DOI: https://doi.org/10.17816/onco642735 EDN: IKCGJW

Поиск генов предрасположенности к раку шейки матки с оценкой распространённости онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин из Республики Башкортостан

К.В. Ленкова[1], Г.З. Лялина[2], Р.К. Минязева[2], В.Л. Ахметова[3], Б.И. Ялаев[4], И.Р. Гилязова[1, 2], Р.И. Хусаинова[1, 4, 5], И.Р. Минниахметов[4]

[1] Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, Россия;
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;
[3] Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия;
[4] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия;
[5] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Рак шейки матки представляет собой серьёзную медико-социальную проблему, значительно снижающую качество и продолжительность жизни женщин. Ключевой фактор патогенеза данного заболевания — персистирующая инфекция высокоонкогенных типов вируса папилломы человека.

Цель — изучение спектра и распространённости ВПЧ-инфекции среди женщин в Республике Башкортостан, определение у них молекулярно-генетической предрасположенности к раку шейки матки.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 219 ВПЧ-положительных образцов, случайно отобранных в рамках скрининга, для анализа спектра и частоты типов ВПЧ. Повторный скрининг был выполнен спустя 4 года и охватил 70 ВПЧ-позитивных женщин с целью определения их ВПЧ-статуса, оценки состояния шейки матки акушером-гинекологом, проведения цитологического анализа и, при необходимости, кольпоскопии и биопсии для гистологического исследования. На третьем этапе был проведён сравнительный анализ полиморфизмов генов *CLPTM1L* (rs27069), *PAX8* (rs10175462) и *CDC42* (rs2268177) между группами пациенток с гистологически подтверждённым диагнозом и условно здоровыми женщинами.

Результаты. Прямой корреляции между количеством типов ВПЧ в образце и вирусной нагрузкой, а также между вирусной нагрузкой и элиминацией ВПЧ выявлено не было. В исследовании полиморфных вариантов, ассоциированных с риском развития рака шейки матки в рамках GWAS, были реплицированы статистически значимые ассоциации с рисковым аллелем G локуса rs27069 гена *CLPTM1L* (χ^2=4,098; p=0,043) и с рисковым аллелем T (χ^2=16,99; p=3,751e-005) и генотипом TT (χ^2=17,35; p=0,0002) локуса rs2268177 гена *CDC42*. В то же время, для полиморфизма rs10175462 гена *PAX8* ассоциации не выявлено.

Заключение. В рамках данного исследования нами впервые в России был проведён репликативный анализ результатов GWAS по раку шейки матки. Выявлены ассоциации для полиморфных вариантов rs27069 гена *CLPTM1L* и rs2268177 гена *CDC42*, в то время как для rs10175462 гена *PAX8* ассоциаций не обнаружено. Результаты подчёркивают необходимость дальнейших исследований для подтверждения ассоциаций и расширения понимания молекулярных механизмов, связанных с риском развития рака шейки матки и персистенцией ВПЧ-инфекции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; ВПЧ; рак шейки матки; онкогенные типы ВПЧ; генетическая предрасположенность.

Как цитировать:
Ленкова К.В., Лялина Г.З., Минязева Р.К., Ахметова В.Л., Ялаев Б.И., Гилязова И.Р., Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р. Поиск генов предрасположенности к раку шейки матки с оценкой распространённости онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин из Республики Башкортостан // Российский онкологический журнал. 2025. Т. 30, № 1. С. 5–16. DOI: 10.17816/onco642735 EDN: IKCGJW

Рукопись получена: 09.12.2024 **Рукопись одобрена:** 24.03.2025 **Опубликована online:** 27.03.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/onco642735 EDN: IKCGJW

Genetic Predisposition to Cervical Cancer and Prevalence of Oncogenic HPV Types in Female Population of the Republic of Bashkortostan

Ksenia V. Lenkova[1], Gulnara Z. Lyalina[2], Raushania K. Minyazeva[2], Vita L. Akhmetova[3], Bulat I. Yalaev[4], Irina R. Gilyazova[1, 2], Rita I. Khusainova[1, 4, 5], Ildar R. Minniakhmetov[4]

[1] Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;
[2] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[3] Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;
[4] Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;
[5] Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Cervical cancer is a significant medical and social issue that greatly impacts women's quality of life and life expectancy. The primary pathogenic factor is a persistent infection with a high-risk human papillomavirus (HPV) types.

AIM: The study aimed to evaluate the prevalence and spectrum of HPV infections in the female population of the Republic of Bashkortostan, as well as to determine their molecular and genetic predisposition to cervical cancer.

METHODS: The study included 219 randomly selected HPV-positive samples to evaluate the prevalence and spectrum of HPV types. Four years later, a follow-up screening was conducted in 70 HPV-positive women. The screening included an evaluation of their HPV and cervical statuses, an examination by an obstetrician/gynecologist, cytology, colposcopy, and biopsy for histology when indicated. In the third stage, we compared polymorphisms of the *CLPTM1L* (rs27069), *PAX8* (rs10175462), and *CDC42* (rs2268177) genes in patients with histologically confirmed cervical cancer and in apparently healthy women.

RESULTS: No positive correlation was found between the number of HPV types per sample and viral load, nor between viral load and HPV clearance. Genome-wide association studies (GWAS) identified statistically significant associations between cervical cancer risk and the G allele of *CLPTM1L* rs27069 (χ^2=4.098; p=0.043), as well as with the T allele (χ^2=16.99; p=3.751e-5) and the TT genotype (χ^2=17.35; p=0.0002) of *CDC42* rs2268177. No association was found for *PAX8* (rs10175462).

CONCLUSION: This was the first Russian study to replicate GWAS results for cervical cancer. Associations were identified for *CLPTM1L* (rs27069) and *CDC42* (rs2268177), but not for *PAX8* (rs10175462). The results highlight the need for further research to confirm these associations and improve our understanding of the molecular mechanisms associated with cervical cancer risk and HPV persistence.

Keywords: human papillomavirus; HPV; cervical cancer; high-risk HPV types; genetic predisposition.

