

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

Лялина Л. В. ^{1,3},

Холопов Д. В. ²,

Вязовая А. А. ¹,

Плескачёва А. Р. ^{1,4},

Гладких А. С. ¹,

Касаткин Е. В. ^{1,4},

Золотарёв А. Ю. ⁵,

Топузов Э. Э. ^{3,6}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника 109», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. 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

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, Russia

^b St. Petersburg State Budgetary Institution "City Polyclinic No. 109", St. Petersburg, Russia

^c Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

^d St. Petersburg State Budgetary Institution "Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 8", St. Petersburg, Russia

^e St. Petersburg State Budgetary Institution "City Polyclinic No. 107", St. Petersburg, Russia

^f St. Petersburg State Budgetary Institution "City Clinical Oncological Dispensary", St. Petersburg, Russia

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 вируса папилломы человека 16 типа при фоновых, предраковых заболеваниях и раке шейки матки. Материалы и методы: исследованы цервикальные образцы ткани 223 пациентов 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* осуществлялось по методу Сэнгера. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов проводили в сравнении с референсной последовательностью ВПЧ 16 K02718 Европейской линии. Результаты исследования. У пациентов с фоновыми заболеваниями доля ВПЧ-положительных образцов составила 55,0%. По мере прогрессирования тяжести опухолевого поражения выявлено увеличение частоты обнаружения вируса — от 65,0% при слабовыраженной дисплазии до 95,1% при плоскоклеточном варианте рака ($p=0,002$). Среди женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки частота выявления ВПЧ составила 61,5%, при слабовыраженной и тяжелой дисплазии — 64,7% и 87,5% соответственно. 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 и в группе без патологии составила 69,8% и 44,2%, ($p=0,019$). Частота встречаемости европейского варианта *350T* при фоновых, предраковых заболеваниях и раке шейки матки варьировала от 9,7% до 35,5%. В результате филогенетического анализа в 98,6% случаев клинические изоляты относились к ВПЧ 16 линии *A*, при этом 74,8% образцов принадлежали к сублинии *A2*. При фоновых

заболеваниях шейки матки выявлены сублинии *A1*, *A2*, *A3* и *D1* с преобладанием сублинии *A2* ($p=0,001$), 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 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*, значительную долю занимает сублиния *A1*.

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

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. Objective: 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 tissue 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 was performed using the Sanger method. Single-nucleotide polymorphisms were identified against the European lineage HPV 16 K02718 reference sequence. Study results. In patients with underlying conditions, the proportion of HPV-positive samples was 55.0%. As tumor severity progressed, the detection rate increased—from 65.0% for mild dysplasia to 95.1% for squamous cell carcinoma ($p=0.002$). Among women with benign cervical cancers, the HPV detection rate was 61.5%, while for mild and severe dysplasia – 64.7% and 87.5%, respectively. Sequencing of HPV 16 E6-E7 genes revealed nucleotide variations characteristic of phylogenetic lineage A. The most common variant was 350G (56.3%), with its detection frequency in cervical cancer and non-diseased group comprising 69.8% and 44.2%, respectively, ($p=0.019$). The prevalence frequency for European variant 350T in background, precancerous diseases and cervical cancer varied from 9.7% to 35.5%. As a result of phylogenetic analysis, in 98.6% of cases, clinical isolates belonged to HPV 16 lineage A, while 74.8% of samples belonged to sublineage A2. 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. 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 accounting for a significant share.

Keywords: human papillomavirus type 16, prevalence, background and precancerous lesions, cervical cancer, E6-E7 genes, lineages, and sublineages.

1 Введение

2 Злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки представляют
3 одну из наиболее серьезных онкологических угроз современности, занимая
4 четвертое место среди всех злокачественных опухолей у женщин в мире и
5 второе место среди онкологических заболеваний женской репродуктивной
6 системы [18]. В 2020 г. в мире зарегистрировано около 660 тысяч новых
7 случаев рака шейки матки (РШМ) и 340 тысяч смертельных исходов от данной
8 патологии [16]. В 2023 г. в Российской Федерации (РФ) выявлено более 16
9 тысяч новых случаев ЗНО шейки матки, а число летальных исходов составило
10 около 6 тысяч, при этом за последние 10 лет тенденции к снижению уровней
11 заболеваемости не наблюдается [4].

12 Факторами риска развития неоплазий шейки матки являются возраст,
13 отягощенная онкологическая наследственность, количество аборт и родов,
14 наличие фоновых процессов шейки матки, сопутствующая гинекологическая
15 патология и хронические вирусные заболевания [5, 9]. Среди инфекционных
16 агентов ключевую роль в этиопатогенезе РШМ и цервикальных
17 интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) играет инфицирование вирусом
18 папилломы человека (ВПЧ). Согласно данным Международного
19 референтного центра по изучению папилломавирусной инфекции (ПВИ)
20 семейство ВПЧ представлено 202 различными генотипами, из которых 12
21 классифицируются как высокого канцерогенного риска (ВКР): типы 16, 18, 31,
22 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 [14]. Наиболее часто при злокачественных
23 неоплазиях шейки матки были обнаружены ВПЧ 16 (61,7%), 18 (15,3%), 45,
24 33, 58, 31 и 52 (17,7%) генотипов. Самая высокая частота встречаемости ВПЧ
25 16 и 18 типов зафиксирована в Центральной, Западной и Южной Азии (83,2%),
26 а наиболее низкая - в Африке (71,9%) [23]. Согласно данным метаанализа
27 2024–2025 гг., самые высокие показатели распространённости ВПЧ 16 среди
28 стран Европейского Союза зафиксированы в странах Восточной Европы (14,4-
29 25,6%) [10]. Анализ распределения ПВИ среди женского населения по

