

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВПЧ-ТЕСТИРОВАНИЯ В ОБРАЗЦАХ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ И БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА ШЕЙКИ МАТКИ

Г. Р. Байрамова , Д. Ю. Трофимов, А. О. Андреев, О. В. Бурменская, А. В. Асатурова, В. Д. Пивень

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

В настоящее время при проведении скрининга на рак шейки матки в качестве первичного метода диагностики все чаще применяют тестирование на ДНК ВПЧ. Однако генотипы вируса папилломы человека (ВПЧ), регистрируемые при исследовании цервикальных мазков, могут отличаться от результатов тестирования в биопсированных фрагментах шейки матки. Целью исследования было изучить особенности детекции ДНК ВПЧ парных образцов эпителия цервикального канала и биопсийного материала шейки матки. ВПЧ-позитивным пациенткам ( $n = 99$ ) была выполнена прицельная биопсия шейки матки. Регистрация ДНК ВПЧ произошла 175 раз в биоматериале, полученном из цервикального канала, и 111 раз в гистологических блоках. В группе пациенток с хроническим цервицитом показатель совпадения результатов тестирования на ДНК ВПЧ составил 28,3%, для группы с LSIL — 45%, для группы с HSIL — 67,7%. При низкой вирусной нагрузке ВПЧ соответствие результатов наблюдалось в 27,1% случаев, при умеренной вирусной нагрузке — в 35,4%, при высокой вирусной нагрузке — в 82,3%. Обнаружена относительно сильная корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки и вероятностью совпадения результатов ВПЧ-тестирования: при увеличении уровня вирусной нагрузки ВПЧ на 1 Ig наблюдается увеличение процента соответствия результатов тестирования на ДНК ВПЧ между парными образцами на 9,3%.

**Ключевые слова:** ВПЧ-тестирование, вирусная нагрузка ВПЧ, патология шейки матки, биопсия шейки матки

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания № 124040300006-2 «Разработка тест-системы для обнаружения ранних признаков рака шейки матки и эндометрия на основе эпигенетического анализа ДНК в цервикальных мазках».

**Благодарности:** авторы благодарят заведующего лабораторией молекулярной онкогенетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» А. Р. Зарецкого за ценные замечания по концепции исследования и анализу его результатов.

**Вклад авторов:** Г. Р. Байрамова, Д. Ю. Трофимов — концепция и дизайн исследования; А. О. Андреев, О. В. Бурменская — сбор и обработка материала; А. В. Асатурова, О. В. Бурменская — статистическая обработка данных; А. О. Андреев, В. Д. Пивень — написание текста статьи; Г. Р. Байрамова, А. В. Асатурова — редактирование текста.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 11 от 25 ноября 2021 г.), проведено с соблюдением требований конфиденциальности персональных данных, этических норм и принципов проведения медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

✉ **Для корреспонденции:** Гюльдана Рауфовна Байрамова  
ул. Академика Опарина, д. 4Б, г. Москва, 117513, Россия; bayramova@mail.ru

**Статья получена:** 13.12.2024 **Статья принята к печати:** 26.12.2024 **Опубликована онлайн:** 31.12.2024

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2024.073

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF TESTING CERVICAL EPITHELIAL SAMPLES AND CERVICAL BIOPSY SPECIMENS FOR HPV

Bayramova GR , Trofimov DYu, Andreev AO, Bourmenskaya OV, Asaturova AV, Piven VD

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Currently, testing for human papillomavirus (HPV) DNA is more and more often used as a primary diagnosis method when conducting screening for cervical cancer. However, HPV genotypes reported when assessing cervical smears can differ from the results of testing cervical biopsy specimens. The study aimed to assess the features of detecting HPV DNA in the paired cervical canal epithelium samples and cervical biopsy specimens. HPV-positive patients ( $n = 99$ ) underwent targeted cervical biopsy. The HPV DNA was detected 175 times in biomaterial obtained from the cervical canal and 111 times in histologic blocks. In the group of patients with chronic cervicitis, the rate of HPV DNA testing results match was 28.3%, in the group with LSIL it was 45%, and in the group with HSIL it was 67.7%. When the HPV viral load was low, the results were matched in 27.1% of cases, when the viral load was moderate in 35.4%, and when the viral load was high these were matched in 82.3% of cases. We revealed a relatively strong correlation between the viral load and the probability of the HPV test results match: the percentage of HPV DNA test results match between paired samples increases by 9.3% with the increase in the HPV viral load by 1 Ig.

**Keywords:** HPV testing, HPV viral load, cervical pathology, cervical biopsy

**Funding:** the study was conducted within the framework of the State Assignment No. 124040300006-2 "Development of a test system to detect early signs of cervical and endometrial cancer based on epigenetic DNA analysis in cervical smears".

**Acknowledgements:** the authors would like to thank A.R. Zaretsky, head of the Laboratory of Molecular Oncogenetics, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, for valuable comments on the study concept and analysis of the results.

