



ВИРУС ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СВЯЗЬ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Л. С. Мкртчян¹✉, В. И. Киселева¹, Б. В. Бойко¹, Л. И. Крикунова¹, В. А. Петров¹,
В. Р. Гусарова¹, С. А. Иванов^{1,3}, А. Д. Каприн^{2,3,4}, И. А. Замулаева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ liana.mko@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Анализ современных источников литературы, посвященных изучению особенностей вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), ассоциативных связей молекулярно-генетических параметров вируса с клинико-морфологическими характеристиками инвазивного рака шейки матки (РШМ).

Материалы и методы. Проведен поиск литературы в электронных базах данных National Center for Biotechnology Information Search database (PubMed/Medline), ResearchGate, Scopus, Web of Science, Cancer Tomorrow, Global cancer observatory, Cochrane Library, eLIBRARY, DisserCat. В поиске, охватывающем период с 1990 по 2022 г., использованы ключевые слова на русском языке и в их переводе на английский язык: рак шейки матки, ВПЧ ВКР, ВПЧ-статус, генотип ВПЧ, множественная инфекция, интеграция ДНК, вирусная нагрузка. Было изучено более 120 полнотекстовых источников, в которых проводился анализ возможных корреляционных связей параметров папилломавирусной инфекции с клинико-морфологическими характеристиками цервикального рака. В обзор вошли данные 57 публикаций.

Результаты. ВПЧ-инфицированными являются более 88 % больных инвазивным РШМ по данным большинства авторов. В этиологической структуре преобладают ВПЧ 16 (70–72 %), 18 (13–15 %) и 45 (5–7 %) типов. Невыявление ВПЧ ВКР при РШМ связывают, в том числе с ложноотрицательным результатом исследования. Проведенный анализ литературы показал наличие взаимосвязи ВПЧ-статуса с возрастом, морфологической формой опухоли, вирусной нагрузкой, генотипом ВПЧ ВКР, наличием глубокой стромальной инвазии и метастатическим поражением лимфатических узлов. В отношении таких молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР, как вирусная нагрузка и интеграция ДНК ВПЧ, ассоциативная связь с прогностически важными клиническими показателями опухоли шейки матки – стадия заболевания, локо-регионарная распространенность опухолевого процесса, гистологический тип опухоли – остается предметом дискуссий.

Заключение. Во многих публикациях констатируется наличие корреляционной связи ВПЧ-статуса и генотипа ВПЧ ВКР с таким важным фактором, влияющим на результаты лечения РШМ, как морфологическая форма опухоли. Неоднозначные выводы по наличию взаимосвязи ряда молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции с основным прогностическим фактором – стадией заболевания (обусловленные как гетерогенностью выборок, использованием различных тест-систем, так и недостаточно полным учетом основных параметров ВПЧ-инфекции, прежде всего данных об интеграции вирусной ДНК), делают целесообразным дальнейшее исследование на репрезентативной группе больных с однородными диагностическими протоколами определения максимально полного спектра параметров ВПЧ ВКР. Кроме того, проведенный анализ литературы показал перспективность поиска предикторов эффективности специализированного лечения больных РШМ среди таких параметров ВПЧ-инфекции, как ВПЧ-статус, генотип ВПЧ ВКР и значимо связанный с ним физический статус вирусной ДНК.

Ключевые слова:

вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, рак шейки матки, генотип ВПЧ, множественная инфекция, вирусная нагрузка, ВПЧ-статус, интеграция ДНК вируса в клеточный геном

Для цитирования: Мкртчян Л. С., Киселева В. И., Бойко Б. В., Крикунова Л. И., Петров В. А., Гусарова В. Р., Иванов С. А., Каприн А. Д., Замулаева И. А. Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска: распространенность, связь с клинико-морфологическими характеристиками инвазивного рака шейки матки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(4): 104–118. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-9> EDN: DDDGIU

Для корреспонденции: Мкртчян Лиана Сирекановна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

E-mail: liana6969@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 09.11.2023; одобрена после рецензирования 28.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

© Мкртчян Л. С., Киселева В. И., Бойко Б. В., Крикунова Л. И., Петров В. А., Гусарова В. Р., Иванов С. А., Каприн А. Д., Замулаева И. А., 2023

HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS: PREVALENCE, ASSOCIATION WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INVASIVE CERVICAL CANCER

L. S. Mkrtchian¹✉, V. I. Kiseleva¹, B. V. Boyko¹, L. I. Krikunova¹, V. A. Petrov¹, V. R. Gusarova¹, S. A. Ivanov^{1,3}, A. D. Kaprin^{2,3,4}, I. A. Zamulaeva¹

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ liana.mko@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. Analysis of contemporary literature sources dedicated to the study of characteristics of high oncogenic risk human papillomavirus (HPV), associative links of the virus's molecular-genetic parameters with the clinical and morphological characteristics of invasive cervical cancer (ICC).

Materials and methods. A literature search was conducted in electronic databases including the National Center for Biotechnology Information Search database (PubMed/Medline), ResearchGate, Scopus, Web of Science, Cancer Tomorrow, Global cancer observatory, Cochrane Library, eLIBRARY, DisserCat. The search covered the period from 1990 to 2022 and utilized keywords in Russian and their English translations: cervical cancer, high oncogenic risk HPV, HPV status, HPV genotype, multiple infections, DNA integration, viral load. More than 120 full-text sources were studied, in which the analysis of possible correlations between the parameters of human papillomavirus infection and the clinical and morphological characteristics of cervical cancer was carried out. In review included data from 57 publications.

Results. According to most authors, more than 88 % of patients with invasive ICC are HPV-infected. The etiological structure is dominated by HPV 16 (70–72 %), 18 (13–15 %), and 45 (5–7 %) types. Non-detection of HPV HR in cervical cancer is associated, including with a false negative result of the study.

The literature analysis showed the presence of an association between HPV status and age, morphological form of the tumor, viral load, high oncogenic risk HPV genotype, presence of deep stromal invasion, and metastatic involvement of lymph nodes. With regard to such molecular genetic parameters of HPV HR as viral load and HPV DNA integration, associative relationship with prognostic important clinical indicators of cervical tumor – the stage of the disease, the loco-regional prevalence of the tumor process, the histological type of tumor – remains the subject of discussion.

Conclusion. Many publications report a correlative link between HPV status and high oncogenic risk HPV genotype with such an important factor affecting ICC treatment outcomes as the morphological form of the tumor. Ambiguous conclusions on the presence of an association between a number of molecular-genetic parameters of HPV infection with the main prognostic factor – stage of the disease (due to the heterogeneity of samples, the use of different test systems, and the insufficiently complete account of the main parameters of HPV infection, especially data on viral DNA integration), make it advisable to conduct further research on a representative group of patients with homogeneous diagnostic protocols to determine the most complete spectrum of parameters of high oncogenic risk HPV. In addition, the conducted literature analysis showed the promise of searching for predictors of the effectiveness of specialized treatment of patients with ICC among such HPV infection parameters as HPV status, high oncogenic risk HPV genotype, and the significantly associated physical status of viral DNA.