30 регионам РФ показал, что ВПЧ 16 типа наиболее распространён во всех
 31 федеральных округах, варьируя от 22,1% в Центральном до 31,6% в
 32 Приволжском федеральном округе [2]. Несмотря на то, что 70% сексуально
 33 активного населения инфицированы ВПЧ, только в 10–20% случаев ПВИ
 34 сохраняется в латентном состоянии и может приводить к развитию
 35 патологических процессов [28]. Различия в распространённости ВПЧ16 среди
 36 здоровых и пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1
 37 степени (cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1)) незначительны (около 23%),
 38 при этом частота обнаружения вируса увеличивается у пациентов с
 39 цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2 (CIN 2) (примерно 38%) и 3
 40 степени (CIN 3) (более 80%), достигая максимальных значений при РШМ
 41 (более 90%) [8, 29]. Сообщается, что чаще всего тяжёлая дисплазия шейки
 42 матки выявляется в возрастной группе 25-39 лет, а РШМ в 45–49 и 55–59 лет
 43 [6, 21].

44 Возникновение неоплазий шейки матки косвенно стимулируется
 45 хроническим воспалением, ассоциированным с ВПЧ, которое вызывается
 46 активностью вирусных онкогенов *E5*, *E6* и *E7* [19]. ВПЧ-ассоциированный
 47 плоскоклеточный рак является заболеванием с различным спектром
 48 соматических мутаций вирусной ДНК [26]. Каждый генотип ВПЧ ВКР
 49 включает линии и сублинии, различающиеся по последовательности ДНК в
 50 пределах 0,5–9,0%, что может определять различия в рисках развития
 51 предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки [24]. В 1993 г.
 52 впервые описана филогенетическая структура ВПЧ 16 генотипа, включающая
 53 пять основных вариантов линий: европейская (*EUR*), азиатская (*As*), азиатско-
 54 американская (*AA*) и две африканские линии (*AFR1* и *AFR2*). [20]. В настоящее
 55 время ВПЧ 16 подразделяется на четыре основные линии (*A*, *B*, *C*, *D*) и 16
 56 подлиний ВПЧ 16, включая *A1-3* (европейскую), *A4* (азиатскую), *B1-4*
 57 (африканскую 1), *C1-4* (африканскую 2), *D1* (североамериканскую), *D2-3*
 58 (азиатско-американскую) и *D4*. При изучении географической

59 вариабельности риска развития ВПЧ16-ассоциированного рака выявлены
 60 региональные различия: сублинии *A3* и *A4* ассоциируются с повышенным
 61 риском в странах Восточной Азии, а сублиния *A4* — в Северной Америке [12].
 62 Секвенирование гена *E6* позволяет классифицировать изоляты ВПЧ 16
 63 европейской линии по характерным полиморфизмам, таким как замена
 64 нуклеотида в позиции *350T* [22]. В Китае при секвенировании гена *E6* ВПЧ 16
 65 наиболее распространённым вариантом среди здоровых женщин был
 66 европейский тип *350T* (82,8%), тогда как у пациенток с подозрением на
 67 поражение шейки матки преобладал азиатский вариант (54,9%), а при тяжёлой
 68 дисплазии и раке шейки матки выявлялся исключительно генотип *E-G350* [27].
 69 Однако, согласно мнению других исследователей, в настоящее время
 70 отсутствуют достоверные данные, подтверждающие клиническую значимость
 71 корреляции между линиями и сублиниями ВПЧ 16 и риском возникновения
 72 злокачественных новообразований шейки матки [11].

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

78 Таким образом, в контексте глобальных усилий по элиминации РШМ
 79 к 2030 г., провозглашенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)
 80 [17], изучение эпидемиологических особенностей и генетической
 81 вариабельности ВПЧ приобретает особую актуальность для разработки
 82 эффективных национальных стратегий профилактики и скрининга рака.

83 **Цель исследования:** изучить распространённость, мутации в генах
 84 *E6/E7*, линии и сублинии вируса папилломы человека 16 типа при фоновых,
 85 предраковых заболеваниях и раке шейки матки.

86 2 Материалы и методы

87 В исследование включены образцы, полученные в период 2020-2025 гг.

88 от пациенток с различными заболеваниями шейки матки: 173 - Санкт-
 89 Петербургского Городского клинического онкологического диспансера и 51 -
 90 женских консультаций Санкт-Петербурга, Среди обследованных в
 91 онкологическом диспансере у 77 женщин был морфологически подтверждён
 92 рак шейки матки (код, согласно Международной статистической
 93 классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го
 94 пересмотра (МКБ-10), C53). У 70 пациенток выявлена тяжёлая дисплазия
 95 шейки матки высокой степени (согласно морфологической классификации
 96 Бетесда, плоскоклеточные интраэпителиальные неоплазии (high grade
 97 squamous intraepithelial lesions – HSIL) (по МКБ-10, N87.2) (56 из
 98 онкодиспансера и 18 из женских консультаций), у 24 слабо выраженная
 99 дисплазия (по классификации Бетесда, плоскоклеточные интраэпителиальные
 100 поражения низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions - LSIL)
 101 (по МКБ-10, N87.0) (20 из онкодиспансера и 4 из женских консультаций), у 49
 102 воспалительные и невоспалительные доброкачественные заболевания шейки
 103 матки без признаков интраэпителиальных поражений или злокачественных
 104 процессов (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy – NILM) (по МКБ-
 105 10, N72, N88) (20 из онкодиспансера и 29 из консультаций). Диагнозы были
 106 морфологически верифицированы в соответствии с действующими на момент
 107 обследования клиническими рекомендациями РФ. Исследование проведено с
 108 одобрения локального этического комитета Санкт-Петербургского НИИ
 109 эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Всеми пациентами было
 110 подписано информированное согласие.

