

Статус и молекулярно-генетические параметры папилломавирусной инфекции: индивидуальные особенности и ассоциативные связи с клиничко-морфологическими факторами рака шейки матки

Л. С. Мкртчян^{1✉}, В. И. Киселева¹, Л. И. Крикунова¹, Б. В. Бойко¹, В. Р. Гусарова¹, Г. П. Безяева¹, Л. В. Панарина¹, С. А. Иванов^{1,3}, А. Д. Каприн^{2,3,4}, И. А. Замулаева^{1,5}

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

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

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

⁵Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Российская Федерация

✉ liana.mko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение особенностей папилломавирусной (ВПЧ) инфекции, сопоставление ВПЧ-статуса, молекулярно-генетических параметров ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) с клиничко-морфологическими характеристиками рака шейки матки (РШМ).

Материалы и методы. В исследование были включены 240 больных с морфологически верифицированным РШМ I–III стадий, у которых до начала лечения исследовали наличие ДНК ВПЧ 14 генотипов, при выявлении – вирусную нагрузку (ВН), наличие и степень интеграции ДНК в геном клетки-хозяина.

Результаты. Выявлен ряд статистически значимых ассоциативных связей между молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ-инфекции и клиничко-морфологическими показателями опухолевого процесса, в частности связь ВПЧ-негативного РШМ с возрастом и стадией заболевания; ВПЧ-инфицирования несколькими генотипами и генотипа ВПЧ – с гистологическим типом опухоли; ВН – с возрастом, стадией и гистологическим типом опухоли. Установлены значимые ассоциативные связи между молекулярно-генетическими параметрами самого вируса: генотипа и уровня ВН, генотипа и интеграции ДНК ВПЧ в хозяйский геном, а также отрицательная линейная корреляция между ВН и степенью интеграции.

Заключение. Полученные данные о взаимосвязи молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции с традиционными прогностическими факторами могут стать основой для дальнейших исследований по разработке прогностических моделей с целью персонализации мультимодальных лечебных программ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), высокий канцерогенный риск (ВКР), рак шейки матки (РШМ), генотип ВПЧ, множественная инфекция, вирусная нагрузка, ВПЧ – статус, интеграция ДНК вируса в клеточный геном

Для цитирования: Мкртчян Л. С., Киселева В. И., Крикунова Л. И., Бойко Б. В., Гусарова В. Р., Безяева Г. П., Панарина Л. В., Иванов С. А., Каприн А. Д., Замулаева И. А. Статус и молекулярно-генетические параметры папилломавирусной инфекции: индивидуальные особенности и ассоциативные связи с клиничко-морфологическими факторами рака шейки матки. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(2):53-65. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-2-6>, <https://elibrary.ru/qmhkdo>

Для корреспонденции: Мкртчян Лиана Сирекановна – д. м. н., ведущий научный сотрудник МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249031, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
E-mail: liana6969@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>
SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713
ResearcherID: JBJ-0493-2023
Scopus Author ID: 6601999343

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 103 от 17.09.2015 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Иванов С. А., Каприн А. Д. являются членам редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2024 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 11.03.2024; одобрена после рецензирования 23.04.2024; принята к публикации 09.05.2024

© Мкртчян Л. С., Киселева В. И., Крикунова Л. И., Бойко Б. В., Гусарова В. Р., Безяева Г. П., Панарина Л. В., Иванов С. А., Каприн А. Д., Замулаева И. А., 2024

Status and molecular genetic parameters of papillomavirus infection: individual characteristics and associative links with clinical and morphological factors of cervical cancer

L. S. Mkrtchyan¹✉, V. I. Kiseleva¹, L. I. Krikunova¹, B. V. Boyko¹, V. R. Gusarova¹, G. P. Bezyaeva¹, L. V. Panarina¹, S. A. Ivanov^{1,3}, A. D. Kaprin^{2,3,4}, I. A. Zamulaeva^{1,5}

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

² National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

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

⁵ Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russian Federation

✉ liana.mko@gmail.com

ABSTRACT

Purpose of the study. Study of the characteristics of human papillomavirus (HPV) infection, comparison of HPV status, molecular and genetic parameters of HPV high risk (HR) with the clinical and morphological characteristics of cervical cancer.

Materials and methods. The study included 240 patients with morphologically verified cervical cancer stages I–III, in whom the presence of HPV DNA of 14 genotypes was examined before treatment; upon detection, viral load (VL), the presence and degree of DNA integration into the genome of the host cell were examined.

Results. A number of statistically significant associative relationships have been identified between the molecular and genetic parameters of HPV infection and clinical and morphological indicators of the tumor process, in particular the relationship of HPV-negative CC with age and stage of the disease; HPV infection with several genotypes and HPV genotype – with the histological type of tumor; VL – with age, stage and histological type of tumor. Significant associative connections have been established between the molecular genetic parameters of the virus itself: genotype and level of VL, genotype and integration of HPV DNA into the host genome, as well as a negative linear correlation between VL and the degree of integration.

Conclusion. The obtained data on the relationship between the molecular and genetic parameters of HPV infection and traditional prognostic factors can become the basis for further research on the development of prognostic models for the purpose of personalizing multimodal treatment programs.

Keywords: human papillomavirus (HPV), high carcinogenic risk (HCR), cervical cancer (CC), HPV genotype, multiple infection, viral load, HPV status, virus DNA integration into the cell genome

For citation: Mkrtchyan L. S., Kiseleva V. I., Krikunova L. I., Boyko B. V., Gusarova V. R., Bezyaeva G. P., Panarina L. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D., Zamulaeva I. A. Status and molecular genetic parameters of papillomavirus infection: individual characteristics and associative links with clinical and morphological factors of cervical cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(2):53-65. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-2-6>, <https://elibrary.ru/qmhkdo>

For correspondence: Liana S. Mkrtchian – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

Address: 10 Marshal Zhukov str., Obninsk 249031, Russian Federation

E-mail: liana6969@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>

SPIN: 3352-0814, AuthorID: 147713

ResearcherID: JBJ-0493-2023

Scopus Author ID: 6601999343

Compliance with ethical standards: the work followed the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the local Ethics committee of the A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation (extract from the protocol of the meeting No. 103 dated 09/17/2015). All patients signed an informed consent to participate in the study

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Ivanov S. A., Kaprin A. D. has been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2024, however he has no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest

The article was submitted 11.03.2024; approved after reviewing 23.04.2024; accepted for publication 09.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) занимает первое место среди злокачественных новообразований женских половых органов [1]. Ежегодно в мире выявляется более 600 тыс. новых случаев и регистрируется около 342 тыс. смертей от данной патологии [2]. В Российской Федерации РШМ лидирует среди причин смертности от онкологических заболеваний женской части населения в возрасте 30–39 лет (21,5 %) [3].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) является доказанным фактором развития РШМ [4]. Среди общего числа больных РШМ ВПЧ-позитивными являются 88–95 %, по данным различных авторов [5, 6]. Наиболее часто встречающимися генотипами ВПЧ, по данным большинства литературных источников, являются 16 и 18 типы, которые суммарно выявляются практически в 75–85 % случаев ВПЧ-позитивного РШМ [6–9]. Всемирной организацией здравоохранения в 2020 г. была введена новая классификация эпителиальных опухолей шейки матки, основанная на наличии/отсутствии ВПЧ ВКР – т. н. ВПЧ-статусе [10, 11]. В цитируемых источниках указывается, что ВПЧ-негативный статус является показателем неблагоприятного прогноза эффективности лечения, но, как отмечалось выше, доля таких больных невелика, что диктует необходимость поиска прогностических маркеров у подавляющего большинства остальных больных РШМ с ВПЧ-позитивным статусом. Известно, что ВПЧ-инфекция характеризуется значительным разнообразием на молекулярно-генетическом уровне, и, что важно, некоторые ее параметры способны влиять на чувствительность опухолевых клеток к противоопухолевым воздействиям (согласно результатам исследований на клеточных культурах в условиях *in vitro*). В связи с этим можно было предположить, что изучение особенностей ВПЧ-инфекции при цервикальном раке может предоставить дополнительную информацию для стратификации больных в прогностическом аспекте, позволит персонализировать мультимодальные программы лечения РШМ и, в конечном итоге, повысить эффективность лечения.

В литературе достаточно широко представлены данные о взаимосвязи клинико-морфологических характеристик РШМ и молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции. Авторы сообщают о наличии ассоциации между ВПЧ-статусом и лимфо-

васкулярной инвазией [12], генотипами ВПЧ ВКР и морфологической формой опухоли, взаимосвязи ВПЧ 18 типа с наличием глубокой стромальной инвазии и поражением лимфатических узлов [13]. Одни исследователи обращают внимание на статистически значимую связь между высокой вирусной нагрузкой (ВН) и риском метастатического поражения лимфоузлов, размером опухоли [14], другие – на корреляцию низкой ВН со стадией заболевания и увеличенными лимфатическими узлами [15]. Однако гетерогенность выборок с отсутствием комплексной оценки взаимосвязи всего спектра молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции с известными в прогностическом плане клинико-морфологическими факторами обуславливает, зачастую, противоречивый характер полученных данных и делает актуальным дальнейшие исследования в однородных группах больных РШМ с включением максимального количества изучаемых критериев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение особенностей ВПЧ-инфицированности, сопоставление ВПЧ-статуса, молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса выполнено у 240 больных с морфологически верифицированным РШМ I–III стадий (FIGO), проходивших обследование и лечение в отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России [16]. Исследование является когортным ретроспективно-проспективным, проведено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России (протокол № 103 от 17.09.2015 г.). В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). До включения в исследование пациентками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании и определение в условиях *in-vitro* параметров ВПЧ-инфекции в биоматериале шейки матки. Критериями включения явились: морфологически верифицированный РШМ I–III стадий, отсутствие специализированного

лечения по поводу данного заболевания; критерии не включения – беременность, РШМ IV стадии, специализированное лечение по поводу данного заболевания в анамнезе; критерии исключения – отказ пациенток от дальнейшего участия в исследовании. Средний возраст больных составил $47,2 \pm 12,0$ лет. Превалировали местнораспространенные формы РШМ (II и III стадии заболевания) – суммарно у 186 (77,5 %) пациенток. По морфологической структуре опухоли у больных наиболее часто был верифицирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – у 216 (90 %). По форме роста преобладали эндофитная и смешанная – соответственно у 59 (24,6 %) и 136 (56,6 %) пациенток; по варианту распространения опухолевого процесса – параметральный в различных вариациях и метастатический – соответственно у 174 (93,5 %) и 66 (66,7 %) больных.

У всех 240 больных до лечения исследовали наличие ДНК ВПЧ ВКР 14 генотипов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Материалом для исследования служили биоптаты и/или совместные соскобы эпителия цервикального канала (эндоцервикс) и наружной поверхности шейки матки (экзоцервикс), взятые до начала лечения. Все этапы последующего анализа полученных образцов биоматериала выполняли на отечественных тест-системах производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Выделение ДНК проводили сорбентным методом с использованием комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ». Наличие, дифференцированное определение генотипа и количественной нагрузки ВПЧ проводили методом мультиплекс-ПЦР с детекцией флуоресцентного сигнала по четырем каналам в режиме реального времени на амплификаторе «Rotor Gene» («Corbett Research», Австралия) с использованием реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр FL». В этой тест-системе амплифицируются вирусные гены E1, E6, E7 и клеточный ген β -глобина. Валидными считаются только данные для образцов с положительным результатом анализа β -глобина. Этот ген служит внутренним контролем реакции (ВКО), а также позволяет оценивать количество клеток в образце (1 клетка содержит 2 молекулы β -глобина) и нормировать результаты амплификации вирусных генов на одинаковое количество клеток. Результаты исследования обрабатывали в программной надстройке Excel, прилагаемой к тест-системе, и интерпретировали в соответствии со следующими критериями: а) логарифм (lg) ко-

личества копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток менее 3 ($BH < 3$) – низкая вирусная нагрузка; б) lg количества копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток равно или более 3, но менее 5 ($3 \leq BH < 5$) – умеренная вирусная нагрузка; в) lg количества копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток более или равно 5 ($BH \geq 5$) – высокая вирусная нагрузка. При множественной инфекции определялась количественная нагрузка всех установленных генотипов ВПЧ ВКР, наиболее высокие показатели соответствовали ведущему генотипу вируса.

Наличие интеграции ДНК ВПЧ оценивали по соотношению количества геномных эквивалентов E7/E2 вируса с учетом стандартного отклонения и коэффициента вариации данных в соответствии с разработанным алгоритмом [17]. Принцип его основан на том, что ген E7 в процессе интеграции вирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина сохраняется интактным, соответственно количество его в обеих формах вируса – эписомальной и интегрированной одинаковое. Ген E2 в процессе интеграции в большинстве случаев разрушается и количество его снижается. Анализ проводили методом TagMan-технологии в формате мультиплекс-ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов, позволяющего дифференцированно определять количество E2 и E7 вирусных генов и клеточного гена β -глобина. В одной пробирке амплифицировали участки генов E7 и E2 вирусов и участка ДНК β -глобина человека – ВКО. Одновременно в каждом опыте амплифицировали стандартные образцы с известной концентрацией ДНК ВПЧ 16 и 18 и ДНК β -глобина. Все образцы: и клинические, и стандартные, амплифицировали в трех повторах. Для каждого из повторов рассчитывали количество E7 и E2 по калибровочным кривым и уравнению регрессии, полученным на стандартных образцах в соответствии с программой амплификации этих генов. Степень интеграции ДНК ВПЧ оценивали по формуле $(1 - E2/E7) \times 100 \%$. Отсутствие сигнала амплификации для гена E2 при наличии такого сигнала для гена E7 соответствует 100 %-ной интеграции вирусной ДНК в геном клетки.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Для описательной статистики использовали средние значения и стандартную ошибку (SE). Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью критерия Фишера, по количественным признакам – с помощью U-кри-

терия Манна-Уитни. Для оценки линейных связей между переменными использовали метод непараметрической корреляции Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции (r). Многофакторный анализ проводили с использованием метода агломеративной кластеризации (Agglomerative Nesting, AGNES) с построением древовидных диаграмм – дендрограмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ВПЧ-статус и генотип

Наличие ВПЧ ВКР было зарегистрировано у подавляющего числа больных исследуемой когорты – у 215 (89,6 %) из 240. Средний возраст ВПЧ-инфицированных больных РШМ составил $46,7 \pm 11,8$ лет, что намного ниже показателей Европы (54 ± 14 лет) [9]. Средний возраст больных, у которых ВПЧ ВКР не был обнаружен, составил $50,6 \pm 14,0$ лет и не отличался от такового ВПЧ-инфицированных больных ($p > 0,05$). Однако, ВПЧ-негативный РШМ в 3,5 раза чаще встречался среди больных старше 55 лет ($p = 0,004$) (рис. 1), что согласуется с данными других исследований [18, 19]. Отмечено статистически значимое повышение частоты ВПЧ-негативных форм заболевания при III стадии (18,2 %) по сравнению со II (3,4 %) и I (7,4 %) стадиями ($p = 0,001$ и $p = 0,05$ соответственно), о чем упоминают и отечественные исследователи [18].

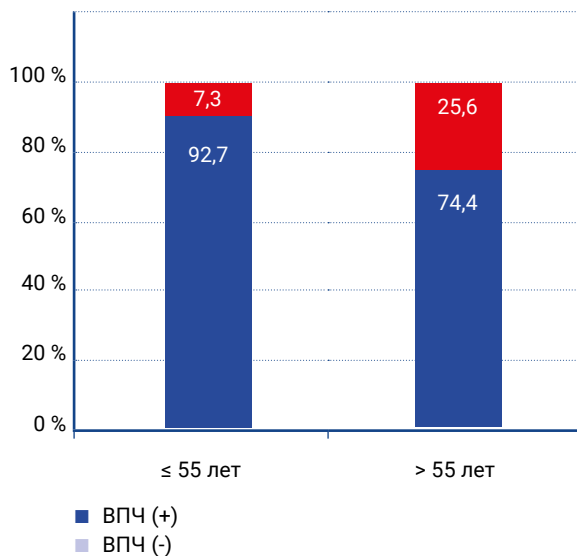


Рис. 1. Особенности ВПЧ ВКР-инфицированности больных РШМ в зависимости от возраста

Среди всех генотипов, обнаруженных у больных РШМ, преобладали 16 (62,6 %), 18 (13 %) и 45 (6,1 %) типы ВПЧ ВКР, далее следовали 31 (4,1 %), 33 (2,8 %), 39 и 56 типы (по 2,5 %) (рис. 2). Суммарная доля остальных типов ВПЧ ВКР (35, 51, 52, 58, 59, 66, 68) составила 6,4 %. Об аналогичном долевого распределении в странах Европейского региона, в частности Российской Федерации, сообщается в многочисленных публикациях, где также указывается на преобладание в 70–75 % случаев ВПЧ 16 и 18 генотипов [18–20]. В исследуемой группе 215 ВПЧ-положительных больных наиболее часто были обнаружены генотипы или их сочетания с доминирующим генотипом, относящиеся к филогенетической группе А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) – в 76,7 % случаях. Доля представителей группы А7 (18, 39, 45, 59) оказалась более, чем в 3,4 раза ниже – 22,3 %. Остальные 2 группы А5 (51) и А6 (56, 66) были представлены в единичных случаях (0,5 %). Пик встречаемости генотипов группы А9 приходился на молодой возраст – до 30 лет (78,6 %), А7 – на возрастную категорию до 45 лет (31,3 %), однако без статистически значимых различий, что согласуется с результатами многофакторного анализа [21], хотя в отдельных исследованиях демонстрируется наличие связи генотипа ВПЧ с возрастом больных РШМ [9].

При плоскоклеточном раке отмечено преобладание генотипов группы А9 (80,0 %) ($p = 0,0002$) с доминированием ВПЧ 16 (74,3 %) ($p = 0,0002$); при аденокарциноме – группы А7 (66,7 %) ($p = 0,0003$)

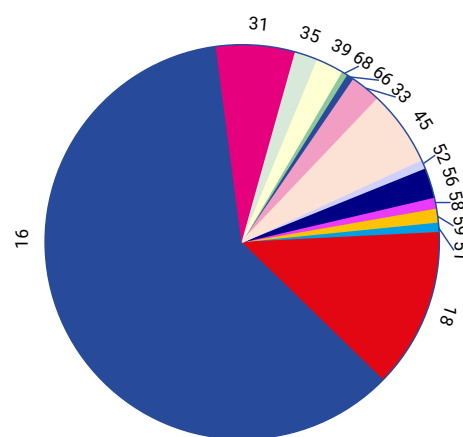


Рис. 2. Распространённость 14 генотипов ВПЧ ВКР у больных РШМ, включая случаи множественной инфекции

с преобладанием ВПЧ 18 (60,0 %) ($p < 0,0001$). Среди ВПЧ 16/18-ассоциированных плоскоклеточных РШМ значимо чаще встречался ВПЧ 16 типа (86 %), а при аденокарциноме – ВПЧ 18 (64,3 %) ($p = 0,0001$). Подобная ассоциативная связь филогенетических групп и, соответственно, генотипов с гистологическим типом опухоли выявлена и в других исследованиях [9, 22]. Распределение наиболее часто встречающихся филогенетических групп (A9 и A7) значимо не различалось 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 параметриев, метастатический вариант) ($p > 0,05$), что также подтверждают результаты других исследований [23].

Инфицирование несколькими типами ВПЧ ВКР (множественная инфекция) было обнаружено у 25 (11,6 %) из 215 ВПЧ-инфицированных пациенток (у 19 – 2 генотипа, у 6 – 3 генотипа). Статистически значимых различий в частоте встречаемости одиночной или множественной ВПЧ-инфекции в зависимости от возраста, стадии заболевания, формы роста и варианта распространения опухоли не выявлено, что подтверждается и в исследовании N. Jing и соавт. (2003) [24]. Однако необходимо отметить, что множественная инфекция встречалась только у больных с морфологически верифициро-

ванным плоскоклеточным раком ($p < 0,0001$ при сравнении с железистым морфотипом опухоли, $p = 0,038$ при сравнении с недифференцированным раком), на данную закономерность обратили внимание и другие исследователи [25].

Вирусная нагрузка

Вирусная нагрузка была определена у 199 ВПЧ-позитивных пациенток РШМ I–III стадий, из них с одиночной инфекцией – 175 (87,9 %), множественной инфекцией – 24 (12,1 %) случая. В исследуемой группе наиболее часто наблюдалась высокая ВН (средний уровень $6,4 \pm 1,3$) – в 142 (71,4 %) случаях. У 50 (25,1 %) пациенток ВН оказалась умеренной (средний уровень $4,4 \pm 0,54$), и лишь у 7 (3,5 %) – низкой (средний уровень $2,4 \pm 0,1$). При сравнении данных о ВН, полученных при обработке различного биологического материала – цервикальных соскобов и биоптатов одних и тех же больных ($n = 47$) – была выявлена достаточно высокая корреляция этих показателей между собой ($r = 0,72$, $p < 0,0000001$) (рис. 3).

Отмечено статистически значимое повышение доли случаев с низкой ВН с увеличением возраста ($r = 0,86$, $p = 0,04$), причем в возрастной группе до 30 лет случаев низкой ВН обнаружено не было (рис. 4).

При ВПЧ 16 наиболее часто встречалась высокая нагрузка вируса, а при ВПЧ 18 – умеренная

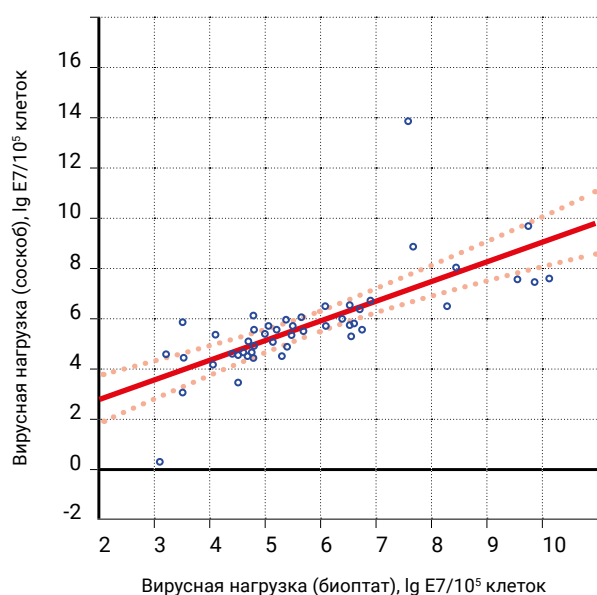


Рис. 3. Анализ корреляционной зависимости вирусной нагрузки ВПЧ ВКР в соскобах эпителия и соответствующих биоптатах шейки матки больных РШМ

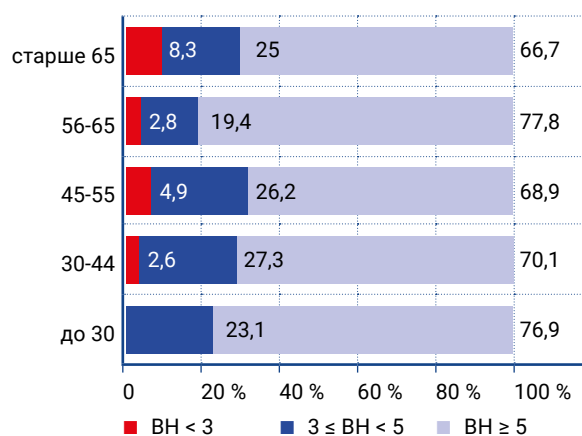


Рис. 4. Вирусная нагрузка (ВН) у больных РШМ в зависимости от возраста

и высокая нагрузки наблюдались почти с одинаковой частотой (рис. 5): средний уровень ВН при ВПЧ 16 ($6,0 \pm 1,7$) оказался статистически значимо выше аналогичного показателя при ВПЧ 18 ($5,0 \pm 1,1$) ($p < 0,001$). Данная закономерность сохранялась для филогенетических групп, к которым принадлежали указанные генотипы: $6,0 \pm 1,6$ и $4,9 \pm 1$ соответственно при генотипах группы А9 и А7 ($p < 0,001$).

При III стадии заболевания средний уровень ВН ($6,2 \pm 1,6$) оказался значимо выше, чем при I ($5,4 \pm 1,9$) и II ($5,4 \pm 2,1$), соответственно $p = 0,006$ и $p = 0,02$. Наши данные согласуются с последними результатами отечественных исследований об относительно невысокой ВН при ранних стадиях заболевания [19, 26].

При плоскоклеточном раке было выявлено больше случаев высокой ВН (73,9 %) ($p = 0,08$), а при аденокарциноме – низкой нагрузки (13,3 %) ($p = 0,07$) (рис. 6). Соответственно, средний уровень ВН был выше при плоскоклеточном раке ($5,8 \pm 1,6$) по сравнению с аденокарциномой ($5,0 \pm 1,6$) ($p = 0,10$). Взаимосвязь низкой нагрузки с цервикальной аденокарциномой и ВПЧ 18 типа отмечают также другие авторы [27].

По нашим данным при разных формах и вариантах распространения опухолевого процесса статистически значимых отличий по уровню ВН не наблюдалось.

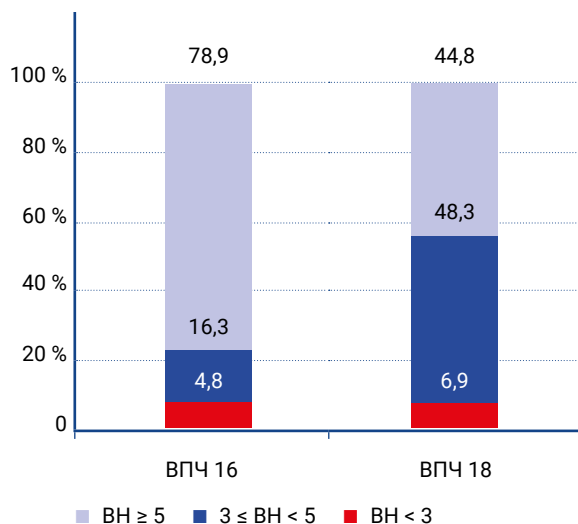


Рис. 5. Вирусная нагрузка (ВН) у ВПЧ-позитивных больных РШМ в зависимости от генотипа вируса

Интеграция ДНК ВПЧ 16/18

Наличие интеграции ДНК вируса, как полной, так и частичной, исследовано у больных, инфицированных ВПЧ 16 и 18 типами (140 и 28 случаев соответственно), которые являются наиболее агрессивными и составляют подавляющее большинство всех генотипов, обнаруженных при РШМ. Такие больные составляли 78,1 % от всех ВПЧ-позитивных случаев в нашем исследовании. В исследуемой когорте у большинства больных выявлена интеграция ДНК вируса (интегрированная форма) – у 101 из 168 человек (60,1 %), что подтверждает результаты ряда работ о высокой частоте встречаемости при инвазивном РШМ вируса в интегрированном состоянии [26, 28]. У остальных 67 (39,9 %) больных зарегистрировано отсутствие интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном (эписомальная форма по критерию сохранения гена Е2 в интактном состоянии). Следует заметить, что невыявление интеграции ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина в соответствии с описанным выше алгоритмом нельзя однозначно интерпретировать как наличие только эписомальной формы вируса, поскольку такая интеграция может происходить с участием различных других вирусных генов [29–30]. Однако преимущественно этот процесс сопряжен с нарушением целостности Е2-гена вируса [31], что объясняется высокой доступностью этого вирус-

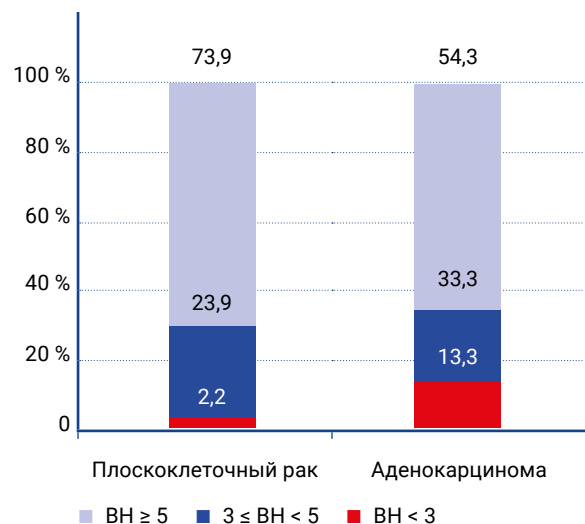


Рис. 6. Вирусная нагрузка (ВН) у ВПЧ-позитивных больных РШМ в зависимости от морфологической формы опухоли

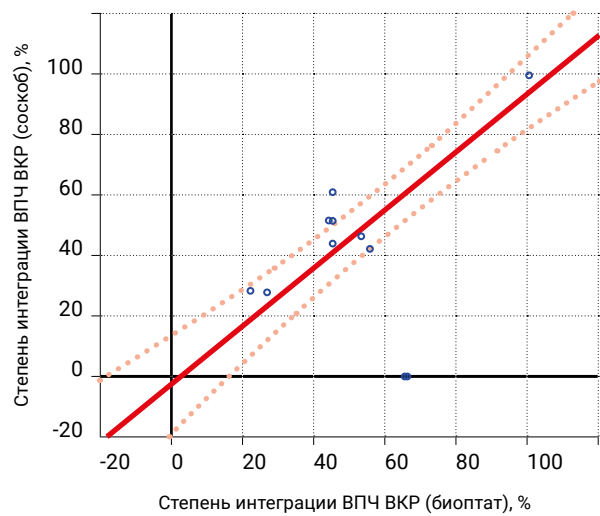


Рис. 7. Анализ корреляционной зависимости степени интеграции ДНК ВПЧ в соскобах эпителия и соответствующих биоптатах шейки матки больных РШМ. Степень интеграции изменяется от 0 % (эписомальная форма вируса) до 100 % (полная интеграция вирусной ДНК в клеточный геном). Промежуточные значения соответствуют смешанной форме ВПЧ ВКР – наличию как эписомальных, так и интегрированных форм; количественный показатель – степень интеграции – соответствует доле интегрированных форм ВПЧ ВКР

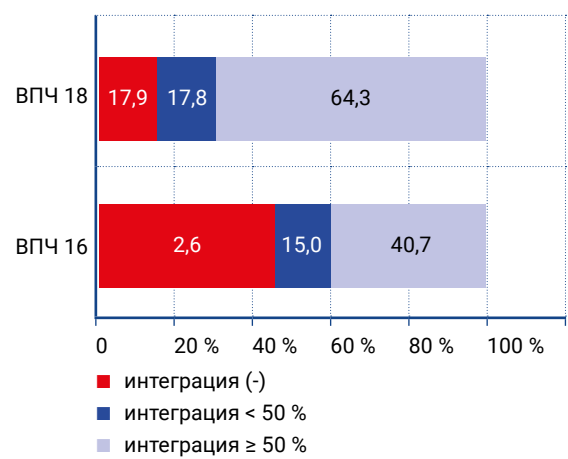


Рис. 8. Физический статус и степень интеграции ДНК ВПЧ 16 и ВПЧ 18 у больных РШМ

Таблица 1 Распределение больных РШМ в зависимости от качественных и количественных параметров ВПЧ 16/18			
Форма вируса	Эписомальная абс (%)	Интегрированная абс (%)	
		< 50%	≥ 50%
Вирусная нагрузка			
ВН < 3 (n = 5)	1 (20,0)	0	4 (80,0)
3 ≤ ВН < 5 (n = 39)	11 (28,2)	5 (12,8)	23 (59,0)
ВН ≥ 5 (n = 124)	55 (44,4)	21 (16,9)	48 (38,7)

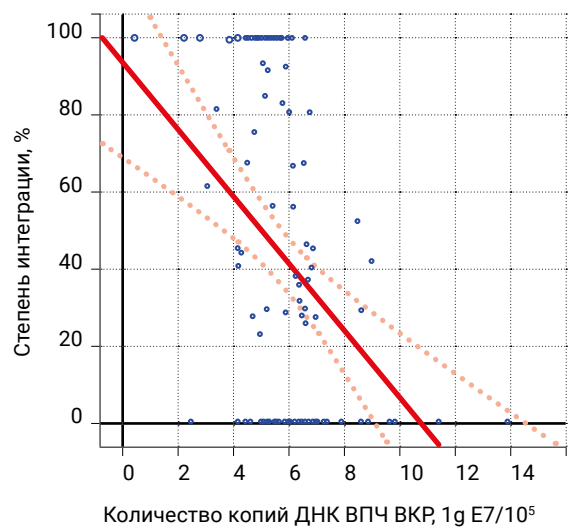


Рис. 9. Корреляционный анализ молекулярно-генетических параметров ВПЧ инфекции у больных РШМ (n = 168): 0 % – отсутствие интеграции (эписомальная форма вируса), 100 % – полная интеграция ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина. Промежуточные значения соответствуют смешанной форме ВПЧ ВКР – наличию как эписомальных, так и интегрированных форм; количественный показатель – степень интеграции – соответствует доле интегрированных форм ВПЧ 16,18

ного гена для различных видов генетических перестроек. Более того, нами 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 [32].

Сравнительный анализ данных по степени интеграции вирусной ДНК в соскобах и биоптатах шейки матки, полученных у одних и тех же больных ($n = 47$), выявил достаточно высокую корреляцию показателей между собой: коэффициент корреляции $R = 0,89$ при уровне значимости $p < 0,000001$ (рис. 7). С учетом этих данных, а также аналогичных результатов сравнительного анализа ВН можно рекомендовать использование соскоба эпителия шейки матки для молекулярно-генетического исследования параметров ВПЧ, так как информативность материала, полученного данным способом, не уступает информативности при выполнении более травматичной процедуры – биопсии шейки матки.

Интегрированная форма ВПЧ ВКР наиболее часто встречалась у больных старше 65 лет – в 66,7 % случаев, при этом в 44,4 % случаев в виде полной (100 %) интеграции. При инфицировании ВПЧ 18 по сравнению с ВПЧ 16 превалировали интегрированные формы вируса (соответственно 82,1 % и 55,7 %, $p = 0,01$) с преобладанием высоко-

интегрированных (интеграция ДНК ≥ 50 %) форм (соответственно 64,3 % и 40,7 %, $p = 0,019$), высокий процент среди которых занимала полная (100 %) интеграция ДНК ВПЧ (50,0 % против 20,7 %, $p = 0,003$) (рис. 8). О более частом обнаружении ВПЧ 18 типа в интегрированном состоянии по сравнению с ВПЧ 16 типа сообщается и в зарубежных исследованиях [33].