Keywords:

human papillomavirus, high carcinogenic risk, cervical cancer, HPV genotype, multiple infection, viral load, HPV status, virus DNA integration into the cell genome

For citation: Mkrtchian L. S., Kiseleva V. I., Boyko B. V., Krikunova L. I., Petrov V. A., Gusarova V. R., Ivanov S. A., Kaprin A. D., Zamulaeva I. A. High-risk human papillomavirus: prevalence, association with clinical and morphological characteristics of invasive cervical cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023; 10(4): 104–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-9> EDN: DDDGIU

For correspondence: Liana S. Mkrtchian – Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
Address: 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russian Federation
E-mail: liana6969@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 09.11.2023; approved after reviewing 28.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать первое место в мире среди злокачественных новообразований женских половых органов [1]. В России показатели заболеваемости за 2021 г. составили 15 364 случаев, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 30–59 лет. Местнораспространенные формы заболевания выявляются в 51,5 % случаев, что и обуславливает высокие показатели смертности. РШМ продолжает занимать первое место по смертности в возрастной группе от 30–39 лет (21,5 %) [2]. Несмотря на постоянное совершенствование лечебно-диагностических технологий, 5-летняя общая выживаемость больных в течение последних десятилетий остается на прежнем уровне, варьируя от 91,2 % при I стадии до 18,9 % при запущенных формах заболевания.

Стоит заметить, что дальнейшее повышение эффективности лечения РШМ, особенно актуальное для местнораспространенных форм, может быть связано не только с совершенствованием самих методов лечения, но и с выбором схемы лечения, наиболее оптимальной для конкретного пациента, из уже имеющихся технологий. В настоящее время такой выбор осуществляется, в основном, на основе традиционных клиничко-морфологических параметров (стадия заболевания, гистологический тип опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии и др.). Однако хорошо известно, что клинический результат выбранного метода лечения может значительно различаться при одних и тех же клиничко-морфологических параметрах, что объясняет непрекращающийся в течение многих лет поиск новых (в том числе молекулярно-генетических) факторов прогноза эффективности лечения.

Можно полагать, что среди таких факторов важное место занимают молекулярно-генетические параметры ВПЧ-инфекции, которые играют ключевую роль в прогрессировании предраковых заболеваний шейки матки и развитии РШМ. Очевидно, можно выделить, по крайней мере, три причины, которые делают актуальным изучение прогностического и предиктивного значения индивидуальных молекулярно-генетических особенностей ВПЧ у больных РШМ: во-первых, ВПЧ разных типов обнаруживаются у подавляющей части больных РШМ, что определяет достаточно широкий охват больных в таких исследованиях и, следовательно, имеет важное значение для практического применения результатов этих исследований; во-вторых, ВПЧ-инфекция характеризуется значительным разнообразием по целому ряду параметров (генотипу, количественной вирусной нагрузке, интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном и др.), что делает принципиально возможным

разделение больных на группы; в-третьих, как показывают результаты фундаментальных исследований, выполненных, в основном, в условиях *in vitro*, молекулярно-генетические особенности ВПЧ могут влиять на такие важные характеристики опухолевых клеток, как пролиферативная активность, миграционная способность, дифференцировка, репарация поврежденного ДНК, уровень апоптоза и т.д., т.е., по существу могут влиять на основные механизмы, определяющие химио- / радиочувствительность опухолевых клеток. Вместе с тем, регуляция чувствительности опухолевых клеток к радиационным и химическим воздействиям *in vivo* – значительно более сложный процесс, включающий дополнительные факторы, в том числе степень оксигенации, васкуляризации опухоли, особенности микроокружения, реакция иммунной системы и т.д. Многие из этих факторов зависят от клиничко-морфологических параметров опухолевого процесса. Поэтому прогностическое значение молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции невозможно оценивать в отрыве от клиничко-морфологических параметров. Изучение ассоциации клиничко-морфологических параметров больных РШМ с молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ-инфекции может предоставить новые данные для оценки возможного предиктивного значения последних в отношении течения заболевания и эффективности его лечения, что и послужило целью для написания данного обзора.

ВПЧ-статус и генотип ВПЧ ВКР

ВПЧ-инфицированными являются более 88 % больных инвазивным РШМ по данным большинства авторов [3–5]. В опухолевом материале остальных больных ДНК ВПЧ не удается обнаружить при использовании современных высокочувствительных методов исследования. В этой связи следует отметить, что в литературе нет однозначного мнения относительно самого существования ВПЧ-негативного РШМ [6]. Многие авторы считают невыявление ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) в отдельных случаях инвазивного РШМ ложноотрицательным результатом исследования. Основанием для этого суждения являются данные о том, что в процессе интеграции вирусного генома в клеточный происходит разрушение гена E2, который отвечает, в частности, за репликацию новых вирусных частиц [7]. По этой причине количество вируса может снижаться за пределы порога чувствительности методов его определения, и эта ситуация регистрируется как ВПЧ-негативный РШМ [8]. Результаты исследований, которые продемонстрировали обратную корреляцию количества копий ДНК ВПЧ16/18 со степенью интеграции вирусной ДНК в клеточный геном, поддерживают эти

представления [9]. Кроме низкой вирусной нагрузки, невыявление ВПЧ может быть связано с неадекватным взятием материала для исследования, ограниченной информативностью цервикальных мазков, делециями и перестройками исследуемых участков вирусного генома, наличием ВПЧ других генотипов, не определяемых с помощью используемых праймеров ПЦР, а также гипердиагностикой неопластической патологии шейки матки [10–12].

В то же время другие авторы убеждены, что ВПЧ-негативные опухоли существуют реально, составляют отдельную группу, принадлежат к наиболее агрессивному фенотипу, значительно хуже реагируют на лучевую терапию и связаны с более высокой частотой прогрессирования заболевания и смертности больных по сравнению с ВПЧ-позитивными РШМ [6]. У пациентов с низким титром ВПЧ или ВПЧ-негативных неопластический процесс может проходить через серию мутаций различных протоонкогенов, ведущих к онкогенной активации или мутациям *TP53* [13].

Наибольшей трансформирующей активностью обладают 14 генотипов ВПЧ, относящихся к различным филогенетическим группам: А9–16, 31, 33, 35, 52, 58 типы, А7–18, 39, 45, 59, 68 типы, А5–51 тип и А6–56 и 66 типы, ответственные за развитие РШМ в 95 % случаев [14]. Около 70–75 % всех случаев инвазивного РШМ в мире связано с 16 и 18 генотипами, 20–25 % – с 31, 33, 35, 45, 58 и 52 генотипами [15]. В Российской Федерации, по данным исследовательской группы ВОЗ, наиболее часто при РШМ обнаруживаются ВПЧ 16 и 18 типов [16]. Отечественные исследователи сообщают, что в структуре инвазивного РШМ преобладают 16 (70,2 %), 18 (13,5 %) и 45 (5,0 %) типы [17, 18].

Интересным представляется вопрос о возможных ассоциативных связях между ВПЧ-инфицированностью, различными генотипами ВПЧ ВКР и клинико-морфологическими характеристиками РШМ.

Наиболее обсуждаемым в этом отношении является вопрос о корреляции морфологической структуры опухоли с ВПЧ-статусом (отсутствие/наличие ВПЧ ВКР) и генотипом ВПЧ. Так, ВПЧ-негативные формы заболевания чаще ассоциированы с аденокарциномой шейки матки [19], а также с запущенными формами заболевания [19, 20], лимфоваскулярной инвазией [21]. В многонациональном европейском исследовании, объединяющем 17 стран Европейского региона, включая Россию, отмечается, что во всех регионах более высокая ВПЧ-инфицированность отмечена при плоскоклеточном раке (87,3 %) по сравнению с аденокарциномой (76,4 %), причем больные с ВПЧ-позитивной аденокарциномой шейки матки были моложе, чем с ВПЧ-негативной [22]. В отечественных исследованиях также была показана более

высокая ВПЧ-инфицированность у больных плоскоклеточным РШМ – 96,1 %, по сравнению с аденокарциномой – 61,1 %. При этом, в этиологической структуре железистых карцином ведущим являлся 18-й тип ВПЧ (66,7 %), а плоскоклеточных – 16-й тип (73,5 %) [17]. Выявлена ассоциативная связь аденокарциномы и железисто-плоскоклеточного цервикального рака с ВПЧ 18 и его филогенетически родственными типами – ВПЧ 39, 45 и 59, а плоскоклеточного рака – с ВПЧ 16 и его филогенетически родственными генотипами – ВПЧ 31, 35 и 52 [23, 24]. В европейских странах наиболее распространенными при плоскоклеточных карциномах являются ВПЧ 16 (66,2 %), 18 (10,8 %) и 33 (5,3 %), а при аденокарциноме – ВПЧ 16 (54,2 %), 18 (40,4 %) и 45 (8,3 %) генотипы [25]. В азиатских странах при плоскоклеточном гистотипе опухоли чаще встречались ВПЧ 16 (34,7 %), 33 (10,5 %), 58 (10,5 %) и 52 (7,3 %) типы [26], а при аденокарциноме – ВПЧ 18, 16 и 52 генотипы [27].

