

diagnosis, and prognosis of colorectal cancer/ Weng M., Wu D., Yang C. [et al.] // Transl. Res. 2017; 181:108-120.

21. Quinlan A.R., Hall I.M. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features, Bioinformatics. 2010; 26: 841-842.

22. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification / Ito S., D'Alessio A.C., Taranova O.V. [et al.] // Nature. 2010; 466(7310):1129-1133

23. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer/ Liu G.H., Zhou Z.G., Chen R. [et al.]// Tumour Biol. 2013; 34:2175-2181.

24. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. CAA Cancer J. Clin. 2019; 69: 7-34.

25. Tang X.J., Wang W., Hann S.S. Interactions among lncRNAs, miRNAs and mRNA in colorectal cancer // Biochimie. 2019;163:58-72.

26. The Dual Role of MicroRNAs in Colorectal

Cancer Progression / Ding L., Lan Z., Xiong X. [et al.] //Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(9):2791.

27. The two faces of Cdk8, a positive/negative regulator of transcription / Nemet J., Jelicic B., Rubelj I., Sopta M.// Biochimie. 2014; 97: 22-7.

28. Tokarz P., Blasiak J. The role of microRNA in metastatic colorectal cancer and its significance in cancer prognosis and treatment // Acta Biochim Pol. 2012; 59:467-474.

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, С.И. Софронова,
П.М. Иванов

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.20

УДК 618.146-006.6:578.825

Методом жидкостной цитологии проведено исследование цитологических образцов 100 женщин в возрасте от 23 до 60 лет, отмечено преобладание в образцах NILM по сравнению с интраэпителиальными поражениями шейки матки. Среди интраэпителиальных поражений значительно чаще встречались низкой степени - LSIL. Положительные тесты на ВПЧ наблюдались менее чем у половины женщин, которым был проведен тест. Среди положительных тестов на ВПЧ в преобладающем количестве были тесты высокого онкогенного риска, наиболее часто отмечены ВПЧ 16 и 51 типа. Позитивность теста на ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин с NILM и с интраэпителиальными поражениями (LSIL, HSIL, ASCUS) примерно равна. Позитивность теста на ВПЧ высокого онкогенного риска зависит от возраста - у женщин до 45 лет этот показатель выше, чем у женщин 46 лет и старше.

Исследование показало необходимость применения методов комплексной диагностики при проведении цитологического исследования. Совместное применение жидкостной цитологии и ВПЧ-тестирования позволяет повысить эффективность диагностики за счет снижения количества малоинформативного материала и выявлять патологические изменения на более ранних стадиях. Это значительно повысит ценность проводимых диагностических мероприятий, позволит расширить возможности врача-цитолога при постановке диагноза и выдаче рекомендаций в клинической практике патологий шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, диагностика, жидкостная цитология.

The analysis of cytological samples of 100 women aged 23 to 60 years was carried out by liquid-based cytology. The predominance of NILM in the samples in comparison with intraepithelial lesions of the cervix was noted. Among intraepithelial lesions, low-grade LSIL was significantly more common. Positive HPV tests were found in less than half of the cases in tested women. Among the positive tests of high oncogenic risk the types 16 and 51 were considered as high-risk HPV types. There is approximately equal positivity of the high-risk HPV test in women with NILM and intraepithelial lesions (LSIL, HSIL, ASCUS). The positivity of the high-risk HPV test depends on age: in women under 45 years this indicator is higher than in women 46 years and older.

According to our survey, with cytological study it is necessary to apply integrated test approach when screening high-risk HPV infection. The combined use of liquid-based cytology and HPV testing can improve the effectiveness of diagnostics by reducing the amount of uninformative material and allows to detect pathological changes at an earlier stage. It will significantly increase the value of diagnostic measures and will improve cytologist's experience in diagnosing and giving recommendations in clinical practice of cervical pathologies.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, diagnostics, liquid-based cytology.