**Author contribution:** Bayramova GR, Trofimov DYu — study concept and design; Andreev AO, Bourmenskaya OV — data acquisition and processing; Asaturova AV, Bourmenskaya OV — statistical data processing; Andreev AO, Piven VD — manuscript writing; Bayramova GR, Asaturova AV — manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (protocol No. 11 dated 25 November 2021) and conducted in full compliance with the requirements for confidentiality of personal data, ethical standards and principles of conducting medical studies involving humans stated in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for medical research involving human subjects".

✉ **Correspondence should be addressed:** Gyuldana R. Bayramova  
Akademika Oparina, 4B, Moscow, 117513, Russia; bayramova@mail.ru

**Received:** 13.12.2024 **Accepted:** 26.12.2024 **Published online:** 31.12.2024

**DOI:** 10.24075/brsmu.2024.073

Рак шейки матки (РШМ) — второе по распространенности злокачественное заболевание среди женщин репродуктивного возраста [1]. Доказано, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является необходимым условием для развития большинства злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки [2, 3]. За последние годы большая часть стран изменила парадигму проведения национальных программ скрининга на рак шейки матки (РШМ), сделав выбор в пользу ВПЧ-тестирования как более чувствительного метода обследования по сравнению с цитологическим. До 90% случаев инфицирования ВПЧ являются транзиторными: самоэлиминация вируса наблюдается в течение 1–2 лет [3, 4]. Однако в 10% случаев развивается длительная персистенция ВПЧ, в ряде случаев приводящая к опухолевой трансформации [5, 6]. Общемировая распространенность ВПЧ варьирует от 43–72,8% [7, 8]. При этом только в США каждый год регистрируется более 14 млн новых случаев инфицирования ВПЧ [9]. Следует отметить, что развитию РШМ предшествуют плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки. Так, среди ВПЧ-позитивных женщин плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки легкой степени (LSIL) встречаются в 11,5% случаев, при этом плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки тяжелой степени (HSIL) в 10,3% случаев [10].

В настоящее время обнаружение ДНК ВПЧ непосредственно в пораженной ткани шейки матки рассматривают как важный маркер вирусной активности, обладающий принципиальной прогностической ценностью в отношении вероятности развития предраковых и раковых поражений шейки матки [11–13]. Детекция ВПЧ в гистологическом образце достоверно отражает уровень контаминации вследствие того, что исследование проводят непосредственно на пораженном участке ткани, где этиологической причиной развития патологического процесса служит выявляемый генотип ВПЧ с определенной вирусной нагрузкой. Однако точного представления в разнице между регистрацией ДНК ВПЧ в цервикальном мазке и в биоптированных фрагментах шейки матки до сих пор не существует.

Цель исследования — изучить особенности и закономерности детекции ДНК ВПЧ в парных образцах мазков из цервикального канала и гистологического материала шейки матки.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование биологического материала 99 ВПЧ-позитивных пациенток, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России в период с января по декабрь 2023 г. с целью диагностики патологии шейки матки. Для выполнения сравнительного анализа диагностической значимости регистрации ДНК ВПЧ определение генотипа ВПЧ и его вирусной нагрузки проводили попарно у каждой пациентки: в отделяемом цервикального канала и в биоптированном фрагменте шейки матки, полученном в ходе выполнения прицельной биопсии шейки матки радиоволновым методом. Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от гистологической верификации диагноза:

1) группа 1 — женщины с гистологическим заключением «LSIL» ( $n = 34$ );

2) группа 2 — пациентки с гистологическим заключением «HSIL» ( $n = 31$ );

3) группа 3 — пациентки с гистологическим заключением «Хронический цервицит» ( $n = 34$ ) (группа сравнения).

Критерии включения пациенток в исследование: возраст 18–65 лет, положительный результат ВПЧ-тестирования на основании анализа отделяемого из цервикального канала, гистологическое заключение патоморфологического исследования биоптированных фрагментов шейки матки: LSIL, HSIL, хронический цервицит.

Критерии исключения: беременность, период лактации, злокачественные новообразования шейки матки, воспалительные заболевания неспецифической этиологии в стадии декомпенсации.

Для проведения одномоментного поперечного исследования всем пациенткам выполняли следующие обследования:

1) сбор анамнеза и клинический осмотр пациентки (общий осмотр и бимануальное гинекологическое исследование);

2) тестирование на ДНК ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностической панели, включающей в себя 21 генотип ВПЧ (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82);

3) расширенная кольпоскопия с целью визуализации потенциально патологического участка эпителия шейки матки для последующего проведения прицельной биопсии шейки матки;

4) цитологическое исследование методом жидкостной цитологии;

5) прицельная биопсия шейки матки с последующей гистологической верификацией диагноза;

6) определение ДНК ВПЧ с генотипированием и оценкой вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени в биоптированных фрагментах шейки матки.