111 Материалом для молекулярно-генетического исследования служили
 112 соскобы с поражённой ткани шейки матки. Выявление и генотипирование
 113 ДНК ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 генотипы) проводили
 114 методом ПЦР в режиме реального времени на приборе RotorGene 6000 (Corbett
 115 Research, Австралия) с использованием комплектов реагентов «АмплиСенс®
 116 ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» (Москва,

117 Россия). Амплификацию генов Е6-Е7 ВПЧ16-положительных образцов
118 проводили с помощью описанной последовательности олигонуклеотидов.
119 ПЦР смесь содержала: 3 мкл очищенной ДНК, 5 мкл 10-кратного готового
120 буфера, 100 нг каждого праймера (HPV16E6vF и HPV16E7vR) и 1 мкл Taq-
121 полимеразы. ПЦР проводилась в течение 40 циклов при температуре 95°C в
122 течение 1 минуты, 51°C в течение 1 минуты и 74°C в течение 1
123 минуты. Продукты ПЦР (871 пн) подвергались электрофорезу в 1%-ном
124 агарозном геле и визуализировались с помощью окрашивания бромистым
125 этидием [22]. Секвенирования генов *Е6-Е7* проводилось по методу Сэнгера.
126 Поиск однонуклеотидных полиморфизмов проводили в сравнении с
127 референсной последовательностью ВПЧ16 К02718 Европейской линии.
128 Последовательности генов Е6 (регистрационные номера PP794908-PP794955,
129 PX447089 - PX447131, PX447175 - PX447188) и Е7 (PP804070-PP804117,
130 PX447132 - PX447174, PX447189 - PX447202) ВПЧ 16 типа размещены в базе
131 данных NCBI GenBank.

132 Статистическую обработку результатов исследования проводили с
133 использованием пакетов программ Microsoft Office Excel 2019, он-лайн
134 калькулятора Медицинская статистика
135 (<https://medstatistic.ru/calculators/calchit.html>), «WinPeri» (версия 11.65) и Epi
136 Info (версия 7.2.4.0). Для установления статистической значимости различий
137 между группами использовали критерий Фишера для четырехпольной и
138 произвольных таблиц (критический уровень значимости $p < 0,05$).

139 **3 Результаты исследования**

140 ВПЧ ВКР обнаружен в 79,2% (n=137) образцах пациенток
141 онкологического диспансера. У пациентов с фоновыми заболеваниями шейки
142 матки доля ВПЧ-позитивных образцов составила 55,0% (n=11), что достоверно
143 ниже, чем при ЗНО шейки матки (87,0%; n=67) ($p=0,003$). По мере
144 прогрессирования тяжести опухолевого поражения шейки матки выявлено
145 статистически значимое увеличение частоты обнаружения вируса — от 65,0%

146 при слабовыраженной дисплазии до 95,1% при плоскоклеточном РШМ
 147 ($p=0,002$). Анализ типов опухолей показал, что при плоскоклеточной
 148 неоплазии доля ВПЧ-положительных случаев почти в два раза (95,1%) превышала
 149 таковую при аденокарциноме, светлоклеточной и неуточненной карциноме
 150 шейки матки (56,3%) ($p=0,001$) (табл. 1).

151 Среди 173 пациенток с различными заболеваниями шейки матки 52,6%
 152 были репродуктивного возраста (согласно критериям ВОЗ, 15–49 лет), а
 153 47,4% — старшей возрастной категории. Доля случаев с положительным
 154 результатом на ВПЧ в обеих возрастных группах статистически значимо не
 155 различалась и составила, соответственно, 75,8% и 80,5% ($p=0,578$). С
 156 доброкачественными заболеваниями шейки матки (N72, N88) более половины
 157 (65,0%; 13) женщин были в возрасте 50 лет и старше, при этом среди них
 158 частота выявления ВПЧ была выше и соответствовала 61,5%. Пациентки со
 159 слабовыраженной и тяжелой дисплазией шейки матки преимущественно были
 160 в возрасте 18-49 лет, составляя 85,0% и 71,4%, соответственно. ВПЧ-
 161 положительные образцы при LSIL (N87.0) и HSIL (N87.2) обнаруживались в
 162 сопоставимых долях, независимо от возраста женщин ($p=0,068$). Доля случаев
 163 РШМ в возрасте от 50 лет и старше составила 64,9% ($n=50$) с более частым
 164 выявлением ВПЧ в опухолевой ткани по сравнению с группой 18-49 лет (90,0%
 165 и 74,1%, соответственно) ($p=0,099$) (табл. 2).

166 Генотипирование ВПЧ у пациенток с предраковыми и злокачественными
 167 поражениями шейки матки выявило преобладание (68,3%) моно-инфекции
 168 ВПЧ 16 генотипа. Частота моно-инфицирования ВПЧ16 увеличивалась с
 169 тяжестью опухолевого поражения: от 38,4% ($n=5$) при слабовыраженной
 170 дисплазии до 77,6% ($n=52$) при РШМ. Распространённость моно-инфекции
 171 другими ВПЧ ВКР (18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 59), а также ко-инфекции ВПЧ 16
 172 с другими генотипами вируса имела обратную тенденцию в зависимости от
 173 тяжести поражения шейки матки, снижаясь с 30,8% ($n=4$) до 11,9% ($n=8$) и с
 174 30,8% ($n=4$) до 10,5% ($n=7$) при LSIL и РШМ, соответственно (табл. 3).

175 Анализ последовательности генов *E6-E7* 144 ВПЧ 16-положительных
176 образцов по сравнению с эталонной последовательностью ВПЧ16 К02718,
177 выявил 17 нуклеотидных вариаций в 78,5% (113/144) случаях,
178 преимущественно обусловленных мутациями в гене *E6* (табл. 4).