Рак шейки матки (РШМ) находится на 2-м месте среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов и на 4-м - в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя около 12% злокачественных опухолей у женщин и 60–80% всех форм рака гениталий [7, 21]. Ежегодно в мире выявляется 440 тыс. новых случаев РШМ, что составляет 5,8% от общей частоты

заболеваемости раком [4]. Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные указывают на важную роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и рака шейки матки [5]. Так, в 70-х гг. в качестве канцерогенного агента подзревали вирус простого герпеса 2-го серотипа (HSV-2), однако 20-летний опыт исследования роли этого вируса не позволил прийти к позитивному заключению [1]. Этот вирус, возможно в ассоциации с цитомегаловирусом, бактериями и простейшими, может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. В многочисленных работах, опубликованных в 1980-1990 гг., показана связь вируса папилломы человека с дисплазией и плоскоклеточ-

ным раком шейки матки. С помощью методов гибридизации было показано, что от 80 до 100% раков шейки матки содержат ДНК ВПЧ. Была выявлена грубая корреляция между частотой РШМ и выявляемостью ВПЧ в популяции; так, в странах с высокой частотой РШМ выявляемость ВПЧ-инфекции была в пределах 10-20%, тогда как в странах с низкой частотой – 5-10% [10].

Особенности этиопатогенеза плоскоклеточного рака дистальных отделов женских гениталий определяются экзогенными факторами, среди которых важное место занимает вирусная инфекция. Возникновению инфекции способствует снижение защитных сил организма после перенесенных инфекционных заболеваний, курение, алкоголь, молодой возраст, эндометриоз, большое число половых пар-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб.; зав. лаб. Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinaamp@mail.ru, **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., с.н.с.; проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

тнеров, наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки, аногенитальными кондиломами, неоднократные аборт, воспалительные заболевания, генитальные инфекции (хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес и др.). В 2 раза чаще вирус встречается у женщин, использующих оральные контрацептивы, чем у тех, кто применяет барьерные методы контрацепции или находится в постменопаузе [25].

Доказано, что репликация ВПЧ на начальном этапе приводит к возникновению воспалительной реакции в шейке матки, а в последующем – к возникновению в толще эпителиального слоя атипичных клеток с различной степенью нарушения их дифференцировки, к изменениям слоистости эпителиальных клеток. Развивается ВПЧ-ассоциированная дисплазия шейки матки CIN [2]. По данным С.М. Wheeler и соавт., через 3 года после инфицирования ВПЧ CIN II-III развивается у каждой четвертой женщины (27%) [32]. Вирус папилломы человека – ДНК-содержащий вирус, в состав которого входят два структурных гена (L1 и L2), кодирующих белки капсида, и семь функциональных генов (E17), участвующих в репликации и транскрипции генома ВПЧ, клеточном цикле, передаче сигналов и контроле апоптоза, иммунной модуляции и структурной модификации инфицированной клетки. Известно более 200 типов ВПЧ, более 40 из них способны поражать слизистые оболочки половых органов [17]. ВПЧ подразделяются на вирусы «высокого онкогенного риска» (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 52, 56, 58, 59, 64, 68, 70) и низкого онкогенного риска (3, 6, 11, 13, 32, 42, 43, 44, 72, 73). Вирусы «высокого риска» чаще выявляются при выраженной дисплазии, преинвазивном и инвазивном раке. При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) встречается ВПЧ 16-го типа, тогда как ВПЧ 18-го типа чаще ассоциирован с аденокарциномой и низкодифференцированным раком. Вирусы «низкого риска» выявляются при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко – при инвазивном раке [9, 10].

Наиболее опасным, с точки зрения развития предракового состояния – дисплазии шеечного эпителия – является длительное заражение, вызванное 16-м типом ВПЧ. Многолетнее инфицирование ВПЧ18 ведёт к развитию рака в эндоцервиксе. Заражение ВПЧ16 наиболее часто встречается среди всех типов папилломавируса

онкогенного характера. Он обнаружен более чем у 20% женщин, заражённых папилломавирусами. Для сравнения, ВПЧ18 отмечен у 7% обследованных женщин с вирусной инфекцией [34]. Такая эпидемиологическая ситуация является проявлением тенденции, которая вырисовывается на протяжении последних 20 лет, основанная на стабильном росте частоты заражений, вызванных ВПЧ16 при неизменном проценте инфекции, связанной с неонкогенными типами ВПЧ (ВПЧ 6, ВПЧ 11). Это тем более вызывает беспокойство, так как данное явление касается молодых женщин, между 20-30 годами жизни. Частота инфицирования ВПЧ наиболее высока в возрастной группе 15-19 лет: около 40% положительных тестов, сигнализирующих о наличии ДНК ВПЧ в материале, взятом из шейки матки. Вместе с увеличением возраста обследованных женщин процент положительных результатов, соответственно, снижается: 20-24 года – более 30%, 25-29 лет – меньше 30%. В группе женщин, которые перешагнули за 30-летний рубеж, отмечается дальнейшее снижение частоты заражений ВПЧ до 15-17% в популяции. У женщин после менопаузы папилломавирусная инфекция встречается очень редко, но имеет важное прогностическое значение в связи с риском развития патологии шейки матки. У молодых женщин в большинстве случаев заражение ВПЧ носит переходящий характер. В то время как заражение вирусами папилломы человека у женщин в постменопаузальном периоде, как правило, имеет характер длительно персистирующей инфекции. Это весьма опасно, с точки зрения возникновения молекулярных изменений, ведущих к инициации процесса канцерогенеза [35].

