–2025 гг., самые высокие показатели распространенности ВПЧ 16 среди стран Европейского Союза зафиксированы в странах Восточной Европы (14,4–25,6%) [10]. Анализ распределения ПВИ среди женского населения по регионам РФ показал, что ВПЧ 16 типа наиболее распространен во всех федеральных округах, варьируя от 22,1% в Центральном до 31,6% в Приволжском федеральном округе [2]. Несмотря на то что 70% сексуально активного населения инфицированы ВПЧ, только в 10–20% случаев ПВИ сохраняется в латентном состоянии и может приводить к развитию патологических процессов [28]. Различия в распространенности ВПЧ 16 среди здоровых и пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1 степени (cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1)) незначительны (около 23%), при этом частота обнаружения вируса увеличивается у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2 (CIN 2) (примерно 38%) и 3 степени (CIN 3) (более 80%), достигая максимальных значений при РШМ (более 90%) [8, 29]. Сообщается, что чаще всего тяжелая дисплазия шейки матки выявляется в возрастной группе 25–39 лет, а РШМ в 45–49 и 55–59 лет [6, 20].

Возникновение неоплазий шейки матки косвенно стимулируется хроническим воспалением, ассоциированным с ВПЧ, которое вызывается активностью вирусных онкогенов E5, *E6* и *E7* [17]. ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный рак является заболеванием с различным спектром соматических мутаций вирусной ДНК [25]. Каждый генотип ВПЧ ВКР включает линии и сублинии, различающиеся по последовательности ДНК в пределах 0,5–9,0%, что может определять различия в рисках развития предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки [22]. В 1993 г. впервые описана филогенетическая структура ВПЧ 16 генотипа, включающая пять основных вариантов линий: европейская (EUR), азиатская (As), азиатско-американская (AA) и две африканские линии (AFR1 и AFR2) [18]. В настоящее время ВПЧ 16 подразделяется на четыре основные линии (A, B, C, D) и 16 подлиний ВПЧ 16, включая A1–3 (европейскую), A4 (азиатскую), B1–4 (африканскую 1), C1–4 (африканскую 2), D1 (североамериканскую), D2–3 (азиатско-американскую) и D4. При изучении географической вариабельности риска развития ВПЧ 16-ассоциированного рака выявлены региональные различия: сублинии A3 и A4 ассоциируются с повышенным риском в странах Восточной Азии, а сублиния A4 — в Северной Америке [12]. Секвенирование гена *E6* позволяет классифицировать изоляты ВПЧ 16 европейской линии по характерным полиморфизмам, таким как замена нуклеотида в позиции 350T [21]. В Китае при секвенировании гена *E6* ВПЧ 16 наиболее распространенным вариантом среди здоровых женщин был европейский тип 350T (82,8%), тогда как у пациенток с подозрением на поражение шейки матки преобладал азиатский вариант (54,9%), а при тяжелой дисплазии и РШМ выявлялся исключительно генотип E-G350 [27]. Однако, согласно мнению других исследователей, в настоящее время отсутствуют достоверные данные, подтверждающие клиническую значимость корреляции между линиями и сублиниями ВПЧ 16 и риском возникновения злокачественных новообразований шейки матки [11].

В России, несмотря на широкомасштабные исследования распространенности ВПЧ 16 генотипа, которые проводятся преимущественно с использованием коммерческих тест-систем, выявляющих лишь сам генотип, практически отсутствуют данные о распространенности его линий и сублиний.

Таким образом, в контексте глобальных усилий по элиминации РШМ к 2030 г., провозглашенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [16], изучение эпидемиологических особенностей и генетической вариабельности ВПЧ приобретает особую актуальность для разработки эффективных национальных стратегий профилактики и скрининга рака.

Цель исследования: изучить распространенность, мутации в генах *E6/E7*, линии и сублинии ВПЧ 16 типа при фоновых, предраковых заболеваниях и РШМ.

Материалы и методы

В исследование включены образцы, полученные в период 2020–2025 гг. от пациенток с различными заболеваниями шейки матки: 173 — из Санкт-Петербургского Городского клинического онкологического диспансера и 51 — из женских консультаций Санкт-Петербурга,