To cite this article:
Lenkova KV, Lyalina GZ, Minyazeva RK, Akhmetova VL, Yalaev BI, Gilyazova IR, Khusainova RI, Minniakhmetov IR. Genetic Predisposition to Cervical Cancer and Prevalence of Oncogenic HPV Types in Female Population of the Republic of Bashkortostan. *Russian Journal of Oncology.* 2025;30(1):5–16. DOI: 10.17816/onco642735 EDN: IKCGJW

Submitted: 09.12.2024 **Accepted:** 24.03.2025 **Published online:** 27.03.2025

ECO•VECTOR
Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее распространённых онкологических заболеваний у женщин. Основным предиктором риска развития РШМ и других аногенитальных карцином остаётся вирус папилломы человека (ВПЧ), который действует в совокупности с генетическими и эпигенетическими факторами [1, 2]. Ключевая роль в патогенезе РШМ принадлежит персистирующей ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [3, 4], которая ответственна более чем за 99% случаев РШМ [5]. В настоящее время установлено, что корреляция между ВПЧ-инфекцией и РШМ значительно выше, чем между статусом курения и раком лёгких [6]. Урогенитальная ВПЧ-инфекция представляет собой серьёзную медико-социальную проблему не только с точки зрения клинико-эпидемиологического аспекта, но и в контексте демографических последствий [7].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — наиболее распространённая в мире инфекция, передающаяся половым путём [5]. ВПЧ представляет собой большое семейство двуцепочечных ДНК-вирусов, включающее пять родов (α, β, γ, μ и ν), 48 видов и 206 типов. Наибольшую клиническую значимость имеет классификация, основанная на степени онкогенности вирусов. Она включает 13 типов ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68; группы IARC 1 и 2A); 14 типов высокого риска (ВПЧ 5, 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 и 97; группа IARC 2B) и типы низкого риска (например, ВПЧ 6 и 11; группа IARC 3) [8]. По всему миру наиболее распространены 5 типов ВПЧ: 16, 18, 31, 58 и 52, которые составляют 50% всех случаев инфекции ВПЧ, при этом доля 16 и 18 типов достигает 70% от всех случаев заражения [9]. Вклад различных типов ВПЧ в канцерогенез шейки матки варьируется. Предполагается, что генотип ВПЧ — это независимый прогностический фактор предраковых патологий шейки матки (дисплазий), тогда как для рака шейки матки ключевым фактором прогноза является распространённость опухолевого процесса [10].

Несмотря на наличие в литературе данных о локальных исследованиях, оценивающих распространённость ВПЧ-инфекции и её отдельных типов в России, включая более масштабные работы, такие как исследование А.Е. Донникова и соавт. [11], актуальной задачей остаётся не только оценка распространённости инфекции в нашей стране и её отдельных регионах, но и отслеживание течения инфекции у пациенток из группы риска с учётом их клинических данных. В условиях отсутствия надёжных маркеров для прогноза развития РШМ, за исключением носительства высокоонкогенных типов ВПЧ, поиск генетических маркеров предрасположенности к РШМ приобретает особую актуальность. Такие маркеры, наряду с ВПЧ-инфекцией, позволят улучшить профилактику, диагностику и мониторинг заболевания. Недавнее крупное полногеномное ассоциативное исследование (GWAS), в котором было проанализировано более 9 млн однонуклеотидных замен (SNP), выявило генетическую предрасположенность к РШМ, связанную с генами, участвующими в регуляции апоптоза и иммунного ответа клеток, а также ассоциации с независимыми локусами [12]. В наше исследование были включены полиморфные варианты генов *CLPTM1L* (rs27069), *PAX8* (rs10175462) и *CDC42* (rs2268177) на основании данных, полученных из литературных источников, касающихся GWAS-исследований РШМ. Критериями выбора полиморфных вариантов являлось их участие в процессах опухолеобразования как для РШМ, так и для других видов злокачественных новообразований, а также расположение вне генов *HLA*. Локусы были отобраны на основании их упоминания в последних крупных публикациях по данной тематике. Полиморфные варианты *CLPTM1L* (rs27069) и *PAX8* (rs10175462) были выбраны на основе одного из первых крупных исследований в этой области [13]. Впоследствии, для расширения охвата и достоверности данных мы включили в анализ ещё один локус *CDC42* (rs2268177), который был описан в недавнем GWAS-метаанализе [14]. Подход к отбору локусов соответствует современным критериям анализа ассоциаций в генетико-эпидемиологических исследованиях [15], что обеспечивает достоверность и научную значимость результатов нашего исследования.

На территории России, согласно нашему анализу литературных данных, ранее не проводились репликативные исследования GWAS по выявлению генетической предрасположенности к ВПЧ-ассоциированному РШМ. Следовательно, идентификация прогностически значимых маркеров риска развития РШМ остаётся актуальной задачей, требующей дальнейших исследований.

Цель исследования — определение распространённости персистентного носительства ВПЧ-инфекции, идентификация наиболее распространённых онкогенных типов вируса у женщин из Республики Башкортостан, а также оценка предрасположенности к развитию рака шейки матки на основе анализа полиморфных вариантов генов *CLPTM1L* (rs27069), *PAX8* (rs10175462) и *CDC42* (rs2268177).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Заделом исследования послужили образцы соскоба эпителиальных клеток шейки матки 28 928 женщин в возрасте от 30 до 39 лет, обследованных в рамках пилотного проекта по скринингу рака шейки матки (2019 г.) с применением ВПЧ-тестирования [16].

На первом этапе исследования был определён спектр и распространённость типов ВПЧ у женщин из Республики Башкортостан.

На втором этапе исследования была сформирована выборка из группы больных, включающая 111 женщин с РШМ, и выборка группы сравнения.

Третьим этапом исследования был анализ ассоциаций полиморфных локусов *CLPTM1L* (rs27069), *PAX8* (rs10175462) и *CDC42* (rs2268177) с риском развития ВПЧ-ассоциированного РШМ.

Критерии соответствия и анализ в группах

Выборка представлена 111 женщинами с клиническим диагнозом РШМ, не состоящими в кровном родстве, проживающими на территории Республики Башкортостан. ВПЧ-статус по умолчанию считался положительным. Медиана возраста пациенток составила 50 лет. Все получали лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям. Наиболее распространённый гистологический тип опухоли в выборке — плоскоклеточная карцинома (89,11%).

Выборка группы с зафиксированной элиминацией ВПЧ представлена женщинами (51 чел.) от 30 до 39 лет, не состоящими в кровном родстве и проживающими в Республике Башкортостан. Группа условно здоровых женщин представляет собой когорту пациенток из 333 человек, не состоящих в кровном родстве, не имеющих в анамнезе РШМ.

Женщины в выборке представляют три наиболее распространённые в данном регионе этнические группы: русские, татары и башкиры. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Условия и продолжительность исследования

Исследование проводилось поэтапно в период с марта 2019 г. по март 2024 г., начиная с пилотного проекта по скринингу ВПЧ и заканчивая анализом ассоциации полиморфных вариантов с предрасположенностью к ВПЧ-зависимому РШМ.

Приём, анкетирование, осмотр, забор биоматериала пациенток из группы женщин с элиминацией ВПЧ проводился по месту прикрепления женщин в женских консультациях Уфы в 2019 г. во время проведения пилотного проекта по скринингу ВПЧ и в 2023 г. для выявления статуса персистенции ВПЧ.

Обследование, установление диагноза, лечение пациенток с РШМ, забор биоматериала проводили в период с ноября 2020 г. по январь 2022 г. на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа). Там же были проведены цитологические исследования соскобов эпителия цервикального канала, кольпоскопия, биопсия, гистологический анализ биопсийного материала.

Типирование ВПЧ выполняли в лаборатории Центра молекулярной медицины Уфимского университета науки и технологий. Выделение ДНК из периферической крови и анализ полиморфных локусов выполняли в лаборатории генетики человека Института биохимии и генетики УФИЦ РАН (г. Уфа).