Особенностью ВПЧ-инфекции является тот факт, что в силу эпителиотропности вируса он не обнаруживается в крови, а выработка антител иммунной системой отмечается далеко не у всех инфицированных больных [31]. При этом уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительный и надежный иммунитет. Это связано со способностью ВПЧ «ускользнуть» от иммунной системы макроорганизма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей (репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии и цитолиза, локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков) [19, 40]. Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более двух лет является наиболее опасным фак-

тором прогрессии предрака шейки матки. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) составляет 40–50%; при выявлении ВПЧ 26-го типа – 30–40%; 31-, 58-, 82-го типов ВПЧ – 20–30%; 18, 33, 35, 51, 52-го типов ВПЧ – 10–20% [32].

Мишенью для воздействия вируса папилломы является зона трансформации – область соприкосновения многослойного плоского и призматического эпителия шейки матки, являющаяся местом развития предраковых состояний. Установлено, что до 94% папиллом располагается в зоне трансформации или дистальнее ее [14]. Повреждения шейки матки, вызванные ВПЧ, в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) могут быть легкой, умеренной и тяжелой степени. Женщины с CIN слабой степени подвержены риску заболевания CIN тяжелой степени и раком шейки матки. Однако CIN 1 не всегда прогрессирует в CIN 2–3. Возраст женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией обычно на 5–10 лет ниже, чем с CIN 1-й степени, что свидетельствует о постепенной прогрессии изменений эпителия шейки матки [41]. Вероятно, именно онкогенные типы ВПЧ инфекции, поражающие шейку матки, определяют риск развития у женщин цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени [29]. Частота обнаружения ДНК ВПЧ возрастает по мере усугубления степени дисплазии и перехода диспластических изменений эпителия в опухоль. При CIN 2 ДНК ВПЧ обнаруживается в 24–25%, при CIN 3 – в 61–80, при микроинвазивной карциноме – в 83–88% [28, 30]. При инвазивной карциноме и раке *in situ* ДНК ВПЧ выявлялась в более чем в 90% случаев. Известно, что папилломавирусы относятся к семейству Papovaviridae. Геном представляет собой двунитевую циркулярную ДНК, и размножение происходит в ядре клеток хозяина. Вирус папилломы человека, как и многие ДНК-содержащие вирусы (простого герпеса, Эпштейна–Барр и др.), является биологическим агентом, способным видоизменять рост, дифференцировку и морфологию клеток. Проникая в клетку, вирус вызывает изменения ее структурной, биохимической и генетической организации, вносит в нее чужеродную генетическую информацию. Образование двуядерных и многоядерных клеток является характерной особенностью проявления цитодеструктивного действия вируса. В

основе образования двоядерных клеток обычно лежит механизм слияния плазматических мембран двух клеток; ряд вирусов содержат ферменты, способные лизировать клеточные оболочки [29]. Чрезвычайно характерным для многих ДНК-содержащих вирусов является формирование внутриядерных и цитоплазматических включений, вакуолей. Возможно, в основе механизма образования вакуолизированных клеток лежат процессы нарушения водного и энергетического обмена клеток. Динамика формирования включений, их форма, величина, содержание в них нуклеиновых кислот и белков имеют большое диагностическое значение, так как различаются у вирусов разных групп. В цитоплазме клеток накапливаются оксифильные массы, содержащие вирусный белок и РНК, многочисленные вирусные частицы, образующие вакуоли. В ядрах клеток развиваются пульверизация хромосом, кариолизис, кариорексис, пикноз; ядра перемещаются к периферии. При цитопатогенном действии вирусов разрушения клетки прямо или косвенно связана с проникновением в нее и функционированием в ней генома вируса. Развивающиеся вследствие этого изменения морфологии клетки могут быть результатом действия одного или нескольких факторов: угнетения синтеза клеточных ДНК, РНК и белков [43]. Инфицирование вирусом является необходимым, но недостаточным условием в развитии злокачественных новообразований. Наряду с этим существуют дополнительные факторы, в том числе генетические, задействованные в процессе трансформации нормальных клеток [31, 37, 39].

