

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, д.м.н., профессор, Г.Р. БАЙРАМОВА, д.м.н., Е.А. КОГАН, д.м.н., профессор, В.Ф. ЧЕРНОВА, А.Н. ОКУШКО, к.м.н.
Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В данном обзоре рассматривается взаимосвязь вируса папилломы человека и его роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и рака шейки матки. Представлены данные о наиболее информативных методах диагностики (иммуногистохимические, молекулярно-генетические и др.) и лечения ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки.

Ключевые слова:

вирус папилломы человека
цервикальная интраэпителиальная неоплазия
жидкостная цитология
онкопротеины E6 и E7
p16INK4a/Ki67 двойное окрашивание
ВПЧ-тестирование, микроРНК

Рак шейки матки (РШМ) занимает первое место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов и четвертое место среди всей онкопатологии (после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого) [1]. Ежегодно во всем мире регистрируется более 470 000 новых случаев рака шейки матки и более 270 000 случаев заканчиваются летальным исходом [2].

В России в 2012 г. число новых случаев РШМ составило 15 342 (6,3%), смертность от рака шейки матки – 7 371 (5,3%) случаев [1]. В последние годы РШМ все чаще встречается в молодом возрасте. По данным ВОЗ, заболеваемость РШМ в возрастной группе 15–39 лет в мире составила 111 503 случая, в России – 3 954, в группе 40–44 года – 66 308 и 1 564 случая соответственно [1]. По данным ряда исследований, РШМ у женщин в возрасте 30–39 лет составляет 78%, в возрасте 20–29 лет – 21% и только в 1% случаев диагностирован в возрасте моложе 20 лет [3].

Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные указывают на важную роль вируса папилломы человека в возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки [4]. Почти в 100% случаев у больных РШМ, подтвержденным гистологическим методом исследования, выявляется вирус папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов. В настоящее время общепризнанным считается, что ВПЧ является одним из ведущих факторов развития РШМ. По данным С.М. Wheeler и соавт. (2006) через 3 года после инфицирования ВПЧ CIN II–III развивается у каждой четвертой женщины (27%) [5]. В России папилломавирусная инфекция диагностируется у 15,5% женщин, в США – у 28,6%, в Европе – 2–12% [6]. Вирус папилломы человека – ДНК-

содержащий вирус, в состав которого входят два структурных гена (L1 и L2) и семь функциональных генов (E17). Известно более 200 типов ВПЧ, более 40 из них способны поражать слизистые оболочки половых органов [7]. ВПЧ подразделяются на высокоонкогенные (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) и низкоонкогенные (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) типы вируса. Исследования L. Giannella и соавт. (2015) [8] показали, что у женщин с гистологически верифицированным диагнозом CIN 3 в 63,6% случаев выявляется ВПЧ 16 типа, в 7% – ВПЧ 33 типа, в 6,2% случаев – ВПЧ 18 типа и в 5,4% – ВПЧ 31 типа. Вместе с тем авторы показали, что ВПЧ 16 типа чаще встречается в возрасте до 35 лет [8]. В ряде исследований показано, что в 70% случаев инвазивный РШМ обусловлен ВПЧ 16 и 18 типов [9].

Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные указывают на важную роль вируса папилломы человека в возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки. Почти в 100% случаев у больных РШМ, подтвержденным гистологическим методом исследования, выявляется вирус папилломы человека высокоонкогенных типов

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 [10]. 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) [11, 40]. Течение ВПЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы, одно из самых неблагоприятных течений – персистенция вируса [12, 41]. Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более двух

лет является наиболее опасным фактором прогрессии предрака шейки матки. При персистенции ВПЧ 16 типа риск развития CIN составляет 40–50%; при выявлении ВПЧ 26 типа – 30–40%; 31, 58, 82 типов ВПЧ – 20–30%; 18, 33, 35, 51, 52 типов ВПЧ – 10–20% [13].

Учитывая высокую распространенность РШМ, показатели заболеваемости которого занимают третье место в мире среди женщин репродуктивного возраста [14], диагностика предраковой патологии шейки матки на стадии интраэпителиальной неоплазии является глобальной актуальной проблемой. В настоящее время разработка методов и систем ранней диагностики CIN является первостепенной задачей здравоохранения.

Для ранней диагностики CIN широко применяют цитологический метод Пап-тест и молекулярные методы выявления ДНК ВПЧ [15, 42].

Во многих странах с целью ранней диагностики и снижения заболеваемости РШМ разработаны скрининговые программы, включающие рутинное проведение цитологического метода исследования Пап-тест (тест по Папаниколау).

В настоящее время в странах Европы и США цитологическое исследование рекомендовано проводить 1 раз в 3 года, начиная с возраста 21 год или спустя 3 года от начала половой жизни [16]. В России на сегодняшний день нет четкой программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 №572н регламентированы лишь общие положения о целесообразности проведения ежегодных профилактических осмотров женщин с цитологическим исследованием мазков с экзо- и эндоцервикса.

