

УДК 618.146-006.6-07-08

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111

ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

Н.А. Шмакова¹, Г.Н. Чистякова¹, И.Н. Кононова², И.И. Ремизова¹

¹ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия;

² ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования»,
г. Екатеринбург, Россия

В последние годы в мире, особенно в России, наблюдается неуклонный рост и «омолаживание» рака шейки матки. При этом вирус папилломы человека является не только основным фактором прогрессирования неопластического процесса, но и одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, в мире.

Цель. Оценить распространенность и характеристику генотипов папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

Материалы и методы. Проведено обследование 213 пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-инфекцией, пришедших на профилактический осмотр. Всем женщинам было выполнено цитологическое исследование жидкостным методом и генотипирование вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Распространенность цервикальных интраэпителиальных неоплазий среди женщин с папилломавирусной инфекцией составила 80,3 % (171 пациентка). Согласно данным генотипирования вируса папилломы человека превалировал 16-й (38 %) и 33-й типы (32 %). Выявлена положительная высокая корреляционная связь между цервикальными неоплазиями высокой степени онкогенного риска (HSIL) и 18-м типом ВПЧ-инфекции ($r=+0,759$ при $p=0,001$), отрицательная средняя корреляционная связь 45-го типа ВПЧ с низкой степенью онкогенного риска (LSIL) ($r=-0,643$ при $p=0,002$). Продемонстрированы высокие показатели вирусной нагрузки в когорте пациенток с тяжелыми интраэпителиальными цервикальными поражениями.

Выводы. По результатам полученных данных установлено доминирование 16-го и 33-го генотипов ВПЧ при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях с наличием значимых различий между пациентками с HSIL и LSIL в отношении 18-го и 45-го типов, а также связь роста уровня вирусной нагрузки с увеличением степени тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, интраэпителиальные новообразования шейки матки, рак шейки матки.

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, и за последние 10 лет инфицированность им возросла более чем в 10 раз (около 13 % всего населения, т.е. более 600 млн чел. в мире). Значительная часть инфицированных – это женщины в возрасте до 30 лет, до 82 % которых считаются инфицированными уже через 2 года от начала половой жизни; в возрасте старше 30 лет отмечается увеличение опасности персистенции в 10 раз [1, 2].

На сегодняшний день выделено более 200 генотипов ВПЧ в зависимости от последо-

вательности генов, которые кодируют капсидный белок L1. Кроме деления на виды, способные поражать либо слизистые оболочки, либо кожу, принято выделять типы низкого (6, 11, 42, 43, 44-й) и высокого (16, 18, 31, 35, 36, 45, 51, 52, 58-й) онкогенного риска [3].

Отсутствие элиминации высокоонкогенных типов вируса папилломы человека более двух лет – основной фактор возникновения и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий (SIL) и развития рака шейки матки в дальнейшем. Под влиянием ВПЧ происходит нарушение физиологического метапластического процесса, который

за счет неконтролируемой клеточной пролиферации приобретает аномальный характер с активным неоангиогенезом для обеспечения питания неопластических клеток [4–6]. Проникая в клетку, вирус папилломы человека потенцирует синтез собственных белков, кодируемых ранними генами E1–E8, для поддержания репликации вирусной ДНК с последующей активацией поздних генов L1, L2, отвечающих за образование структурных белков вирусного капсида. Основными онкопротеинами, блокирующими супрессию опухолевого роста, являются E6 и E7, которые действуют как онкогены и являются маркерами персистенции ВПЧ-инфекции. Данный процесс осуществляется блокированием E6 ацетилирования транскрипционного фактора p53, подавлением его функции как ингибитора процессов пролиферации [7]. При этом E7 непосредственно активирует неконтролируемое деление клеток с блокировкой противовирусного иммунитета за счет повышения экспрессии гена p16ink4a, подавляет экспрессию цитокинов, что приводит к снижению миграции активированных натуральных киллеров (NK-клеток) в очаг поражения [8, 9].

По результатам статистического анализа в нашей стране выявлена связь между 16-м и 18-м генотипами ВПЧ и раком шейки матки: данные типы папилломавирусной инфекции были диагностированы у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени онкогенного риска (LSIL) в 35 % случаев, высокой степени (HSIL) – в 56 %, с раком шейки матки – в 73,5 %, в 9,4 % случаев женщины имели нормальные показатели цитологического скрининга [10].

Необходимо отметить, что проведенные исследования, безусловно, показывают возможность спонтанной элиминации ВПЧ. Достоверно чаще это наблюдается в подростковом возрасте, составляя до 70–80 % всех случаев инфицирования, что, вероятно, связано с отсутствием пока выраженных отклонений в иммунном статусе. Тем временем более низкие показатели отмечаются в возрасте старше 19 лет, что с высокой вероятностью обусловлено наличием фоновых процессов в виде хронических воспалительных заболеваний уrogenитального тракта [11].

При изучении эпидемиологии ВПЧ, рака шейки матки, высокого риска онкотрансформации цервикальных интраэпителиальных неоплазий установлена необходимость организации эффективной работы первичного звена здравоохранения. Определенно перспективным в этом направлении представляется не только лечение любой патологии шейки матки, но и диспансерное наблюдение лиц с диагностированной папилломавирусной инфекцией.

Цель исследования. Оценить распространенность и характеристику генотипов папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

Материалы и методы. Проведено обследование 213 пациенток с ВПЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся с жалобами или для проведения диспансерного осмотра. Средний возраст женщин составил $30,30 \pm 0,97$ года. Далее в исследовании были оставлены 55 пациенток. Критериями исключения явились: беременность и послеродовый период 1 год, наличие тяжелой соматической патологии и злокачественных опухолей любой локализации, индекс Кетле ≥ 30 , положительный тест на ВИЧ-инфекции, сифилис, гепатит В и С. Всем женщинам было выполнено цитологическое исследование жидкостным методом и генотипирование вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции.

Полученные данные обработаны при помощи таблицы Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, STATISTICA for Windows 10). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного и среднеквадратического отклонения (SD). Статистическая значимость различий количественных признаков, которые не соответствовали закону нормального распределения, и качественных признаков проанализирована при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. С целью определения связи между показателями оценивался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Интраэпителиальные неоплазии были обнаружены у

80,3 % обследованных женщин (n=171), что демонстрирует их высокую распространенность среди женщин с папилломавирусной инфекцией и превышает показатели зарубежных и отечественных исследований [12, 17].

При оценке распространенности генотипов папилломавирусной инфекции у женщин, вошедших в исследование, выявлено превалирование 16-го типа, что не противоречит зарубежным и российским исследованиям, но в то же время оказывается меньше показателей в

определенных регионах, вероятно за счет роста других генотипов ВПЧ-инфекции [13–15]. На втором месте по распространенности у обследованных был 33-й тип, что также не противоречит имеющимся данным. Более чем у 10 % пациенток определялись другие типы папилломавирусной инфекции, а именно 18, 31, 39, 45, 52-й, что демонстрирует их широкую вариабельность. Частота встречаемости других генотипов была менее 10 % (35, 51, 56, 58, 59-й типы) (рис. 1).

типы ВПЧ / types HPV

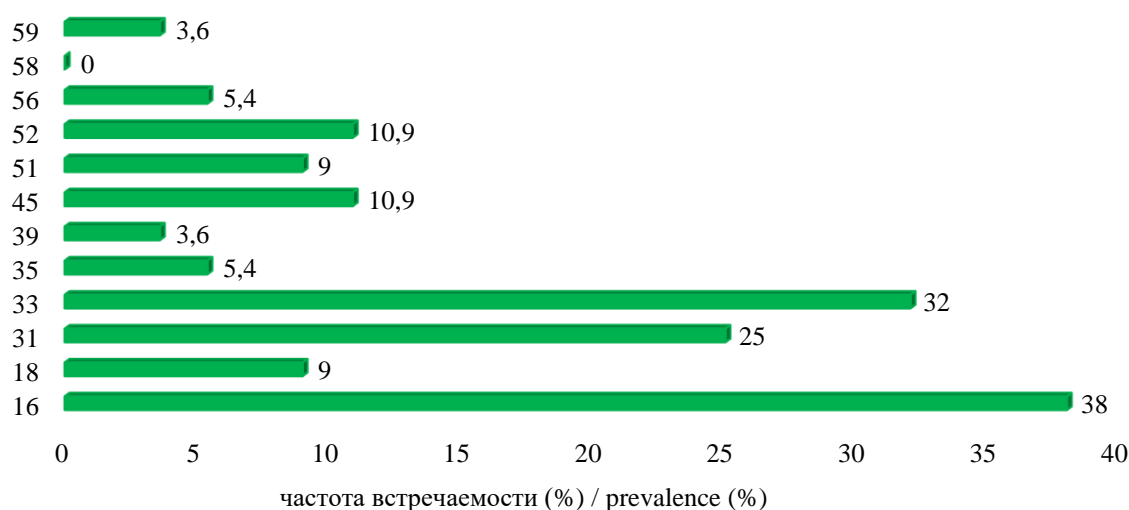


Рис. 1. Распространенность генотипов ВПЧ у обследованных пациентов

Fig. 1. Prevalence of HPV genotypes in trial subjects

Присутствие одного генотипа ВПЧ наблюдалось более чем в 50 % случаев (52,7 %), параллельное сочетание двух типов регистрировалось у 38,2 % пациенток, трех – у 5,4 %, пяти – у 3,6 %. Это демонстрирует меньшую встречаемость коинфицирования различными типами папилломавирусной инфекции относительно данных литературы [16].

Оценка частоты выявления ВПЧ-инфекции в различных возрастных группах показала некоторые закономерности. Выявлены пики инфицирования в 18–24 и 35–44 года, что согласуется с результатами ряда исследований [17]. Однако некоторые зарубежные данные показывают пик только в возрасте от 21 до 29 лет [18].

На втором этапе исследования, согласно результатам кольпоскопического, цитологи-

ческого, гистологического исследований, у 30 (54,5 %) женщин из 55 обследованных выявлен хронический цервицит, который сочетался с LSIL у 17 (63 %) пациенток и с HSIL у 13 (46,4 %) (p=0,666).

Определение связи встречаемости отдельных генотипов вируса папилломы человека и онкогенного риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии продемонстрировало лидирование 16-го и 33-го типов без достоверных различий между LSIL и HSIL (p>0,05). Однако в отношении 2 генотипов регистрировались статистически значимые показатели: 18-й тип встречался у пациенток с цервикальными неоплазиями высокой степени онкогенного риска в 5 (17,8 %) случаях против 0 (0 %) у женщин с низкой степенью риска ($\chi^2=34,8$ при p=0,001); 45-й тип был выявлен у 1 (11,1 %)

женщины против 5 (17,5 %) соответственно ($\chi^2=31,2$ при $p=0,001$).

С учетом того, что у 47,2 % обследованных женщин отмечалось наличие нескольких

генотипов ВПЧ, выполнен анализ по наиболее часто встречающемуся их сочетанию в зависимости от онкогенного риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

**Коинфицирование ВПЧ у пациенток
с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями
HPV coinfection in patients with cervical intraepithelial neoplasia**

Коинфицирование ВПЧ HPV coinfection	Пациенты с HSIL, n=28 HSIL patients (n=28)		Пациенты с LSIL, n=27 LSIL patients (n=27)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
1	12	42,8	17	62,9
2	12	42,8	9	33,3
3	2	7,1	1	3,7
4	0	0	0	0
5	2	7,1	0	0
Число пациентов с 2 и более генотипами Number of patients with 2 or more genotypes	16	57,1	10	37

Примечание. Статистически значимых различий во всех случаях не выявлено, $p>0,05$.

Note. NS – not significant, $p>0.05$ – no statistically significant differences were found.