Два гена, присутствующие в геноме ВПЧ, вызывают злокачественную трансформацию клеток [18]. Эти вирусные онкогены = E6 и E7 = многофункциональны. Один из механизмов их действия - способность активировать клеточную теломеразу. Теломераза является важным ферментом для поддержания стабильности теломер хромосом во время множественных циклов клеточной пролиферации. Повышенный уровень теломеразы наблюдается при тяжелых интраэпителиальных повреждениях [13, 27].

Другая точка воздействия генов E6 и E7 - белки-супрессоры p53 и Rb (ген ретинобластомы), которые индуцируют апоптоз. Воздействие вируса проявляется в инактивации белков супрессоров и торможении апоптоза. Повышенная экспрессия гена p53 при CIN I, по сравнению с более выражен-

ными повреждениями, указывает на его защитную роль в процессе канцерогенеза и может являться одним из диагностических критериев в оценке степени повреждения и прогрессии заболевания [38, 44]. Однако чтобы вызвать не только пролиферацию, но и трансформацию клеток, одной экспрессии E6, E7 генов недостаточно. ВПЧ «высокого риска», внедряясь в клетку хозяина, индуцируют хромосомные абберации и мутации генов. Накопление мутаций в клетке с латентно персистирующим вирусом служит впоследствии эндогенным фактором прогрессии опухолевых клеток [23].

Канцерогенез шейки матки, инициируемый вирусами папиллом, можно условно разделить на несколько этапов [4]: 1) первичная инфекция вирусом; 2) персистенция генома вируса папиллом в эпителиальной форме и возможность продукции вирусных частиц с последующей вторичной инфекцией; 3) интеграция вирусной ДНК в клеточный геном без видимой специфичности сайта интеграции; на стадиях II и III начинают проявляться функции E6 и E7, нарушающих контроль деления клеток; 4) индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность клеточного генома; 5) селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащих интегрированную ДНК вирусов папилломы; 6) активное размножение данного клона клеток и рост опухоли. Такой механизм объясняет тот факт, что от момента вирусной инфекции до появления опухоли проходит длительный срок – 5–10 лет.

Диагностика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки должна быть комплексной и базироваться на проведении ряда исследований: выявление ДНК ВПЧ с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с типированием и определением количества геномных эквивалентов вируса; иммуноферментный анализ (ИФА) – иммунологический метод качественного или количественного определения онкобелков E7 ВПЧ 16-го и 18-го типов, в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело; цитологическое исследование (традиционная или жидкостная); оценка экспрессии онкопротеинов p16/Ki67 иммуноцитохимическим (ИЦХ), иммуногистохимическим (ИГХ) методами; расширенная кольпоскопия; гистологическое исследование биоптата шейки матки [3].

К основным методам диагностики ВПЧ относится полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая позво-

ляет провести генотипирование и количественное определение 21-го типа ВПЧ. Метод основан на реакции амплификации, в ходе которой молекулы праймеров связываются с фрагментами ДНК вируса в образце и в среде с добавлением катализаторов, под воздействием температуры происходит образование дочерних комплементарных двухцепочечных молекул ДНК [12]. По данным ряда авторов, для определения дисплазии высокой степени и РШМ необходимо проводить цитологическое исследование в сочетании с тестированием на ВПЧ, при этом диагностическая чувствительность достигает 96% [33]. Подтверждение этиологической роли вируса папилломы человека в развитии РШМ в настоящее время привело к тому, что тестирование на ВПЧ стало рассматриваться как возможный компонент скрининга этого заболевания. Важно разделить ВПЧ-инфекцию и ВПЧ-ассоциированное заболевание (предрак) и определить риск его прогрессии. Практически любые методы выявления ДНК ВПЧ обладают 95–100%-ной диагностической чувствительностью по отношению к тяжелым дисплазиям и раку шейки матки [6]. Однако качественное определение ДНК ВПЧ имеет спорную клиническую значимость, поскольку не позволяет прогнозировать течение инфекции. Если мы получаем отрицательный тест на ВПЧ, то можем считать, что у пациентки низкий риск развития рака шейки в ближайшие 3 года. Однако если тест на ВПЧ положительный, то это не позволяет утверждать, что у пациентки высокий риск развития рака шейки матки. Первичное цитологическое обследование шейки матки и цервикального канала является классическим скрининговым методом выявления изменений эпителия шейки матки [8, 11 22]. Несмотря на исключительную ценность цитологического исследования цервикальных мазков для диагностики преинвазивных форм опухолевого процесса, при диагностике инвазивных форм РШМ частота ложноотрицательных результатов данного теста может достигать 50% [10, 24, 26, 36, 45].