Демонстрируется связь генотипа ВПЧ с возрастом больных РШМ. Сообщают, что ВПЧ 16 типа, по сравнению с другими типами ВПЧ, чаще встречается у молодых женщин с верифицированным инвазивным РШМ, а ВПЧ 18, 31, 33 и 58 типов более распространены в старшей возрастной группе [19, 26].

В работе Мкртчян Л. С. и соавт. (2022) у 240 больных РШМ I–III стадий (FIGO) были изучены ВПЧ-статус, ассоциативные связи между молекулярно-генетическими параметрами папилломавирусной инфекции и клинико-морфологическими характеристиками опухоли [28]. Наличие ВПЧ ВКР было зарегистрировано в 89,6 % случаев с наиболее частой встречаемостью 16 (62,6 %), 18 (13 %) и 45 (6,1 %) типов. Авторы отметили статистически значимую связь ВПЧ-отрицательных случаев с возрастом (повышение доли больных старше 55 лет, $p = 0,003$ при сравнении с ВПЧ-положительными), с III стадией заболевания ($p = 0,001$ при сравнении со II стадией, $p = 0,05$ – с I стадией). При плоскоклеточном раке выявлено превалирование генотипов группы А9 (80,0 %) ($p = 0,0002$) с доминированием ВПЧ 16 (74,3 %) ($p = 0,0002$); при аденокарциноме – группы А7 (66,7 %) ($p = 0,0003$) с преобладанием ВПЧ 18 (60,0 %) ($p < 0,0001$). Однако распределение наиболее часто встречающихся филогенетических групп (А9 и А7) значимо не отличалось в зависимости от стадии заболевания, формы роста опухоли, а у больных местнораспространенным РШМ – в том числе и от варианта распространения опухолевого процесса (наличие/отсутствие инфильтрации параметров, метастатический вариант) ($p > 0,05$).

Таким образом, согласно данным литературы, ВПЧ-статус связан с возрастом больных, морфологической формой опухоли и распространенностью

опухолевого процесса, а генотип ВПЧ ВКР при ВПЧ-позитивном РШМ – с возрастом и морфологической формой.

Множественная ВПЧ-инфекция

Информация об одновременном инфицировании больных РШМ различными генотипами ВПЧ ВКР находит свое отражение практически в каждом целевом исследовании. В доступной зарубежной литературе частота множественной ВПЧ-инфекции при инвазивном РШМ сильно варьирует, составляя от 0 до 36 % [29]. В российской популяции больных РШМ инфицированность двумя и более генотипами ВПЧ встречается значительно чаще, чем одним типом вируса – 67 и 33 % соответственно [30]. Помимо географических особенностей, эти различия могут быть обусловлены как типом анализируемого образца опухоли (фиксированный в парафине биоптат или соскоб клеток опухолевой ткани шейки матки), так и молекулярными методами, используемыми для выявления и генотипирования ВПЧ [31].

О снижении показателей инфицированности множественными типами ВПЧ с возрастанием тяжести неопластического поражения шейки матки сообщается в целом ряде работ. Так в исследовании Евстигнеевой Л. А. и соавт. (2008) показано снижение частоты множественной ВПЧ-инфекции по мере прогрессирования неопластического процесса: при карциноме *in situ* два и более типа ВПЧ встречались в 70 %, при IV стадии РШМ – в 57,1 % случаев [32]. Авторы сообщают о статистически значимой ассоциации множественной инфекции с возрастом до 35 лет, ранними стадиями заболевания, экзофитными и смешанными формами роста опухоли, а также гистологическим типом – при аденокарциноме она наблюдалась практически в 2 раза реже, чем при плоскоклеточном раке [27]. Однако в другом исследовании связи между инфицированием двумя и более типами вирусов и степенью распространенности опухолевого процесса (стадией заболевания) выявлено не было [33]. Интересно, что во многих исследованиях авторы обращают внимание на выявление онкогенных типов 51, 56, 66 и 68 только в составе множественной инфекции [17], в единичных работах зарегистрировано одновременное присутствие ВПЧ 16, 18, и/или 39 типов [34, 35].

Отечественными исследователями обнаружено инфицирование несколькими типами ВПЧ ВКР лишь в 11,6 % случаев больных РШМ I–III стадий (2 генотипа – 8,8 %, 3 генотипа – 2,8 %), что может быть связано с низкой долей больных до 35 лет [28]. Статистически значимых различий в частоте встречаемости одиночной или множественной ВПЧ-инфекции в зависимости от возраста, стадии заболевания, формы роста

и варианта распространения опухоли выявлено не было. Однако было отмечено, что инфицирование несколькими типами ВПЧ ВКР встречалось только у больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком ($p < 0,0001$ при сравнении с железистым морфотипом опухоли, $p = 0,038$ – при сравнении с недифференцированным раком). О данной закономерности сообщают и китайские исследователи [27].

Таким образом, большинство авторов отмечают взаимосвязь количества присутствующих генотипов ВПЧ ВКР с морфологической формой опухоли, причем определенные генотипы встречаются только в виде множественной инфекции.

Вирусная нагрузка

Возможность использования количественной нагрузки ВПЧ ВКР в качестве маркера риска развития и прогнозирования течения РШМ широко обсуждается в литературе на протяжении более десяти лет, однако, до сих пор этот вопрос не нашел однозначного решения. В одних случаях вирусная нагрузка положительно коррелирует с тяжестью цервикального повреждения, возрастая по мере повышения степени атипических цервикальных изменений [36], а также при переходе к инвазивному РШМ [37], являясь, наряду с типом ВПЧ, основным кофактором естественной истории от вирусоносительства к цервикальным интраэпителиальным неоплазиям и злокачественным новообразованиям [38]. В других случаях отмечается снижение вирусной нагрузки по мере прогрессирования атипических изменений [39].