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

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

194 В результате филогенетического анализа, выполненного на основе
195 последовательностей генов *E6* и *E7*, установлена принадлежность
196 практически всех (за исключением двух) клинических изолятов к линии *A*
197 (98,6%), при этом 75,9% образцов относились к сублинии *A2* (рис. 1).

198 При воспалительных и невоспалительных доброкачественных
199 заболеваниях шейки матки выявлены сублинии *A1*, *A2*, *A3* и *D1*. Большинство
200 ВПЧ-положительных образцов без опухолевой патологии шейки матки
201 относились к сублинии *A2* (74,8%; $n=107$) ($p=0,001$). При дисплазиях и раке
202 шейки матки обнаружены только сублинии *A1* и *A2* ВПЧ 16 типа. Доля
203 филогенетической группы *A2* ВПЧ16 без достоверных различий

204 увеличивалась с прогрессированием тяжести опухолевого поражения: от
 205 68,4% (n=13) при слабовыраженной дисплазии до 79,1% (n=34) при
 206 инвазивном раке шейки матки, тогда, как удельный вес ВПЧ сублинии *A1* по
 207 мере увеличения тяжести опухолевого процесса статистически незначимо
 208 снижался с 31,6% (n=6) при LSIL до 20,9% (n=9) при ЗНО шейки матки
 209 (p=0,521) (табл. 5).

210 Большинство исследуемых образцов ВПЧ 16 генотипа было получено от
 211 пациенток, родившихся и проживающих на территории Северо-Западного
 212 региона РФ и лишь два образца с нормальной цитологической картиной, взяты
 213 у уроженок республик Средней Азии. У последних в изолятах выявлены
 214 множественные мутации (*145T/286A/289G/335T/350G/789C/795G*) в генах *E6-*
 215 *E7* ВПЧ16 и установлена их принадлежность к генетической сублинии *D1*.

216 **4 Обсуждение**

217 В результате проведенного исследования получены данные, которые
 218 согласуются с данными других исследователей о том, что ВПЧ
 219 обнаруживается значительно чаще при наличии фоновых, предраковых
 220 состояний и ЗНО шейки матки, чем среди здорового женского населения [8,
 221 29]. В нашем исследовании показано, что частота выявления ВПЧ возрастала
 222 пропорционально тяжести опухолевого процесса, достигая 87% при
 223 инвазивном раке шейки матки.

224 Установлено, что при тяжелых дисплазиях шейки матки вирусная ДНК
 225 чаще обнаруживается у женщин репродуктивного возраста. тогда как при раке
 226 шейки матки преобладают пациенты старше 50 лет [21]. Данное
 227 обстоятельство может свидетельствовать о нарастании канцерогенной
 228 активности персистирующей папилломавирусной инфекции со временем, что
 229 приводит к развитию злокачественной неоплазии. Согласно отечественным и
 230 зарубежным исследованиям, генотип ВПЧ 16 является наиболее
 231 распространённым при HSIL [3]. Распределение генотипов ВПЧ в различных
 232 федеральных округах РФ характеризуется сходным профилем, где

233 доминируют типы 16, 6, 51, 44 и 53 [7]. В нашей работе показано, что при всех
 234 изученных патологических состояниях шейки матки наиболее часто
 235 выявлялся ВПЧ 16, причём частота моноинфекции этим генотипом
 236 увеличивалась с прогрессированием опухолевого поражения — от 65,0% при
 237 LSIL до 77,6% при раке шейки матки. В ряде исследований отмечается, что
 238 при множественной коинфекции высокоонкогенными вирусами по сравнению
 239 с моноинфекцией риск возникновения тяжелой дисплазии не увеличивается, а
 240 наоборот, снижается [25]. Наши результаты согласуются с этими данными,
 241 поскольку частота выявления ВПЧ типов 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58 и 59 либо
 242 смешанных инфекций уменьшается по мере усугубления опухолевого
 243 процесса. Предполагается, что множественное инфицирование ВПЧ ВКР
 244 может быть обусловлено конкурентным и/или кооперативным
 245 взаимодействием между вирусными генотипами, снижая их канцерогенный
 246 потенциал [15].

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

261 В настоящем исследовании впервые на примере мегаполиса на Северо-
262 Западе России проведено определение линий и сублиний ВПЧ 16 при
263 фоновых, предраковых заболеваниях и раке шейки матки. При дисплазиях и
264 ЗНО указанной локализации с увеличением тяжести опухолевого процесса
265 наблюдалось возрастание доли мутаций 350G и снижение частоты
266 множественных нуклеотидных замен при LSIL и P16M, соответственно
267 ($p>0,05$). Выявленная генетическая вариабельность гена E6 позволила
268 определить принадлежность вируса к определённым филогенетическим
269 линиям и сублиниям. Согласно данным ряда авторов, при сравнении
270 вариантов ВПЧ 16 в случаях рака шейки матки и нормальной цитологической
271 картины выявлено повышение риска неоплазии при сублиниях A4, B, C и D
272 [30]. В нашем исследовании наиболее частыми сублиниями среди пациентов
273 Северо-Запада РФ были A1 и A2, тогда как сублинии A3 и D1
274 регистрировались в единичных случаях. Отмечается тенденция увеличения
275 доли сублинии A2 и уменьшения A1 с развитием тяжести опухолевого
276 поражения. Другие исследования подтверждают повышенный риск рака
277 шейки матки для сублиний A4 и D по сравнению с A1-A3 [10]. Обнаруженные
278 мутации в гене E6 при тяжёлой дисплазии и раке шейки матки, вероятно,
279 играют роль в процессе канцерогенеза, способствуя трансформации ДНК
280 клеток хозяина.