В последние годы помимо традиционной цитологии активно внедряется метод жидкостной цитологии (ЖЦ), которая способствует обеспечению качества забора, хранения и транспортировки материала [12]. Важной технологической особенностью метода ЖЦ, улучшающей качество исследования, является то, что исследуе-

мый материал при стандартизованном заборе помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без изменения морфологических и иммуноцитохимических свойств. По обобщенным данным, чувствительность традиционного метода менее 60%, а метода ЖЦ — 95%. Специфичность методов составляла 40 и 66 % соответственно. Корреляция с результатами гистологического исследования при использовании традиционного цитологического метода не превышает 60%, а при использовании методики ЖЦ она приближается к 100% (99%) [20]. Авторы исследований резюмировали, что метод ЖЦ является более надежным лабораторным тестом, уменьшает количество ложноотрицательных результатов, количество неудовлетворительных для анализа препаратов и время, необходимое врачу цитологу для оценки клеточного материала. Кроме того, один и тот же образец, взятый для ЖЦ, может быть использован для детекции ВПЧ высокого онкогенного риска и определения ИЦХ методом онкомаркеров CIN [4].

В последние годы одним из перспективных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки является иммуноцитохимическое исследование - определение экспрессии маркеров пролиферации p16 и Ki-67, которые в свою очередь позволяют определить не только наличие вирусных белков в клетке, но и степень нарушений клеточной регуляции в ответ на персистенцию вируса в клетке. Выявление атипичных клеток плоского эпителия шейки матки, экспрессирующих одновременно p16 и Ki-67, указывает на индуцированное дисрегулирование клеточного цикла и обеспечивает более точную диагностику поражений высокой степени тяжести. Первые исследования по определению p16 и Ki-67 показали высокую специфичность метода [12]. Совместное использование ЖЦ и иммуноцитохимического исследования онкомаркера p16ink4α в скрининге РШМ позволит выявлять опухоли на ранних этапах развития и на стадиях, ему предшествующих, когда излечимость данного заболевания близка к 100% [16].

Дополнительным методом обследования больных с патологией шейки матки является расширенная кольпоскопия. По данным С.И. Роговской, чувствительность кольпоскопии для определения субклинической папилломовирусной инфекции, предрака и

РШМ составляет 80-90%, специфичность 30-60% [15]. К преимуществам данного метода можно отнести возможность прицельной биопсии с наиболее подозрительных участков шейки матки для дальнейшего гистологического исследования. Однако известно, что даже если диагноз дисплазии морфологически верифицирован, вероятность перехода дисплазии в рак составляет менее 50% [42].

Таким образом, подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии рака шейки матки привело к тому, что диагностика папилломовирусной инфекции наряду с цитологическими исследованиями стала рассматриваться как важнейший элемент скрининга и профилактики этого заболевания. На современном этапе говоря о возникновении рака шейки матки, можно смело утверждать, что длительно протекающее заражение ВПЧ 16 и 18 является важнейшим фактором риска развития этой опухоли. Успех новых диагностических методов приведет к раннему выявлению атипичной трансформации клеток эпителия шейки матки и оценке факторов риска опухолевой трансформации. Появление современных методов диагностики и лечения папилломовирусной инфекции откроет новые возможности для понимания и борьбы со злокачественной патологией репродуктивной системы у женщин, обусловленной папилломовирусной инфекцией.

Статья выполнена в рамках НИР "Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования. (М06;01;01)" (№ 0556-2014-0006).

Литература

1. Бохман Я.В. Рак шейки матки/ Бохман Я.В., Лютра У.К. — Кишинев: «Штиинца», 1991 Bohman Ya.V., Lutra U.K. Cervical cancer. - Chisinau, "Shtiintsa", 1991 (in Russ).
2. Гудзь О.В. ВПЧ-инфекция шейки матки: перспективы комплексного лечения / О.В.Гудзь, И.К.Камилова, О.П.Миклин // Российск. вестн. акушера-гинеколога. — 2016. — №2. — с.99-103.
3. Gudzy O.V., Kamilova I.K., Miklin O.P. HPV infection of the cervix: prospects for complex treatment / O.V.Gudzy, I.K.Kamilova, O.P.Miklin // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. - 2016. - №2. - p. 99-103 (in Russ).
3. Диагностика и выбор тактики ведения больных с диспластическими изменениями плоского эпителия шейки матки / А.Э.Протасова, В.Ф.Беженарь, А.Л.Антонова, [и др.] // Журнал акушерства и женских бо-

лезней. — Т. LXII, вып. 1. — 2013. — с.55-63.