Вирусная нагрузка может быть информативным маркером развития диспластических изменений шейки матки легкой степени, в то время как для тяжелых дисплазий и злокачественных опухолей критерий вирусной нагрузки не является адекватным, поскольку в этом случае определяющее значение, видимо, имеет степень интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном. Так зафиксировано повышение вирусной нагрузки от нормальной цитологической картины к дисплазии легкой, умеренной и тяжелой степени и далее снижение при переходе к инвазивному цервикальному раку [40]. Получены данные о снижении вирусной нагрузки по мере прогрессирования опухолевого процесса от карциномы *in situ* до II стадии РШМ [32]. Для остальных типов ВПЧ ВКР зависимости тяжести поражений от вирусной нагрузки установлено не было. В то же время в ряде других работ показано, что повышенная вирусная нагрузка наиболее часто встречалась при местнораспространенном РШМ, низкая – при ранних стадиях заболевания [19, 41]. Высокая нагрузка была связана с лимфоваскулярной и глубокой стромаль-

ной инвазией [42], с размером опухоли [43] которые, как известно, коррелируют с неблагоприятным прогнозом. О наиболее частом выявлении низкой вирусной нагрузки у больных репродуктивного возраста (до 48 лет) при инфицировании ВПЧ 18 сообщает Евстигнеева Л. А. (2008) [32]. Однако в другом исследовании продемонстрировано статистически значимое повышение доли случаев с низкой вирусной нагрузкой с увеличением возраста (коэффициент прямой корреляции по Спирмену $R = 0,86$, $p = 0,04$), причем в возрастной группе до 30 лет случаев низкой вирусной нагрузки обнаружено не было [28]. Авторами показано, что средний уровень вирусной нагрузки при ВПЧ 16, выраженный в виде логарифма числа копий вирусной ДНК/клетку, был статистически значимо выше аналогичного показателя при ВПЧ 18 ($6,0 \pm 1,7$) vs ($5,0 \pm 1,1$) соответственно, $p < 0,001$). Установлено также, что средний уровень вирусной нагрузки при плоскоклеточном раке ($5,8 \pm 1,6$) был выше по сравнению с аденокарциномой ($5,0 \pm 1,6$) ($p = 0,10$). Статистически значимых отличий по распределению вирусной нагрузки среди больных при разных стадиях, формах и вариантах распространения опухолевого процесса не наблюдалось.

Таким образом, в ряде исследований констатируется взаимосвязь вирусной нагрузки и генотипов 16 и 18, но в отношении других анализируемых параметров данные литературы оказались противоречивыми. Необходимо отметить, что идентификация возможных ассоциативных связей между вирусной нагрузкой и клинико-морфологическими показателями РШМ затруднена, в том числе в связи с отсутствием стандартов для определения и интерпретации показателей вирусной нагрузки: в исследованиях используется неоднородный биоматериал шейки матки, полученный и подготовленный различными способами, разные методы для обнаружения ВПЧ и определения его количественных параметров, которые, в свою очередь, могут быть представлены в различных единицах измерения.

Интеграция ВПЧ ВКР в клеточный геном

ВПЧ ВКР может персистировать в инфицированных клетках в эписомальной, полностью интегрированной или смешанной форме. Интеграция ДНК ВПЧ ВКР в геном хозяина является критическим событием в развитии и прогрессировании патологического процесса от нормального эпителия шейки матки к цервикальной интраэпителиальной неоплазии и, далее, к инвазивному раку [44]. В большинстве случаев интеграция вируса в клеточный геном сопровождается разрушением открытой рамки считывания E1 и делецией вирусного гена E2, что приводит к потере его функциональной активности (способ-

ности контролировать экспрессию генов E6 и E7). В результате этого в эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ регистрируется сверхэкспрессия вирусных онкогенов E6 и E7, белковые продукты которых взаимодействуют и инактивируют «ключевые» белки p53 и pRb – регуляторы пролиферативной активности клеток. Бесконтрольная пролиферация инфицированных клеток приводит к накоплению генетических повреждений и нестабильности генома, являющихся необходимым условием клеточной трансформации и иммортализации. Сообщается, что частота встречаемости интегрированных форм ВПЧ ВКР возрастает от нормального цервикального эпителия при вирусоносительстве до интраэпителиальных неоплазий и инвазивного РШМ, при этом уровень транскриптов генов E6 и E7 коррелирует с тяжестью цервикальной интраэпителиальной неоплазии [45]. Продемонстрирована значительно более высокая доля интегрированной формы ДНК ВПЧ при высокой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) и инвазивном РШМ по сравнению с нормальной цитологической картиной и низкой степенью интраэпителиального поражения (LSIL) [46–48]. Так, если при LSIL интегрированная форма ДНК ВПЧ 16 наблюдалась только в 10 % случаев, а при HSIL – в 43 %, то при инвазивном РШМ – в 93 % случаев [36]. Об установленной ассоциации степени интеграции ДНК вируса в ДНК человека со степенью неопластических изменений при инфицировании ВПЧ 16 и 18 типа сообщает ряд отечественных исследователей [41, 49]. Так, Ибрагимова М. К. и соавт. (2016) выявили, что среди ВПЧ 16-позитивных больных частота интегрированной и смешанной форм ВПЧ увеличивалась по мере утяжеления морфологической перестройки эпителия шейки матки со снижением частоты эписомальной формы ВПЧ до нуля в группе больных РШМ [41].

Получены данные о различиях в частоте интеграции в зависимости от типа вируса: ВПЧ 18 при инвазивном цервикальном раке гораздо чаще обнаруживается в интегрированном состоянии по сравнению с ВПЧ 16 [50]. При сравнении частоты интеграции ДНК пяти наиболее распространенных онкогенных типов ВПЧ было показано, что значительно чаще в интегрированном состоянии обнаружены ВПЧ 16, 18 и 45 типов, чем ВПЧ 31 и 33, причем степень интеграции не была связана с возрастом больных, стадией заболевания, гистологическим типом, размером и глубиной инвазии опухоли, а также состоянием лимфатических узлов [51]. Однако в другой работе была выявлена статистически значимая корреляция интегрированных форм вируса и размера опухоли [52].

Мкртчян Л. С. и соавт. (2021), показали, что интегрированная форма ВПЧ ВКР наблюдалась у 60,1 %

больных инвазивным РШМ, наиболее часто встречалась в старшей возрастной группе – в 66,7 % случаев у больных старше 65 лет, при этом в 44,4 % случаев в виде полной (100 %) интеграции [5]. При инфицировании ВПЧ 18 по сравнению с ВПЧ 16 значимо чаще встречались интегрированные формы вируса (82,1 % против 55,7 %, $p = 0,01$) с превалированием высокоинтегрированных форм (64,3 % против 40,7 %, $p = 0,019$), высокий процент среди которых занимала полная интеграция ДНК ВПЧ (50,0 % против 20,7 %, $p = 0,003$). Анализ наличия/отсутствия интеграции, степени интеграции (более или менее 50 %) в зависимости от клинико-морфологических характеристик не выявил статистически значимых ассоциативных связей. Однако анализ распределения высокоинтегрированных форм ВПЧ ВКР показал, что полная интеграция (100 %) ассоциирована с экзофитной формой роста опухоли (46,7 % случаев) по сравнению с эндофитной (16,7 %) ($p = 0,006$).

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что многие авторы отмечают ассоциативную связь наличия/отсутствия интеграции ДНК ВПЧ ВКР с генотипом ВПЧ – соответственно 18/16 типами. Следует заметить, что невыявление интеграции ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина нельзя однозначно интерпретировать как наличие только эписомальной формы вируса, поскольку такая интеграция может происходить с участием различных других вирусных генов [53]. Однако преимущественно этот процесс сопряжен с нарушением целостности E2-гена вируса [54], что объясняется легкой доступностью этого вирусного гена к разрыву и различным видам генетических перестроек. Более того, получены данные, позволяющие предположить более высокую биологическую значимость E2-опосредованного пути интеграции вирусного генома в клеточный в отличие от интеграции с участием других вирусных генов [52, 55].



Рис. 1. Схема ассоциативных связей ВПЧ-статуса и основных клинико-морфологических показателей.

Fig. 1. Schematic of the association between HPV status and the main clinical and morphologic parameters.



Рис. 2. Схема ассоциативных связей молекулярно-генетических параметров ВПЧ и основных клинико-морфологических показателей.

Fig. 2. Schematic of the association between HPV molecular genetic parameters and the main clinical and morphologic parameters.