Описание медицинского вмешательства и методы регистрации исходов

В качестве технологии ВПЧ-тестирования на стадии скрининга использован метод гибридного захвата для обнаружения *in vitro* 13-ти типов вируса высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) с определением суммарной вирусной нагрузки без идентификации типа вируса (Digene HPV Test, Hybrid Capture Technology, Qiagen, США). Единицей измерения для данного метода анализа является RLU/COV, которая выражается в измеряемой на люминометре интенсивности свечения и выражается в условных единицах свечения. При величине отношения RLU/COV ≥1,0 образцы считались позитивными, при величине отношения RLU/COV <1,0 — негативными.

Для определения спектра и распространённости типов ВПЧ случайным образом были отобраны 219 ВПЧ-положительных образцов с уровнем вирусной нагрузки от 1,45 до 2891,05 RLU/COV. Типирование проводилось методом ПЦР Real-time (РВ) с использованием детектирующего амплификатора «ДТпрайм» (ДНК технология, Россия) и набора «HPVквант-21» (ДНК технология, Россия). Данный метод позволяет выявлять ДНК вируса папилломы человека низкого (HPV 6, 11, 44) и высокого (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) канцерогенного риска.

В 2023 г. для выявления статуса персистенции ВПЧ на приём к гинекологу по месту прикрепления были приглашены 70 женщин с положительным результатом ВПЧ-тестирования. ВПЧ-статус пациенток был определён из соскоба эпителиальных клеток шейки матки с использованием набора «АмплиПрайм ВПЧ ВКР 14 генотип» (Некст БИО, Россия) и детектирующего амплификатора CFX96 (BioRad, США). Данный набор реагентов был выбран из-за схожести состава детектируемых типов ВПЧ с методом Digene-теста, который использовался при проведении пилотного проекта по скринингу ВПЧ. В результате обследования нами была выявлена 51 пациентка с зафиксированной элиминацией ВПЧ. Данная когорта женщин в нашем исследовании вошла в группу сравнения для поиска ассоциаций между выбранными локусами в генах кандидатах предрасположенности к РШМ. У 19-ти женщин с ВПЧ ВКР не элиминировался в течение четырёх лет, но РШМ у них отсутствует, они не были включены в молекулярно-генетическое исследование, находятся под динамическим наблюдением у гинеколога.

Анализ ассоциаций для выбранных полиморфных локусов был проведён в группе 495 женщин. Выборка включала 111 пациенток с диагнозом рак шейки матки, 51 пациентку с элиминацией ВПЧ и без патологии шейки матки и 333 условно здоровые женщины. Геномная ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции по Мэтью (Mathew, 1984 г.). Анализ заявленных полиморфных вариантов исследованных генов проведён с использованием

наборов реагентов для детекции полиморфных вариантов с помощью ПЦР РВ (ДНК-Синтез, Россия) согласно протоколу фирмы производителя.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Института биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук» (протокол № 19 от 25.11.2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка

Для статистической обработки данных использовался веб-ресурс Plink с набором инструментов для полногеномного анализа ассоциаций*. Анализ проведён с помощью инструментов операционной системы Microsoft Windows, включаяExcel и Notepad (Microsoft Office 2010, США). В работе для поиска ассоциаций применён стандартный (базовый) ассоциативный тест «случай-контроль» по критерию Пирсона. Степень ассоциации оценивалась в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) по формуле:

$$OR=(a\times d)/(b\times c), \quad (1)$$

где a — частота признака в выборке больных; b — частота признака в контрольной выборке; c — сумма частот остальных признаков в выборке больных; d — сумма частот остальных признаков в контрольной выборке. Тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при p <0,05. Так как в задачи исследования входило выявление самих ассоциаций и их тенденций мы сочли достаточным применение сочетания двух подходов (базового ассоциативного теста и логистического регрессионного анализа) для достижения целей исследования. Логистический регрессионный анализ был проведён на базе программного обеспечения MedCalc (v. 22.016) (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

* zzz.bwh.harvard.edu [Internet]. PLINK. Whole genome association analysis toolset. Available from: https://zzz.bwh.harvard.edu/plink/data.shtml

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной возрастной диапазон женщин, обследованных в рамках пилотного проекта 2019 г., составил 30–39 лет (96,1%). Средний уровень вирусной нагрузки в этой возрастной категории составил 287,9 отношения RLU/COV, что соответствует высокой вирусной нагрузке [16]. Выявлено 17 типов ВПЧ ВКР у инфицированных пациенток, при этом одновременно идентифицировались от 1 (17,6%) до 11 (0,5%) типов вируса (рис. 1; табл. 1 и 2). Установлено, что более 50% ВПЧ-инфицированных женщин являются носителями как минимум трёх типов вируса. Не было выявлено прямой зависимости между вирусной нагрузкой и количеством типов ВПЧ в образце. Так, вирусная нагрузка женщины носителя 11 типов вирусов составила 1 810,73 RLU/COV, в то время как в выборке встречались женщины, инфицированные 1 типом ВПЧ с вирусной нагрузкой 2 197,56 и более. Женщины носители 10 типов ВПЧ имели вирусную нагрузку от 181,08 до 1 625,05 RLU/COV.

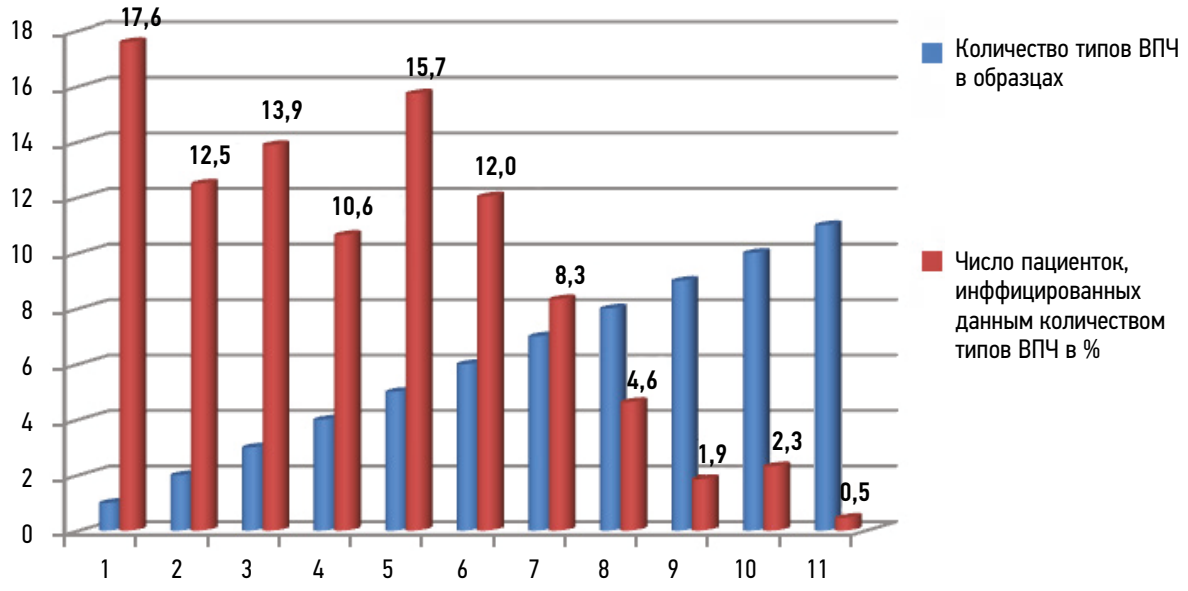

Рис. 1. Количество типов вируса папилломы человека, выявленных одновременно у женщин из Республики Башкортостан.
Fig 1. Number of human papillomavirus types simultaneously detected in women from the Republic of Bashkortostan.