Среди обследованных в онкологическом диспансере у 77 женщин был морфологически подтвержден РШМ (код, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), С53). У 70 пациенток (56 из онкодиспансера и 18 из женских консультаций) выявлена тяжелая дисплазия шейки матки (согласно морфологической классификации Бетесда, плоскоклеточные интраэпителиальные неоплазии высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesions — HSIL) (по МКБ-10, N87.2), у 24 пациенток (20 из онкодиспансера и 4 из женских консультаций) — слабо выраженная дисплазия (по классификации Бетесда, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions — LSIL) (по МКБ-10, N87.0), у 49 воспалительные и невоспалительные доброкачественные заболевания шейки матки без признаков интраэпителиальных поражений или злокачественных процессов (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy — NILM) (по МКБ-10, N72, N88) (20 из онкодиспансера и 29 из консультаций). Диагнозы были морфологически верифицированы в соответствии с действующими на момент обследования клиническими рекомендациями РФ. Исследование проведено с одобрения локального этического комитета Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили соскобы с пораженной ткани шейки матки. Выявление и генотипирование ДНК ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 генотипы) проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе «RotorGene 6000» (Corbett Research, Австралия) с использованием комплектов реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» (Москва, Россия). Амплификацию генов *E6–E7* ВПЧ 16-положительных образцов проводили с помощью описанной последовательности олигонуклеотидов [21]. ПЦР смесь содержала: 3 мкл очищенной ДНК, 5 мкл 10-кратного готового буфера, 100 нг каждого праймера (HPV16*E6*vF и HPV16*E7*vR) и 1 мкл Taq-полимеразы. ПЦР проводилась в течение 40 циклов при температуре 95°С в течение 1 мин, 51°С в течение 1 мин и 74°С в течение 1 мин. Продукты ПЦР (871 пн) подвергались электрофорезу в 1%-ном агарозном геле и визуализировались с помощью окрашивания бромистым этидием [21]. Секвенирования генов *E6–E7* проводилось по методу Сэнгера. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов проводили в сравнении с референсной последовательностью ВПЧ 16 K02718 Европейской линии. Последовательности генов *E6* (регистрационные номера PP794908–PP794955, PX447089–PX447131, PX447175–PX447188) и *E7* (PP804070–PP804117, PX447132–PX447174, PX447189–PX447202) ВПЧ 16 типа размещены в базе данных NCBI GenBank.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов программ Microsoft Office Excel 2019, онлайн калькулятора «Медицинская статистика» (https://medstatistic.ru/calculators/calchit.html), «WinPepi» (версия 11.65) и «EpiInfo» (версия 7.2.4.0). Для установления статистической значимости различий между группами использовали критерий Фишера для четырехпольной и произвольных таблиц (критический уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты

ВПЧ ВКР обнаружен в 79,2% (n = 137) образцах пациенток онкологического диспансера. У пациентов с фоновыми заболеваниями шейки матки доля ВПЧ-позитивных образцов составила 55,0% (n = 11), что достоверно ниже, чем при ЗНО шейки матки (87,0%; n = 67) (p = 0,003). По мере прогрессирования тяжести опухолевого поражения шейки матки выявлено статистически значимое увеличение частоты обнаружения вируса — от 65,0% при слабовыраженной дисплазии до 95,1% при плоскоклеточном РШМ (p = 0,002). Анализ типов опухолей показал, что при плоскоклеточной неоплазии доля ВПЧ-позитивных случаев почти в 2 раза (95,1%) превышала таковую при аденокарциноме, светлоклеточной и неуточненной карциноме шейки матки (56,3%) (p = 0,001) (табл. 1).

Среди 173 пациенток с различными заболеваниями шейки матки 52,6% были репродуктивного возраста (согласно критериям ВОЗ, 15–49 лет), а 47,4% — старшей возрастной категории. Доля случаев с положительным результатом на ВПЧ в обеих возрастных группах статистически значимо не различалась и составила, соответственно, 75,8 и 80,5% (p = 0,578). С доброкачественными заболеваниями шейки матки (N72, N88) более половины (65,0%; 13) женщин были в возрасте 50 лет и старше, при этом среди них частота выявления ВПЧ была выше и соответствовала 61,5%. Пациентки со слабовыраженной и тяжелой дисплазией шейки матки преимущественно были в возрасте 18–49 лет, составляя 85,0 и 71,4% соответственно. ВПЧ-позитивные образцы при LSIL (N87.0) и HSIL (N87.2) обнаруживались в сопоставимых долях, независимо от возраста женщин (p = 0,068). Доля случаев РШМ в возрасте от 50 лет и старше составила 64,9% (n = 50) с более частым выяв-

Таблица 1. Выявляемость ВПЧ при различных заболеваниях шейки матки
Table 1. Detection of HPV in various cervical diseases

Код по МКБ-10 Code by ICD-10	**Морфологическая характеристика** Morphological characteristics	**Всего, n** Total, n	**ВПЧ-статус, n (%)** | HPV status, n (%)			
			ВПЧ (+) HPV (+)	**95%ДИ** 95%CI	**ВПЧ (–)** HPV (–)	**95%ДИ** 95%CI
Всего, n | Total, n		173	137 (79,2)	66,48–93,62	36 (20,8)	14,57–28,81
N72, N88	**NILM**	20	11 (55,0)	27,45–98,41	9 (45,0)	20,58–85,43
N87.0	**LSIL**	20	13 (65,0)	34,61–111,15	7 (35,0)	14,07–72,11
N87.2	**HSIL**	56	46 (82,1)	60,13–109,57	10 (17,9)	8,56–32,84
C53	**Всего, n** | Total, n	77	67 (87,0)	67,43–110,51	10 (13,0)	6,23–23,88
	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	61	58 (95,1)	72,20–122,92	3 (4,9)	1,01–14,37
	Неплоскоклеточные ЗНО Non-squamous cell tumors	16	9 (56,3)	25,72–106,78	7 (43,8)	17,59–90,14

лением ВПЧ в опухолевой ткани по сравнению с группой 18–49 лет (90,0 и 74,1% соответственно) (p = 0,099) (табл. 2).