Тестирование на ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностической панели, определяющей 21 генотип ВПЧ. В качестве биологического материала для исследования использовали отделяемое цервикального канала, а также биоптаты шейки матки, полученные в результате прицельной биопсии. Биоптаты тканей шейки матки фиксировали в нейтральном забуференном формалине ( $pH = 7,0$ ) в течение 24 ч. После фиксации образцы помещали в автоматический микроволновой гистопротектор Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония) для проводки тканей и формировали парафиновые блоки на полуавтоматической станции для заливки тканей в парафин (Leica HistoCore Arcadia, Германия). Срезы с парафиновых блоков толщиной 5 мкм помещали в сухие пробирки объемом 1,5 мл и транспортировали их для проведения тестирования на ДНК ВПЧ аналогично пробиркам с биоматериалом из цервикального канала. Для исключения вероятности компрометации результатов сравнения данных определения ДНК ВПЧ в мазках из цервикального канала и биоптированных фрагментах шейки матки забор биоматериала проводили в период одного менструального цикла. Перед выделением ДНК из биоптатов проводили предварительную изоляцию парафина и обработку образцов протеиназой К с помощью набора Проба-ПК («ДНК-Технология», Россия), далее использовали наборы реагентов для выделения ДНК Проба-НК, предусматривающие спиртовое осаждение нуклеиновых кислот. Значения вирусной нагрузки в диапазоне от 0 до 3,0 Ig расценивали как низкую вирусную нагрузку ВПЧ, в диапазоне от 3,1 до 5 Ig — как умеренную, 5,1 Ig и выше — как высокую [14].

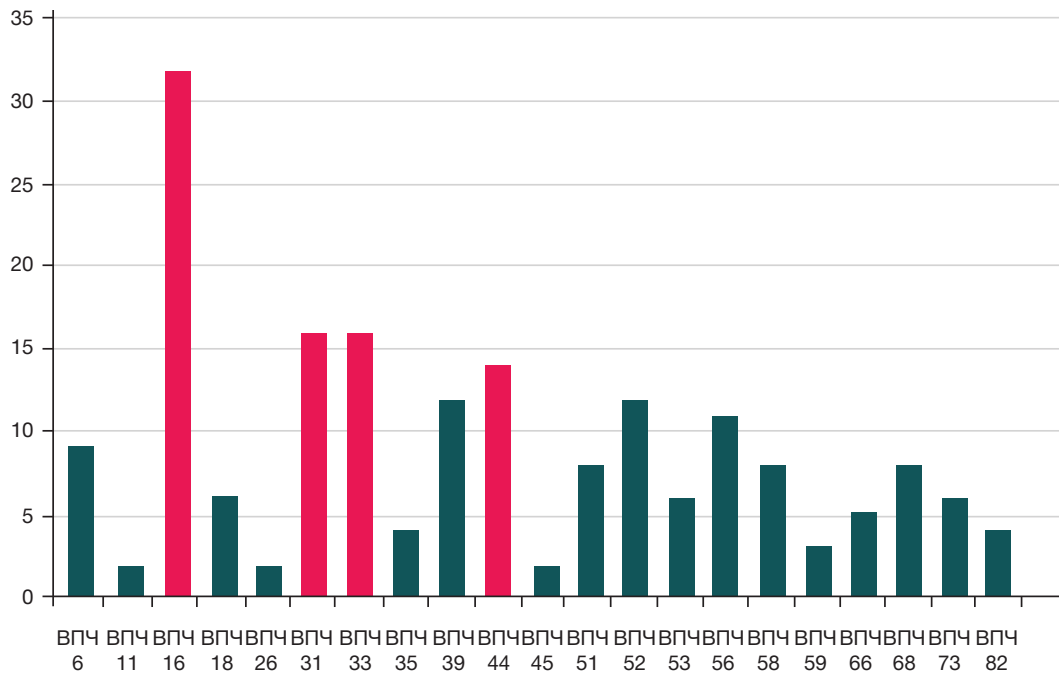


Рис. 1. Распределение генотипов ВПЧ в биоматериале из цервикального канала

#### Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics Version 20. (IBM, США). Проверка переменных на соответствие нормальному распределению (закону Гауса) осуществлялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При проверке распределения переменных было выявлено, что большинство из них не подчиняется закону нормального распределения. Поэтому, как принято при описании данных, не подчиняющихся закону Гауса, было использовано значение медианы, которое меньше подвержено влиянию крайних вариаций. Меры рассеивания при этом были представлены верхним и нижним квартилями ( $Me$  ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )). Категориальные данные представлены как процентное соотношение с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), рассчитанного по методу Уилсона. Для сравнения переменных в зависимости от их свойств (количественные или категориальные) использовали непараметрические тесты: хи-квадрат с поправкой Мантеля–Хэнзеля. За критический уровень значимости была принята величина  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные анализа показали, что среди 99 включенных в исследование парных образцов регистрация ДНК ВПЧ произошла 175 раз в биоматериале, полученном из цервикального канала, и 111 раз в гистологических блоках. Распределение случаев обнаружения ДНК ВПЧ в образцах цервикального канала выглядело следующим образом: хронический цервицит — 53/175 (30,3%), LSIL — 60/175 (34,3%), HSIL — 62/175 (35,4%). Следует отметить, что данная характеристика была менее однородной в гистологических образцах: хронический цервицит — 22/111 (19,8%), LSIL — 40/111 (36,0%), HSIL — 49/111 (44,1%). Обращает на себя внимание то, что при проведении ВПЧ-тестирования в гистологических образцах ткани шейки матки у пациенток с заключениями хронический цервицит и HSIL регистрация ДНК ВПЧ наблюдалась статистически