Из 219 женщин, участвовавших в исследовании, у 59,8% (131 пациентка) был выявлен ВПЧ 16 типа, что соответствует литературным данным о том, что данный тип наиболее распространён в мире и в рассматриваемом регионе [17]. В то же время ВПЧ 18 типа, который широко распространён в мире, был обнаружен только у 23,7% инфицированных женщин (52 пациентки) из Республики Башкортостан. ВПЧ 51 типа был выявлен у 40,1% женщин (88 пациенток), а ВПЧ 56 типа — у 38,8% (85 пациенток). Редкие типы ВПЧ высокого онкогенного риска, такие как 53, 73 и 82, выявлялись реже, чем у 10% пациенток, а ВПЧ 26 не был обнаружен (см. табл. 1). ВПЧ низкого онкогенного риска 6 и 44 типов встречались с частотой 2,7% и 5,5% соответственно, а ВПЧ 11 типа не был идентифицирован в исследуемой выборке.

Среди 70 женщин, у которых вирусная нагрузка при скрининге в 2019 г. варьировалась от 1,51 до 2 024,23 RLU/COV, у 51 женщины произошла элиминация ВПЧ, в то время как у 19 женщин наблюдалась персистенция вируса. При этом средняя вирусная нагрузка в группе с элиминацией составляла 429,56 RLU/COV, тогда как в группе с персистенцией она составляла в среднем 307,57 RLU/COV. Таким образом, на момент реализации пилотного проекта средняя вирусная нагрузка в группе с персистенцией была ниже, чем в группе с элиминацией, что указывает на отсутствие прямого влияния вирусной нагрузки на возможность элиминации инфекции.

Через 4 года после проведения скрининга ВПЧ у 72% женщин (51 из 70) произошла элиминация вируса, что несколько ниже по сравнению с данными литературных источников. Согласно данным ВОЗ, у 80–90% женщин, инфицированных ВПЧ, вирус спонтанно элиминируется в среднем в течение 1–2 лет, и только у 10–20% пациенток вирус сохраняется в организме на более длительное время [18].

Кроме того, на данном этапе исследования всем приглашённым на приём женщинам повторно был проведён цитологический анализ цервикальных мазков для выявления атипии многослойного плоского неороговевающего

Таблица 1. Спектр и частоты распространённости типов вируса папилломы человека среди ВПЧ-положительных женщин из Республики Башкортостан

Table 1. Spectrum and prevalence frequencies of human papillomavirus types in HPV-positive women from the Republic of Bashkortostan

№ п/п	Типы ВПЧ	Частоты, %	№ п/п	Типы ВПЧ	Частоты, %
Высокого онкогенного риска					
1	16	131 (59,8%)	10	35	49 (22,3%)
2	51	88 (40,1%)	11	66	38 (17,3%)
3	56	85 (38,8%)	12	68	32 (14,6%)
4	31	72 (32,8%)	13	45	29 (13,2%)
5	39	67 (30,6%)	14	52	29 (13,2%)
6	58	61 (27,8%)	15	73	16 (7,3%)
7	33	60 (27,4%)	16	53	14 (6,4%)
8	59	57 (26%)	17	82	5 (2,3%)
9	18	52 (23,7%)	18	26	0
Низкого онкогенного риска					
1	44	12 (5,5%)	–	–	–
2	6	6 (2,7%)	–	–	–
3	11	0	–	–	–

Таблица 2. Результаты анализа равновесия Харди–Вайнберга для генотипов rs27069, rs10175462, rs2268177

Table 2. Results of Hardy–Weinberg equilibrium analysis for genotypes rs27069, rs10175462 and rs2268177

SNP	Минорные аллели	H_{obs}	H_{pred}	HW_{pval}
rs27069	A	0,450	0,458	0,768
rs10175462	A	0,493	0,491	1
rs2268177	T	0,370	0,391	0,248

Примечание. Эти результаты отражают показатели по выборке из 495 человек, включающей 111 пациенток с РШМ и 384 условно здоровых женщин. H_{obs} — наблюдаемая гетерозиготность; H_{pred} — ожидаемая гетерозиготность; HW_{pval} — показатель ***p*** для оценки соответствия равновесию Харди–Вайнберга.

Note. These results reflect data from a sample of 495 individuals, including 111 patients with cervical cancer and 384 conditionally healthy women. H_{obs} — observed heterozygosity; H_{pred} — expected heterozygosity; HW_{pval} — ***p*** value for assessing compliance with Hardy–Weinberg equilibrium.

эпителия. У 63 из 70 пациенток цитологические изменения не были обнаружены, а у 7 были выявлены атипичные клетки. Цитологическое заключение оценивалось согласно классификации Bethesda. Все 7 женщин на момент обследования имели положительный результат анализа на ВПЧ. У трёх пациенток были выявлены клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (ASCUS), их вирусная нагрузка в 2019 г. составляла от 28,15 до 528,82 RLU/COV. У одной пациентки с вирусной нагрузкой 1 756,17 RLU/COV (данные 2019 г.) была обнаружена дисплазия лёгкой степени (LSIL). У другой пациентки с вирусной нагрузкой 5,15 RLU/COV (данные 2019 г.) выявлена атипия неясного значения, но не исключена дисплазия тяжёлой степени (ASC-H). Все пять женщин нуждаются в дальнейшем наблюдении. У двух пациенток из 70 было диагностировано плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL): в одном случае диагноз был подтверждён гистологически (CIN II — умеренная дисплазия), а в другом гистологическое исследование выявило LSIL. Таким образом, у 7 из 19 женщин (36,8%) из группы риска с персистирующей ВПЧ-инфекцией методом цитологического исследования была обнаружена атипия клеток плоского эпителия шейки матки, однако случаев РШМ не выявлено.

В группу из 70 женщин, повторно обследованных в 2024 г., вошли 13 пациенток, которые были типированы нами на ВПЧ в 2019 г. с использованием набора «HPVквант-21». У четырёх из них был обнаружен один тип вируса: у одной пациентки ВПЧ 58 типа персистировал и привёл к развитию тяжёлой дисплазии, тогда как у трёх произошла спонтанная элиминация вируса. У двух женщин, в образцах которых изначально были выявлены два типа ВПЧ, в одном случае вирус элиминировался, а в другом привёл к развитию РШМ (ВПЧ 16 и 51 типа, обнаруженные в 2019 г.). Пациентке было проведено лечение, однако при обследовании в 2024 г. на фоне нормальной цитологической картины снова был выявлен ВПЧ 16 типа. У трёх пациенток, коинфицированных четырьмя типами ВПЧ, и у одной с пятью типами вируса наблюдалась полная элиминация вирусов. У одной из трёх пациенток с шестью типами ВПЧ зафиксирована персистенция вируса и лёгкая дисплазия, тогда как у двух других женщин произошла спонтанная элиминация вирусов.

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов rs27069 гена *CLTP1L* между группами сравнения

Table 3. Results of comparative analysis of allele and genotype frequency distribution of rs27069 alleles and genotypes of *CLTP1L* gene between the comparison groups

Аллели							
SNP	Вероятный аллель риска	Частота аллеля при РШМ	Здоровые женщины	χ2	OR	95% ДИ	*p*
rs27069 (N=162)	G	0,703	0,686	0,089	1,081	0,650–1,795	0,765
rs27069 (N=495)	G	0,703	0,629	4,098	1,395	1,01–1,926	0,043

Генотипы (N=162)								
rs27069	N	Число генотипов			Частоты генотипов			χ^2, *p*
Генотипы	162	AA	AG	GG	AA	AG	GG	χ^2=5,409 *p*=0,067
РШМ	111	9	48	54	0,081	0,432	0,486	
Элиминация ВПЧ	51	9	14	28	0,176	0,275	0,549	

Логистическая регрессия для малой выборки (N=162)			
Локус	Коэффициент регрессии	Остатки отклонений	*p*
rs27069 — *CLPTM1L* — *A/G*	1,262	–1,678–1,235	0,043
rs27069 — *CLPTM1L* — *G/G*	0,848		0,141

Генотипы (N=495)								
rs27069	N	Число генотипов			Частоты генотипов			χ^2, *p*
Генотипы	495	AA	AG	GG	AA	AG	GG	χ^2=4,172 *p*=0,124
РШМ	111	9	48	54	0,081	0,432	0,486	
Условно здоровые женщины	384	55	175	154	0,143	0,455	0,401	

Примечание. Группа из 162 человек включает 111 женщин с РШМ и 51 женщину с элиминацией ВПЧ, а группа из 495 человек включает 111 женщин с РШМ и 384 условно здоровых женщины. SNP — Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидные замены); РШМ — рак шейки матки; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. The group of 162 people includes 111 women with cervical cancer and 51 women with HPV elimination, and the group of 495 people includes 111 women with cervical cancer and 384 conditionally healthy women. SNP — Single Nucleotide Polymorphism; РШМ — cervical cancer; OR — odds ratio; ДИ — confidence interval.

DOI: https://doi.org/10.17816/onco642735

Результаты исследования выбранных полиморфных вариантов генов представлены в табл. 3–5. Все полиморфные варианты соответствовали равновесию Харди–Вайнберга (см. табл. 2). В качестве группы сравнения для пациенток с РШМ была использована объединённая группа, включающая женщин с элиминацией ВПЧ-инфекции и условно здоровых женщин. Таким образом, исследование включает три группы сравнения: пациенток с РШМ (N=111), женщин с элиминацией ВПЧ (N=51) и условно здоровых женщин (N=333). Выборка из 162 человек (группы с РШМ и женщин с элиминацией ВПЧ) обозначена как малая, а выборка из 495 человек (группа с РШМ и объединённая группа женщин с элиминацией ВПЧ и условно здоровых женщин) — как расширенная. На первом этапе ассоциативного анализа полиморфных вариантов *CLPTM1L* (rs27069), *PAX8* (rs10175462) и *CDC42* (rs2268177) были выявлены различные тенденции к ассоциации между группами сравнения в исследуемой популяции. Эти результаты не противоречат данным, полученным в зарубежных исследованиях. Для повышения достоверности результатов мы решили расширить контрольную группу, добавив 333 женщины без клинического диагноза рака шейки матки.

При первичной обработке данных малой выборки не было выявлено ассоциаций для локуса rs27069 гена *CLTP1L* с аллелем G (*p*=0,7649) и с генотипом GG (*p*=0,067). При применении логистического регрессионного анализа была выявлена тенденция к ассоциации для генотипа AG (*p*=0,043). В ходе сравнительного анализа частот аллелей и генотипов между группами сравнения в расширенной выборке было обнаружено, что аллель G полиморфного локуса rs27069 гена *CLTP1L* ассоциирован с риском развития РШМ (χ^2=4,098; OR=1,395; ДИ=1,01–1,926; *p*=0,043), однако не было выявлено ассоциации с генотипом GG (*p*=0,124) (см. табл. 3).

Для локуса rs10175462 гена *PAX8* на малой выборке была выявлена тенденция к ассоциации аллеля G (*p*=0,056; OR=1,58; χ^2=3,663), что подтвердилось при помощи логистического регрессионного анализа для гомозиготного генотипа GG (*p*=0,028). При расширении выборки не было выявлено ассоциации для аллеля G (*p*=0,217) и гомозиготного генотипа GG (*p*=0,463) (см. табл. 4).

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов локуса rs2268177 гена C*DC42* на малой выборке была выявлена тенденция к ассоциации для рискового аллеля T

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов локуса rs10175462 гена PAX8 между группами сравнения

Table 4. Results of comparative analysis of allele and genotype frequency distribution of the rs10175462 locus of the PAX8 gene between the comparison groups

Аллели								
SNP	Вероятный аллель риска	Частота аллеля при РШМ		Здоровые женщины	χ^2	OR	95% ДИ	*p*
rs10175462 (N=162)	G	0,603		0,490	3,663	1,584	0,987–2,540	0,056
rs10175462 (N=489)	G	0,603		0,557	1,526	1,212	0,893–1,643	0,217
Генотипы (N=162)								
rs10175462	N	Число генотипов			Частоты генотипов			χ^2, *p*
Генотипы	162	AA	AG	GG	AA	AG	GG	χ^2=4,514 *p*=0,105
РШМ	111	17	54	40	0,153	0,486	0,360	
Элиминация ВПЧ	51	15	22	14	0,294	0,431	0,274	
Логистическая регрессия для малой выборки (N=162)								
Локус		Коэффициент регрессии			Остатки отклонений		*p*	
rs10175462 — *PAX8* — *A/G*		0,7242			–1,7272–1,1483		0,118	
rs10175462 — *PAX8* — *G/G*		1,16777					0,028	
Генотипы (N=489)								
rs10175462	N	Число генотипов			Частоты генотипов			χ2, *p*
Генотипы	489	AA	AG	GG	AA	AG	GG	χ^2=1,54p *p*=0,463
РШМ	111	17	54	40	0,153	0,486	0,360	
Условно здоровые женщины	378	74	187	117	0,196	0,495	0,309	

Примечание. Группа из 162 человек включает 111 женщин с РШМ и 51 женщину с элиминацией ВПЧ, а группа из 489 человек включает 111 женщин с РШМ и 378 условно здоровых женщин. SNP — Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидные замены); РШМ — рак шейки матки; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. The group of 162 people includes 111 women with cervical cancer and 51 women with HPV elimination, and the group of 489 people includes 111 women with cervical cancer and 378 conditionally healthy women. SNP — Single Nucleotide Polymorphism; РШМ — cervical cancer; OR — odds ratio; ДИ — confidence interval.

Таблица 5. Результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов rs2268177 гена *CDC42* между группами сравнения

Table 5. Results of comparative analysis of allele and genotype frequency distribution of rs2268177 alleles and genotypes of *CDC42* gene between comparison groups

Аллели							
SNP	Вероятный аллель риска	Частота аллеля при РШМ	Здоровые женщины	χ^2	OR	95% ДИ	*p*
rs2268177 (N=162)	T	0,374	0,265	3,714	1,659	0,989–2,782	0,054
rs2268117 (N=495)	T	0,374	0,235	16,99	1,945	1,413–2,676	3,751e-005

Генотипы (N=162)								
rs2268177	N	Число генотипов			Частоты генотипов			χ^2, *p*
Генотипы	162	TT	AT	AA	TT	AT	AA	χ^2=N/A *p*=N/A
РШМ	111	18	47	46	0,162	0,423	0,414	
Элиминация ВПЧ	51	4	19	28	0,078	0,372	0,549	

Логистическая регрессия для малой выборки (N=162)			
Локус	Коэффициент регрессии	Остатки отклонений	*p*
rs2268177 — *CDC42* — *A/T*	0,5857	–1,6651–1,0051	0,147
rs2268177 — *CDC42* — *T/T*	0,6788		0,286

Генотипы (N=492)								
rs2268177	N	Число генотипов			Частоты генотипов			χ^2, *p*
Генотипы	492	TT	AT	AA	TT	AT	AA	χ^2=17,35 *p*=0,0002
РШМ	111	18	47	46	0,162	0,423	0,414	
Условно здоровые женщины	381	22	135	224	0,058	0,354	0,588	

Примечание. Группа из 162 человек включает 111 женщин с РШМ и 51 женщину с элиминацией ВПЧ, а группа из 492 человек включает 111 женщин с РШМ и 381 условно здоровую женщину. SNP — Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидные замены); РШМ — рак шейки матки; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. The group of 162 people includes 111 women with cervical cancer and 51 women with HPV elimination, and the group of 492 people includes 111 women with cervical cancer and 381 conditionally healthy women. SNP — Single Nucleotide Polymorphism; РШМ — cervical cancer; OR — odds ratio; ДИ — confidence interval.

(*p*=0,054; OR=1,659; χ^2=3,714). При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов локуса rs2268177 гена C*DC42* на расширенной выборке была выявлена статистически значимая ассоциация для рискового аллеля T (χ^2=16,99; OR=1,945; ДИ=1,413–2,676; *p*=3,751e-005) и с генотипом TT (χ^2=17,35; *p*=0,0002) (см. табл. 5).

Таким образом, в результате исследования полиморфных вариантов, ассоциированных в результате GWAS-исследования с риском развития РШМ, были реплицированы статистически значимые ассоциации с рисковым аллелем G полиморфного локуса rs27069 гена *CLTP1L* и с рисковым аллелем T и генотипом TT локуса rs2268177 гена C*DC42*, однако не было выявлено ассоциации с полиморфизмом rs10175462 гена *PAX8*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, доля ВПЧ-позитивных женщин варьирует в зависимости от возрастной категории. Среди женщин младше 25 лет она составляет около 30%, в группе 25–34 лет — около 12%, в возрасте 35–44 лет — около 6%, среди женщин 45–65 лет — менее 5% [19].

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют средний уровень распространённости вируса среди женщин 30–39 лет, который составил 10,6%. У 59,8% женщин был обнаружен ВПЧ 16 типа, который, по данным ВОЗ, является наиболее распространённым и высокоонкогенным. ВПЧ 18 типа выявлен лишь у 23,7% обследованных женщин, тогда как ВПЧ 51 типа присутствовал у 40,1% пациенток, а ВПЧ 56 типа — у 38,8%. Более того, было установлено, что свыше 50% ВПЧ-инфицированных женщин являются носителями как минимум трёх типов вируса, около 17% имели один тип ВПЧ. В выборке также была выявлена пациентка, инфицированная 11 типами вируса, при этом её вирусная нагрузка составляла 1810,73 RLU/COV, что ниже вирусной нагрузки пациентки, инфицированной одним типом ВПЧ, с показателем 2197,56 RLU/COV. Прямая корреляция между количеством типов вируса и уровнем вирусной нагрузки не была обнаружена.

При анализе когорты женщин, повторно приглашённых на обследование через 4–5 лет после положительного ВПЧ-теста в рамках пилотного проекта, также не выявлено связи между вирусной нагрузкой и элиминацией ВПЧ. Результаты показывают, что для данного региона нецелесообразно использовать скрининговый набор, направленный исключительно на выявление ВПЧ 16 и 18 типов. Мы также пришли к выводу, что ни один из существующих и широко применяемых методов диагностики не может выступать надёжным прогностическим маркером течения заболевания до появления клинических проявлений.

За последние годы было проведено несколько исследований с целью выявления генетических маркеров РШМ. Интерес представляет сравнение результатов зарубежных данных с полученными результатами в рамках настоящего исследования. По результатам исследования С.Р. Рашкина и соавт., rs10175462 гена *PAX8* на 2q13 стал первой однонуклеотидной заменой с полногеномной значимой ассоциацией с риском развития рака шейки матки, выявленным за пределами региона генов *HLA* в европейской популяции (OR=1,15; p=7,71×10^{-14}) [20]. Локус rs10175462 находится в интронной области гена *PAX8* на координате 2:113230915 (GRCh38). Данная однонуклеотидная замена показала ассоциацию с плоскоклеточным РШМ (OR=0,80, 95%; CI — 0,68–0,94; p=0,006) и другими заболеваниями этой локализации. Анализ экспрессии РНК в образцах шейки матки продемонстрировал активацию транскриптов гена *PAX8* в ВПЧ-положительных образцах (p=0,008), тогда как в присутствии защитного минорного аллеля rs10175462 активации не наблюдалось [21]. Несмотря на то, что в расширенной выборке пациенток, включающей условно здоровых женщин и пациенток с РШМ, значимых ассоциаций выявлено не было, нами была обнаружена тенденция к ассоциации в группе женщин с подтверждённой элиминацией ВПЧ для аллеля G и генотипа GG локуса rs10175462 гена *PAX8*. По нашему мнению, данная когорта не предрасположена к персистенции вируса, следовательно, и к ВПЧ-ассоциированному РШМ. Таким образом, полученные результаты согласуются с данными исследований групп D. Ramachandran и соавт. и С.Р. Рашкина и соавт., где аллель G рассматривается как рисковый вариант [13, 20].