Diagnostics and choice of management tactics for patients with dysplastic changes in the squamous epithelium of the cervix / A.E. Protasova, V.F. Bezenhar, A.L. Antonova [et al.] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. - T. LXII. - issue 1. - 2013. - p.55-63 (in Russ).

4. Киселев Ф.Л. РФФИ и исследования по молекулярным механизмам опухолевых заболеваний/ Киселев Ф.Л. // Врач. - 1997. - №8. - с. 32-33

Kiselev F.L. RFBR and research on the molecular mechanisms of tumor diseases // Doctor. - 1997. - №8. - p.32-33 (in Russ).

5. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки/ Киселев Ф.Л. // Вестн. Росс. АМН. - 2007. - №1. — с.25-32.

Kiselev F.L. Genetic and epigenetic factors in the progression of cervical tumors // Vestnik Ross. AMN. - 2007. - №1. - p. 25-32 (in Russ).

6. Киселев В.И. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания — новые возможности/ Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. // Вестн. Лаборатории ДНК-диагностики. - 2011. - №4 (13). - с. 1-16

Kiselev V.I., Muizhnek E.L. Molecular mechanisms of development of cervical dysplasia: new knowledge - new opportunities // Bulletin of the Laboratory of DNA Diagnostics. - 2011. - №4 (13). - p.1-16 (in Russ).

7. Козаченко В.П. Современное состояние проблемы рака шейки матки/ Козаченко В.П./ Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы; под ред. В.Н. Прилепской. -М.: МЕДпресс, 2000. - с. 133-139

Kozachenko V.P. The current state of the problem of cervical cancer / Diseases of the cervix, vagina and vulva / Ed. V.N. Prilepskaya / M.: MEDpress, 2000. -- p.133-139 (in Russ).

8. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки/ Козаченко В.П. // Там же. - с. 139-152.

Kozachenko V.P. Diagnostics and treatment of epithelial dysplasias and pre-invasive carcinoma of the cervix // Diseases of the cervix, vagina and vulva / ed. V.N. Prilepskaya. - 2nd ed. - M.: MEDpress. - 2000. - p. 139-152 (in Russ).

9. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И.Новик // Практич. онкология. — 2002. — Т.3, №3. — с.156-165 https://rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arth011/02.pdf

Novik V.I. Epidemiology of cervical cancer, risk factors, screening / V. I. Novik // Practical Oncology. - 2002. - V.3, №3. - p. 156-165 (in Russ).

10. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки / В.И.Новик // Практич. онкология. — Т.11. - №2. — 2010. — с.66-73 <https://www.practical-oncology.ru/articles/203.pdf>

Novik V.I. Screening for cervical cancer / V. I. Novik // Practical Oncology. - T.11. - №2. - 2010. - p.66-73 <https://www.practical-oncology.ru/articles/203.pdf> (in Russ).

11. Новикова Е.Г. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / ред. В.Н. Прилепская. - 2 е изд. — М.: МЕДпресс, 2000. — с. 153-159.

Novikova E.G. Diagnostics of precancerous diseases and early forms of cervical cancer // Diseases of the cervix, vagina and vulva / ed. V.N. Prilepskaya. - 2nd ed. - M.: MEDpress, 2000. - p. 153-159 (in Russ).

12. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / В.Н.Прилепская, Г.Р.Байрамова, Е.А.Коран [и др.] // Медицин-

ский совет. Гинекология. — 2015. — с.72-76. <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-rannei-diagnostiki-i-profilaktiki-vpch-assotsiirovannyh-porazheniy-sheyki-matki/viewer>

New opportunities for early diagnosis and prevention of HPV-associated lesions of the cervix / V.N. Prilepskaya, G.R. Bayramova, E.A. Kogan [et al.] // Medical Council. Gynecology. - 2015. - p.72-76 <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-rannei-diagnostiki-i-profilaktiki-vpch-assotsiirovannyh-porazheniy-sheyki-matki/viewer> (in Russ).

13. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы человека в развитии предрака и рака шейки матки / Ю.И. Подистов // Клинич. лаб. диагностика. — 2003. - №5. — с.44-49.