Ассоциация вирусной нагрузки и интеграции вирусной ДНК

Исследования, в которых изучена связь вирусной нагрузки и интеграции ВПЧ, немногочисленны, и результаты их достаточно противоречивы. Предположение Moberg M. и соавт. (2005) о том, что первоначально большое число копий генома ВПЧ увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и развития заболевания, нашло отражение в ряде работ, в том числе и отечественных [56]. Было показано, что в группе с высокой вирусной нагрузкой вне зависимости от диагноза – CIN I–III или РШМ I–IV стадий – резко увеличивалась частота интегрированной формы и падала практически до нуля частота эписомальной формы ВПЧ [41]. Одновременный анализ физического статуса и вирусной нагрузки у больных неоплазиями различной степени тяжести и инвазивным РШМ продемонстрировал, что число копий генома ВПЧ 16 относительно выше в тех опухолевых тканях, где вирус присутствовал в смешанном или полностью интегрированном состоянии по сравнению с вирусной нагрузкой в тканях с ВПЧ только в эписомальной форме, и при этом эта закономерность не зависела от тяжести заболевания [36]. Однако авторы не акцентировали внимание на том, что при инвазивном РШМ вирусная нагрузка при частичной интеграции (смешанная форма) оказалась в 4 раза выше, чем при полной интеграции: 2037 и 521 геномных единиц на клетку соответственно.

В более поздних работах также выявлен эффект увеличения вирусной нагрузки у женщин с неоплазиями при преимущественно интегрированной ДНК ВПЧ 16, однако результаты были статистически незначимыми в связи с малыми выборками [46]. Эти данные контрастируют с последними публикациями, демонстрирующими, что высокие показатели вирусной нагрузки встречались в тех случаях, когда наблюдалось высокое соотношение E2/E6 (т.е. высокая доля эписомальных форм), и, напротив, образцы рака с большинством, если не всеми интегрированными геномами ВПЧ 16 (значения E2/E6 менее 1) имели самые низкие значения вирусной нагрузки [36]. Эти наблюдения, вероятно, согласуются с тем фактом, что при интеграции разрушается E2, что сопровождается нарушением механизма репликации вируса [44].

Киселевой В. И. и соавт. (2011) установлена обратная линейная корреляция вирусной нагрузки и степени интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном: при изучении молекулярно-генетических параметров вирусной инфекции у 168 ВПЧ 16/18-положительных больных РШМ I–III стадий показано, что по мере повышения вирусной нагрузки наблюдалось увеличение доли эписомальных и уменьшение доли высокоинтегрированных (интеграция ДНК $\geq 50\%$)

форм вируса [57]. В дальнейшем, выборка больных была существенно увеличена, и при сравнительном исследовании количества копий ДНК ВПЧ и степени интеграции ДНК вируса была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь (коэффициент корреляции данных $r = -0,39$ по Спирмену при уровне значимости $p < 0,0001$) [55]. Интересно, что многофакторный анализ, проведенный авторами с помощью метода кластеризации, позволил выявить наиболее взаимосвязанные клинико-морфологические характеристики опухоли и параметры ВПЧ-инфекции [28]. В частности, была продемонстрирована ассоциация морфологической формы опухоли с ВПЧ-статусом, а при ВПЧ-положительном РШМ отмечена ассоциация морфологической формы опухоли с количеством присутствующих генотипов ВПЧ ВКР, генотипами 16 и 18, физическим статусом вирусной ДНК (наличием/отсутствием интеграции в геном клетки-хозяина).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение полнотекстовых литературных источников свидетельствует о высоком интересе отечественных и зарубежных исследователей к выявлению возможных ассоциативных связей между молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ ВКР и клинико-морфологическими характеристиками РШМ. Во многих публикациях констатируется наличие корреляционной связи ВПЧ-статуса и генотипа ВПЧ ВКР с возрастом и таким важным фактором, влияющим на результаты лечения РШМ, как морфологическая форма опухоли (рис. 1, 2). До сих пор остается под вопросом ассоциация одного из основных прогностических факторов – стадии заболевания – с молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ (генотипом, вирусной нагрузкой и интеграцией ДНК ВПЧ в клеточный геном). Противоречивость многочисленных публикаций по этому вопросу может быть отчасти связана с недостаточно полным учетом основных параметров ВПЧ-инфекции, прежде всего данных об интеграции вирусной ДНК. Вместе с тем, оценка возможных взаимосвязей клинико-морфологических и молекулярно-генетических параметров является необходимым этапом поиска новых молекулярных показателей с независимым прогностическим и/или предиктивным значением от известных клинических факторов. В этой связи проведенный анализ литературы показал перспективность поиска предикторов эффективности специализированного лечения больных РШМ среди таких параметров ВПЧ-инфекции, как ВПЧ-статус, генотип ВПЧ ВКР и значимо связанный с ним физический статус вирусной ДНК.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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 A Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. Дата обращения: 28.11.2023.
3. Okuma K, Yamashita H, Yokoyama T, Nakagawa K, Kawana K. Undetected human papillomavirus DNA and uterine cervical carcinoma: Association with cancer recurrence. *Strahlenther Onkol*. 2016 Jan;192(1):55–62. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0909-0>
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Apr 1;55(4):244–265. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>
5. Mkrtchian L, Zamulaeva I, Krikunova L, Kiseleva V, Matchuk O, Liubina L, et al. HPV Status and Individual Characteristics of Human Papillomavirus Infection as Predictors for Clinical Outcome of Locally Advanced Cervical Cancer. *J Pers Med*. 2021 May 27;11(6):479. <https://doi.org/10.3390/jpm11060479>
6. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen R, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2015 Jan;122(1):119–127. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13071>
7. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2006 May 1;110(5):525–541. <https://doi.org/10.1042/cs20050369>
8. Raybould R, Fiander A, Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J*. 2011 Jan 25;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
9. Каприн А. Д., Киселева В. И., Мкртчян Л. С., Замулаева И. А., Шипулина О. Ю., Крикунова Л. И. Способ прогнозирования клинического исхода местно-распространенных форм рака шейки матки. Патент РФ № 2674675. Заявл 07.02.2018; Опубл. 12.12.2018.
10. Igdibashian S, Schettino MT, Boveri S, Barberis M, Sandri MT, Carinelli S, et al. Tissue Genotyping of 37 In Situ and Invasive Cervical Cancer With a Concomitant Negative HC2 HPV DNA Test. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan;18(1):87–91. <https://doi.org/10.1097/igt.0b013e3182909f86>
11. Tao X, Zheng B, Yin F, Zeng Z, Li Z, Griffith CC, et al. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results. *Am J Clin Pathol*. 2017 May;147(5):477–483. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx027>
12. Chong GO, Lee YH, Han HS, Lee HJ, Park JY, Hong DG, et al. Prognostic value of pretreatment human papilloma virus DNA status in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2018 Jan;148(1):97–102. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.003>
13. Datta NR, Kumar P, Singh S, Gupta D, Srivastava A, Dhole TN. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.058>
14. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet. 2017, 334 p.
15. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927–935. <https://doi.org/10.1002/ijc.25396>
16. Чуруксаева О. Н. Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. Дисс. Томск, 2013, 280 с.
17. Шипулина О. Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии. Дисс. М., 2013, 24 с.
18. Чуруксаева О. Н., Шпилева О. В., Коломиец Л. А., Ибрагимова М. К. Особенности папилломавирусной инфекции у больных с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;(S2):57–59.
19. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014 Dec;27(12):1559–1567. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.55>
20. Xing B, Guo J, Sheng Y, Wu G, Zhao Y. Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review. *Front Oncol*. 2021 Feb 17;10:606335. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335>
21. Xu X, Feng T, Li D, Lou H, Lan H. Prevalent distribution and survival outcome of HPV infection in patients with early-stage cervical cancer in Hangzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 15;22(1):941. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07888-0>

22. Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2858–2868. <https://doi.org/10.1002/ijc.29651>
23. Okonogi N, Kobayashi D, Suga T, Imai T, Wakatsuki M, Ohno T, et al. Human papillomavirus genotype affects metastatic rate following radiotherapy in patients with uterine cervical cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(1):459–466. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7327>
24. Lan Z, Zhang J, Li H, He R, Zhao Q, Yang F. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related cervical morphological results in southern Hunan Province of China, 2018–2020: Baseline measures at a tertiary institution prior to mass human papillomavirus vaccination. *Front Microbiol*. 2023 Jan 4;13:1094560. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1094560>
25. Mastutik G, Rahniayu A, Kurniasari N, Rahaju AS, Harjanto B. Distribution of Human Papilloma Virus (HPV) in Cervical Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma. *Fol Med Indones*. 2021 Jun 1;57(2):170. <https://doi.org/10.20473/fmi.v57i2.26473>
26. Chen Z, Zhou J, Chen Y, Zhu J. Distribution of human papillomavirus genotypes and its relationship to clinicopathology in invasive cervical carcinoma in Zhejiang Province, China. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):780–784. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.231428>
27. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, Mu X. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2223-1>
28. Мкртчян Л. С., Замулаева И. А., Киселева В. И. и др. Рак шейки матки: химиолучевая терапия и прогностическая роль вируса папилломы человека. Под ред. Иванова С. А., Каприна А. Д. М.: ГЕОС; 2022, 188 с.
29. Kaliff M, Sorbe B, Mordhorst LB, Helenius G, Karlsson MG, Lillsunde-Larsson G. Findings of multiple HPV genotypes in cervical carcinoma are associated with poor cancer-specific survival in a Swedish cohort of cervical cancer primarily treated with radiotherapy. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18786–18796. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2466>
30. Евстигнеева Л. А., Бахидзе Е. В., Семглазов В. В. и др. Роль вирусологических факторов в развитии рака шейки матки у молодых женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;57:153–154.
31. Carvalho NDO, Del Castillo DM, Perone C, Januário JN, Melo VHD, Brasileiro Filho G. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Feb;105(1):73–78. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762010000100011>
32. Евстигнеева Л. А. Вирусологические и клинико-иммунологические особенности плоскоклеточного рака шейки матки. Дисс. СПб., 2008, 22 с.
33. Шипицина Е. В., Оржесковская Е. А., Бабкина К. А., Савичева А. М., Орлова О. О., Юркова И. К., и др. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004;53(4):26–32.
34. Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Sánchez-Domínguez CN, Berlanga-Garza A, Antonio-Macedo M, Valdéz-Chapa LD, et al. Multiple HPV Infections and Viral Load Association in Persistent Cervical Lesions in Mexican Women. *Viruses*. 2020 Mar 31;12(4):380. <https://doi.org/10.3390/v12040380>
35. Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwivedi B. HPV Genotypes distribution in Indian women with and without cervical carcinoma: Implication for HPV vaccination program in Odisha, Eastern India. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 5;17(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2136-4>
36. Shukla S, Mahata S, Shishodia G, Pande S, Verma G, Hedau S, et al. Physical state & copy number of high risk human papillomavirus type 16 DNA in progression of cervical cancer. *Indian J Med Res*. 2014 Apr;139(4):531-43.
37. Li Y, Wang H, Zhang Y, Jing X, Wu N, Hou Y, Hao C. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Jan;152(1):96–102. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13406>
38. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
39. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, Moreno-Pérez DA, Sánchez R, Pérez-Prados A, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015 Dec;15(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>
40. Wang W, Zhang XH, Li M, Hao CH, Zhao ZM, Liang HP. Association between viral loads of different oncogenic human papillomavirus types and the degree of cervical lesions in the progression of cervical Cancer. *Clin Chim Acta*. 2018 Aug;483:249-255. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.016>
41. Ибрагимова М. К., Цыганов М. М., Карабут И. В., Чуруксаева О. Н., Шпилева О. Н., Бычков В. А., и др. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. *Вопросы вирусологии*. 2016;61(6):270–274. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>
42. Deng T, Feng Y, Zheng J, Huang Q, Liu J. Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):111. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.111>
43. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, Wu L. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. *Chin J Cancer Res*. 2019;31(2):389–399. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13>

44. Raybould R., Fiander A., Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J.* 2011;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
45. Li W, Wang W, Si M, Han L, Gao Q, Luo A, et al. The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Dec;134(12):1355–1361. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0413-3>
46. Manawapat-Klopfer A, Wang L, Haedicke-Jarboui J, Stubenrauch F, Munk C, Thomsen LT, et al. HPV16 viral load and physical state measurement as a potential immediate triage strategy for HR-HPV-infected women: a study in 644 women with single HPV16 infections. *Am J Cancer Res.* 2018 Apr 1;8(4):715–722.
47. Chang L, He X, Yu G, Wu Y. Effectiveness of HPV 16 viral load and the E2/E6 ratio for the prediction of cervical cancer risk among Chinese women *J Med Virol.* 2013.85(4):646–654. <https://doi.org/10.1002/jmv.23490>
48. Kahla S, Kochbati L, Badis Chanoufi M, Maalej M, Oueslati R. HPV-16 E2 Physical Status and Molecular Evolution in Vivo in Cervical Carcinomas. *Int J Biol Markers.* 2014 Jan;29(1):e78–e85. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000051>
49. Золотоверхая Е. А. Молекулярные маркеры онкогенной активности вируса папилломы человека. Дисс. СПб., 2009, 25 с.
50. Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R, Rajkumar T. Prognostic significance of HPV physical status and integration sites in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(3):355–360.
51. De Boer MA, Jordanova ES, Kenter GG, Peters AA, Corver WE, Trimbos JB, Fleuren GJ. High Human Papillomavirus Oncogene mRNA Expression and Not Viral DNA Load Is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients. *Clinical Cancer Research.* 2007 Jan 1;13(1):132–138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1568>
52. Joo J, Omae Y, Hitomi Y, Park B, Shin HJ, Yoon KA, et al. The association of integration patterns of human papilloma virus and single nucleotide polymorphisms on immune- or DNA repair-related genes in cervical cancer patients. *Sci Rep.* 2019 Sep 11;9(1):13132. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49523-0>
53. Huang SS, Hao DZ, Zhang Y, Liu HM, Shan WS. Progress in studies of the mechanisms and clinical diagnosis of cervical carcinoma associated with genomic integration of high-risk human papillomavirus DNA. *Yi Chuan.* 2017 Sep 20;39(9):775–783.
54. Li H, Yang Y, Zhang R, Cai Y, Yang X, Wang Z, et al. Preferential sites for the integration and disruption of human papillomavirus 16 in cervical lesions. *J Clin Virol.* 2013 Apr;56(4):342–347. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.12.014>
55. Kiseleva VI, Mkrtchyan LS, Ivanov SA, Lyubina LV, Bezyaeva GP, Panarina LV, et al. The Presence of Human Papillomavirus DNA Integration is Associated with Poor Clinical Results in Patients with Third-Stage Cervical Cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2019 Nov;168(1):87–91. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04654-2>
56. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer.* 2005 Mar;92(5):891–894. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602436>
57. Киселева В. И., Крикунова Л. И., Любина Л. В., Мкртчян Л. С., Безяева Г. П., Панарина Л. В., и др. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 16 типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки. Радиация и риск. 2011;20(2):58–63.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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 A Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022, 252 с. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlo-kachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. Accessed: 28.11.2023.
3. Okuma K, Yamashita H, Yokoyama T, Nakagawa K, Kawana K. Undetected human papillomavirus DNA and uterine cervical carcinoma: Association with cancer recurrence. *Strahlenther Onkol.* 2016 Jan;192(1):55–62. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0909-0>
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr 1;55(4):244–265. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>
5. Mkrtchian L, Zamulaeva I, Krikunova L, Kiseleva V, Matchuk O, Liubina L, et al. HPV Status and Individual Characteristics of Human Papillomavirus Infection as Predictors for Clinical Outcome of Locally Advanced Cervical Cancer. *J Pers Med.* 2021 May 27;11(6):479. <https://doi.org/10.3390/jpm11060479>
6. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen R, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2015 Jan;122(1):119–127. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13071>
7. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006 May 1;110(5):525–541. <https://doi.org/10.1042/cs20050369>