Локус rs27069, расположенный на геномной координате 5:1347013 (GRCh38), находится на расстоянии 10 тыс. пар нуклеотидов (т. п. н.) выше гена *CLPTM1L*, который кодирует мембранный белок, участвующий в процессах апоптоза [13]. Метаанализ исследований данного локуса показал его значимую ассоциацию с раком шейки матки в европейской популяции (p=6,1×10^{-15}), а также в смешанной популяции (p=1,3×10^{-14}) [14]. На расстоянии около 50 т. п. н. от этого локуса находится ген *TERT*, кодирующий теломеразную обратную транскриптазу человека. Локус *CLPTM1L-TERT* ассоциирован с некоторыми формами гинекологических новообразований, однако функциональная роль данного варианта и его вклад в патогенез РШМ требуют дальнейшего изучения [13]. *CLPTM1L*/CRR9 (цисплатин-резистентный белок 9) является цитопротекторным онкофетальным белком, экспрессируемым на поверхности опухолевых клеток. Экспрессия *CLPTM1L* обнаруживается на плазматической мембране опухолевых клеток яичников, в то время как в нормальных тканях этот белок практически не экспрессируется [22]. Следует отметить, что результаты нашего исследования согласуются с данными S.J. Bowden и соавт., которые провели GWAS-исследование с участием 273 377 женщин европейского происхождения в возрасте 40–69 лет, включая 4 769 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) 3-й степени или инвазивным РШМ [12]. Полногеномный анализ ассоциаций, охватывающий 9 млн полиморфных вариантов, показал, что аллель T локуса rs27069 гена *CLPTM1L* (p=2,51×10^{-9}; OR=0,88, 95%; CI — 0,84–0,92) снижает риск развития РШМ, в то время как частая аллель оказалась рисковой, что согласуется с нашими результатами [12]. M. Koel и соавт. провели мета-анализ GWAS, охарактеризовав генетическую архитектуру фенотипов шейки матки на основе данных 9 229 пациентов с РШМ и 490 304 контрольных образцов в европейской и смешанной популяции (Meta-analysis of UK, FinnGen, Japanese RIKEN and Estonian biobanks) [14]. В результате было показано, что локус rs27069 гена *CLPTM1L* ассоциирован с РШМ (p=1,3×10^{-14}). В нашем исследовании аллель G этого локуса достиг статистически значимой ассоциации с РШМ (p=0,043; OR=1,395, 95%; CI — 1,01–1,926), что подтверждает данные, полученные M. Koel и соавт.

Локус rs2268177 расположен в интронной области гена *CDC42* (chr1:22088917 [GRCh38.p14]). Было установлено, что в тканях РШМ экспрессия *CDC42* значительно увеличивается, и этот белок способствует миграции и метастазированию клеток [23]. Метаанализ исследований данного локуса показал его значимую ассоциацию с РШМ как в европейской (p=3,8×10^{-8}), так и в смешанной популяции (p=3,1×10^{-8}) [14]. Группа M. Koel обнаружила, что аллель T локуса rs2268177, находящийся в интроне гена *CDC42*, ассоциирован с РШМ (p=3,8×10^{-8}; OR=1,12, 95%; CI — 1,07–1,16). В нашем исследовании для этого локуса также была выявлена ассоциация как с рисковым аллелем T (p=3,751×10^{-5}; OR=1,945, 95%; CI — 1,413–2,676), так и с генотипом TT (p=0,0002; χ^2=17,35) [14].

В результате анализа полиморфных вариантов *CLPTM1L* (rs27069), *PAX8* (rs10175462) и *CDC42* (rs2268177) были выявлены статистически значимые ассоциации с рисковым аллелем G полиморфного локуса rs27069 гена *CLPTM1L* (χ^2=4,098; p=0,043), рисковым аллелем T (χ^2=16,99; p=3,751e-005) и генотипом TT (χ^2=17,35; p=0,00017) локуса rs2268177 гена *CDC42*. В то же время, ассоциация с полиморфизмом rs10175462 гена *PAX8* выявлена не была. Несмотря на отсутствие статистически значимых ассоциаций для rs10175462 в расширенной выборке, включающей как условно здоровых женщин, так и пациенток с РШМ, нами была обнаружена тенденция

к ассоциации аллеля G в группе женщин с зафиксированной элиминацией ВПЧ (p=0,056; OR=1,58; χ^2=3,663). Данная ассоциация также подтвердилась логистическим регрессионным анализом для гомозиготного генотипа GG (p=0,028). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что некоторые рисковые полиморфные варианты, выявленные в рамках GWAS (например, rs10175462 гена *PAX8*), могут по-разному проявляться в различных этнических группах и популяциях. Наши данные указывают на важность воспроизведения результатов GWAS в популяциях, не входящих в оригинальное исследование, как на необходимый этап для подтверждения ассоциаций и изучения рисковых однонуклеотидных замен.

Ограничения исследования

Следует подчеркнуть существование ряда ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, из-за относительно небольшого объёма выборки (111 женщин с раком шейки матки и 51 женщина с элиминацией ВПЧ) статистическая мощность нашего исследования ограничена, что может сказаться на возможности обобщения полученных данных. Во-вторых, учёт только спонтанной элиминации ВПЧ оставляет без ответа вопрос о факторах, способствующих возникновению РШМ, например, учёт иммунного статуса или состояния вагинального микробиома пациенток. Перечисленные ограничения подчёркивают необходимость дальнейших исследований для подтверждения и уточнения наших выводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки — многофакторное онкологическое заболевание. Поиск новых молекулярно-генетических методов для его диагностики и прогнозирования является ключевым направлением для снижения заболеваемости. GWAS-исследования предоставляют мощные инструменты для выявления однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с риском РШМ, однако их репликация в этнических группах, не включённых в исходные исследования, остается важной задачей для дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Ленкова К.В. — проведение исследования, написание текста статьи; Лялина Г.З. — формирование выборки и осмотр пациентов, сбор анамнеза и анализ клинических данных; Минязева Р.К. — формирование выборки и осмотр пациентов, сбор анамнеза и анализ клинических данных; Ахметова В.Л. — проведение исследования; Ялаев Б.И. — статистические расчёты; Гилязова И.Р. — проведение исследования; Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р. — дизайн исследования, написание текста статьи.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Института биохимии и генетики ФГБНУ "Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук" (протокол № 19 от 25.11.2021 г.).

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета, проект IDPURE: 103964756.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Lenkova K.V. — conducting the study, writing the article; Lyalina GZ — sampling and examination of patients, collection of anamnesis and analysis of clinical data; Minyazeva RM — sampling and examination of patients, collection of anamnesis and analysis of clinical data; Akhmetova VL — conducting the study; Yalaev BI — statistical calculations; Gilyazova IR — conducting the study; Khusainova RI, Minniakhmetov IR — study design, writing the article.