281 **5 Заключение**

282 В результате проведенного исследования показано, что при фоновых,
283 предраковых и злокачественных заболеваниях шейки матки общая
284 выявляемость ВПЧ составляет 77,9% случаев. У пациентов с фоновыми
285 заболеваниями шейки матки доля ВПЧ-позитивных образцов составила 55,0%,
286 что достоверно ниже, чем при ЗНО шейки матки (87,0%) ($p=0,003$). По мере
287 прогрессирования тяжести опухолевого поражения шейки матки выявлено
288 статистически значимое увеличение частоты обнаружения вируса — от 65,0%

289 при слабовыраженной дисплазии до 95,1% при плоскоклеточном РШМ
290 ($p=0,002$).

291 Частота обнаружения ВПЧ у женщин с различными заболеваниями
292 шейки матки не зависела от возраста пациенток, но у женщин старше 50 лет
293 наблюдалось повышение частоты обнаружения вируса в опухолевых тканях,
294 что требует особого внимания при скрининге РШМ. При доброкачественных
295 заболеваниях и ЗНО шейки матки ВПЧ чаще обнаруживался среди пациентов
296 старшей возрастной группы (61,5% и 90,0%, соответственно), при тяжелой
297 дисплазии преобладали образцы среди заболевших в возрасте 18-49 лет
298 (89,2%), при слабовыраженной дисплазии возрастных различий в
299 обнаружении вируса не наблюдалось (65-67%). При генотипировании
300 образцов тканей пациентов с предраковыми и злокачественными
301 заболеваниями шейки матки установлено, что моно-инфицирование ВПЧ 16
302 генотипа составило 68,3%, варьируя в зависимости от тяжести опухолевого
303 поражения: от 38,4% при слабовыраженной дисплазии до 77,6% при раке
304 шейки матки. Частота моно-инфицирования другими вирусными генотипами
305 и ко-инфекции ВПЧ 16 снижалась по мере прогрессирования тяжести
306 поражения шейки матки (от 30,8% до 11,9% и от 30,8% до 10,5% при
307 слабовыраженной дисплазии и раке шейки матки, соответственно).

308 При секвенировании генов *E6-E7* ВПЧ 16 типа в 78,5% выявлены
309 нуклеотидные вариации, подтверждающие принадлежность к
310 филогенетической линии *A*, при этом наиболее распространенным был
311 вариант *350G* (56,3%), частота которого при РШМ превышала таковую в
312 группе без патологии (69,8% vs 44,2%). Частота встречаемости европейского
313 варианта *350T* при фоновых, предраковых и злокачественных заболеваниях
314 шейки матки варьировала без статистически значимых различий (9,7-35,5%).
315 В результате филогенетического анализа в 98,6% случаев клинические
316 изоляты относились к ВПЧ линии *A*, при этом 74,8% образцов принадлежали
317 к сублинии *A2*. При фоновых заболеваниях шейки матки выявлены сублинии

318 *A1, A2, A3 и D1*, при этом большинство образцов относились к сублинии *A2*
319 (74,8%) (различия статистически значимы), в двух изолятах среди
320 импортированных случаев выявлены множественные мутации в генах *E6-E7* и
321 установлена их принадлежность к сублинии *D1*. При цервикальной
322 интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки обнаруживались только
323 сублинии *A1* и *A2* ВПЧ 16 типа. Доля ВПЧ 16 филогенетической группы *A2* с
324 прогрессированием опухолевого поражения без достоверных различий
325 демонстрировала тенденцию к увеличению (от 68,4% до 79,1%), а сублинии
326 *A1* при слабовыраженной дисплазии и РШМ - к снижению (с 31,6% до 20,9%).

327 Результаты исследования показали, что в условиях мегаполиса на
328 Северо-Западе России ведущее значение в этиопатогенезе предраковых
329 заболеваний и рака шейки матки имеет моно-инфекция ВПЧ 16 сублинии *A2*,
330 значительную долю занимает сублиния *A1*, среди импортированных случаев
331 выявлена сублиния *D1*.

332 **Дополнительная информация**

333 **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской
334 поддержки.

335 **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии в статье
336 конфликта интересов.

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

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Выявляемость ВПЧ при различных заболеваниях шейки матки.

Table 1. Detection of HPV in various cervical diseases

Заболевание/Disease	Морфологическая характеристика/ Morphological characteristics	абс. , n	ВПЧ-статус/HPV status, абс, (%)			
			ВПЧ/HPV (+)	95% ДИ/CI	ВПЧ/HPV (-)	95% ДИ/CI
Всего, из них/ In total, of them:		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, из них/ In total, of them:	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

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 о/ Total	18-49 лет/ years					50 лет и старше/50 years and older				
		Всего, из них/ In total, of them:	ВПЧ/ HPV (+)	95% ДИ/ CI	ВПЧ/ HPV (-)	95% ДИ/ CI	Всего, из них/ In total, of them:	ВПЧ / HPV (+)	95% ДИ/ CI	ВПЧ/ HPV (-)	95% ДИ/ CI
Всего/ Total	173	91 (52,6)	69 (75,8)	58,9 9- 95,9 6	22 (24,2)	15,1 5- 36,6 0	82 (47,4)	66 (80,5)	62,2 5- 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)	15,5 7- 146, 31	13 (65,0)	8 (61,5)	26,5 7- 121, 25	5 (38,5)	12,48- 89,75
N87.0	20	17 (85,0)	11 (64,7)	32,3 0- 115, 78	6 (35,3)	12,9 5- 76,8 2	3 (15,0)	2 (66,7)	8,07- 240, 83	1 (33,3)	0,85- 185,7 3
N87.2	56	40 (71,4)	35 (87,5)	60,9 5- 121, 69	5 (12,5)	4,06 - 29,1 7	16 (28,8)	11 (68,8)	34,3 2- 123, 01	5 (31,2)	10,14- 72,92