8. Raybould R, Fiander A, Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J*. 2011 Jan 25;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
9. Kaprin AD, Kiseleva VI, Mkrтчyan LS, Zamulaeva IA, Shipulina OYu, Krikunova LI. A method for predicting the clinical outcome of locally advanced forms of cervical cancer. The patent of the Russian Federation № 2674675. 12.12.2018. (In Russ.).
10. Igdibashian S, Schettino MT, Boveri S, Barberis M, Sandri MT, Carinelli S, et al. Tissue Genotyping of 37 In Situ and Invasive Cervical Cancer With a Concomitant Negative HC2 HPV DNA Test. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan;18(1):87–91. <https://doi.org/10.1097/igt.0b013e3182909f86>
11. Tao X, Zheng B, Yin F, Zeng Z, Li Z, Griffith CC, et al. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results. *Am J Clin Pathol*. 2017 May;147(5):477–483. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx027>
12. Chong GO, Lee YH, Han HS, Lee HJ, Park JY, Hong DG, et al. Prognostic value of pretreatment human papilloma virus DNA status in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2018 Jan;148(1):97–102. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.003>
13. Datta NR, Kumar P, Singh S, Gupta D, Srivastava A, Dhole TN. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.058>
14. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet. 2017, 334 p.
15. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927–935. <https://doi.org/10.1002/ijc.25396>
16. Churuksaeva ON. Improving the effectiveness of treatment of patients with locally advanced cervical cancer. Diss. Tomsk, 2013, 280 p. (In Russ.).
17. Shipulina OYu. Epidemiologic features and measures of prevention of oncogynecologic pathology of papillomavirus etiology. Diss. Moscow, 2013, 24 p. (In Russ.).
18. Churuksaeva ON, Shpileva OV, Kolomiets LA, Ibragimova MK. Features of papillomavirus infection in patients with cervical neoplasia and cervical cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;(S2):57–59. (In Russ.).
19. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014 Dec;27(12):1559–1567. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.55>
20. Xing B, Guo J, Sheng Y, Wu G, Zhao Y. Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review. *Front Oncol*. 2021 Feb 17;10:606335. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335>
21. Xu X, Feng T, Li D, Lou H, Lan H. Prevalent distribution and survival outcome of HPV infection in patients with early-stage cervical cancer in Hangzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 15;22(1):941. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07888-0>
22. Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015 Dec 15;137(12):2858–2868. <https://doi.org/10.1002/ijc.29651>
23. Okonogi N, Kobayashi D, Suga T, Imai T, Wakatsuki M, Ohno T, et al. Human papillomavirus genotype affects metastatic rate following radiotherapy in patients with uterine cervical cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(1):459–466. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7327>
24. Lan Z, Zhang J, Li H, He R, Zhao Q, Yang F. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related cervical morphological results in southern Hunan Province of China, 2018–2020: Baseline measures at a tertiary institution prior to mass human papillomavirus vaccination. *Front Microbiol*. 2023 Jan 4;13:1094560. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1094560>
25. Mastutik G, Rahniayu A, Kurniasari N, Rahaju AS, Harjanto B. Distribution of Human Papilloma Virus (HPV) in Cervical Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma. *Fol Med Indones*. 2021 Jun 1;57(2):170. <https://doi.org/10.20473/fmi.v57i2.26473>
26. Chen Z, Zhou J, Chen Y, Zhu J. Distribution of human papillomavirus genotypes and its relationship to clinicopathology in invasive cervical carcinoma in Zhejiang Province, China. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):780–784. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.231428>
27. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, Mu X. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2223-1>
28. Mkrтчyan LS, Zamulaeva IA, Kiseleva VI, et al. Cervical cancer: chemoradiotherapy and the prognostic role of human papillomavirus. Edited by Ivanov SA, Kaprin AD. Moscow: “GEOS” Publ.; 2022, 188 p. (In Russ.).
29. Kaliff M, Sorbe B, Mordhorst LB, Helenius G, Karlsson MG, Lillsunde-Larsson G. Findings of multiple HPV genotypes in cervical carcinoma are associated with poor cancer-specific survival in a Swedish cohort of cervical cancer primarily treated with radiotherapy. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18786–18796. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2466>
30. Evstigneeva LA, Bakhidze EV, Semiglazov VV, et al. The role of virologic factors in the development of cervical cancer in young women. *Journal of Obstetrics and Women’s Diseases*. 2007;57:153–154. (In Russ.).

31. Carvalho NDO, Del Castillo DM, Perone C, Januário JN, Melo VHD, Brasileiro Filho G. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Feb;105(1):73–78. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762010000100011>
32. Evstigneeva LA. Virologic and clinical and immunologic features of squamous cell carcinoma of the cervix. Diss. St. Petersburg, 2008, 22 p. (In Russ.).
33. Shipitsyna EV, Orzheskovskaya EA, Babkina KA, Savicheva AM, Mikaya NA, Orlova OO, Yurkova IK. Determination of viral load and state of human papillomavirus type 16 using real-time PCR. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004;53(4):26–32. (In Russ.).
34. Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Sánchez-Domínguez CN, Berlanga-Garza A, Antonio-Macedo M, Valdéz-Chapa LD, et al. Multiple HPV Infections and Viral Load Association in Persistent Cervical Lesions in Mexican Women. *Viruses*. 2020 Mar 31;12(4):380. <https://doi.org/10.3390/v12040380>
35. Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwibedi B. HPV Genotypes distribution in Indian women with and without cervical carcinoma: Implication for HPV vaccination program in Odisha, Eastern India. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 5;17(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2136-4>
36. Shukla S, Mahata S, Shishodia G, Pande S, Verma G, Hedau S, et al. Physical state & copy number of high risk human papillomavirus type 16 DNA in progression of cervical cancer. *Indian J Med Res*. 2014 Apr;139(4):531-43.
37. Li Y, Wang H, Zhang Y, Jing X, Wu N, Hou Y, Hao C. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Jan;152(1):96–102. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13406>
38. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
39. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, Moreno-Pérez DA, Sánchez R, Pérez-Prados A, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015 Dec;15(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>
40. Wang W, Zhang XH, Li M, Hao CH, Zhao ZM, Liang HP. Association between viral loads of different oncogenic human papillomavirus types and the degree of cervical lesions in the progression of cervical Cancer. *Clin Chim Acta*. 2018 Aug;483:249-255. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.016>
41. Ibragimova MK, Tsyganov MM, Karabut IV, Churuksaeva ON, Shpileva ON, Bychkov VA, et al. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Problems of Virology, Russian Journal*. 2016;61(6):270–274. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>
42. Deng T, Feng Y, Zheng J, Huang Q, Liu J. Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):111. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.111>
43. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, Wu L. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. *Chin J Cancer Res*. 2019;31(2):389–399. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13>
44. Raybould R., Fiander A., Hibbitts S. Human Papillomavirus Integration and its Role in Cervical Malignant Progression. *Open Clin Cancer J*. 2011;5:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874189401105010001>
45. Li W, Wang W, Si M, Han L, Gao Q, Luo A, et al. The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Dec;134(12):1355–1361. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0413-3>
46. Manawapat-Klopfer A, Wang L, Haedicke-Jarboui J, Stubenrauch F, Munk C, Thomsen LT, et al. HPV16 viral load and physical state measurement as a potential immediate triage strategy for HR-HPV-infected women: a study in 644 women with single HPV16 infections. *Am J Cancer Res*. 2018 Apr 1;8(4):715–722.
47. Chang L, He X, Yu G, Wu Y. Effectiveness of HPV 16 viral load and the E2/E6 ratio for the prediction of cervical cancer risk among Chinese women *J Med Virol*. 2013.85(4):646–654. <https://doi.org/10.1002/jmv.23490>
48. Kahla S, Kochbati L, Badis Chanoufi M, Maalej M, Oueslati R. HPV-16 E2 Physical Status and Molecular Evolution in Vivo in Cervical Carcinomas. *Int J Biol Markers*. 2014 Jan;29(1):e78–e85. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000051>
49. Zolotoverkhaya EA. Molecular markers of human papillomavirus oncogenic activity. Diss. St. Petersburg, 2009, 25 p. (In Russ.).
50. Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R, Rajkumar T. Prognostic significance of HPV physical status and integration sites in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(3):355–360.
51. De Boer MA, Jordanova ES, Kenter GG, Peters AA, Corver WE, Trimbos JB, Fleuren GJ. High Human Papillomavirus Oncogene mRNA Expression and Not Viral DNA Load Is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*. 2007 Jan 1;13(1):132–138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1568>
52. Joo J, Omae Y, Hitomi Y, Park B, Shin HJ, Yoon KA, et al. The association of integration patterns of human papilloma virus and single nucleotide polymorphisms on immune- or DNA repair-related genes in cervical cancer patients. *Sci Rep*. 2019 Sep 11;9(1):13132. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49523-0>
53. Huang SS, Hao DZ, Zhang Y, Liu HM, Shan WS. Progress in studies of the mechanisms and clinical diagnosis of cervical carcinoma associated with genomic integration of high-risk human papillomavirus DNA. *Yi Chuan*. 2017 Sep 20;39(9):775–783.

54. Li H, Yang Y, Zhang R, Cai Y, Yang X, Wang Z, et al. Preferential sites for the integration and disruption of human papillomavirus 16 in cervical lesions. *J Clin Virol*. 2013 Apr;56(4):342–347. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.12.014>
55. Kiseleva VI, Mkrтчян LS, Ivanov SA, Lyubina LV, Bezyaeva GP, Panarina LV, et al. The Presence of Human Papillomavirus DNA Integration is Associated with Poor Clinical Results in Patients with Third-Stage Cervical Cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2019 Nov;168(1):87–91. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04654-2>
56. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 2005 Mar;92(5):891–894. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602436>
57. Kiseleva VI, Krikunova LI, Lyubina LV, Mkrтчян LS, Bezyaeva GP, Panarina LV, et al. Quantitative human papillomavirus type 16 viral load and prognosis of cervical cancer treatment efficiency. *Radiation and Risk*. 2011;20(2):58–63. (In Russ.).

Информация об авторах:

Мкртчян Лиана Сирекановна ✉ – д.м.н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Киселева Валентина Ивановна – к.б.н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-1981>, SPIN: 2865-4070, AuthorID: 81608, Scopus Author ID: 7004413804, ResearcherID: T-1073-2017

Бойко Борис Викторович – аспирант Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6821-5335>, ResearcherID: JDC-4676-2023

Крикунова Людмила Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-156X>, SPIN: 2845-6710, AuthorID: 93505, Scopus Author ID: 6506081959, ResearcherID: JCT-3165-2023

Петров Владимир Александрович – д.м.н., профессор, заведующий Научно-образовательным отделом Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-933X>, SPIN: 1833-0060, AuthorID: 236272, Scopus Author ID: 57199919288, ResearcherID: HMY-0482-2023

Гусарова Виктория Романовна – аспирант Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7819-2730>, ResearcherID: HMD-3406-2023

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 66002709853, ResearcherID: K-1425-2014

Замулаева Ирина Александровна – д.б.н., профессор, заведующая отделом радиационной биохимии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, ResearcherID: R-4906-2016

Information about authors:

Liana S. Mkrтчян ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>, SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713, Scopus Author ID: 6601999343, ResearcherID: JBJ-0493-2023

Valentina I. Kiseleva – Cand. Sci. (Biology), Senior Research Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-1981>, SPIN: 2865-4070, AuthorID: 81608, Scopus Author ID: 7004413804, ResearcherID: T-1073-2017

Boris V. Boyko – PhD Student of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6821-5335>, ResearcherID: JDC-4676-2023

Liudmila I. Krikunova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Scientist of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-156X>, SPIN: 2845-6710, AuthorID: 93505, Scopus Author ID: 6506081959, ResearcherID: JCT-3165-2023

Vladimir A. Petrov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Scientific and Educational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-933X>, SPIN: 1833-0060, AuthorID: 236272, Scopus Author ID: 57199919288, ResearcherID: HMV-0482-2023

Victoria R. Gusarova – PhD Student of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7819-2730>, ResearcherID: HMD-3406-2023

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 66002709853, ResearcherID: K-1425-2014

Irina A. Zamulaeva – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Biochemistry of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>, SPIN: 9542-6211, AuthorID: 87777, Scopus Author ID: 6603693422, ResearcherID: R-4906-2016

Вклад авторов:

Мкртчян Л. С. – научная обработка литературных данных по теме публикации, написание текста статьи, обсуждение и интерпретация анализируемых источников;
Киселева В. И. – научная обработка литературных данных по вопросам интеграции ВПЧ ВКП в клеточный геном, вирусной нагрузки, ассоциации вирусной нагрузки и интеграции вирусной ДНК;
Бойко Б. В. – оформление литературных источников, написание англоязычной части;
Крикунова Л. И. – научная обработка литературных данных по вопросам ВПЧ-статуса и генотипа ВПЧ ВКР, множественной ВПЧ-инфекции;
Петров В. А. – резюмирование по основным подразделам;
Гусарова В. Р. – поиск и обработка литературных данных по вопросу ВПЧ-негативного статуса РШМ;
Иванов С. А. – научное редактирование и утверждение окончательного текста статьи;
Каприн А. Д. – научное резюмирование;
Замулаева И. А. – разработка концепции и научного дизайна исследования, интерпретация полученных данных, научное редактирование статьи, резюмирование и формулирование выводов.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Mkrtchian L. S. – processing of scientific literary data on the topic of the publication, writing the text of the article, discussion and interpretation of the analyzed sources;
Kiseleva V. I. – processing of scientific literature data on the integration of HPV HPV into the cellular genome, viral load, viral load association and viral DNA integration;
Boyko B. V. – design of literary sources, writing the English part;
Krikunova L. I. – processing of scientific literature data on the topic "HPV HPV status and genotype of HR", "Multiple HPV infection";
Petrov V. A. – summaries for the main subsections;
Gusarova V. R. – literature search and processing on the topic of HPV-negative status in head and neck malignancies;
Ivanov S. A. – scientific editing and approval of the final text of the article;
Kaprin A. D. – scientific summarization;
Zamulaeva I. A. – Development of the concept and scientific design of the study, interpretation of the data obtained, scientific editing of the article, summarizing and formulating conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.