Ethics approval: The study protocol was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 19 dated November 25, 2021).

Funding source: This work was supported by St. Petersburg State University, ID PURE project: 103964756.

Disclosure of interests: The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, et al. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer Letters*. 2021;496:104–116. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.004

2. Sohail F, Samar D, Anser IR, et al. Topic: Genomic characterization of Human Papillomavirus and pathogenesis leading to cervical cancer. *Global Scientific Journals*. 2021;9(10):55–70.

3. Cruz-Gregorio A, Aranda-Rivera AK, Pedraza-Chaverri J. Human Papillomavirus-related Cancers and Mitochondria. *Virus Research*. 2020;286:198016. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198016

4. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2020;10. doi: 10.3389/fmicb.2019.03116

5. Yuan Y, Cai X, Shen F, Ma F. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. *Cancer Letters*. 2021;497:243–254. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.034

6. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(5):602–608. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030

7. Nesterov AS, Savchkov GV. Species spectrum of STI pathogens in women with genital papillomavirus infection. In: *Nexus Medicus: Actual problems of modern medicine: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation*. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University, 2021. P. 314–316. (In Russ.) EDN PIXCLC

8. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine*. 2018;7(10):5217–5236. doi: 10.1002/cam4.1501
9. Pimple S, Mishra G. Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. *CytoJournal*. 2022;19:21. doi: 10.25259/CMAS_03_02_2021
10. Churuksaeva ON, Kolomiets LA, Ibragimova MK, Litvyakov NV. Specificities of high-risk papillomavirus infection in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3):21–28. doi: 10.20953/1726-1678-2019-3-21-28
11. Donnikov AE, Markelov MI, Pestrikova TY, et al. Analysis of the prevalence and viral load of different human papillomavirus types in the regions of the Russian Federation. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:39–47. doi: 10.18565/aig.2019.4.39-47
12. Bowden SJ, Bodinier B, Kalliala I, et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):548–557. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00028-0
13. Ramachandran D, Dörk T. Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Cancers*. 2021;13(20):5137. doi: 10.3390/cancers13205137
14. Koel M, Võsa U, Jõeloo M, et al. GWAS meta-analyses clarify the genetics of cervical phenotypes and inform risk stratification for cervical cancer. *Human Molecular Genetics*. 2023;32(12):2103–2116. doi: 10.1093/hmg/ddad043
15. Ponomarenko IV. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. Research Result. *Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):40–54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
16. Minniakhmetov I, Zabelin M, Olkov I, Khusainova R. Pilot project for screening cervical cancer using HPV testing. *Voprosy Onkologii*. 2020;66(6):618–624. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-618-624
17. Yashchuk AG, Rakhmatullina IR, Zainullina RM, et al. The diversity of human papillomavirus types in the female population of Ufa. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019;14(2):25–29. (In Russ.) EDN: DMJGJA
18. World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice Second edition*. Geneva: World Health Organization; 2014.
19. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Turanova OV, et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*. 2017;19(1):56–62. (In Russ.) EDN: YZGCOX
20. Rashkin SR, Graff RE, Kachuri L, et al. Pan-cancer study detects genetic risk variants and shared genetic basis in two large cohorts. *Nat Commun*. 2020;11:4423. doi: 10.1038/s41467-020-18246-6
21. Ramachandran D, Wang Y, Schürmann P, et al. Association of genomic variants at PAX8 and PBX2 with cervical cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4);893–900. doi: 10.1002/ijc.33614
22. Parashar D, Geethadevi A, McAllister D, et al. Targeted biologic inhibition of both tumor cell-intrinsic and intercellular CLPTM1L/CRR9-mediated chemotherapeutic drug resistance. *npj Precis. Onc*. 2021;5:16. doi: 10.1038/s41698-021-00152-9
23. Ye H, Zhang Y, Geng L, Li Z. Cdc42 expression in cervical cancer and its effects on cervical tumor invasion and migration. *Int J Oncol*. 2015;46(2):757–763. doi: 10.3892/ijo.2014.2748

ОБ АВТОРАХ

*** Ленкова Ксения Вячеславовна;**
адрес: Россия, 450054, Уфа, пр-кт Октября, д. 71;
ORCID: 0000-0001-5903-0085;
eLibrary SPIN: 8509-7901;
e-mail: ms.kv.kl@mail.ru

Лялина Гульнара Зилфировна;
ORCID: 0000-0001-7540-733X;
eLibrary SPIN: 7602-3416;
e-mail: davlet_g@mail.ru

Минязева Раушания Каримовна;
ORCID: 0000-0001-5542-9531;
eLibrary SPIN: 9660-0317;
e-mail: dr.gubaydullina@mail.ru

Ахметова Вита Леоновна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-1874-0774;
eLibrary SPIN: 9716-8937;
e-mail: vita-akh@mail.ru

Ялаев Булат Илдусович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-4337-1736;
eLibrary SPIN: 2546-1425;
e-mail: yalaev.bulat@endocrincentr.ru

Гилязова Ирина Ришатовна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-9499-5632;
eLibrary SPIN: 5799-4821;
e-mail: gilyasova_irina@mail.ru

Хусаинова Рита Игоревна, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0002-8643-850X;
eLibrary SPIN: 4091-9326;
e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru

Минниахметов Илдар Рамилевич, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-7045-8215;
eLibrary SPIN: 8643-7056;
e-mail: minniakhmetov.ildar@endocrincentr.ru

AUTHORS' INFO

*** Ksenia V. Lenkova;**
address: 71 October ave, Ufa, Russia, 450054;
ORCID: 0000-0001-5903-0085;
eLibrary SPIN: 8509-7901;
e-mail: ms.kv.kl@mail.ru

Gulnara Z. Lyalina;
ORCID: 0000-0001-7540-733X;
eLibrary SPIN: 7602-3416;
e-mail: davlet_g@mail.ru

Raushania K. Minyazeva
ORCID: 0000-0001-5542-9531;
eLibrary SPIN: 9660-0317;
e-mail: dr.gubaydullina@mail.ru

Vita L. Akhmetova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-1874-0774;
eLibrary SPIN: 9716-8937;
e-mail: vita-akh@mail.ru

Bulat I. Yalaev, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-4337-1736;
eLibrary SPIN: 2546-1425;
e-mail: yalaev.bulat@endocrincentr.ru

Irina R. Gilyazova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-9499-5632;
eLibrary SPIN: 5799-4821;
e-mail: gilyasova_irina@mail.ru

Rita I. Khusainova, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8643-850X;
eLibrary SPIN: 4091-9326;
e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru

Ildar. R. Minniakhmetov, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-7045-8215;
eLibrary SPIN: 8643-7056;
e-mail: minniakhmetov.ildar@endocrincentr.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author