Выявлена низкая корреляционная положительная связь количества генотипов ВПЧ со значительными морфологическими изменениями в шейке матки ($r=+0,253$ при $p=0,869$), что свидетельствовало об отсутствии зависимости

тяжести неоплазии от количества типов вирусов папилломы человека.

С целью оценки роли вирусной нагрузки при SIL проанализированы результаты титра ВПЧ у данной когорты больных (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

**Вирусная нагрузка у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями,
 $M\pm SD$ (95 % ДИ), у.е. Hybrid Capture
HPV viral load in patients with cervical intraepithelial neoplasia,
 $M\pm SD$ (95 % CI), c.u. Hybrid Capture**

Пациенты с HSIL, n=28 HSIL patients (n=28)	Пациенты с LSIL, n=27 LSIL patients (n=27)
0,52±0,13 (0,47–0,57)	0,46±0,12 (0,43–0,49)

Продемонстрированы статистически значимые показатели более высокой вирусной нагрузки у женщин с HSIL, что показывает це-

лесообразность ее оценки у данных пациентов для персонифицированного определения тактики ведения.

Выводы:

1. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии вне зависимости от степени онкогенного риска характеризуются преобладанием ВПЧ 16-го и 33-го генотипов.

2. Имеется положительная высокая корреляционная связь между HSIL и 18-м типом ВПЧ ($r=+0,759$ при $p=0,001$), отрицательная средняя корреляционная связь между 45-м типом и низкой степенью онкогенного риска ($r=-0,643$ при $p=0,002$).

3. Степень тяжести неоплазии не зависит от количества генотипов ВПЧ-инфекции.

4. Установлен рост уровня вирусной нагрузки с увеличением степени тяжести SIL.

5. Выявленные корреляционные связи между степенью тяжести цервикального неопластического процесса и генотипированием ВПЧ с определением вирусной нагрузки обуславливают целесообразность данного обследования для определения риска и прогноза развития заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Мзарелу Г.М., Бестаева Н.В., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2: 92–98.
2. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61 (8): 849–855.
3. Абакарова П.А., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017; 19 (5): 4–9.
4. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2014. 832.
5. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клиничко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017. 300.
6. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака – отражение в клинике. *Архив патологии*. 2011; 73 (6): 33–37.
7. Hebner C., Beglin M., Laimins L.A. Human papillomavirus E6 proteins mediate resistance to interferon-induced growth arrest through inhibition of p53 acetylation. *J. of Virol.* 2007; 81: 12740–12747.
8. Cicchini L., Westrich J.A., Xu Tetal. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Down regulation of CXCL14. *MBio*. 2016; 7: e00270–16.
9. Bumrungrathai S., Ekalaksananan T., Evans M.F. Up-Regulation of miR-21 Is Associated with Cervicitis and Human Papillomavirus Infection in Cervical Tissues. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0127109.
10. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018; 20 (3): 5–11.
11. Caixeta R.C., Ribeiro A.A., Segatti K.D., Saddi V.A., Ribeiro R., Figueiredo Alves F., Dos Santos M.A., Rabelo-Santos C.S. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagnostic Cytopathology*. 2015; 43 (10): 780–785.
12. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки. Профилактика рака шейки матки: сборник научных трудов. М.: Медпресс-информ; 2012: 25–29.
13. Assoutou S. Zoa, Mbiguino N., Mabika B. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infection Agent Cancer*. 2016; 11.
14. Segondy M., Ngou J., Kelly H., Omar T., Goumbri-Lompo O., Doutre S., Mayaud P., Didelot M. Value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV18 viral loads for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV. *J. Clinical Virology*. 2018; 16: 99–100.

15. Sieglar E., Shine M., Segev Y., Mackuli L., Lahat N., Lavie O. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Types in Women at Risk for Cervical Neoplasia in Israel. *Isr. Medicine Assoc. J.* 2017; 19 (10): 635–639.
16. *Абрамовских О.С., Зотова М.А., Телешева Л.Ф.* Анализ спектра генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при цервикальной патологии. Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва; 2010: 4.
17. Tomas C., Wright J.M., Stoler M.H., Behrens C.M., Apple R., Derion T., Wright T.L. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American Journal Obstetrics Gynecology.* 2012; 206.
18. Sole-Sedeno J., Mancebo G., Miralpeix E., Lloveras B., Bellosillo B., Alameda F., Carreras R. Utility of HPV genotyping by the COBAS 4800 technique in LSIL management. *Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy.* 2014: 53–54.

Поступила в редакцию 11.08.2020; принята 28.08.2020.

Авторский коллектив

Шмакова Надежда Александровна – врач – акушер-гинеколог первой категории, аспирант, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1; e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4797-3876>.

Чистякова Гузель Нуховна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1; e-mail: 7@niomm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0852-6766>.

Кононова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования». 620075, Россия, г. Екатеринбург, пр. Ленина, 52/3А; e-mail: irkonmed@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3483-9464>.

Ремизова Ирина Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии и микробиологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1; e-mail: RemizovaII@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4238-4642>.

Образец цитирования

Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И. Особенности генотипирования папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2020; 3: 104–111. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111.

PECULIARITIES OF PAPILLOMAVIRUS GENOTYPING IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

N.A. Shmakova¹, G.N. Chistyakova¹, I.N. Kononova², I.I. Remizova¹

¹Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy,
Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia;

²Interregional Center for Continuing Professional Education, Ekaterinburg, Russia

Recently, there has been a steady growth of cervical cancer all over the world, especially in Russia. Patients with cervical cancer have become much younger. At the same time, the human papillomavirus is not only the main factor in the neoplastic process, but it is also one of the most common sexually transmitted infections in the world.

The aim of the paper is to assess the prevalence and characteristics of human papillomavirus genotypes in patients with cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and Methods. During the periodic screening we examined 213 women of a reproductive age with HPV infection. All patients underwent liquid-based cytology and human papillomavirus genotyping by polymerase chain reaction.

Results. We revealed that the prevalence of cervical intraepithelial neoplasia among women with papillomavirus infection was 80.3 % ($n=171$). According to human papillomavirus genotyping, HPV 16 (38 %) and HPV 33 (32 %) prevailed. We also observed positive high correlation between high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and HPV 18 ($r=+0.759$, $p=0.001$), a negative mean correlation between HPV 45 and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) ($r=-0.643$, $p=0.002$). A cohort of patients with severe intraepithelial cervical lesions demonstrated high viral load rates.

Conclusion. According to the results obtained, we established the dominance of HPV 16 and HPV 33 genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. There were significant differences between HSIL and LSIL patients with HPV 18 and HPV 45. There was also a correlation between an increase in the viral load with the severity of the pathological process.

Keywords: human papillomavirus, intraepithelial cervical neoplasms, cervical cancer.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Mzarelua G.M., Bestaeva N.V., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Prognozirovaniye riska razvitiya i progressirovaniya tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziy, assotsirovannykh s papillomavirusnoy infektsiyey [Predicting the development and progression of cervical intraepithelial neoplasia risks associated with human papillomavirus infection]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 2: 92–98 (in Russian).
2. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61 (8): 849–855.
3. Abakarova P.A., Prilepskaya V.N. VPCh-assotsirovannyye zabolevaniya sheyki matki. Vozmozhnosti kompleksnoy terapii [HPV-associated cervical diseases. Effects of complex therapy]. *Ginekologiya*. 2017; 19 (5): 4–9 (in Russian).
4. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. *Sheyka matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey* [Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: Physician's manual]. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens; 2014. 832 (in Russian).
5. Korolenkova L.I. *Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheyki matki: kliniko-morfologicheskaya kontseptsiya tservikal'nogo kantserogeneza* [Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: Clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis]. Moscow; 2017. 300 (in Russian).
6. Korolenkova L.I., Ermilova V.D. Zona transformatsii sheyki matki kak ob'ekt kantserogenno deystviya virusov papillomy cheloveka pri voznikovenii CIN i invazivnogo raka – otrazhenie v klinike [Cervical transformation zone as an object of human papillomaviruses carcinogenic action in CIN and invasive cancer: Clinical picture]. *Arkhiv patologii*. 2011; 73 (6): 33–37 (in Russian).
7. Hebner C., Beglin M., Laimins L.A. Human papillomavirus E6 proteinsmediate resistance to interferon-induced growth arrest through inhibitionof p53 acetylation. *J. of Virol.* 2007; 81: 12740–12747.
8. Cicchini L., Westrich J.A., Xu Tetal. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Down regulation of CXCL14. *MBio*. 2016; 7: e00270–16.
9. Bumrungrathai S., Ekalaksananan T., Evans M.F. Up-Regulation of miR-21 Is Associated with Cervicitis and Human Papillomavirus Infection in Cervical Tissues. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0127109.
10. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Virus papillomy cheloveka: ot ponimaniya immunopatogeneza k ratsional'noy taktike vedeniya [Human papillomavirus: understanding immunopathogenesis and rational management]. *Ginekologiya*. 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian).
11. Caixeta R.C., Ribeiro A.A., Segatti K.D., Saddi V.A., Ribeiro R., Figueiredo Alves F., Dos Santos M.A., Rabelo-Santos C.S. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagnostic Cytopathology*. 2015; 43 (10): 780–785.

12. Prilepskaya V.N., Bebneva T.N. Rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka sheyki matki [Human papillomavirus in cervical cancer]. *Profilaktika raka sheyki matki: sbornik nauchnykh trudov* [Prevention of cervical cancer: Proceedings]. Moscow: Medpress-inform; 2012: 25–29 (in Russian).
13. Assoumou S. Zoa, Mbiguino N., Mabika B. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infection Agent Cancer*. 2016; 11.
14. Segondy M., Ngou J., Kelly H., Omar T., Goumbri-Lompo O., Doutre S., Mayaud P., Didelot M. Value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV18 viral loads for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV. *J. Clinical Virology*. 2018; 16: 99–100.
15. Siegler E., Shine M., Segev Y., Mackuli L., Lahat N., Lavie O. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Types in Women at Risk for Cervical Neoplasia in Israel. *Isr. Medicine Assoc. J.* 2017; 19 (10): 635–639.
16. Abramovskikh O.S., Zotova M.A., Telesheva L.F. Analiz spektra genotipov virusa papillomy cheloveka vysokogo kantserogenogo riska pri tservikal'noy patologii [Spectrum of high carcinogenic risk human papillomavirus genotypes in cervical pathologies]. *Materialy II ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [Proceedings of the 2nd Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases]. Moscow; 2010: 4 (in Russian).
17. Tomas C., Wright J.M., Stoler M.H., Behrens C.M., Apple R., Derion T., Wright T.L. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American Journal Obstetrics Gynecology*. 2012; 206.
18. Sole-Sedeno J., Mancebo G., Miralpeix E., Lloveras B., Bellosillo B., Alameda F., Carreras R. Utility of HPV genotyping by the COBAS 4800 technique in LSIL management. *Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy*. 2014: 53–54.

Received 11 August 2020; accepted 28 August 2020.

Information about the authors

Shmakova Nadezhda Aleksandrovna, Obstetrician-gynecologist, First Category Doctor, Postgraduate Student, Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy, Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin Street, 1; e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4797-3876>.

Chistyakova Guzel' Nukhovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunology and Clinical Microbiology, Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy, Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin Street, 1; e-mail: 7@niiomm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0852-6766>.

Kononova Irina Nikolaevna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director, Inter-regional Center for Continuing Professional Education. 620075, Russia, Ekaterinburg, Lenin Ave., 52/3A; e-mail: irkonmed@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3483-9464>.

Remizova Irina Ivanovna, Candidate of Science (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology and Microbiology, Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy, Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin Street, 1; e-mail: RemizovaII@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4238-4642>.

For citation

Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I. Osobennosti genotipirovaniya papillomavirusnoy infektsii u patsientok s tservikal'nymi itraepitelial'nymi neoplaziyami [Peculiarities of papillomavirus genotyping in patients with cervical intraepithelial neoplasia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 104–111. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111 (in Russian).