значимо реже по сравнению с результатами тестирования образцов эпителия цервикального канала ( $p = 0,048$  и  $p = 0,034$  соответственно). Нами был также проведен анализ распределения генотипов ВПЧ в зависимости от метода забора биологического материала (рис. 1, 2). В 25/111 (22,5%) случаев детекции ДНК ВПЧ в гистологических образцах обнаружены генотипы ВПЧ, присутствие которых не было выявлено по данным тестирования мазков из цервикального канала. В 8/25 (32%) подобных случаев выявлен 16-й генотип ВПЧ, в 7/25 (28%) — 33-й тип, в 6/25 (24%) — 51-й тип. Важно отметить, что чаще всего новая регистрация ДНК 16-го генотипа ВПЧ в гистологическом образце происходила в группе пациенток с LSIL (6/8, 75%).

Проведенный сравнительный анализ показал, что в 49,1% случаев детекция ДНК ВПЧ, зарегистрированная в клетках эпителия из цервикального канала, совпадала с результатами в гистологических образцах ткани, полученных в ходе выполнения прицельной биопсии шейки матки. Важно учитывать и внутрigrupповые показатели совпадения данных ВПЧ-тестирования. Так, для группы пациенток с патоморфологическим заключением «хронический цервицит» показатель совпадения результатов теста на ДНК ВПЧ составил 28,3%, для группы женщин с LSIL — 45%, для группы пациенток с HSIL — 67,7% (рис. 3).

Одним из важных акцентов исследования была оценка распространенности случаев одновременного выявления двух и более генотипов ВПЧ. Так, по нашим данным, результаты тестирования на ДНК ВПЧ на основе материала, полученного при помощи мазка из цервикального канала, показали, что в 46/99 (46,5%) было выявлено несколько типов ВПЧ. Однако при проведении теста на ВПЧ в гистологическом материале, полученном в ходе выполнения прицельной биопсии шейки матки, подобных случаев было всего 13/99 (13,1%). Эти различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

В ходе проведения нами анализа корреляции результатов ВПЧ-тестирования был обнаружен заслуживающий внимания феномен. Интересно, что 44-й тип ВПЧ, входящий в тройку лидирующих по распространенности генотипов (14/175, 8%) и в большей мере ассоциированный с HSIL,

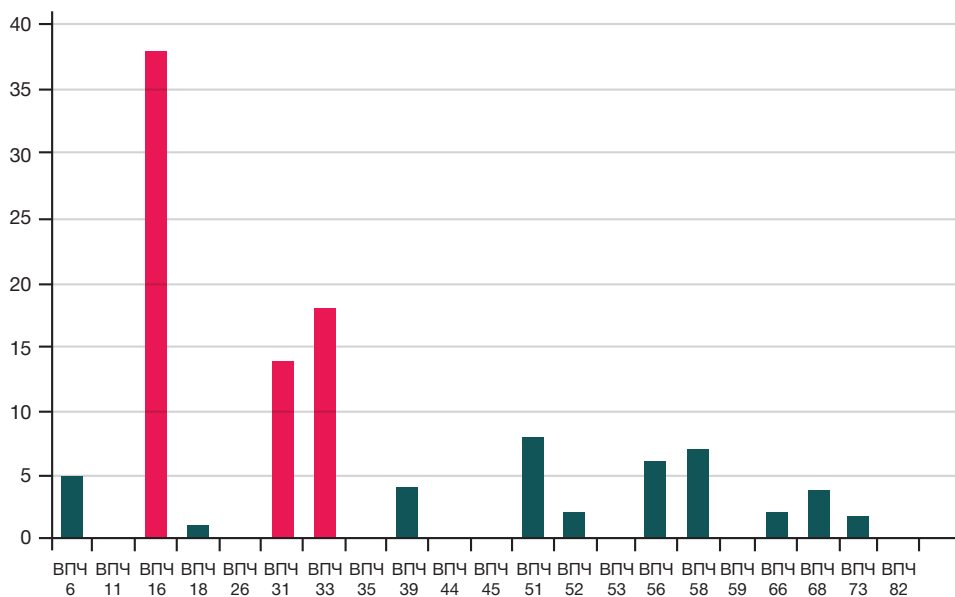


Рис. 2. Распределение генотипов ВПЧ в биоматериале из гистологического блока

чем с LSIL или хроническим цервицитом (50% vs 28,6% vs 21,4% соответственно), не был выявлен ни в одном гистологическом образце ткани шейки матки. Вместе с тем, остальные лидирующие типы ВПЧ продемонстрировали высокие показатели соответствия результатов тестирования: 16-й генотип — 30/32 (93,8%), 33-й генотип — 13/16 (81,3%), 31-й генотип — 11/16 (68,8%) (рис. 4).

Особый интерес исследования представляет изучение влияния вирусной нагрузки ВПЧ на различные показатели, такие как встречаемость, частота обнаружения случаев одновременного инфицирования несколькими типами ВПЧ, степень поражения шейки матки. В частности, нами проведен анализ роли количественного измерения ВПЧ на показатель соответствия результатов тестирования. Так, при тестировании на ДНК ВПЧ биоматериала, полученного при помощи забора мазка из цервикального канала, было выявлено 62 случая с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ, 65 — с умеренной вирусной нагрузкой, 48 — с низкой. При проведении теста на ВПЧ в гистологическом материале распределение выглядело следующим образом: в 52 образцах — высокая вирусная нагрузка, в 37 — умеренная, в 23 — низкая. Следует учитывать, что 22,5% детекций

ДНК ВПЧ в гистологических образцах были выявлены впервые. Следовательно, эти случаи мы не учитывали при расчете корреляции результатов тестирования по принципу количественного определения ВПЧ. Так, результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что при низкой вирусной нагрузке ВПЧ соответствие результатов наблюдалось в 27,1% случаев, при умеренной вирусной нагрузке — в 35,4%, при высокой вирусной нагрузке — в 82,3% (рис. 5). Важно отметить, что разница в значении соответствия результатов между высокой и умеренной, а также между высокой и низкой вирусной нагрузками ВПЧ была статистически значима ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Расчет критерия V Крамера показал относительно сильную корреляционную связь между уровнем вирусной нагрузки и вероятностью совпадения результатов ВПЧ-тестирования (таблица). При сравнении умеренной и низкой вирусной нагрузки ВПЧ не было выявлено статистически значимой разницы ( $p = 0,456$ ).

Кроме того, мы провели расчет корреляции результатов ВПЧ-тестирования в зависимости от каждого диапазона вирусной нагрузки величиной в 1 lg. Так, увеличение параметра вирусной нагрузки ВПЧ на 1 lg увеличивает

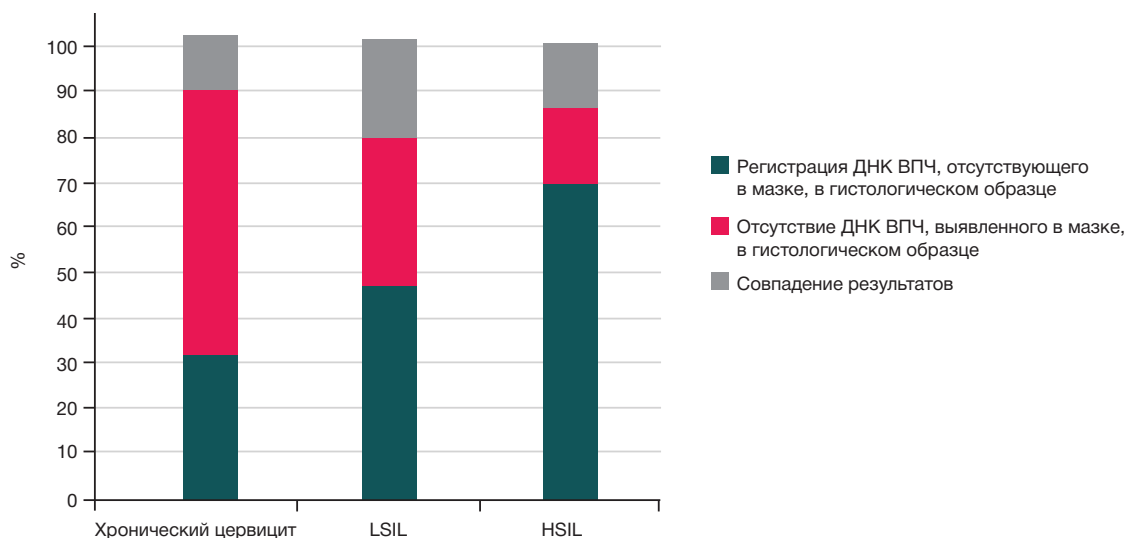


Рис. 3. Сравнительный анализ соответствия случаев регистрации ДНК ВПЧ по группам в зависимости от локализации полученного биоматериала