C53	77	27 (35,1)	20 (74,1)	45,2 5- 114, 40	7 (25,9)	10,4 2- 53,4 2	50 (64,9)	45 (90,0)	65,6 4- 120, 43	5 (10,0)	3,25- 23,34
-----	----	--------------	--------------	--------------------------	-------------	-------------------------	------------------	------------------	--------------------------	-----------------	----------------

Таблица 3. Распространенность ВПЧ16 при предраковых и злокачественных заболеваниях шейки матки

Table 3. Prevalence of HPV16 in precancerous and malignant cervical diseases

Заболевание/ Disease	Всего/ Total	Моно-инфицирование ВПЧ 16/ HPV 16 mono- infection		Моно-инфицирование ВПЧ/ HPV mono- infection 18, 31, 33, 35, 45, 56, 58, 59		Ко-инфекция ВПЧ 16 с другими типами/ Co- infection with HPV 16 and other types (18, 31, 45, 51, 56, 58, 59)	
		n (%)	95% ДИ/CI	n (%)	95% ДИ/CI	n (%)	95% ДИ/CI
Всего, из них/ In total, of them:	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

Таблица 4. Вариабельность генов *E6-E7* ВПЧ16 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/ Disease, n (%)								Всего/ Total
E6	E7	N72, N88	95% ДИ/ CI	N87.0	95% ДИ/ CI	N87.2	95% ДИ/ CI	C53	95% ДИ/ CI	
350T*	-	11 (35,5)	17,7 1- 63,4 9	3 (9,7)	2,00 - 28,2 8	10 (32,3)	15,4 7- 59,3 2	7 (22,6)	9,08 - 46,5 3	31 (21,5)
142c/30 2G/350T	822 G	0	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	1
187G/35 0T	-	0	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	1
350T	712 A	0	-	0	-	0	-	1 (100, 0)	-	1

350T	822 G	0	-	0	-	0	-	1 (100, 0)	-	1
350G	-	19 (23,5)	14,1 2- 36,6 3	10 (12,3)	5,92 - 22,7 0	22 (27,2)	17,0 2- 41,1 2	30 (37,0)	24,9 9- 52,8 7	81 (56,3)
109c/35 0G	-	6 (37,5)	13,7 6- 81,6 2	1 (6,3)	0,16 - 34,8 3	6 (37,5)	13,7 6- 81,6 2	3 (18,7)	3,87 - 54,7 9	16 (11,1)
257G/35 0G	-	0	-	0	-	0	-	1 (100, 0)	-	1
350G/50 6G	-	0	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	1
350G/53 4CG(S)	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	0	-	1
350GT(K)	-	0	-	0	-	1 (100, 0)	-	0	-	1
145T/28 6A/289 G/335T/ 350G	789 C/79 5G	2 (100, 0)	-	0	-	0	-	0	-	2

131G/35 0G	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	0		1
187G	-	0	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	1
276G/66 6A	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	0	-	1
310G/35 0G	-	0	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	1
350G/25 6T	-	1 (100, 0)	-	0	-	0	-	0		1
350G/46 6C		1 (100, 0)	-	0	-	0	-	0	-	1
Всего/ Total		43 (29,9)	21,6 1- 40,2 2	19 (13,2)	7,94 - 20,6 0	39 (27,1)	19,2 6- 37,0 2	43 (29,9)	21,6 1- 40,2 2	144

Таблица 5. Линии и сублинии ВПЧ16 при различных заболеваниях шейки матки

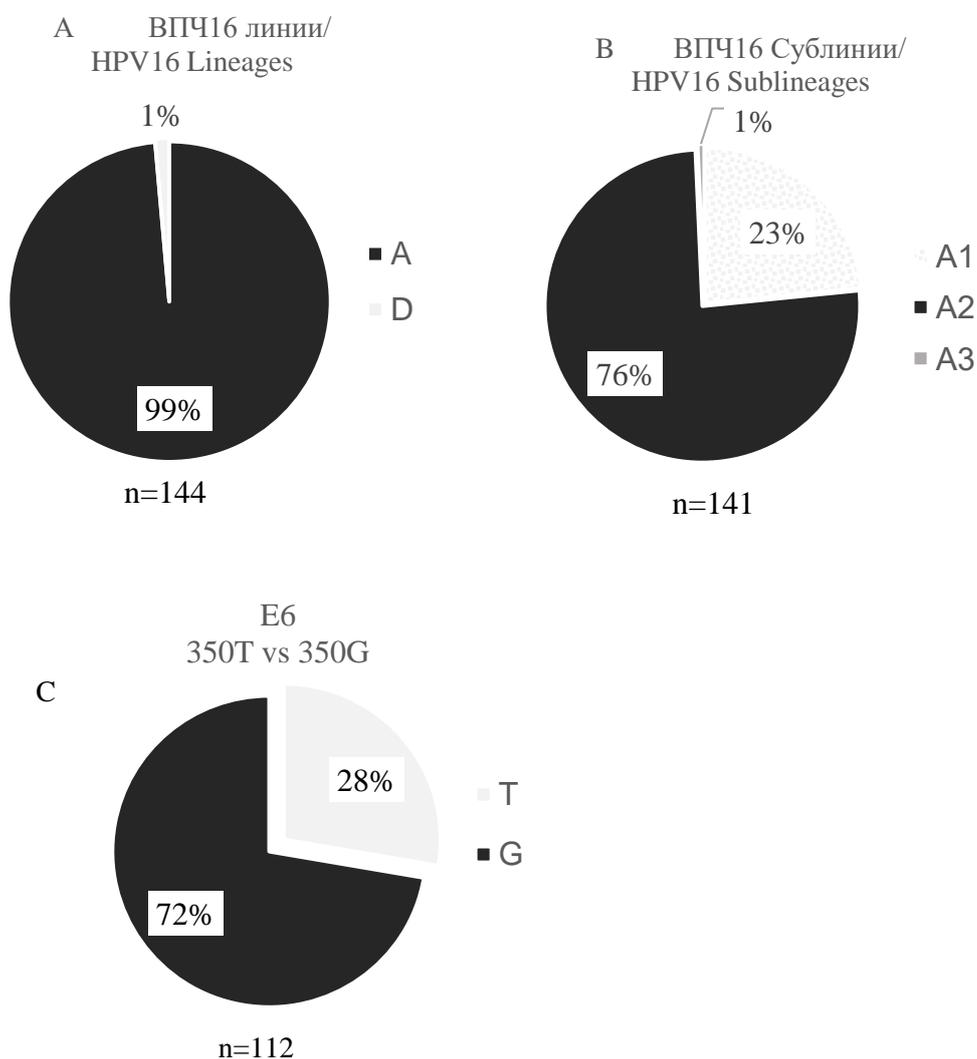
Table 5. Lines and sublimes of HPV16 in various cervical diseases