Генотипирование ВПЧ у пациенток с предраковыми и злокачественными поражениями шейки матки выявило преобладание (68,3%) моноинфекции ВПЧ 16 генотипа. Частота моноинфицирования ВПЧ 16 увеличивалась с тяжестью опухолевого поражения: от 38,4% (n = 5) при слабовыраженной дисплазии до 77,6% (n = 52) при РШМ (p = 0,008). Распространенность моноинфекции другими ВПЧ ВКР (18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 59), а также коинфекции ВПЧ 16 с другими генотипами имела обратную тенденцию в зависимости от тяжести поражения шейки матки, снижаясь с 30,8% (n = 4) до 11,9% (n = 8) и с 30,8% (n = 4) до 10,5% (n = 7) при LSIL и РШМ соответственно (табл. 3).

Анализ последовательности генов *E6–E7* 144 ВПЧ 16-положительных образцов по сравнению с эталонной последовательностью ВПЧ 16 K02718 выявил 17 нуклеотидных вариаций в 78,5% (113/144) случаях, преимущественно обусловленных мутациями в гене *E6* (табл. 4).

Как видно из табл. 4, генетическое разнообразие ВПЧ 16 в группе с нормальной цитологической картиной было значительно больше по сравнению с образцами, полученными при патологических изменениях шейки матки.

В целом, наиболее распространенным вариантом был 350G (L83V), выявленный в 56,3% (81 из 144) образцов, при этом его частота при РШМ была значительно выше, чем в группе без патологий (69,8% vs 44,2%; p = 0,019). Мутация 350G выявлена в 9 из 11 случаев множественных нуклеотидных вариаций. Последовательности генов *E6–E7* с двумя и более однонуклеотидными заменами обнаружены в 16,7% (24/144) образцах и чаще встречался вариант *E6*–109c/350G (n = 16, 11,1%). Мутация 822G выявлена в двух из пяти случаев полиморфизма гена *E7*. Частота встречаемости европейского варианта 350T при фоновых, предраковых и злокачественных заболеваниях шейки матки без статистически значимых различий варьировала в пределах 9,7–35,5% (p = 0,519) (табл. 4).

В результате филогенетического анализа, выполненного на основе последовательностей

Таблица 2. Выявляемость ВПЧ при поражениях шейки матки в различных возрастных группах
Table 2. Detection of HPV in cervical lesions in different age groups

Код по МКБ-10 Code by ICD-10	**Всего, n** Total, n	**18–49 лет** | 18–49 years					**50 лет и старше** | 50 years and older				
		Всего, n (%) Total, n (%)	**ВПЧ (+)** HPV (+)	**95%ДИ** 95%CI	**ВПЧ (–)** HPV (–)	**95%ДИ** 95%CI	**Всего, n (%)** Total, n (%)	**ВПЧ (+)** HPV (+)	**95%ДИ** 95%CI	**ВПЧ (–)** HPV (–)	**95%ДИ** 95%CI
Всего, n (%) Total, n (%)	173	91 (52,6)	69 (75,8)	58,99–95,96	22 (24,2)	15,15–36,60	82 (47,4)	66 (80,5)	62,25–102,40	16 (19,5)	11,15–31,69
N72, N88	20	7 (35,0)	3 (42,9)	8,84–125,24	4 (57,1)	15,57–146,31	13 (65,0)	8 (61,5)	26,57–121,25	5 (38,5)	12,48–89,75
N87.0	20	17 (85,0)	11 (64,7)	32,30–115,78	6 (35,3)	12,95–76,82	3 (15,0)	2 (66,7)	8,07–240,83	1 (33,3)	0,85–185,73
N87.2	56	40 (71,4)	35 (87,5)	60,95–121,69	5 (12,5)	4,06–29,17	16 (28,8)	11 (68,8)	34,32–123,01	5 (31,2)	10,14–72,92
C53	77	27 (35,1)	20 (74,1)	45,25–114,40	7 (25,9)	10,42–53,42	50 (64,9)	45 (90,0)	65,64–120,43	5 (10,0)	3,25–23,34

Таблица 3. Распространенность ВПЧ 16 при предраковых и злокачественных заболеваниях шейки матки

Table 3. Prevalence of HPV 16 in precancerous and malignant cervical diseases

Код по МКБ-10 Code by ICD-10	**Всего, n** Total, n	**Моноинфицирование ВПЧ 16** HPV 16 monoinfection		**Моноинфицирование ВПЧ 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 59** HPV monoinfection 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 59		**Коинфекция ВПЧ 16 с другими типами (18, 31, 45, 51, 56, 58, 59)** Coinfection with HPV 16 and other types (18, 31, 45, 51, 56, 58, 59)	
		n (%)	**95%ДИ** 95%CI	**n (%)**	**95%ДИ** 95%CI	**n (%)**	**95%ДИ** 95%CI
Всего, n (%) | Total, n (%)	126	86 (68,3)	54,59–84,29	23 (18,3)	11,57–27,39	17 (13,4)	7,86–21,60
N87.0	13	5 (38,4)	12,48–89,75	4 (30,8)	8,38–78,78	4 (30,8)	8,38–78,78
N87.2	46	29 (63,0)	42,22–90,54	11 (23,9)	11,94–42,79	6 (13,0)	4,79–28,39
C53	67	52 (77,6)	57,96–101,78	8 (11,9)	5,16–23,53	7 (10,5)	4,20–21,53

генов *E6* и *E7* ВПЧ 16, установлена принадлежность практически всех (за исключением двух) клинических изолятов к линии A (98,6%), при этом 75,9% образцов относились к сублинии A2 (рис.).