Диагностика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки должна быть комплексной и базироваться на проведении ряда исследований: выявление ДНК ВПЧ с помощью реакции гибридизации вирусной ДНК с РНК-зондом (Digene-тест, Cobas HPV Test), выявление ДНК ВПЧ с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с типированием и определением количества геномных эквивалентов вируса; цитологическое исследование (традиционная или жидкостная); определение онкопротеинов Е6 и Е7; оценка экспрессии онкопротеинов p16/Ki67 иммуноцитохимическим (ИЦХ), иммуногистохимическим (ИГХ) методами; расширенная кольпоскопия; гистологическое исследование биоптата шейки матки.

Однако на сегодняшний день данные о специфичности и чувствительности всех перечисленных методов неоднозначны.

Digene-тест позволяет выявить не только наличие ВПЧ, но и определить его клинически значимую концентрацию, что дает возможность клиницистам оценить прогноз и выработать тактику ведения пациента. Другим международным референтным тестом, который также используется для генотипирования ВПЧ, является тест-система Cobas. Данный метод обеспечивает качественную детекцию 14 высокоонкогенных типов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, а также генотипирование ВПЧ 16 и 18 типов в этом же анализе [17]. S. Phillips и соавт. (2015) про-

вели сравнительный анализ ВПЧ-тестирования 407 образцов с гистологически подтвержденным диагнозом CIN различной степени тяжести на тест-системах Cobas и Digene. Показана корреляция между степенью тяжести плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и наличием ВПЧ высокоонкогенных типов – чувствительность тест-системы Cobas составила 90,6%, Digene-теста – 86,1%, специфичность – 92,9 и 91,8 соответственно [18].

По данным Американского общества по кольпоскопии и цервикальной неоплазии (ASCCP), внесены изменения в рекомендации для первичного скрининга: Cobas-тест был одобрен для первичного скрининга женщин старше 25 лет с цитологическим заключением ASCUS (атипические клетки плоского эпителия неясного значения), а также может быть использован у женщин старше 30 лет с отсутствием патологических изменений по данным цитограммы [19].

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. При этом уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительный и надежный иммунитет

В нашей стране также используется метод ПЦР диагностики в режиме реального времени, который позволяет провести генотипирование и количественное определение 21 типа ВПЧ (HPV КВАНТ – 21) – 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 6, 11. 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. Метод ПЦР в реальном времени отличается тем, что после каждого цикла амплификации производится подсчет количества амплифицированной ДНК.

По данным ряда авторов, для определения дисплазии высокой степени и РШМ необходимо проводить цитологическое исследование в сочетании с тестированием на ВПЧ, чувствительность достигает более 96% [20].

В последние годы помимо традиционной цитологии активно внедряется жидкостная цитология (ЖЦ) – высокоспецифичный метод. Компьютеризированная система скрининга РШМ на основе жидкостной цитологии способствует обеспечению качества забора, хранения и транспортировки материала, качества приготовления и окраски препаратов и оптимизации использования рабочего времени цитолога при просмотре препаратов. Внедрение в практику метода жидкостной цитологии позволит сохранить все забранные клетки и исключить возможность потери образца [21, 22]. Кроме того, один и тот же образец, взятый для ЖЦ, может быть использован для детекции ВПЧ высокого онкогенного риска и определение ИЦХ методом онкомаркеров CIN.

Известно, что пусковым моментом неопластического процесса шейки матки является интеграция ВПЧ в геном клетки-хозяина, в ходе которого нарушается считывание генов E1 и E2, регулирующих экспрессию онкопротеинов E6 и E7. Экспрессия специфических онкобелков E6 и E7 является необходимым условием злокачественного роста цервикальных клеток. Установлено, что гены E6 вызывают деградацию белков-супрессоров генов p53 и BAX, предотвращают апоптоз и деградацию тирозин-киназы, активацию теломеразы и подавляют выработку интерферона [24]. E7 взаимодействует с продуктами гена-супрессора ретинобластомы (RB) и способствует высвобождению транскрипционного фактора E2F, стимуляции клеточной пролиферации, синтезу p16 (INK4a) [25]. Исследования ряда авторов показали, что обнаружение м-РНК, кодирующих онкопротеины E6 и E7 вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, является более специфическим предиктором персистирующей инфекции, чем обнаружение ДНК ВПЧ [26, 27]. По данным F. Karlsen (2009), специфичность показателей онкопротеинов E6 и E7 для LSIL (низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения) составляет 80% [28]. Доказано, что экспрессия онкопротеина E7 коррелирует со степенью тяжести неопластического процесса шейки матки [29].

Чувствительность кольпоскопии для определения субклинической ПВИ, предрака и рака шейки матки составляет 80–90%, специфичность 30–60%. К преимуществам данного метода можно отнести возможность прицельной биопсии с наиболее подозрительных участков шейки матки для дальнейшего гистологического исследования с целью подтверждения или опровержения неопластического процесса

В последние годы одним из перспективных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки является 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. Известно, что белок p16 (INK4A) [30, 43] является продуктом гена CDKN2A и подавляет активность циклин-зависимых киназ 4 и 6, которые регулируют G1-фазу клеточного цикла. