

УДК 618.146-006.6-07-08

М.И. Пахарукова¹, Ю.Г. Лагерева^{1,2}, И.Г. Стародубова¹, Я.Б. Бейкин^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ПАЦИЕНТОК РАЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

¹ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. *Цель исследования:* изучение особенностей распространения типов вируса папилломы человека у пациенток репродуктивного возраста с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки низкой (LSIL) и высокой степени (HSIL) в г. Екатеринбурге. *Материалы и методы.* В исследование ретроспективно включены 140 пациенток репродуктивного возраста с LSIL и HSIL. Проводили параллельное типирование ВПЧ ВКР с определением вирусной нагрузки методом ПЦР-realtime с методом жидкостной цитологии технологии BDSurePath в четырех группах: LSIL (18-30 лет; 31-44 года); HSIL (18-30 лет; 31-44 года). *Результаты.* Анализ полученных данных позволил установить, что при LSIL и HSIL у женщин репродуктивного возраста в г. Екатеринбурге преобладает ВПЧ 16 генотипа. У женщин в возрасте 18-30 лет по сравнению со старшим репродуктивным возрастом (31-44 лет) чаще регистрируется множественное инфицирование 3-мя, 4-мя и более генотипами ВПЧ вне зависимости от степени поражения. Помимо 16 генотипа наиболее часто поражения низкой степени у молодых женщин ассоциированы с 31, 51 и 52 типом, высокой степени – с 31, 33 и 52. ВПЧ 33 типа характерен для HSIL, особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста. При LSIL и HSIL вне зависимости от возраста наблюдается клинически значимая, повышенная концентрация ДНК ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; интраэпителиальное поражение шейки матки; типоспецифичность

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Пахарукова Мария Игоревна

pakharukovami@gmail.com

Дата поступления 08.10.2021 г.

Образец цитирования:

Пахарукова М.И., Лагерева Ю.Г., Стародубова И.Г., Бейкин Я.Б. Особенности распространения вируса папилломы человека у пациенток разного репродуктивного возраста с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки низкой и высокой степени. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №4, с. 282–294, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-4-282-294

Введение

Классическая концепция развития цервикального канцерогенеза представляет собой последовательную смену интраэпителиального поражения низкой степени поражением высокой степени, со временем переходящего в инвазивный рак [1]. По данным ВОЗ рак шейки матки входит в тройку самых распространенных онкологических заболеваний у женщин в возрасте до 45 лет в 145 странах мира [2]. С учетом того, что в последнее десятилетие во многих странах мира, включая Россию, наблюдается тенденция, когда в силу различных социально-экономических причин женщины все

чаще откладывают рождение даже первого ребенка до 30-35 лет и старше, выявление предраковых состояний становится первостепенной задачей. При этом выявление и, в случае отсутствия регресса, деструктивное лечение дисплазий на стадии LSIL представляет наилучший вариант. Согласно проведенным мета-анализам, хирургические методы лечения HSIL в последующем увеличивают риск преждевременных родов и более низкой массы тела ребенка при рождении. Показано также, что частота и тяжесть неблагоприятных последствий возрастает с увеличением глубины конуса и объема удаленной ткани [3-5].

В результате эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований было установлено, что причиной развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN), а в последующем и плоскоклеточного рака шейки матки, является вирус папилломы человека (ВПЧ) [6-10]. Известно более 200 генотипов ВПЧ, однако в большинстве случаев инфицирование приходится на группу 12 наиболее часто встречающихся типов высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), к которым относятся 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 [11, 12]. Их относительный канцерогенный потенциал сильно различается [13, 14]. Согласно последнему систематическому обзору выделены три основные категории ВПЧ, отличающиеся степенью типоспецифического риска при персистенции: ВПЧ 16; ВПЧ 18/31/33/52/58/45 и ВПЧ 51/39/68/56/59/66 [15].

Доминирующие генотипы ВПЧ, участвующие в канцерогенезе, могут значительно отличаться и их распределение зависит от популяции. Так, например, в европейских странах ведущими онкогенными типами являются 16, 18, 31, 33 типы, тогда как в азиатских странах чаще выявляют 52 и 58 типы [1, 14, 16-22]. Выяснение региональных особенностей инфицированности населения, изучение географических вариаций встречаемости генотипов папилломавируса крайне важны для определения типоспецифического риска и прогноза заболевания.

Цель работы состояла в изучении особенностей распространения типов вируса папилломы человека у пациенток репродуктивного возраста с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки низкой и высокой степени в г. Екатеринбурге.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включены 140 пациенток, обследованных в ГАУЗ СО «КДЦ». Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, впервые выявленное интраэпителиальное поражение шейки матки, верифицированное гистологически. Критерии исключения: наличие у пациенток ВИЧ-инфекции, беременности, а также лечения папилломавирусной инфекции в анамнезе. Согласно классификации Bethesda в группу LSIL были включены CIN I и морфологические изменения, связанные с папилломавирусной инфекцией; в группу HSIL - CIN II, III, а также *cancer in situ*. В соответствии с возрастом были сформированы группы раннего (18-30 лет) и позднего (31-44 года) репродуктивного периода [23,24]. Группу с LSIL составили 35 женщин в возрасте от 18 до 30 лет (25±4) и 35 женщин в возрасте от 31 до 44 лет (38±4); HSIL — 35 женщин в возрасте от 18 до 30 лет (28±2) и 35 — в возрасте от 31 до 44 лет (38±3). Пациентки подписывали добровольное информированное согласие на обследование. Проводили параллельное типирование ВПЧ ВКР с определением вирусной нагрузки методом ПЦР-realtime (набор реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL») с методом жидкостной цитологии технологии BDSurePath с последующей окраской препаратов по Папаниколу. Результаты концентрации ДНК ВПЧ выражались в Ig (ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток). Пороговое значение в образце до 3 Ig определяли как клинически малозначимая концентрация вируса; от 3 до 5 Ig-клинически значимая; более 5 Ig-клинически значимая, повышенная.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ StatTech v. 2.1.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия), Jamovi (v. 1.6.23) и Statistica (v.14.0.0.15). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Статистическими значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно проведенному исследованию в возрасте 18-30 лет у пациенток с LSIL наиболее часто встречаются следующие генотипы ВПЧ ВКР: 16 тип (45,71%); 51 тип (31,43%); 31 тип (25,71%) и 52 тип (22,86%). В старшем репродуктивном возрасте при LSIL наиболее распространены: 16 тип (48,57%); 33 тип (17,14%); 31 тип (14,29%); 56 тип (11,43%). В возрасте 18-30 лет у пациенток с HSIL преобладают: 16 тип (34,29%); 31 тип (22,86%); 33 тип (22,86%); 52 тип (20%). В старшем репродуктивном возрасте при HSIL чаще встречаются: 16 тип (40%); 33 тип (34,29%); 58 тип (17,14%); 31 тип (14,29%). Спектр ВПЧ-типов в каждой из анализируемых групп представлен в таблице 1.

Таблица 1
Сравнительная характеристика частоты выявления различных генотипов ВПЧ ВКР в зависимости от степени интраэпителиального плоскоклеточного поражения и возраста обследуемых

Table 1
Comparative characteristics of the high-risk HPV genotypes frequency depending on the cervical intraepithelial lesion degree and the age of the patients

Генотип ВПЧ ВКР/ High-risk HPV genotypes	Группа/Groups				p
	LSIL 18- 30, n=35 1	LSIL 31-44, n=35 2	HSIL 18- 30, n=35 3	HSIL 31-44, n=35 4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
16	16 (45,7)	17 (48,6)	12 (34,3)	14 (40,0)	0,631
18	2 (5,7)	2 (5,7)	3 (8,6)	2 (5,7)	0,949
31	9 (25,7)	5 (14,3)	8 (22,9)	5 (14,3)	0,505
33	2 (5,7)	6 (17,1)	8 (22,9)	12 (34,3)	0,026* 1-4= 0,043*
35	1 (2,9)	1 (2,9)	4 (11,4)	2 (5,7)	0,364
39	3 (8,6)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,7)	0,647
45	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (8,6)	0,787
51	11 (31,4)	2 (5,7)	4 (11,4)	0 (0,0)	0,001* 1-2 = 0,028* 1-4 = 0,002*
52	8 (22,9)	1 (2,9)	7 (20,0)	1 (2,9)	0,010*
56	5 (14,3)	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,020*
58	6 (17,1)	3 (8,6)	4 (11,4)	6 (17,1)	0,649
59	5 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,001*
66	4 (11,4)	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	0,364
68	2 (5,7)	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (5,7)	0,516

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)/differences are statistically significant ($p < 0.05$)

При апостериорном сравнении для двух типов ВПЧ: 33 и 51 обнаружены статистически значимые различия частоты встречаемости в рассматриваемых группах. ВПЧ 51 типа встречается в основном у женщин 18-30 лет с LSIL. Такая же тенденция может быть отмечена и в отношении 52 генотипа ($p = 0,054$). Наоборот, ВПЧ 33 типа свойственен для HSIL, в особенности у пациенток старшего репродуктивного возраста.

Результаты, полученные при анализе случаев множественных инфекций с интраэпителиальной плоскоклеточной неоплазией различной степени у пациенток разного репродуктивного возраста, представлены в таблице 2. Получена статистически значимая разница в частоте выявления множественной инфекции в целом, а также в частоте инфицирования одновременно 3-мя и 4-мя генотипами ВПЧ ВКР, в основном за счет различий, характеризующих частоту множественной инфекции в группах с LSIL разного возраста. Коинфекция двумя типами ВПЧ встречается почти с одинаковой частотой во всех анализируемых группах (15-20%).

В целом, можно отметить, что наибольшее количество случаев ко-инфекции наблюдается в более молодом репродуктивном возрасте, как при LSIL, так и при HSIL. В возрасте от 31 до 44 лет ко-инфицирование 3-мя, 4-мя и более типами ВПЧ встречается намного реже. Наиболее частым сочетанием 2-х типов ВПЧ в группах от 18 до 30 лет, является 16/31 и 16/52. В то время как у женщин

старшего репродуктивного возраста 16/33 и 33/58. Среди сочетаний 3-х, 4-х и более генотипов невозможно выделить наиболее распространенные, поскольку они все встречаются не более одного раза.

При оценке количественного показателя вирусной нагрузки во всех анализируемых группах нами была получена клинически значимая, повышенная концентрация ДНК ВПЧ, более 5 lg на 100 тыс. клеток. При сопоставлении величины вирусной нагрузки не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,484$).

Таблица 2

Анализ множественного инфицирования у пациенток разного репродуктивного возраста с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями

Table 2

Analysis of multiple infections in different reproductive ages patients with cervical intraepithelial neoplasia

Ко-инфицирование ВПЧ ВКР/ Coinfection high-risk HPV genotypes	Группа/Groups				p
	LSIL 18- 30, n=35 1	LSIL 31-44, n=35 2	HSIL 18- 30, n=35 3	HSIL 31-44 , n=35 4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Множественная инфекция/ Multiple infection	20 (57,14)	9 (25,71)	13 (37,14)	10 (28,57)	0,029* 1-2=0,053
2 типа/ 2 types	5 (14,29)	7 (20)	7 (20)	6 (17,14)	0,911
3 типа/ 3 types	10 (28,57)2	1 (2,86)1	6 (17,14)	3 (8,57)	0,013* 1-2=0,036*
4 типа и более/ 4 types or more	5 (14,29)	1 (2,86)	–	1 (2,86)	0,031* 1-2=0,156

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$) / differences are statistically significant ($p<0.05$)

При распределении значения вирусной нагрузки согласно клиническим порогам значимости выявлены преимущественно повышенные её значения во всех обследованных группах (от 68,6 до 82,9%), особенно в группе раннего репродуктивного возраста с LSIL и в возрасте 31-44 года при HSIL (рис. 1). При этом клинически малозначимые значения менее 3 lg ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток представляли собой единичные случаи.

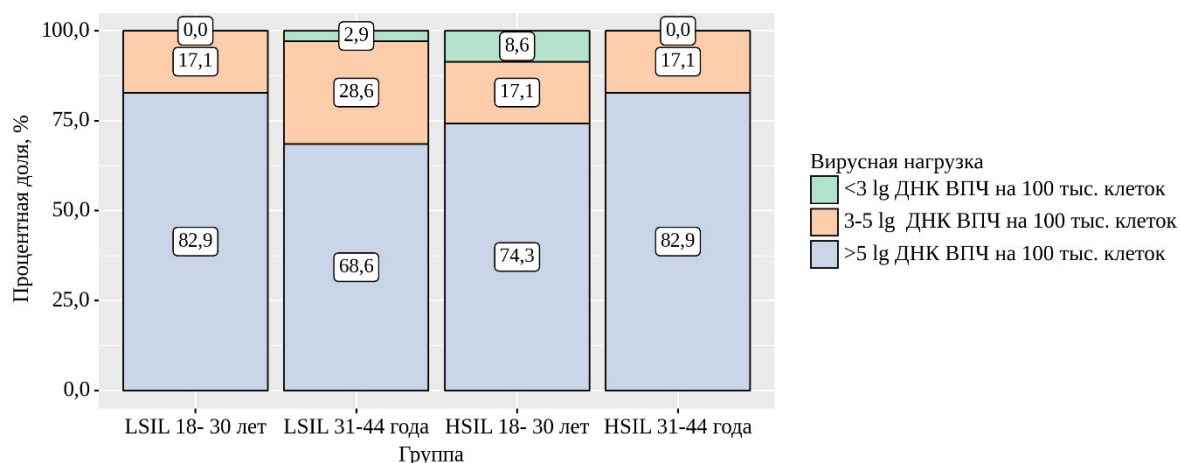


Рисунок 1. Значение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в анализируемых группах

Figure 1. The value of the viral load of HPV DNA in the analyzed groups

Обсуждение

При оценке распространенности генотипов ВПЧ-инфекции у обследованных женщин разного репродуктивного возраста с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями разной степени в г. Екатеринбурге обнаружено безусловное превалирование 16-го типа, что не противоречит данным зарубежных и российских исследований [15, 25 - 31]. Далее по распространенности у пациенток с

LSIL в возрасте 18-30 лет располагается 51, 31 и 52 тип. В старшем репродуктивном возрасте LSIL ассоциированы в основном с 16 и 33 типом. В возрасте 18-30 лет у пациенток с высокой степенью интраэпителиального плоскоклеточного поражения помимо 16 типа с частотой более 20% встречаются 31, 33 и 52 тип. В старшем репродуктивном возрасте при HSIL более чем в 20% случаев встречается помимо 16 типа 33 генотип.

ВПЧ 16 типа является одним из наиболее значимых канцерогенов и с большей вероятностью персистирует, чем любой другой генотип ВПЧ [32]. Персистенция 16 типа связана с высокими абсолютными рисками перехода в CIN высокой степени, в 2,5 раза выше, чем у следующего генотипа самого высокого риска, HPV 18, который включен в генотипы высшего уровня риска наряду с ВПЧ 33, 31, 18 и 45, все с высокой вероятностью прогрессирования до CIN высокой степени при персистенции [33,34]. Такие типы ВПЧ как 18, 35, 39, 45, 55, 66, 68-й в нашем исследовании обнаруживались значительно реже, что свидетельствует о незначительной эпидемиологической роли в настоящее время в нашем регионе такого генотипа ВКР, как ВПЧ 18, описываемого как наиболее часто встречающийся во многих исследованиях [13, 28, 29]. Стоит отметить, однако, что проведенные ранее исследования показали, что 18 и 45 типы ВПЧ встречаются гораздо реже при HSIL по сравнению с инвазивным раком и связаны в первую очередь с возникновением аденокарцином шейки матки [35]. Данные, опубликованные Soderlund-Strand A. с соавторами, продемонстрировали отсутствие повышенного риска развития CIN III у пациенток с верифицированным LSIL и обнаруженным ДНК ВПЧ 18 и 45 типа в образце. [36].

Согласно нашим данным, следует уделять особое внимание при типировании у женщины ВПЧ 31 и 33, а также 52/58 генотипов. По крайней мере 3 из вышеупомянутых типов ВПЧ ВКР (31, 33 и 52) встречались у обследованных нами женщин с частотой, превышающей 20% и чаще ассоциировались с поражениями высокой степени тяжести. Примечательно также, что согласно полученным в данном исследовании данным, ВПЧ 33 типа характерен для HSIL, особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста.

Наши данные подтверждаются различными исследованиями, показывающими высокую распространенность помимо ВПЧ 16 31, 33 и 52 генотипов среди женщин с HSIL [29, 37 - 39]. Однако данные, полученные Кононовой И. Н. в 2015 году, описывают распространенность только 16, 18 и 33 генотипов в структуре ВПЧ ВКР при HSIL у женщин Екатеринбурга [30]. Возможно, различия в результатах связаны с меньшим количеством обследованных пациенток. Также стоит отметить, что в наше исследование были включены только пациентки репродуктивного возраста, в отличие от исследования Кононовой И. Н., где возраст обследованных составлял от 18 до 65 лет, что также может послужить причиной расхождений.

Нами получены также данные, что вне зависимости от степени интраэпителиального плоскоклеточного поражения у пациенток более молодого репродуктивного возраста спектр выявляемых генотипов ВПЧ шире, в основном за счет комбинации двух и больше генотипов, т.е. наличия полиинфекции ВПЧ. С возрастом, по-видимому, постепенно сокращается количество конкурирующих генотипов, что становится основной причиной снижения частоты полиинфицирования и повышения частоты обнаружения моноинфекции с преобладанием отдельных штаммов ВПЧ, таких как 16 и 33. Подобные результаты, отличающиеся типами обнаруживаемых ВПЧ, описаны и другими авторами [40, 41]. В своем исследовании Аго К. с соавторами также сообщили, что множественное инфицирование ВПЧ чаще встречается у женщин до 30 лет [37].

Исследователи расходятся во мнениях о связи между множественными инфекциями ВПЧ и прогрессированием дисплазий шейки матки. В своей работе Salazar K.L. с соавторами показали, что ко-инфицирование ВПЧ ВКР не увеличивало риск прогрессирования CIN. Кроме того, оно может вызывать более эффективный иммунный ответ, тем самым снижая возможность развития HSIL [42]. К таким же выводам в своих исследованиях приходят группы авторов под руководством Li M. и Wang W. [43, 44]. Другие исследования показали, что множественные инфекции ВПЧ оказывают синергетическое влияние на развитие канцерогенеза шейки матки. Риск HSIL и инвазивного рака значительно возрастал с увеличением количества типов ВПЧ [45-49]. Получены данные, что при ко-инфекции ВПЧ ВКР первостепенную роль в прогнозе развития CIN оказывает сочетание генотипов, при этом комбинация с 16 типом служит неблагоприятным фактором [43, 50].

С целью оценки роли вирусной нагрузки проанализированы результаты титра ВПЧ у пациенток с

разной степенью интраэпителиального плоскоклеточного поражения. Статистически значимой разницы в результате обнаружено не было, в отличие от результатов исследования, проведенного Н.А. Шамаковой с соавторами, в котором им удалось продемонстрировать статистически значимые показатели более высокой вирусной нагрузки у женщин с HSIL [31]. Данные, полученные Кононовой И. Н., также свидетельствуют о том, что высокая нагрузка более 5 тыс. клеток ДНК ВПЧ чаще встречается в группе HSIL по сравнению с LSIL (20,8% и 57,1% соответственно) [30]. Возможно, причиной расхождения данных является высокая частота множественной инфекции среди пациенток молодого репродуктивного возраста, полученная в нашем исследовании, в том числе четырьмя и более типами ВПЧ ВКР, что приводит к увеличению вирусной нагрузки, сопоставимой с группой HSIL.

Заключение

Наше исследование позволило выявить региональные особенности распространения ВПЧ ВКР среди пациенток с цервикальными неоплазиями в репродуктивном возрасте. Помимо превалирования ВПЧ 16 типа, с высокой частотой обнаружены 31, 33 и 52 типы, ассоциированные с развитием HSIL. Выявление данных типов ВПЧ с высоким уровнем вирусной нагрузки при нормальных результатах цитологического исследования или при LSIL требует более тщательного наблюдения таких пациенток во избежание обширного хирургического лечения в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Короленкова Л. И. Клинико-морфологическая концепция возникновения и течение тяжелых CIN. Клиническая лабораторная диагностика, 2014;59(6):18-22
2. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4, 2020
3. Zhuang H., Hong S., Zheng L., Zhang L., Zhuang X., Wei H., Yang Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. J Obstet Gynaecol. 2019;39(1):74-81. DOI: 10.1080/01443615.2018.1463206.
4. Gong J., Zhang L., Chen L., Zhang D. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2014;289(1):85-99. DOI: 10.1007/s00404-013-2955-0.
5. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskeva M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P. et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i3633. DOI: 10.1136/bmj.i3633
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. Nat. Rev. Cancer, 2002;2:342–350. DOI: 10.1038/nrc798.
7. Berman T.A, Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: one cause, two diseases. Cancer, 2017;123(12):2219–2229. DOI: 10.1002/cncr.30588
8. Wipperfurth J, Neil T, Williams T. Cervical cancer: evaluation and management. Am Fam Phys., 2018;97(7):449–454. PMID: 29671552
9. Schiffman M, Kinney W.K, Cheung L.C, Cheung L.C, Gage J.C., Fetterman B. et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. J Natl Cancer Inst., 2018;110(5):501–508. DOI: 10.1093/jnci/djx225
10. Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol., 2017;28(4):72–83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
11. Mills A.M., Dirks D.C., Poulter M.D., Mills S.E., Stoler M.H. HR-HPV E6/E7 mRNA In Situ Hybridization: Validation Against PCR, DNA In Situ Hybridization, and p16 Immunohistochemistry in 102 Samples of Cervical, Vulvar, Anal, and Head and Neck Neoplasia. Am J Surg Pathol., 2017;41:607–615. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000800
12. Dovey de la Cour C., Guleria S., Nygård M., Trygvadóttir L., Sigurdsson K., Liaw K.L. et al. Human papillomavirus types in cervical high-grade lesions or cancer among Nordic women-Potential for prevention. Cancer Med. 2019;8:839–849. DOI: 10.1002/cam4.1961
13. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007;7(7):453-459. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5

14. Zhao S., Zhao X., Hu S., Lu J., Duan X., Zhang X. et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China. *Chin J Cancer Res.* 2019;31(4):663–672. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.10.
15. Bonde J. H., Sandri M-T., Gary D.S., Andrews J.C. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *Journal of lower genital tract disease.* 2020;24(1):1-13. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000494
16. Zhang C., Huang C., Zheng X., Pan D. Prevalence of human papillomavirus among Wenzhou women diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Infectious agents and cancer.* 2018;13(37):1-8. DOI: 10.1186/s13027-018-0211-8
17. So K.A., Hong J.H., Lee J.K. Human papillomavirus prevalence and type distribution among 968 women in South Korea. *J. Cancer Prev.* 2016;21(2):104–109. DOI: 10.15430/JCP.2016.21.2.104
18. Karuri A. R., Kashyap V.K., Yallapu M.M., Zafar N., Kedia S.K., Jaggi M, et al. Disparity in rates of HPV infection and cervical cancer in underserved US populations. *Frontiers in bioscience (Scholar edition).* 2017;9:254-269. DOI: 10.2741/s486
19. Sakamoto J., Kamiura S., Okayama K., Okodo M., Shibata T., Osaka Y. et al. Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus Research.* 2018;6:46-51. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.001
20. Cocuzza C. E., Martinelli M., Sina F., Piana A., Sotgiu G, Dell’Anna T, et al. Human papillomavirus DNA detection in plasma and cervical samples of women with a recent history of low grade or precancerous cervical dysplasia. *PloS one.* 2017;12(11):1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0188592
21. Martinelli M., Musumeci R., Sechi I., Sotgiu G., Piana A., Perdoni F. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections (STIs) among Italian women referred for a colposcopy. *International journal of environmental research and public health.* 2019;16(24):5000. DOI: 10.3390/ijerph16245000
22. Венедиктова М. Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека // *PMЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):237-242. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-237-242
23. Lundsberg L.S., Pal L., Garipey A.M., Xu X., Chu M.C., Illuzzi J.L. Knowledge, attitudes, and practices regarding conception and fertility: a population-based survey among reproductive-age United States women. *Fertil Steril.* 2014;101(3):767–774. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.006.
24. Steiner A.Z., Pritchard D., Stanczyk F.Z., Kesner J.S., Meadows J.W., Herring A.H. et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA.* 2017;318(14):1367-1376. DOI: 10.1001/jama.2017.14588.
25. Beca F., Pinheiro J., Rios E., Pontes P., Amendoeira I. Genotypes and prevalence of HPV single and multiple concurrent infections in women with HSIL. *Diagnostic cytopathology.* 2014;42(11):919-923. DOI: 10.1002/dc.23143
26. Silveira F. A., Almeida G., Furtado Y.L., Cavalcanti S., Silva K.S., Maldonado P. et al. The association of HPV genotype with the regression, persistence or progression of low-grade squamous intraepithelial lesions. *Experimental and molecular pathology.* 2015;99(3):702-706. DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.11.001
27. Colín-Ferreya M.D.C., Domínguez-García M.V., Mendieta-Zerón H., Camarillo-Romero M.D.S., Pérez-Rogel M., Martínez-Madrigal M. et al. Genotyping of the human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions in Mexican women. *Japanese journal of infectious diseases.* 2020;73(2):157-160. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2019.289
28. Albawardi A., Quddus M.R., Awar S.A., Almarzooqi S. Frequency of rare and multi viral high-risk HPV types infection in cervical high grade squamous intraepithelial lesions in a non-native dominant middle eastern country: a polymerase chain reaction-based pilot study. *Diagnostic pathology.* 2018;13(1):1-8. DOI: 10.1186/s13000-018-0716-x
29. Bergqvist L., Kalliala I., Aro K., Auvinen E., Jakobsson M., Kiviharju M. et al. Distribution of HPV genotypes differs depending on behavioural factors among young women. *Microorganisms.* 2021;9(4):750. DOI: 10.3390/microorganisms9040750
30. Кононова И. Н. Эпидемиология папилломавирусной инфекции в крупном промышленном городе. *Охрана материнства и детства.* 2015;1:9-13.
31. Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И. Особенности генотипирования па-

пилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020;3:104–111.] DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111

32. Sand F. L., Munk C., Frederiksen K., Junge J., Iftner T., Dehlendorff C. et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1975-1982. DOI: 10.1002/ijc.31883

33. Sahlgren H., Elfström K.M., Lamin H., Carlsten-Thor A., Eklund C., Dillner J. et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;222(3):253-258. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.039

34. Demarco M., Carter-Pokras O., Hyun N., Castle P.E., He X., Dallal C.M. et al. Validation of an HPV DNA cervical screening test that provides expanded HPV typing. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):1910-1917. DOI: 10.1128/JCM.01910-17

35. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6

36. Soderlund-Strand A., Eklund C., Kemetli L., Grillner L., Törnberg S., Dillner J. et al. Genotyping of human papillomavirus in triaging of low-grade cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205 (2):145-150. DOI:10.1016/j.ajog.2011.03.056.

37. Aro K., Nieminen P., Louvanto K., Jakobsson M., Virtanen S., Lehtinen M. et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecologic oncology*. 2019;154(2):354-359. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.05.024

38. Beyazit F., Silan F., Gencer M., Aydin B., Paksoy B., Unsal M.A. et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekol Pol*. 2018;89(2):62–67. DOI: 10.5603/GP.a2018.0011.

39. Wright J.T.C., Stoler M.H., Parvu V., Yanson K., Cooper C., Andrews J. Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPV extended genotyping in women, ≥ 21 years of age, with ASC-US or LSIL cytology. *Gynecologic oncology*. 2019;154(2):360-367. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.05.012

40. Мингалева Н.В., Дегтярева О.Г., Абрамшвили Ю.Г., Метелева Н.С. Тяжесть цервикальных поражений по данным цитологии и их взаимосвязь с выявлением вируса папилломы человека высокоонкогенного риска у женщин до 30 лет и старше. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(1):88-94. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-1-88-94

41. Sabol I., Gašperov N.M., Matovina M., Božinović K., Grubišić G., Fistončić I. et al. Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS One*. 2017;12(7):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0180480

42. Salazar K.L., Zhou H.S., Xu J., Peterson L.E., Schwartz M.R., Mody D.R. et al. Multiple human papilloma virus infections and their impact on the development of high-risk cervical lesions. *Acta Cytol*. 2015;59(5):391–398. DOI: 10.1159/000442512.

43. Li M., Du X., Lu M., Zhang W., Sun Z., Li L. et al. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing, China. *J Med Virol*. 2019;91(3):473–481. DOI: 10.1002/jmv.25331

44. Wang W., Zhang X.H., Li M., Hao C.H., Zhao Z.M., Liang H.P. 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;483:249–255. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.016

45. Xu H.H., Lin A., Chen Y.H., Dong S.S., Shi W.W., Yu J.Z. et al. Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) genotypes in the Taizhou area, China: a cross-sectional study of 37 967 women from the general population. *BMJ Open*. 2017;7(6):1-14. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014135

46. Chaturvedi A.K., Katki H.A., Hildesheim A., Rodríguez A.C., Quint W., Schiffman M. et al. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis*. 2011;203(7):910–920. DOI: 10.1093/infdis/jiq139

47. Andersson E., Kärrberg C., Rådberg T., Blomqvist L., Zetterqvist B.M., Ryd W. et al. Type-dependent E6/E7 mRNA expression of single and multiple high-risk human papillomavirus infections in cervical neoplasia. *J Clin Virol*. 2012;54(1):61–65. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.01.012

48. Mazarico E., Gómez-Roig M.D., Miñano J., Cortes L., Gonzalez-Bosquet E. Relationship of human papilloma virus multiple genotype infection with patient's age and type of cervical lesion. *Eur J Gynaecol*

Oncol. 2014;35(4):378–381. PMID: 25118477

49. Li Y., Wang H., Zhang Y., Jing X., Wu N., Hou Y. et al. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(1):96-102. DOI: 10.1002/ijgo.13406

50. Wang Y., Xue J., Dai X., Chen L., Li J., Wu Y. et al. Distribution and role of high-risk human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis from Wenzhou, southeast China. *Cancer Med.* 2018; 7(7):3492-3500. DOI: 10.1002/cam4.1559

Авторы

Пахарукова Мария Игоревна

ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»

Биолог лаборатории цитологии

Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул.8 Марта, 78-В

Pakharukovami@gmail.com

SPIN-код: 3698-8240, <https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Стародубова Ирина Георгиевна

ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»

Заведующая лабораторией молекулярно-биологических методов исследований

Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул.8 Марта, 78-В

snn@kdc-lab.ru

Лагерева Юлия Геннадьевна

Доктор биологических наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии

ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»

Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул.8 Марта, 78-В

Старший научный сотрудник

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Anna-lagereva@yandex.ru

SPIN-код: 9979-7211, Author ID: 568784, <https://orcid.org/0000-0001-8211-0753>

Бейкин Яков Борисович

Главный врач, доктор биологических наук, профессор, заслуженный врач РФ, член РАЕН

ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»

Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул.8 Марта, 78-В

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,

Заведующий лабораторией иммунопатофизиологии

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

inbox@kdc-lab.ru, Author ID: 271586

M.I. Pakharukova¹, Yu.G. Lagereva^{1,2}, I.G. Starodubova¹, Ya.B. Beikin^{1,2}

SPECIFIC DISTRIBUTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE IN PATIENTS OF DIFFERENT REPRODUCTIVE AGE WITH LOW AND HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION

¹Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg, Yekaterinburg, Russian Federation;

²Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Department of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. *The purpose* of this work was to study the characteristics of human papillomaviruses spread

in reproductive age patients with low and high degree squamous intraepithelial lesions of the cervix in Yekaterinburg. **Material and Methods.** In with study 140 female patients of reproductive age with histologically confirmed low and high grade intraepithelial lesions were retrospectively included. HPV-genotyping by polymerase chain reaction was carried out in combination with liquid-based cytology BDSurePath. Formed 4 groups: LSIL, age from 18 to 30 years; LSIL, age from 31 to 44; HSIL, ages 18 to 30; HSIL, ages 31 to 44. **Results.** Analysis of the obtained data demonstrated that HPV 16 prevails in intraepithelial squamous cell lesions of the cervix of low and high degree in women of reproductive age in Yekaterinburg. In women aged 18-30 years, compared with the older reproductive age (31-44 years), multiple infections with 3, 4 or more HPV genotypes are more often recorded, regardless of the degree of damage. In addition to HPV 16, low-grade lesions in young women are most often associated with HPV 31, 51, and 52, and high-grade lesions with types 31, 33 and 52. HPV 33 is characteristic of a high degree of intraepithelial squamous cell lesions, especially in patients of older reproductive age. With intraepithelial squamous lesions of low and high degree, regardless of age, an equally high concentration of HPV DNA is observed.

Keywords: human papillomavirus, squamous intraepithelial lesions, type specific

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Pakharukova M.I.

Pakharukovami@gmail.com

Received 08.10.2021

For citation:

Pakharukova M.I., Lagereva Yu.G., Starodubova I.G., Beikin Ya.B. Specific distribution of human papillomavirus type in patients of different reproductive age with low and high-grade squamous intraepithelial lesion. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 4, pp. 282–294. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-4-282-294 (In Russ)

REFERENCES

1. Korolenkova L.I. The clinical morphological concept of origin and course of severe carcinoma in situ (CIN). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2014;59(6):18-22. (in Russian).
2. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4, 2020
3. Zhuang H., Hong S., Zheng L., Zhang L., Zhuang X., Wei H., Yang Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(1):74-81. DOI: 10.1080/01443615.2018.1463206.
4. Gong J., Zhang L., Chen L., Zhang D. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):85-99. DOI: 10.1007/s00404-013-2955-0.
5. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskeva M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P. et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633. DOI: 10.1136/bmj.i3633
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer*, 2002;2:342–350. DOI: 10.1038/nrc798.
7. Berman T.A, Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: one cause, two diseases. *Cancer*, 2017;123(12):2219–2229. DOI: 10.1002/cncr.30588
8. Wipperfurth J, Neil T, Williams T. Cervical cancer: evaluation and management. *Am Fam Phys.*, 2018;97(7):449–454. PMID: 29671552
9. Schiffman M, Kinney W.K, Cheung L.C, Cheung L.C, Gage J.C., Fetterman B. et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst.*, 2018;110(5):501–508. DOI: 10.1093/jnci/djx225
10. Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, 2017;28(4):72–83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
11. Mills A.M., Dirks D.C., Poulter M.D., Mills S.E., Stoler M.H. HR-HPV E6/E7 mRNA In Situ

Hybridization: Validation Against PCR, DNA In Situ Hybridization, and p16 Immunohistochemistry in 102 Samples of Cervical, Vulvar, Anal, and Head and Neck Neoplasia. *Am J Surg Pathol.*, 2017;41:607–615. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000800

12. Dovey de la Cour C., Guleria S., Nygård M., Trygvadóttir L., Sigurdsson K., Liaw K.L. et al. Human papillomavirus types in cervical high-grade lesions or cancer among Nordic women-Potential for prevention. *Cancer Med.* 2019;8:839–849. DOI: 10.1002/cam4.1961

13. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453-459. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5

14. Zhao S., Zhao X., Hu S., Lu J., Duan X., Zhang X. et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China. *Chin J Cancer Res.* 2019;31(4):663–672. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.10.

15. Bonde J. H., Sandri M-T., Gary D.S., Andrews J.C. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *Journal of lower genital tract disease.* 2020;24(1):1-13. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000494

16. Zhang C., Huang C., Zheng X., Pan D. Prevalence of human papillomavirus among Wenzhou women diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Infectious agents and cancer.* 2018;13(37):1-8. DOI: 10.1186/s13027-018-0211-8

17. So K.A., Hong J.H., Lee J.K. Human papillomavirus prevalence and type distribution among 968 women in South Korea. *J. Cancer Prev.* 2016;21(2):104–109. DOI: 10.15430/JCP.2016.21.2.104

18. Karuri A. R., Kashyap V.K., Yallapu M.M., Zafar N., Kedia S.K., Jaggi M, et al. Disparity in rates of HPV infection and cervical cancer in underserved US populations. *Frontiers in bioscience (Scholar edition).* 2017;9:254-269. DOI: 10.2741/s486

19. Sakamoto J., Kamiura S., Okayama K., Okodo M., Shibata T., Osaka Y. et al. Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus Research.* 2018;6:46-51. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.001

20. Cocuzza C. E., Martinelli M., Sina F., Piana A., Sotgiu G, Dell'Anna T, et al. Human papillomavirus DNA detection in plasma and cervical samples of women with a recent history of low grade or precancerous cervical dysplasia. *PloS one.* 2017;12(11):1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0188592

21. Martinelli M., Musumeci R., Sechi I., Sotgiu G., Piana A., Perdoni F. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections (STIs) among Italian women referred for a colposcopy. *International journal of environmental research and public health.* 2019;16(24):5000. DOI: 10.3390/ijerph16245000

22. Venediktova M.G., Sarantsev A.N., Morozova K.V., Orudzhova K.F. Complex treatment for cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus persistence: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):237-242(in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-237-242

23. Lundsberg L.S., Pal L., Gariépy A.M., Xu X., Chu M.C., Illuzzi J.L. Knowledge, attitudes, and practices regarding conception and fertility: a population-based survey among reproductive-age United States women. *Fertil Steril.* 2014;101(3):767–774. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.006.

24. Steiner A.Z., Pritchard D., Stanczyk F.Z., Kesner J.S., Meadows J.W., Herring A.H. et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA.* 2017;318(14):1367-1376. DOI: 10.1001/jama.2017.14588.

25. Beca F., Pinheiro J., Rios E., Pontes P., Amendoeira I. Genotypes and prevalence of HPV single and multiple concurrent infections in women with HSIL. *Diagnostic cytopathology.* 2014;42(11):919-923. DOI: 10.1002/dc.23143

26. Silveira F. A., Almeida G., Furtado Y.L., Cavalcanti S., Silva K.S., Maldonado P. et al. The association of HPV genotype with the regression, persistence or progression of low-grade squamous intraepithelial lesions. *Experimental and molecular pathology.* 2015;99.(3):702-706. DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.11.001

27. Colín-Ferreira M.D.C., Domínguez-García M.V., Mendieta-Zerón H., Camarillo-Romero M.D.S., Pérez-Rogel M., Martínez-Madrigal M. et al. Genotyping of the human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions in Mexican women. *Japanese journal of infectious diseases.* 2020;73(2):157-160. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2019.289

28. Albawardi A., Quddus M.R., Awar S.A., Almarzooqi S. Frequency of rare and multi viral high-risk

- HPV types infection in cervical high grade squamous intraepithelial lesions in a non-native dominant middle eastern country: a polymerase chain reaction-based pilot study. *Diagnostic pathology*. 2018;13(1):1-8. DOI: 10.1186/s13000-018-0716-x
29. Bergqvist L., Kalliala I., Aro K., Auvinen E., Jakobsson M., Kiviharju M. et al. Distribution of HPV genotypes differs depending on behavioural factors among young women. *Microorganisms*. 2021;9(4):750. DOI: 10.3390/microorganisms9040750
30. Kononova I.N. Epidemiology of human papilloma virus infection in a large industrial city. *Ohrana materinstva i detstva*. 2015;1(25):9-13. (In Russ.)]
31. Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I. Peculiarities of papillomavirus genotyping in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020;3:104–111. (In Russ.)] DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111
32. Sand F. L., Munk C., Frederiksen K., Junge J., Iftner T., Dehlendorff C. et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1975-1982. DOI: 10.1002/ijc.31883
33. Sahlgren H., Elfström K.M., Lamin H., Carlsten-Thor A., Eklund C., Dillner J. et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;222(3):253-258. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.039
34. Demarco M., Carter-Pokras O., Hyun N., Castle P.E., He X., Dallal C.M. et al. Validation of an HPV DNA cervical screening test that provides expanded HPV typing. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):1910-1917. DOI: 10.1128/JCM.01910-17
35. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6
36. Soderlund-Strand A., Eklund C., Kemetli L., Grillner L., Törnberg S., Dillner J. et al. Genotyping of human papillomavirus in triaging of low-grade cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205 (2):145-150. DOI:10.1016/j.ajog.2011.03.056.
37. Aro K., Nieminen P., Louvanto K., Jakobsson M., Virtanen S., Lehtinen M. et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecologic oncology*. 2019;154(2):354-359. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.05.024
38. Beyazit F., Silan F., Gencer M., Aydin B., Paksoy B., Unsal M.A. et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekol Pol*. 2018;89(2):62–67. DOI: 10.5603/GP.a2018.0011.
39. Wright J.T.C., Stoler M.H., Parvu V., Yanson K., Cooper C., Andrews J. Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPV extended genotyping in women, ≥ 21 years of age, with ASC-US or LSIL cytology. *Gynecologic oncology*. 2019;154(2):360-367. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.05.012
40. Mingalyova N. V., Degtyareva O. G., Abramashvili J. G., Meteleva N. S. The severity of cervical cytology of lesions according to their relationship to the detection of human papillomavirus risk High risk in women under 30 years of age or older. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2016;(1):88-94. (in Russian.)] DOI: 10.25207/1608-6228-2016-1-88-94
41. Sabol I., Gašperov N.M., Matovina M., Božinović K., Grubišić G., Fistončić I. et al. Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS One*. 2017;12(7):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0180480
42. Salazar K.L., Zhou H.S., Xu J., Peterson L.E., Schwartz M.R., Mody D.R. et al. Multiple human papilloma virus infections and their impact on the development of high-risk cervical lesions. *Acta Cytol*. 2015;59(5):391–398. DOI: 10.1159/000442512.
43. Li M., Du X., Lu M., Zhang W., Sun Z., Li L. et al. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing, China. *J Med Virol*. 2019;91(3):473–481. DOI: 10.1002/jmv.25331
44. Wang W., Zhang X.H., Li M., Hao C.H., Zhao Z.M., Liang H.P. 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;483:249–255. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.016
45. Xu H.H., Lin A., Chen Y.H., Dong S.S., Shi W.W., Yu J.Z. et al. Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) genotypes in the Taizhou area, China: a cross-sectional study of 37 967 women

from the general population. *BMJ Open*. 2017;7(6):1-14. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014135

46. Chaturvedi A.K., Katki H.A., Hildesheim A., Rodríguez A.C., Quint W., Schiffman M. et al. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis*. 2011;203(7):910–920. DOI: 10.1093/infdis/jiq139

47. Andersson E., Kärberg C., Rådberg T., Blomqvist L., Zetterqvist B.M., Ryd W. et al. Type-dependent E6/E7 mRNA expression of single and multiple high-risk human papillomavirus infections in cervical neoplasia. *J Clin Virol*. 2012;54(1):61–65. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.01.012

48. Mazarico E., Gómez-Roig M.D., Miñano J., Cortes L., Gonzalez-Bosquet E. Relationship of human papilloma virus multiple genotype infection with patient's age and type of cervical lesion. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):378–381. PMID: 25118477

49. Li Y., Wang H., Zhang Y., Jing X., Wu N., Hou Y. et al. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(1):96-102. DOI: 10.1002/ijgo.13406

50. Wang Y., Xue J., Dai X., Chen L., Li J., Wu Y. et al. Distribution and role of high-risk human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis from Wenzhou, southeast China. *Cancer Med*. 2018; 7(7):3492-3500. DOI: 10.1002/cam4.1559

Authors:

Mariya I. Pakharukova

Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

Biologist of the cytological laboratory

78-B 8 Marta st. Yekaterinburg Russian Federation 620144

Pakharukovami@gmail.com

SPIN-код: 3698-8240, <https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Irina G. Starodubova

Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

Head of laboratory of molecular biological research methods

78-B 8 Marta st. Yekaterinburg Russian Federation 620144

snn@kdc-lab.ru

Yulia G. Lagereva

MD, head of laboratory of clinical immunology

Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

78-B 8 Marta st. Yekaterinburg Russian Federation 620144

Senior researcher of laboratory of immunopathophysiology

Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Department of the Russian Academy of Sciences

106 st. Pervomaiskaya Yekaterinburg Russian Federation 620049

Anna-lagereva@yandex.ru

Author ID: 568784, <https://orcid.org/0000-0001-8211-0753>

Yakov B. Beikin

MD, PhD, Professor, Head of Clinical Diagnostic Center

Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

78-B 8 Marta st. Yekaterinburg Russian Federation 620144

Head of laboratory of immunopathophysiology

Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Department of the Russian Academy of Sciences

106 st. Pervomaiskaya Yekaterinburg Russian Federation 620049

inbox@kdc-lab.ru

Author ID: 271586