Забол евани е/ Diseas e	Всег о/ Total	A1		A2		A3		D1	
		n (%)	95% ДИ/CI	n (%)	95% ДИ/CI	n (%)	95% ДИ/CI	n (%)	95% ДИ/CI
Всего/ Total	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	-

РИСУНКИ

Рисунок 1. Распределение вариантов ВПЧ16: распределение линий ВПЧ16 (А), сублиний ВПЧ16 А (В) и однонуклеотидного полиморфизма в позиции 350 ВПЧ16 E6 (С).

Figure 1. Distribution of HPV16 variants: distribution of HPV16 lines (A), HPV16 A sublines (B), and single-nucleotide polymorphism at position 350 of HPV16 E6 (C).



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Холопов Д.В., к.м.н., врач-онколог, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», Санкт-Петербург, Россия

адрес: 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д.8, корп.2.;

телефон: +812-778-88-54;

e-mail: Xolopov.D.V@yandex.ru

Kholopov D.V., Cand. Sci. (Med.), oncologist, St. Petersburg State Budgetary Institution "City Polyclinic No. 109", St. Petersburg, Russia;

address: 192283, Russia, St. Petersburg, Oleko Dundicha Street, 8, Building 2;

telephones: +812-778-88-54;

e-mail: Xolopov.D.V@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Лялина Л.В., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

Lyalina L.V., MD, PhD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of the Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Professor of Depart. of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

Вязовая А.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;

Vyazovaya A.A., BD, PhD (Biology), Leader Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

Плескачёва А.Р., аспирант, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия; врач-эпидемиолог, СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 8», Санкт-Петербург, Россия;

Pleskacheva A.R., graduate student, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Epidemiologist, St. Petersburg State Budgetary Institution "Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 8", Saint Petersburg, Russia;

Гладких А.С., к.б.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетического мониторинга ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;

Gladkikh A.S., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Genetic Monitoring, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

Касаткин Е.В., к.м.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и

микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия; главный врач, СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 8», Санкт-Петербург, Россия;

Kasatkin E.V., Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Communicable Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Head doctor, St. Petersburg State Budgetary Institution "Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 8", Saint Petersburg, Russia;

Золотарёв А.Ю., заведующий межрайонной централизованной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника 107», Санкт-Петербург, Россия;

Zolotaryov A.Yu., Head of the Interdistrict Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, St. Petersburg State Budgetary Institution "City Polyclinic No. 107", Saint Petersburg, Russia;

Топузов Э. Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; главный врач, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

Topuzov E.E., MD, PhD (Medicine), Professor, Head of Depart. of Hospital Surgery named after V.A. Oppel, Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Head doctor, Saint-Petersburg state budgetary institution of health care "Saint-Petersburg City Oncology Clinic", Saint Petersburg, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

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

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЛИНИИ/СУБЛИНИИ ВПЧ 16 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ
HPV 16 LINES/SUBLINES IN CERVICAL DISEASES

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

Keywords: human papillomavirus type 16, prevalence, background and precancerous lesions, cervical cancer, E6-E7 genes, lineages, and sublineages.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 12,

количество таблиц – 5,

количество рисунков – 1.

14.11.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядк овый 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
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. Obstetrics and Gynecology=Akusherstvo i Ginekologiya, 2019, no. 2, pp. 113-119. (In Russ.)	https://aig- journal.ru/articles/Molekulyarno- biologicheskie-osobennosti- infekcii-VPCh-16-tipa-i-risk- razvitiya-cervikalnyh- ploskokletochnyh- intraepitelialnyh-porajenii-i- raka-sheiki- .html?ysclid=mgox2wbmik5086 68588

			[doi.org/10.18565/aig.2019.2.113-119]
2	<p>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. <i>Акушерство и гинекология</i>. 2019. № 4. С. 39-47.</p>	<p>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. <i>Obstetrics and Gynecology=Akusherstvo</i> i</p>	<p>https://aig-journal.ru/articles/Analiz-rasprostranennosti-i-virusnoi-nagruzki-razlichnyh-tipov-virusa-papillomy-cheloveka-v-regionah-Rossiiskoi-Federacii.html [doi.org/10.18565/aig.2019.4.39-47]</p>

		Ginekologiya, 2019, no. 4, pp. 39-47. (In Russ.)	
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;21(5):30–40.	Zarochentseva NV, Dzhidzhikhiya LK, Nabieva VN, Javakhishvili MG. The value of human papillomavirus genotyping in the diagnosis of precancerous cervix lesions. Russian Bulletin of Obstetrician- Gynecologist, 2021, vol. 21, no 5, pp. 30-40. (In Russ.)	<a href="https://www.mediasphera.ru/issu
es/rossijskij-vestnik-akushera-
ginekologa/2021/5/11726612220
21051030">https://www.mediasphera.ru/issu es/rossijskij-vestnik-akushera- ginekologa/2021/5/11726612220 21051030 [<a href="https://doi.org/10.17116/rosakush2021
2105130">doi.org/10.17116/rosakush2021 2105130]