При воспалительных и невоспалительных доброкачественных заболеваниях шейки матки выявлены сублинии A1, A2, A3 и D1 ВПЧ 16. Большинство ВПЧ-позитивных образцов без опухолевой патологии шейки матки относились к сублинии A2 (74,8%; n = 107) (p = 0,001). При дисплазиях и РШМ обнаружены только сублинии A1 и A2 ВПЧ 16 типа. Доля сублинии A2 без достоверных различий увеличивалась с прогрессированием тяжести опухолевого поражения: от 68,4% (n = 13) при слабовыраженной дисплазии до 79,1% (n = 34) при инвазивном РШМ, тогда как доля сублинии A1 по мере увеличения тяжести опухолевого процесса статистически незначимо снижалась с 31,6% (n = 6) при LSIL до 20,9% (n = 9) при РШМ (p = 0,521) (табл. 5).

Большинство исследуемых образцов ВПЧ 16 генотипа было получено от пациенток, родившихся и проживающих на территории Северо-Западного региона РФ, и лишь два образца с нормальной цитологической картиной взяты у уроженок республик Средней Азии. У последних в изолятах выявлены множественные мутации (145T/286A/289G/335T/350G/789C/795G) в генах *E6–E7* ВПЧ 16 и установлена их принадлежность к генетической сублинии D1.

Обсуждение

В результате проведенного исследования получены данные, которые согласуются с данными других исследователей о том, что ВПЧ выявляется значительно чаще при наличии у женщин фоновых, предраковых состояний и ЗНО шейки матки [8, 29]. В нашем исследовании показано, что частота обнаружения ВПЧ возрастала пропорционально тяжести опухолевого процесса, достигая 87% при инвазивном РШМ.

Установлено, что при тяжелых дисплазиях шейки матки вирусная ДНК чаще обнаруживается у женщин репродуктивного возраста, тогда как при РШМ преобладают пациентки старше

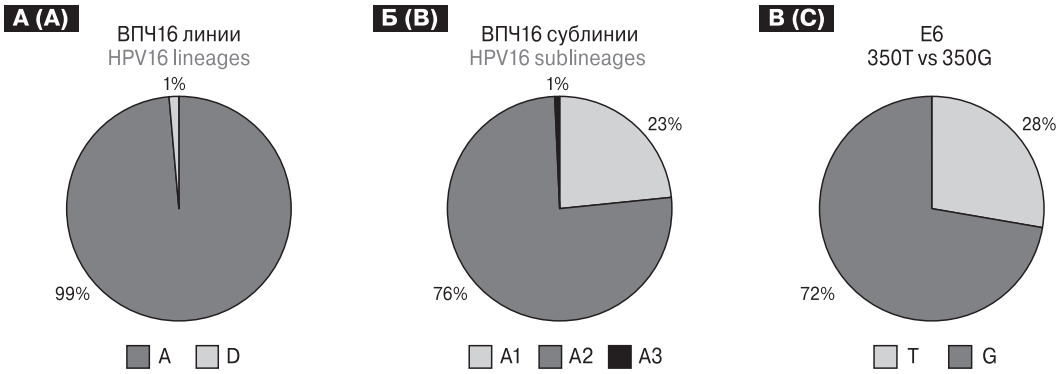

Рисунок. Распределение вариантов ВПЧ 16: линий (А), сублиний А (Б) и однонуклеотидного полиморфизма в позиции 350 *E6* (В)

Figure. Distribution of HPV 16 variants: lineages (A), A sublineages (B), and single-nucleotide polymorphism at position 350 *E6* (C)

Таблица 4. Вариабельность генов *E6–E7* ВПЧ 16 при различных поражениях шейки матки

Table 4. Variability of HPV16 *E6–E7* genes in various cervical lesions

Нуклеотидные вариации в генах Nucleotide variations in genes		**Заболевание, n (%)** Disease, n (%)								**Всего** Total
E6	***E7***	**N72, N88**	**95%ДИ** 95%CI	**N87.0**	**95%ДИ** 95%CI	**N87.2**	**95%ДИ** 95%CI	**C53**	**95%ДИ** 95%CI	
350T	–	11 (35,5)	17,71–63,49	3 (9,7)	2,00–28,28	10 (32,3)	15,47–59,32	7 (22,6)	9,08–46,53	31 (21,5)
142c/302G/350T	822G	0	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	1
187G/350T	–	0	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	1
350T	712A	0	–	0	–	0	–	1 (100,0)	–	1
350T	822G	0	–	0	–	0	–	1 (100,0)	–	1
350G	–	19 (23,5)	14,12–36,63	10 (12,3)	5,92–22,70	22 (27,2)	17,02–41,12	30 (37,0)	24,99–52,87	81 (56,3)
109c/350G	–	6 (37,5)	13,76–81,62	1 (6,3)	0,16–34,83	6 (37,5)	13,76–81,62	3 (18,7)	3,87–54,79	16 (11,1)
257G/350G	–	0	–	0	–	0	–	1 (100,0)	–	1
350G/506G	–	0	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	1
350G/534CG(S)	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	0	–	1
350GT(K)	–	0	–	0	–	1 (100,0)	–	0	–	1
145T/286A/289G/335T/350G	789C/795G	2 (100,0)	–	0	–	0	–	0	–	2
131G/350G	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	0		1
187G	–	0	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	1
276G/666A	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	0	–	1
310G/350G	–	0	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	1
350G/256T	–	1 (100,0)	–	0	–	0	–	0		1
350G/466C		1 (100,0)	–	0	–	0	–	0	–	1
Всего | Total		43 (29,9)	21,61–40,22	19 (13,2)	7,94–20,60	39 (27,1)	19,26–37,02	43 (29,9)	21,61–40,22	144

Примечание. Буква обозначает нуклеотидную замену в данной позиции: строчная — замену, не приводящую к замене аминокислоты; прописная — замену, приводящую к замене аминокислоты.