Podistov Yu.I. The role of human papillomavirus in the development of precancer and cervical cancer / Yu.I. Podistov // Clinical laboratory diagnostics. - 2003. - №5. - p. 44-49 (in Russ).

14. Прилепская В.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки/ Прилепская В.Н., Кондриков Н.И. // Гинекология для практических врачей. - 2000. - Т. 2. - № 3. - с. 80–82

Prilepskaya V.N., Kondrikov N.I. The value of the human papillomavirus in the development of dysplastic processes of the cervix // Gynecology for practical doctors. - 2000. - Т. 2, №3. - p. 80–82 (in Russ).

15. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / В.Н.Прилепская, С.И.Роговская, Н.И.Кондриков [и др.] / М.: МЕДпресс-информ, - 2007

Human papillomavirus infection: diagnosis, treatment and prevention / V.N. Prilepskaya, S.I. Rogovskaya, N.I. Kondrikov [et al.] / M.: MEDpress-inform. - 2007 (in Russ).

16. Перспективы развития системы раковых регистров в России / В.В.Старинский, О.П.Грецова, Г.В. Петрова [и др.] // Oncology.ru.— 2008 URL http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/ (дата обращения 28.02.2013)

Prospects for the development of the system of cancer registries in Russia / V.V. Starinsky, O.P. Gretsova, G.V. Korolev, G.V. Petrova [et al.] // Oncology.ru. - 2008. URL http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/ (in Russ).

17. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. - 2-е изд. / С.И.Роговская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 Rogovskaya S.I. Human papillomavirus infection in women and cervical pathology: to help the practitioner / S.I. Rogovskaya // 2nd ed. M.: GEOTAR-Media. - 2008 (in Russ).

18. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта (клиника, диагностика, лечение) / М.М.Васильев, И.И.Богатырева, Л.К.Котова [и др.] // ИПП. - 1999. - № 5. - с. 20–25.

Modern aspects of papillomavirus infection of the urogenital tract (clinic, diagnosis, treatment) / M.M. Vasiliev, I.I. Bogatyreva, L.K. Kotova [et al.] // STI. - 1999. - №5. - p. 20-25 (in Russ).

19. Стерн П.Л. Вакцина для профилактики РШМ/ Стерн П.Л., Китченер Г.С.; Пер с англ.; под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. - М.: МЕДпресс-информ, 2009.

Stern P.L., Kitchener G.S. A vaccine for the prevention of cervical cancer. / Per from English;

under total. ed. acad. RAMS G.T. Sukhikh, prof. V.N. Prilepskaya. - M.: MEDpress-inform, 2009 (in Russ).

20. Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии / Ю.Э. Доброхотова, М.Г. Венедиктова, А.Н. Саранцев [и др.] // Лечебное дело. - №4. - 2016. - с.28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-displazii-epiteliya-sheyki-matki-umerennoy-i-tyazhelyoy-stepeni-na-fone-virusa-papillomy-cheloveka-s/viewer>

Modern approach to the treatment of moderate and severe cervical epithelium dysplasia against the background of human papillomavirus using antiviral therapy / Yu.E. Dobrokhotova, M.G. Venediktova, A.N. Sarantsev [et al.] // General Medicine. - №4. - 2016. - p. 28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-displazii-epiteliya-sheyki-matki-umerennoy-i-tyazhelyoy-stepeni-na-fone-virusa-papillomy-cheloveka-s/viewer>

21. Терская Л.В. Рак шейки матки/ Терская Л.В., Седова Т.Н., Ярмоненко А.А. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 1998. - № 5. - с. 23–25.

Terskaya L.V., Sedova T.N., Yarmonenko A.A. Cervical cancer // Kremlin medicine. Clinical Bulletin. - 1998. - №5. - p. 23-25.

22. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки: скрининг, диагностика и стадирование. Образовательный курс Европейского общества по медицинской онкологии/ Урманчеева А.Ф. // Онкогинекология. - М., 2006. - с. 275–289.

Urmanceeva A.F. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. Educational course of the European Society for Medical Oncology // Oncogynecology. - M., 2006. - p. 275-289.

23. Фросина Е.В. Значение вируса папилломы человека в этиологии и патогенезе рака шейки матки/ Фросина Е.В., Петров С.В. // Казанский мед. журн. - 1996. - Т. 77, № 6. - с. 445–448.

Frosina E.V., Petrov S.V. The value of the human papillomavirus in the etiology and pathogenesis of cervical cancer // Kazan Med. zhurn. - 1996. - Т. 77, №6. - p. 445-448.

24. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia / Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. [et al.] // Int.J. Gynecol. Obstet. 2005. - Vol. 89. - P. 4–12.

25. Cancer of the cervix, papillomavirus, contraception and tobacco / L.Thiry, R.Vokaer, O.Detremmerie [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 1993. - Vol. 22 (5). - P. 477–486

26. Chabner B.A., Lynch T. J., Longo D.L. Harrison's Manual of Oncology. - New York: McGraw-Hill Medical, 2011. - 656 p.

27. Clonal expansion and HPV-induced immortalization are early molecular alterations in cervical carcinogenesis / Park T.W., Riethdorf S., Schultz G. [et al.] // Anticancer Res. - 2003. - Vol.23, N.1A. - P.155-160.

28. General primer-mediated polymerase chain reaction permits the detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas / A.J.V an der Brule, P.J.Shijders, R.L. Gordijn [et al.] // Int. J. Cancer. 1990. - Vol. 45 (4). - P. 644–649.

29. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk association of 15 common anogenital types / Lorinez A.T., Reid R., Jenson A.B. [et al.] // Obstet. Gynecol. 1992. - Vol. 79. - P. 328.

30. Human papillomavirus and the three metaphase figure as markers of an increased risk for the development of cervical carcinoma / E.C. Claas, W.G.Quint, W.J. Pieters. [et al.] // Am. J. Pathol. 1992. -Vol. 140 (2). -P. 497–502.

31. Human papillomavirus type 16 status in cervical carcinoma cell DNA assayed by multiplex PCR / Lukaszuk K., Liss J., Wozniak I. [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2003. - Vol.41, №2. - P.608-612.

32. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer / C.M. Wheeler, W.C. Hunt, M. Schiffman [et al.] // J. Infect. Dis., - 2006. - №194. - P.1291-1299.

33. Human papillomavirus infections in primary care / F.1.Ogunmodede, S.H.Yale, B. Krawisz, [et al.] // Clin Med Res. - 2007, Dec., 5(4): 210-7. Epub 2007, Dec. 17

34. Kedzja, W. Mechanizmy molekularne prowadzace do rozwoju raka szyjki macicy / W. Kedzja. // Magazyn medyczny – Ginekologia. - 2003. - Vol. 113. - P. 25 – 27.

35. Kedzja, W. Analiza czynnikow komorkowych i ustrojowych w procesie kancerogenezy komorek nablonka paraepidermalnego szyjki macicy zakazonych wirusem brodawczaka ludzkiego / W. Kedzja. - Poznan: Wydawnictwo Naukowe, 2003. - 234 P.

36. Lorincz A.T. Screening for cervical cancer: new alternatives and research // Salud Publica Mex.— 2003.— Vol. 45, suppl.3.— P. 376–386

37. Notch 1 can contribute to viral-induced transformation of primary human keratinocytes / Lathion S., Schaper J., Beard P. [et al.] // Cancer Res. - 2003/ - Vol.63, №24. - P.8687-8694.

38. Pillai M.R., Lakshmi S. High-risk human papillomavirus infection and E6 protein expression in lesions of the uterine cervix // Pathobiology. 1998. - Vol. 66 (5). - P. 240–246.

39. Papillomavirus-mediated neoplastic progression is associated with reciprocal changes in JAGGED 1 and manic fringe exspression linked to notch activation / Veeraraqhavalu K., Pett M., Kumar R.V. [et al.] // J.Virol. - 2004. - Vol.78, №16. - P.8687-8700.

40. Philip J. Disaia, William T. Creasman. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ.; под ред. Е.Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. Т. 1.

41. Schiffman M.N. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1994. - Vol. 186. - P. 55–81.

42. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. Human papillomavirus and cervical cancer // Lancet. - 2007. - Vol. 370 (9590). - P. 890–907

43. Use of the same achival papanicolanou smears for detection of human papillomavirus by cytology and polymerase chain reaction / R.L.McDonald, B.R.Rose, J.Gibbins, P.J. Baird // Diagn. Mol. Pathol. - 1999. - Vol. 8(1). - P. 20–25.

44. Wallace J. Centrosome abnormalities and chromosome instability occur together in pre-invasive carcinomas / Wallace J., Pihan G.A., Zhou Y. [et al.] // Cancer Res. - 2003. - Vol.63, №6. - P.1398-1404.

45. World Health Organization Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO, 2006. URL <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cervical> (дата обращения 28.02.2013)

46. zurHausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. // J.Natl. Cancer Inst., 2000, 92(9): 690-698.