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 AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). M.: P. Hertsen MORI - branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; pp. 276. (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. Modern Problems of Science and Education. 2019. No. 4. P. 27. (In Russ.)	https://science-education.ru/ru/article/view?id=29043

6	Логинова О.П., Веялкин И.В., Эпидемиологические результаты цитологического скрининга рака шейки матки. Медико- биологические жизнедеятельности. 2022. Т. 2, № 28. С. 87-92.	Шевченко Н.И., Давыдова О.А. аспекты и Медико- проблемы	Lohinava O.P., Veyalkin I.V., Epidemiological aspects and results of cytological screening for cervical cancer. Medical and Biological Problems of Life Activity, 2022, no 2, pp. 87-92. (In Russ.)	Shevchenko N.I., Davydava O.A.	https://medbio.ejournal.by/jour/article/view/175?ysclid=mgoxju9pcs116446080
7	Файзулов 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.	Кайра 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	Uzbekov T.R., Poromov A.A., Volynskaya E.A., Svitich O.A., Zverev V.V.	https://www.mediasphera.ru/issues/molekulyarnaya-genetika-mikrobiologiya-i-virusologiya/2021/4/1020806132021041039 [doi.org/10.17116/molgen20213904139]

		Virology), 2021, vol. 39, no 4, pp. 39–47. (In Russ.)	
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. Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 735–744. (In Russ.)	https://medj.rucml.ru/journal/45562d49494d4d554e2d41525449434c452d31393831?ysclid=mgoxtfw62d395994651 [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		https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157432

	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.org/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.		https://academic.oup.com/eurpub/article/34/4/826/7686299?login=false [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		https://academic.oup.com/jnci/advance-

	<p>papillomavirus types associated with cervical cancer and precancer: a systematic review and meta-analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2025; djaf118.</p>		<p>article/doi/10.1093/jnci/djaf118/8133945 [doi.org/10.1093/jnci/djaf118]</p>
12	<p>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 Research, 2019, vol. 7, pp. 67-74.</p>		<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S240585211830137X [doi.org/10.1016/j.pvr.2019.02.001]</p>
13	<p>Cornet I., Gheit T., Iannacone M.R., Vignat J., Sylla B.S., Del Mistro A., Franceschi S.,</p>		<p>https://www.nature.com/articles/bjc2012508</p>

	Tommasino M., Clifford G.M. HPV16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide. Br J Cancer, 2013, vol. 108, no 1, pp. 240-4.		[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.		https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213002456 [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		https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21628 [doi:10.3322/caac.21628]

	update from the American Cancer society. CA Cancer J Clin, 2020, vol. 70, pp. 321–46.		
16	Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, vol. 71, no 3, pp. 209-249.		https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660?ref=thinkml.ai [doi: 10.3322/caac.21660]
17	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.		https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107
18	Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024. Cancer TODAY / IARC. Available at: https://gco.iarc.who.int/today . (accessed: 24.08.2025).		https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&sexes=2&cancers=23

19	Hemmat N., Bannazadeh Baghi H. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer. Pathog Dis, 2019, vol. 77, no 5, eftz048.		https://academic.oup.com/femspd/article/77/5/ftz048/5558235 [doi: 10.1093/femspd/ftz048]
20	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. 6413-23.		https://www.researchgate.net/publication/14788652_The_genetic_drift_of_human_papillomavirus_type_16_is_a_means_of_reconstructing_prehistoric_viral_spread_and_the_movement_of_ancient_human_populations [doi: 10.1128/JVI.67.11.6413-6423.1993]
21	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		https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1418218/full

	women in Fujian: an epidemiological study from 2018 to 2023. <i>Frontiers in Microbiology</i> , 2024, vol. 15, e1418218.		[doi: 10.3389/fmicb.2024.1418218]
22	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. 2018. <i>Obstet Gynecol Rep</i> , vol. 2, no 1, pp. 1-8.		https://www.oatext.com/relations-hip-between-e6-e7-lineage-sequences-viral-loads-and-integration-of-hpv16-in-women-with-atypical-squamous-cells-of-undetermined-significance-ascus-pap-smears.php [doi: 10.15761/OGR.1000119]
23	Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. <i>J Obstet Gynaecol</i> , 2020, vol. 40, no 5, pp. 602-608.		https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443615.2019.1634030 [doi: 10.1080/01443615.2019.1634030]

24	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, pp. djw100.		https://academic.oup.com/jnci/article/108/9/djw100/2499562 [doi: 10.1093/jnci/djw100]
25	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		https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023683723001770 [doi:10.1016/j.labinv.2023.100234]

	for precancerous and cancerous lesions. Lab Invest, 2023, vol. 103, pp. 100234.		
26	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, pp. 197740.		https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170219304162 [doi: 10.1016/j.virusres.2019.197740]
27	The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. Nature, 2017, vol. 543, pp. 378–384.		https://www.nature.com/articles/nature21386 [doi.org/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		https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(24)01097-3/abstract [doi: 10.1016/S0140-6736(24)01097-3]

	analysis of the global literature. Lancet, 2024, vol. 404, no 10451, pp. 435-444.		
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.		https://www.oncotarget.com/article/24169/text/ [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.		https://www.medsci.org/v16p1042.htm [doi:10.7150/ijms.34279]

**ЛИНИИ/СУБЛИНИИ ВПЧ 16 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ
HPV 16 LINES/SUBLINES IN CERVICAL DISEASES**

10.15789/2220-7619-PLA-18066

Russian Journal of Infection and Immunity

**ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)**