Note. The letter denotes a nucleotide change at that position: a lowercase letter indicates a substitution that does not alter the amino acid, whereas an uppercase letter indicates a substitution that results in an amino acid change.

Таблица 5. Линии и сублинии ВПЧ 16 при различных заболеваниях шейки матки
Table 5. Lineages and sublineages of HPV16 in various cervical diseases

Код по МКБ-10 Code by ICD-10	**Всего, n** Total, n	**A1**		**A2**		**A3**		**D1**	
		n (%)	**95%ДИ** 95%CI	**n (%)**	**95%ДИ** 95%CI	**n (%)**	**95%ДИ** 95%CI	**n (%)**	**95%ДИ** 95%CI
Всего, n (%) Total, n (%)	143	33 (23,1)	15,88–32,41	107 (74,8)	61,32–90,42	1 (0,7)	0,02–3,90	2 (1,4)	0,17–5,05
N72, N88	43	12 (27,9)	14,42–48,75	28 (65,2)	43,27–94,11	1 (2,3)	0,06–12,96	2 (4,6)	0,56–16,80
N87.0	19	6 (31,6)	11,59–68,73	13 (68,4)	36,43–117,00	0	–	0	–
N87.2	38	6 (15,8)	5,79–34,37	32 (84,2)	57,60–118,88	0	–	0	–
C53	43	9 (20,9)	9,57–39,73	34 (79,1)	54,76–110,49	0	–	0	–

50 лет [20]. Данная закономерность может свидетельствовать о нарастании канцерогенной активности персистирующей ПВИ со временем, что приводит к развитию злокачественной неоплазии. Согласно отечественным и зарубежным исследованиям, генотип ВПЧ 16 является наиболее распространенным при HSIL [3]. Распределение генотипов ВПЧ в различных федеральных округах РФ характеризуется сходным профилем, где доминируют типы 16, 6, 51, 44 и 53 [7]. В нашей работе показано, что при всех изученных патологических состояниях шейки матки наиболее часто выявлялся ВПЧ 16, причем частота моноинфекции этим генотипом увеличивалась с прогрессированием опухолевого поражения — от 65,0% при LSIL до 77,6% при РШМ. В ряде исследований отмечается, что при множественной коинфекции высокоонкогенными вирусами по сравнению с моноинфекцией риск возникновения тяжелой дисплазии не увеличивается, а наоборот, снижается [26]. Наши результаты согласуются с этими данными, поскольку частота выявления ВПЧ типов 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58 и 59 либо смешанных инфекций уменьшается по мере усугубления опухолевого процесса. Предполагается, что множественное инфицирование ВПЧ ВКР может быть обусловлено конкурентным и/или кооперативным взаимодействием между вирусными генотипами, снижая их канцерогенный потенциал [15].

Результаты секвенирования генов *E6–E7* ВПЧ 16 типа при различных поражениях шейки матки продемонстрировали, что нуклеотидные замены в вирусной ДНК выявляются примерно в 60–80% случаев. Согласно данным литературы, европейская линия (EUR) ВПЧ 16 преобладает среди изолятов во всех регионах мира, за исключением стран Африки к югу от Сахары. При этом риск возникновения РШМ, ассоциированного с полиморфизмом EUR-350T/G в гене *E6*, показал значительную гетерогенность в регионах мира: в Европе по сравнению со странами Азии риск неоплазии больше обусловлен вариантом EUR-350T, чем EUR-350G [13]. В единственном отечественном исследовании, посвященном изучению мутаций в регионе LCR и генах *E6* и *E7* ВПЧ 16 типа у пациентов с дисплазией и РШМ в Москве и Московской области, было установлено, что популяция вируса является моногенной и представлена преимущественно европейской линией A, за исключением одного образца, относящегося к линии D, о сублиниях в этой работе не сообщается [1].

В настоящем исследовании впервые на примере мегаполиса на Северо-Западе России проведено определение линий и сублиний ВПЧ 16 при фоновых, предраковых заболеваниях и РШМ. При дисплазиях и ЗНО указанной локализации с увеличением тяжести опухолевого процесса наблюдалось возрастание доли мутаций 350G и снижение частоты множественных нуклеотидных замен при LSIL и РШМ, соответственно ($p > 0,05$). Выявленная генетическая вариабельность гена *E6* позволила определить принадлежность вируса к определенным филогенетическим линиям и сублиниям. Согласно данным ряда авторов, при сравнении вариантов ВПЧ 16 в случаях РШМ и нормальной цитологической картины выявлено повышение риска неоплазии при сублиниях A4, B, C и D [30]. В нашем исследовании наиболее частыми сублиниями среди пациентов Северо-Запада РФ были A1 и A2, тогда как сублинии A3 и D1 регистрировались в единичных случаях. Отмечается тенденция увеличения доли сублинии A2 и уменьшения A1 с развитием тяжести опухолевого поражения. Другие исследования подтверждают повышенный риск РШМ для сублиний A4 и D по сравнению с A1-A3 [10]. Обнаруженные мутации в гене *E6* при тяжелой дисплазии и РШМ, вероятно, играют роль в процессе канцерогенеза, способствуя трансформации ДНК клеток хозяина.