Анализ наличия/отсутствия и степени интеграции в зависимости от клинико-морфологических характеристик не выявил статистически значимых ассоциативных связей, что согласуется с данными литературы [34].

Ассоциативная связь вирусной нагрузки и статуса ДНК ВПЧ 16/18

Молекулярно-генетические параметры вирусной инфекции исследованы у 168 ВПЧ 16/18-позитивных больных РШМ I–III стадий. По мере повышения ВН наблюдалось увеличение доли эписомальных и уменьшение доли высокоинтегрированных форм вируса (табл. 1).

Низкая вирусная нагрузка только в единичном случае (20,0 %) сопровождала эписомальную форму вируса; все остальные случаи низкой вирусной нагрузки (80,0 %) сочетались с 100 % интеграцией. Ранее нами была установлена обратная линейная корреляция ВН и степени интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном [35]. В дальнейшем выборка

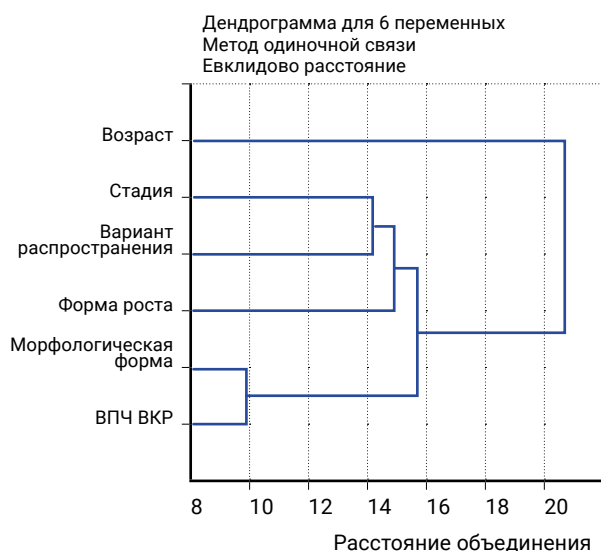


Рис. 10. Дендрограмма больных РШМ с учетом ВПЧ статуса ($n = 240$)

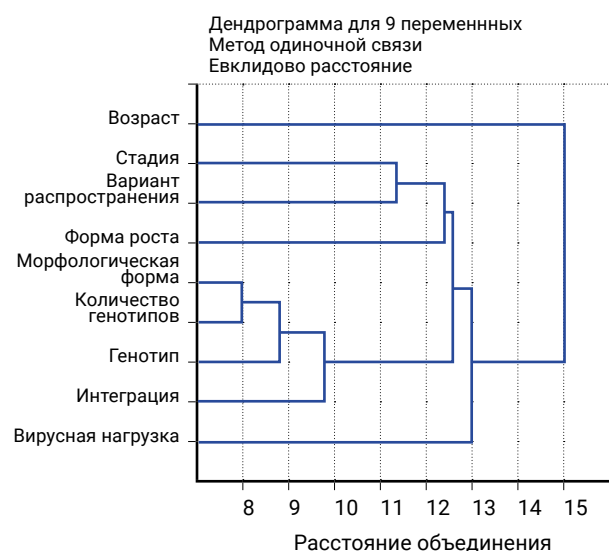


Рис. 11. Дендрограмма ВПЧ-ассоциированных больных РШМ с учетом всего спектра молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР ($n = 174$)

больных была существенно увеличена, и данная закономерность сохранилась при высокой значимости ($r = -0,41, p < 0,0001$) (рис. 9).

Многофакторный анализ

В целях изучения возможных ассоциативных связей между различными параметрами, характеризующими опухолевый процесс и ВПЧ-инфекцию, был проведен многомерный разведочный анализ с использованием метода кластеризации, который позволил выявить наиболее взаимосвязанные параметры – морфологическая форма опухоли и ВПЧ-статус (рис. 10), а при ВПЧ-положительном РШМ – морфологическая форма опухоли и следующие особенности ВПЧ-инфекции: количество присутствующих генотипов ВПЧ ВКР, генотипы 16 и 18, физический статус вирусной ДНК – наличие/отсутствие интеграции в геном клетки-хозяина (рис. 11).

Таким образом, многофакторный разведочный анализ позволил обнаружить ассоциативные связи, которые не были получены при попарном сравнении различных факторов, но о которых можно было предположить косвенным путем при изучении результатов однофакторного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение возможных ассоциативных связей между широким спектром молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции и клинко-морфологическими характеристиками злокачественной опухоли шейки матки выявило наличие корреляций между ВПЧ-статусом, генотипом ВПЧ, количеством присутствующих генотипов и известным прогностическим фактором – морфологической формой цервикального рака. В то же время в нашей работе показано отсутствие взаимосвязи таких молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции, как генотип и уровень интеграции ДНК вируса в клеточный геном с основным традиционным фактором прогноза эффективности лечения – стадией заболевания. Этот факт позволяет предположить возможность независимого от стадии прогностического значения указанных параметров и обосновывает целесообразность проведения дальнейших исследований по оценке прогностической ценности уровня интеграции ДНК ВПЧ различных генотипов (прежде всего, наиболее часто встречающихся 16 и 18 типов) в качестве потенциальных независимых биомаркеров для прогноза эффективности лечения РШМ.

Список источников

1. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):169–182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
2. 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 Feb;8(2):e191–e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
3. 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. 2021, 252 с.
4. Choi S, Ismail A, Pappas-Gogos G, Boussios S. HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. *Pathogens*. 2023 Feb 11;12(2):298. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020298>
5. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340–1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
6. 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 Mar;91(3):473–481. <https://doi.org/10.1002/jmv.25331>
7. Zhou HL, Zhang W, Zhang CJ, Wang SM, Duan YC, Wang JX, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: A systematic review. *J Infect*. 2018 Jun;76(6):522–528. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.02.008>
8. Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Dec;302(6):1329–1337. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05787-w>
9. De Sanjosé S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8)

10. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021 Oct;81(10):1145–1153. <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>
11. Park KJ, Selinger CI, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Kiyokawa T, Mills AM, et al. Dataset for the Reporting of Carcinoma of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol.* 2022 Nov 1;41(Suppl 1):S64–S89. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000909>
12. 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>
13. Im SS, Wilczynski SP, Burger RA, Monk BJ. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. *Clin Cancer Res.* 2003 Sep 15;9(11):4145–4150.
14. Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer. *Am J Transl Res.* 2021;13(9):10830–10836.
15. Zuo J, Huang Y, An J, Yang X, Li N, Huang M, et al. 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 Apr;31(2):389–399. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13>
16. Мкртчян Л. С. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака шейки матки и факторы прогноза: дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2020, 335 с. EDN: BJWUMO
17. 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. Заявление: 07.02.2018 г.; Опубликовано: 12.12.2018 г.
18. Чуруксаева О. Н. Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки: дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2013, 280 с.
19. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2013 Feb 15;132(4):854–867. <https://doi.org/10.1002/ijc.27713>
20. Шипулина О. Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013, 24 с.
21. Pilch H, Günzel S, Schäffer U, Tanner B, Brockerhoff P, Maeurer M, et al. The presence of HPV DNA in cervical cancer: correlation with clinico-pathologic parameters and prognostic significance: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(1):39–48. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2001.011001039.x>
22. 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 Jan;15(1):459–466. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7327>
23. Tong SY, Lee YS, Park JS, Namkoong SE. Human papillomavirus genotype as a prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(6):1307–1313. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00933.x>
24. Na J, Li Y, Wang J, Wang X, Lu J, Han S. The correlation between multiple HPV infections and the occurrence, development, and prognosis of cervical cancer. *Front Microbiol.* 2023;14:1220522. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1220522>
25. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, et al. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis.* 2017 Jan 31;17(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2223-1>
26. 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. *Vopr Virusol.* 2016 Dec 28;61(6):270–274. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>
27. Kim JY, Park S, Nam BH, Roh JW, Lee CH, Kim YH, et al. Low initial human papilloma viral load implicates worse prognosis in patients with uterine cervical cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 20;27(30):5088–5093. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4659>
28. 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):531–543.
29. Akagi K, Li J, Broutian TR, Padilla-Nash H, Xiao W, Jiang B, et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome Res.* 2014 Feb;24(2):185–199. <https://doi.org/10.1101/gr.164806.113>

30. 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. <https://doi.org/10.16288/j.yczz.17-151>
31. 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>
32. Kiseleva VI, Mkrtychyan LS, Ivanov SA, Lyubina LV, Bezuyaeva 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>
33. 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.
34. De Boer MA, Jordanova ES, Kenter GG, Peters AA, Corver WE, Trimbos JB, et al. High human papillomavirus oncogene mRNA expression and not viral DNA load is associated with poor prognosis in cervical cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007 Jan 1;13(1):132–138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1568>
35. 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 (бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2011;20(2):58–63. EDN: NYGSPX

Информация об авторах:

Мкртчян Лиана Сирекановна ✉ – д.м.н., ведущий научный сотрудник МРНЦ 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, ResearcherID: JBJ-0493-2023, Scopus Author ID: 660199343

Киселева Валентина Ивановна – к.б.н., ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр 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, ResearcherID: T-1073-2017, Scopus Author ID: 7004413804

Крикунова Людмила Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр 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, ResearcherID: JCT-3165-2023, Scopus Author ID: 6506081959

Бойко Борис Викторович – аспирант, Медицинский радиологический научный центр 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

Гусарова Виктория Романовна – аспирант, Медицинский радиологический научный центр 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

Безяева Галина Петровна – научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4942-6892>, SPIN: 8900-4710, AuthorID: 87889, ResearcherID: JFJ-8132-2023, Scopus Author ID: 6506415163

Панарина Лариса Викторовна – научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9237-2869>, SPIN: 9602-8908, AuthorID: 113918, ResearcherID: JFJ-8238-2023, Scopus Author ID: 6506225026

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., 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, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

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;

Мкртчян Л. С.[✉], Киселева В. И., Крикунова Л. И., Бойко Б. В., Гусарова В. Р., Безяева Г. П., Панарина Л. В., Иванов С. А., Каприн А. Д., Замулаева И. А. Статус и молекулярно-генетические параметры папилломавирусной инфекции: индивидуальные особенности и ассоциативные связи с клинико-морфологическими факторами рака шейки матки

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, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

Замулаева Ирина Александровна – д.б.н., профессор, заведующая отделом радиационной биохимии, Медицинский радиологический научный центр 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, ResearcherID: R-4906-2016, Scopus Author ID: 6603693422

Вклад авторов:

Мкртчян Л. С. – научная обработка литературных данных по теме публикации, сбор клинического материала, статистический анализ клинико-экспериментальных данных, написание текста статьи, обсуждение и интерпретация результатов исследования;
Киселева В. И. – оптимизация методов молекулярно-генетического исследования, анализ полученных результатов и ведение базы данных, участие в написании и редактировании текста статьи;
Крикунова Л. И. – планирование клинической части исследования, обсуждение полученных клинических данных;
Бойко Б. В. – сбор и оформление литературы, перевод текста на английский язык;
Гусарова В. Р. – сбор и анализ литературы;
Безяева Г. П. – сбор и обработка биологического материала, проведение ПЦР-исследований на наличие ДНК ВПЧ ВКР;
Панарина Л. В. – сбор и обработка биологического материала, проведение ПЦР-исследований на наличие ДНК ВПЧ ВКР;
Иванов С. А. – научное редактирование и утверждение окончательного текста;
Каприн А. Д. – научное резюмирование;
Замулаева И. А. – разработка концепции и научного дизайна исследования, интерпретация полученных клинико-экспериментальных данных, научное редактирование статьи, резюмирование полученных результатов, формулировка выводов.