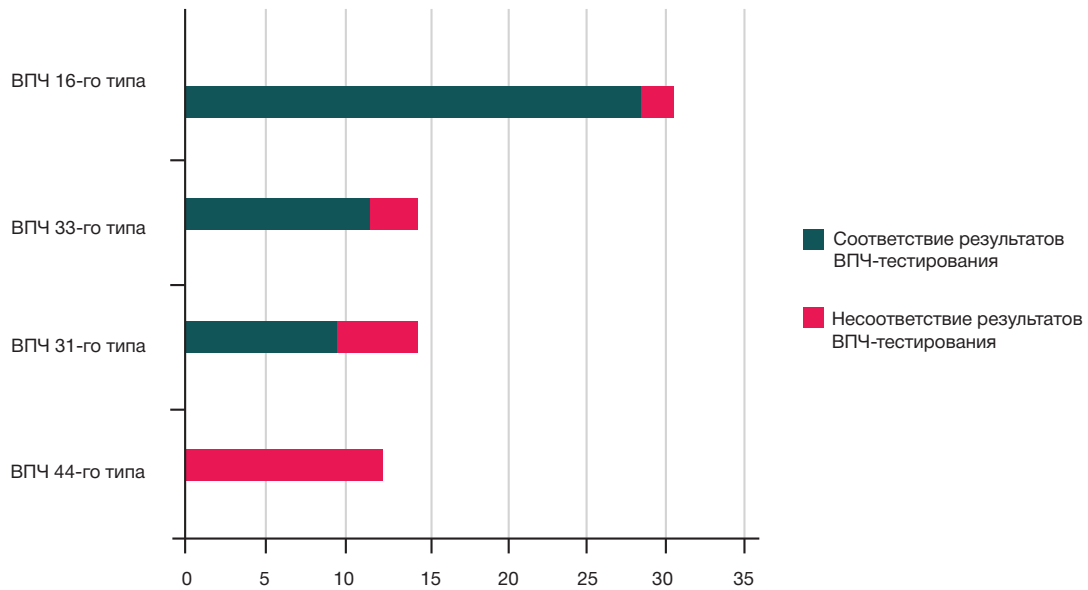


Рис. 4. Сравнительный анализ основных лидирующих генотипов ВПЧ в эпителии цервикального канала и биопсийном материале шейки матки

вероятность подтверждения инфицирования выявленным в биоматериале из цервикального канала генотипом ВПЧ в изначально определенном количественном соотношении на 9,3%.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следует отметить, что подобные работы в мире встречаются крайне редко, вследствие этого при подготовке к выполнению исследования мы ориентировались на проведенный эксперимент, в котором 74 парных цитологических и гистологических образца рака шейки матки тестировали на диагностической панели, состоящей из 51 генотипа ВПЧ [13]. Результаты работы свидетельствуют о том, что в 93% случаев наблюдалось соответствие между результатами тестирования на ВПЧ. При этом в случаях с низкой вирусной нагрузкой ВПЧ расхождение результатов выявлено в 78% случаев. Кроме того, процент выявляемости двух и более типов ВПЧ в одном исследуемом образце был статистически значимо ниже в биоптированных фрагментах ткани по сравнению с цитологическими мазками (14% vs 47%;  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что полученные нами данные подтверждают и во многом дополняют эти результаты. Так, для HSIL показатель совпадения результатов теста на ДНК ВПЧ составил 67,7%, для LSIL — 45%, для хронического цервицита — 28,3%. Значения, полученные авторами исследования, соответствуют тренду увеличения показателя соответствия результатов тестирования в зависимости от степени поражения шейки матки, обнаруженному нами. Кроме

того, проведенный анализ свидетельствует о том, что при низкой вирусной нагрузке ВПЧ соответствие результатов наблюдалось в 27,1% случаев, при умеренной вирусной нагрузке — в 35,4%, при высокой вирусной нагрузке — в 82,3%, что также соответствует результатам проведенного зарубежного исследования. Следует также отметить, что нами получены идентичные данные по распределению случаев с несколькими выявленными генотипами ВПЧ: в нашем исследовании выявление двух и более типов ВПЧ в биоптированных фрагментах ткани шейки матки было статистически значимо ниже по сравнению с биоматериалом из цервикального канала (13,1% vs 46,5%;  $p < 0,001$ ). Важно также отметить выявленную нами особенность распределения 44-го генотипа ВПЧ. Несмотря на лидирующие позиции 44-го типа ВПЧ по результатам тестирования на ДНК ВПЧ из цервикального канала, данный генотип не был обнаружен ни в одном биопсийном образце шейки матки. Вероятно, это свидетельствует о том, что 44-й генотип ВПЧ обладает тропностью к клеткам цилиндрического эпителия. Учитывая полученные нами результаты ретроспективного исследования, которые демонстрируют ассоциированность 44-го генотипа с предраком шейки матки, возмозно, назрела необходимость в проведении дальнейших исследований в области изучения данного типа ВПЧ.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, с ростом уровня вирусной нагрузки ВПЧ возрастает вероятность обнаружения генотипов ВПЧ в

Таблица. Корреляционный анализ между уровнями вирусной нагрузки ВПЧ и степенью соответствия результатов ВПЧ-тестирования

Градация вирусной нагрузки ВПЧ	Случаи совпадения результатов тестирования	Случаи несоответствия результатов тестирования	Критерий V Крамера	Значение $p$
Высокая/низкая вирусная нагрузка	51/13	11/35	0,555	$p < 0,001$
Высокая/умеренная вирусная нагрузка	51/23	11/42	0,445	$p < 0,001$
Умеренная/низкая вирусная нагрузка	23/13	42/35	0,074	$p = 0,456$

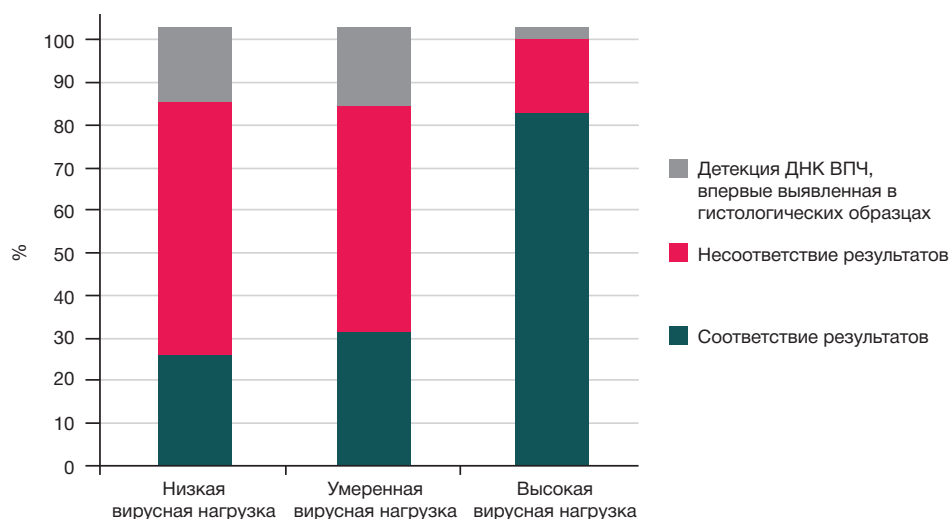


Рис. 5. Сравнительный анализ результатов ВПЧ-тестирования на основании определения вирусной нагрузки

пораженной ткани шейки матки. Кроме того, показатель соответствия результатов ВПЧ-тестирования в большей степени зависит от патоморфологического заключения —

чем выше степень поражения шейки матки, тем больше вероятность обнаружения ВПЧ в гистологических образцах.

## Литература

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research.* 2017; 179: 168–82. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
- Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Pcolkina K, Prusakevica A, Liepniece-Karele I, et al. Prediction of high-grade cervical precancerous abnormalities: The role of personal factors, vaginal microflora, sexually transmitted infections, and high-risk human papillomavirus. *PLoS One.* 2024; 19 (11): e0313004. DOI: 10.1371/journal.pone.0313004.
- Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest.* 2011; 121 (12): 4593–9. DOI: 10.1172/JCI57149.
- Adams AK, Wise-Draper TM, Wells SI. Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. *Cancers (Basel).* 2014; 6 (3): 1793–820. DOI: 10.3390/cancers6031793.
- Khumalo PG, Carey M, Mackenzie L, Sanson-Fisher R. Cervical cancer screening knowledge and associated factors among Eswatini women: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2024; 19 (4): e0300763. DOI: 10.1371/journal.pone.0300763. PMID: 38635684; PMCID: PMC11025751.
- Hu H, Wu Y, Zhao M, Liu J, Xie P. Sleep duration time and human papillomavirus infection risk: The U-shaped relationship revealed by NHANES data. *PLoS One.* 2024; 19 (4): e0301212. DOI: 10.1371/journal.pone.0301212.
- Gomes FC, Galhardo DDR, Navegante ACG, Santos GSD, Dias HAAL, Dias Júnior JRL et al. Bioinformatics analysis to identify the relationship between human papillomavirus-associated cervical cancer, toll-like receptors and exomes: A genetic epidemiology study. *PLoS One.* 2024; 19 (8): e0305760. DOI: 10.1371/journal.pone.0305760.
- Scott-Wittenborn N, Fakhry C. Epidemiology of HPV Related Malignancies. *Semin Radiat Oncol.* 2021; 31 (4): 286–96. DOI: 10.1016/j.semradonc.2021.04.001.
- Huiyun J, Jie D, Huan W, Yuebo Y, Xiaomao L. Prevalence and characteristics of cervical human papillomavirus genotypes and cervical lesions among 58630 women from Guangzhou, China. *J Infect Public Health.* 2023; 16 (10): 1531–6. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.07.013. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37562080.
- Guo M, Sneige N, Silva EG, Jan YJ, Cogdell DE, Lin E, et al. Distribution and viral load of eight oncogenic types of human papillomavirus (HPV) and HPV 16 integration status in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Mod Pathol.* 2007; 20 (2): 256–66. DOI: 10.1038/modpathol.3800737. Epub 2006 Dec 22. PMID: 17192787.
- Yoshida T, Sano T, Oyama T, Kanuma T, Fukuda T. Prevalence, viral load, and physical status of HPV 16 and 18 in cervical adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2009; 455 (3): 253–9. DOI: 10.1007/s00428-009-0823-x. PMID: 19727809.
- Halec G, Schmitt M, Dondog B, Sharkhuu E, Wentzensen N, Gheit T, Tommasino M, Kommos F, Bosch FX, Franceschi S, Clifford G, Gissmann L, Pawlita M. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132 (1): 63–71. DOI: 10.1002/ijc.27605. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22514107.
- Андреев А. О. Тактика ведения пациенток с плоскоклеточными поражениями шейки матки с учетом определения генотипа и вирусной нагрузки ВПЧ [диссертация]. М., 2024.
- Halec G, Schmitt M, Dondog B, Sharkhuu E, Wentzensen N, Gheit T, Tommasino M, Kommos F, Bosch FX, Franceschi S, Clifford G, Gissmann L, Pawlita M. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132 (1): 63–71. DOI: 10.1002/ijc.27605. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22514107.
- Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research.* 2017; 179: 168–82. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
- Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Pcolkina K, Prusakevica A, Liepniece-Karele I, et al. Prediction of high-grade cervical precancerous abnormalities: The role of personal factors, vaginal microflora, sexually transmitted infections, and high-risk human papillomavirus. *PLoS One.* 2024; 19 (11): e0313004. DOI: 10.1371/journal.pone.0313004.

## References

4. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest.* 2011; 121 (12): 4593–9. DOI: 10.1172/JCI57149.
5. Adams AK, Wise-Draper TM, Wells SI. Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. *Cancers (Basel).* 2014; 6 (3): 1793–820. DOI: 10.3390/cancers6031793.
6. Khumalo PG, Carey M, Mackenzie L, Sanson-Fisher R. Cervical cancer screening knowledge and associated factors among Eswatini women: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2024; 19 (4): e0300763. DOI: 10.1371/journal.pone.0300763. PMID: 38635684; PMCID: PMC11025751.
7. Hu H, Wu Y, Zhao M, Liu J, Xie P. Sleep duration time and human papillomavirus infection risk: The U-shaped relationship revealed by NHANES data. *PLoS One.* 2024; 19 (4): e0301212. DOI: 10.1371/journal.pone.0301212.
8. Gomes FC, Galhardo DDR, Navegante ACG, Santos GSD, Dias HAAL, Dias Júnior JRL et al. Bioinformatics analysis to identify the relationship between human papillomavirus-associated cervical cancer, toll-like receptors and exomes: A genetic epidemiology study. *PLoS One.* 2024; 19 (8): e0305760. DOI: 10.1371/journal.pone.0305760.
9. Scott-Wittenborn N, Fakhry C. Epidemiology of HPV Related Malignancies. *Semin Radiat Oncol.* 2021; 31 (4): 286–96. DOI: 10.1016/j.semradonc.2021.04.001.
10. Huiyun J, Jie D, Huan W, Yuebo Y, Xiaomao L. Prevalence and characteristics of cervical human papillomavirus genotypes and cervical lesions among 58630 women from Guangzhou, China. *J Infect Public Health.* 2023; 16 (10): 1531–6. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.07.013. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37562080.
11. Guo M, Sneige N, Silva EG, Jan YJ, Cogdell DE, Lin E, et al. Distribution and viral load of eight oncogenic types of human papillomavirus (HPV) and HPV 16 integration status in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Mod Pathol.* 2007; 20 (2): 256–66. DOI: 10.1038/modpathol.3800737. Epub 2006 Dec 22. PMID: 17192787.
12. Yoshida T, Sano T, Oyama T, Kanuma T, Fukuda T. Prevalence, viral load, and physical status of HPV 16 and 18 in cervical adenosquamous carcinoma. *Virchows Arch.* 2009; 455 (3): 253–9. DOI: 10.1007/s00428-009-0823-x. PMID: 19727809.
13. Halec G, Schmitt M, Dondog B, Sharkhuu E, Wentzensen N, Gheit T, Tommasino M, Kommoss F, Bosch FX, Franceschi S, Clifford G, Gissmann L, Pawlita M. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132 (1): 63–71. DOI: 10.1002/ijc.27605. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22514107.
14. Andreev AO. Taktika vedenija pacientok s ploskokletochnymi porazhenijami shejki matki s uchetom opredelenija genotipa i virusnoj nagruzki VPCh [dissertacija]. M., 2024. Russian.
15. Halec G, Schmitt M, Dondog B, Sharkhuu E, Wentzensen N, Gheit T, Tommasino M, Kommoss F, Bosch FX, Franceschi S, Clifford G, Gissmann L, Pawlita M. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132 (1): 63–71. DOI: 10.1002/ijc.27605. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22514107.