Заключение

В результате проведенного исследования показано, что при фоновых, предраковых и злокачественных заболеваниях шейки матки общая выявляемость ВПЧ составляет 77,9% слу-

чаев. У пациентов с фоновыми заболеваниями шейки матки доля ВПЧ-позитивных образцов составила 55,0%, что достоверно ниже, чем при ЗНО шейки матки (87,0%) (p = 0,003). По мере прогрессирования тяжести опухолевого поражения шейки матки выявлено статистически значимое увеличение частоты обнаружения вируса — от 65,0% при слабовыраженной дисплазии до 95,1% при плоскоклеточном РШМ (p = 0,002).

Частота обнаружения ВПЧ у женщин с различными заболеваниями шейки матки не зависела от возраста пациенток, но у женщин старше 50 лет наблюдалось повышение частоты обнаружения вируса в опухолевых тканях, что требует особого внимания при скрининге РШМ. При доброкачественных заболеваниях и ЗНО шейки матки ВПЧ чаще обнаруживался среди пациентов старшей возрастной группы (61,5 и 90,0% соответственно), при тяжелой дисплазии преобладали образцы среди заболевших в возрасте 18–49 лет (87,5%), при слабовыраженной дисплазии возрастных различий в обнаружении вируса не наблюдалось (64,7–66,7%). При генотипировании образцов тканей пациентов с предраковыми и злокачественными заболеваниями шейки матки установлено, что моноинфицирование ВПЧ 16 генотипа составило 68,3%, варьируя в зависимости от тяжести опухолевого поражения: от 38,4% при слабовыраженной дисплазии до 77,6% при РШМ.

При секвенировании генов *E6–E7* ВПЧ 16 типа в 78,5% выявлены нуклеотидные вариации, подтверждающие принадлежность к филогенетической линии А, при этом наиболее распространенным был вариант 350G (56,3%), частота которого при РШМ превышала таковую в группе без патологии (69,8% vs 44,2%). Частота встречаемости европейского варианта 350T при фоновых, предраковых и злокачественных заболеваниях шейки матки варьировала без статистически значимых различий (9,7–35,5%). В результате филогенетического анализа в 98,6% случаев клинические изоляты относились к ВПЧ линии А, при этом 74,8% образцов принадлежали к сублинии А2. При фоновых заболеваниях шейки матки выявлены сублинии А1, А2, А3 и D1, при этом большинство образцов относились к сублинии А2 (74,8%) (различия статистически значимы), в двух изолятах среди импортированных случаев выявлены множественные мутации в генах *E6–E7* и установлена их принадлежность к сублинии D1. При цервикальной интраэпителиальной неоплазии и РШМ обнаруживались только сублинии А1 и А2 ВПЧ 16 типа. Доля ВПЧ 16 филогенетической группы А2 с прогрессированием опухолевого поражения без достоверных различий демонстрировала тенденцию к увеличению (от 68,4 до 79,1%), а сублинии А1 при слабовыраженной дисплазии и РШМ — к снижению (с 31,6 до 20,9%).

Результаты исследования показали, что в условиях мегаполиса на Северо-Западе России ведущее значение в этиопатогенезе предраковых заболеваний и РШМ имеет моноинфекция ВПЧ 16 сублинии А2, значительную долю занимает сублиния А1, среди импортированных случаев выявлена сублиния D1.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» и женских консультаций Красногвардейского района Санкт-Петербурга за помощь в проведении исследования.

Список литературы/References

1. Дмитрюкова М.Ю., Короленкова Л.И., Романюк Т.Н., Лешкина Г.В., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. Молекулярно-биологические особенности инфекции ВПЧ 16 типа и риск развития цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки // Акушерство и гинекология. 2019. № 2. С. 113–119. [Dmitryukova M.Yu., Korolenkova L.I., Romanyuk T.N., Leshkina G.V., Shipulina O.Yu., Shipulin G.A. Molecular and Biological Features of HPV Type 16 Infection and the Risk of Developing Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynegology, 2019, no. 2, pp. 113–119. (In Russ.)*] *doi: 10.18565/aig.2019.2.113-119*
2. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Белохвостикова Т.С., Бондарева В.П., Черникова М.А., Ващенко С.Н., Черникова В.В., Станкевич Л.И., Хасина М.Ю., Галкина И.С. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации // Акушерство и гинекология. 2019. № 4. С. 39–47. [Donnikov A.E., Markelov M.I., Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Voroshilina E.S., Plotko E.E., Belokhvostikova T.S., Bondareva V.P., Chernikova M.A., Vashchenko S.N., Chernikova V.V., Stankevich L.I., Khasina M.Yu., Galkina I.S. Analysis of the prevalence and viral load of various types of human papillomavirus in the regions of the Russian Federation. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynegology, 2019, no. 4, pp. 39–47. (In Russ.)*] *doi: 10.18565/aig.2019.4.39-47*
3. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н., Джавахишвили М.Г. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т. 21, № 5. С. 30–40. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Nabieva V.N., Javakhishvili M.G. The value of human

papillomavirus genotyping in the diagnosis of precancerous cervix lesions. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist, 2021, vol. 21, no 5, pp. 30–40. (In Russ.)*] *doi: 10.17116/rosakush20212105130*

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). *Moscow: P. Hertsen MORI — branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.)*]
5. Козлов Н.Н., Волкова Л.В., Шатилова А.А., Капустина А.С., Антишина А.А., Акимова А.Д., Шушвал М.С. Факторы, ассоциированные с неопластическими процессами шейки матки // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. С. 27. [Kozlov N.N., Volkova L.V., Shatilova A.A., Kapustina A.S., Antishina A.A., Akimova A.D., Shushval M.S. Factors Associated with Neoplastic Processes in the Cervix. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education, 2019, no. 4, p. 27. (In Russ.)*]
6. Логинова О.П., Шевченко Н.И., Веялкин И.В., Давыдова О.А. Эпидемиологические аспекты и результаты цитологического скрининга рака шейки матки // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2022. Т. 2, № 28. С. 87–92. [Lohinava O.P., Shevchenko N.I., Veyalkin I.V., Davydava O.A. Epidemiological aspects and results of cytological screening for cervical cancer. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Vital Activity, 2022, vol. 2, no. 28, pp. 87–92. (In Russ.)*]
7. Файзулоев Е.Б., Каира А.Н., Узбеков Т.Р., Поромов А.А., Волынская Е.А., Свитич О.А., Зверев В.В. Распространенность папилломавирусов человека высокого и низкого онкогенного риска на территории Российской Федерации // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. Т. 39, № 4. С. 39–47. [Faizuloev E.B., Kaira A.N., Uzbekov T.R., Poromov A.A., Volynskaya E.A., Svitich O.A., Zverev V.V. The prevalence of high and low risk human papillomaviruses in the Russian Federation. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology, 2021, vol. 39, no 4, pp. 39–47. (In Russ.)*] *doi: 10.17116/molgen20213904139*
8. Холопов Д.В., Вязовая А.А., Топузов Э.Э., Алексеева Д.А., Молчанов С.В., Лялина Л.В. Выявляемость вируса папилломы человека, вирусная нагрузка и факторы риска у пациентов с предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 4. С. 735–744. [Kholopov D.V., Vyazovaya A.A., Topuzov E.E., Alekseeva D.A., Molchanov S.V., Lyalina L.V. Detection of Human papillomavirus, viral load and risk factors in patients with precancerous diseases and malignant neoplasms in St. Petersburg. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 735–744. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619- DOH-1981*
9. Ardhaoui M., Ennaifer E., Letaief H., Salsabil R., Lassili T., Chahed K., Bougatef S., Bahrini A., El Fehri E., Ouerhani K., Paez Jimenez A., Guizani I., Boubaker M.S., Ben Alaya N.B. Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia. *PLoS One, 2016, vol. 11, no. 6: e0157432. doi: 10.1371/journal.pone.0157432*
10. Berza N., Zodzika J., Kivite-Urtane A., Baltzer N., Curkste A., Pole I., Nygård M., Pärna K., Stankunas M., Tisler A., Uuskula A. Understanding the high-risk human papillomavirus prevalence and associated factors in the European country with a high incidence of cervical cancer. *Eur. J. Public Health, 2024, vol. 34, no. 4, pp. 826–832. doi: 10.1093/eurpub/ckae075*
11. Borst E.v.d., Bell M., Op De Beeck K., Van Camp G., Van Keer S., Vorsters A. Lineages and sublineages of high-risk human papillomavirus types associated with cervical cancer and precancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst., 2025: djaf118. doi: 10.1093/jnci/djaf118*
12. Clifford G.M., Tenet V., Georges D., Alemany L., Pavón M.A., Chen Z., Yeager M., Cullen M., Boland J.F., Bass S., Steinberg M., Raine-Bennett T., Lorey T., Wentzensen N., Walker J., Zuna R., Schiffman M., Mirabello L. Human papillomavirus 16 sub-lineage dispersal and cervical cancer risk worldwide: Whole viral genome sequences from 7116 HPV16-positive women. *Papillomavirus Res., 2019, vol. 7, pp. 67–74. doi: 10.1016/j.pvr.2019.02.001*
13. Cornet I., Gheit T., Iannacone M.R., Vignat J., Sylla B.S., Del Mistro A., Franceschi S., Tommasino M., Clifford G.M. HPV16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide. *Br. J. Cancer, 2013, vol. 108, no. 1, pp. 240–244. doi: 10.1038/bjc.2012.508*
14. De Villiers E.M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology, 2013, vol. 445, no. 1–2, pp. 2–10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023*
15. Fontham E.T.H., Wolf A.M.D., Church T.R., Etzioni R., Flowers C.R., Herzig A., Guerra C.E., Oeffinger K.C., Shih Y.T., Walter L.C., Kim J.J., Andrews K.S., DeSantis C.E., Fedewa S.A., Manassaram-Baptiste D., Saslow D., Wender R.C., Smith R.A. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin., 2020, vol. 70, pp. 321–346. doi: 10.3322/caac.21628*
16. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. *URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107*
17. Hemmat N., Bannazadeh Baghi H. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer. *Pathog. Dis., 2019, vol. 77, no. 5: ftz048. doi: 10.1093/femspd/ftz048*
18. Ho L., Chan S.Y., Burk R.D., Das B.C., Fujinaga K., Icenogle J.P., Kahn T., Kiviat N., Lancaster W., Mavromara-Nazos P. The genetic drift of human papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. *J. Virol., 1993, vol. 67, no. 11, pp. 6413–6423. doi: 10.1128/JVI.67.11.6413-6423.1993*
19. IARC. GLOBOCAN 2022 (version 1.1) - 08.02.2024. Cancer TODAY. *URL: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&sexes=2&cancers=23 (24.08.2025)*
20. Lin K., Hong Q., Fu Y., Tu H., Lin H., Huang J., Hu Y., Huang M., Chen M. Cervical HPV infection and related diseases among 149,559 women in Fujian: an epidemiological study from 2018 to 2023. *Front. Microbiol., 2024, vol. 15: 1418218. doi: 10.3389/fmicb.2024.1418218*
21. Loubatier C., De Monte A., Cannavo I., Chevallier A., Bongain A., Boyer L., Giordanengo V. Relationship between E6–E7 lineage sequences, viral loads, and integration of HPV16 in women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) pap smears. *Obstet. Gynecol. Rep., 2018, vol. 2, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.15761/OGR.1000119*

22. Mirabello L., Yeager M., Cullen M., Boland J.F., Chen Z., Wentzensen N., Zhang X., Yu K., Yang Q., Mitchell J., Roberson D., Bass S., Xiao Y., Burdett L., Raine-Bennett T., Lorey T., Castle P.E., Burk R.D., Schiffman M. HPV16 Sublineage Associations with Histology-Specific Cancer Risk Using HPV Whole-Genome Sequences in 3200 Women. *J. Natl. Cancer Inst., 2016, vol. 108, no. 9: djw100. doi: 10.1093/jnci/djw100*
23. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol., 2020, vol. 40, no. 5, pp. 602–608. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030*
24. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin., 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660*
25. Tan G., Duan M., Li Y., Zhang N., Zhang W., Li B., Qu P. Distribution of HPV 16 E6 gene variants in screening women and its associations with cervical lesions progression. *Virus Res., 2019, vol. 273: 197740. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197740*
26. Tang X., Zhang H., Wang T., Jiang W., Jones T.E., He Y., Li L., Tong L., Wang C., Wang W., Yang K., Yin R., Zhao C. Single and multiple high-risk human papillomavirus infections in histopathologically confirmed cervical squamous lesions: incidences, distribution, and associated detection rates for precancerous and cancerous lesions. *Lab. Invest., 2023, vol. 103: 100234. doi: 10.1016/j.labinv.2023.100234*
27. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature, 2017, vol. 543, pp. 378–384. doi: 10.1038/nature21386*
28. Wei F., Georges D., Man I., Baussano I., Clifford G.M. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet, 2024, vol. 404, no. 10451, pp. 435–444. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01097-3*
29. Xu H.H., Wang K., Feng X.J., Dong S.S., Lin A., Zheng L.Z., Yan W.H. Prevalence of human papillomavirus genotypes and relative risk of cervical cancer in China: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget, 2018, vol. 9, no. 20, pp. 15386–15397. doi: 10.18632/oncotarget.24169*
30. Yao Y., Yan Z., Dai S., Li C., Yang L., Liu S., Zhang X., Shi L., Yao Y. Human Papillomavirus Type 16 E1 Mutations Associated with Cervical Cancer in a Han Chinese Population. *Int. J. Med. Sci., 2019, vol. 16, no. 7, pp. 1042–1049. doi: 10.7150/ijms.34279*

Авторы:

Лялина Л.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Холопов Д.В., к.м.н., врач-онколог СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 109, Санкт-Петербург, Россия;
Вязовая А.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Плескачева А.Р., аспирант ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ Кожно-венерологический диспансер № 8, Санкт-Петербург, Россия;
Гладких А.С., к.б.н., зав. лабораторией молекулярно-генетического мониторинга ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Касаткин Е.В., к.м.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; главный врач СПб ГБУЗ Кожно-венерологический диспансер № 8, Санкт-Петербург, Россия;
Золотарев А.Ю., врач клинической лабораторной диагностики, зав. межрайонной централизованной клинико-диагностической лабораторией СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 107, Санкт-Петербург, Россия;
Топузов Э.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный врач СПб ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Lyalina L.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;
Kholopov D.V., PhD (Medicine), Oncologist, City Polyclinic No. 109, St. Petersburg, Russian Federation;
Vyazovaya A.A., DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Plescacheva A.R., PhD Student, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Epidemiologist, Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 8, St. Petersburg, Russian Federation;
Gladkikh A.S., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Genetic Monitoring, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Kasatkin E.V., PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Head Physician, Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 8, St. Petersburg, Russian Federation;
Zolotarev A.Yu., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Head of the Interdistrict Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, City Polyclinic No. 107, St. Petersburg, Russian Federation;
Topuzov E.E., DSc (Medicine), Professor, Head of Department of Hospital Surgery named after V.A. Oppel, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation; Head Physician, St. Petersburg City Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 14.11.2025
Принята к печати 17.01.2026

Received 14.11.2025
Accepted 17.01.2026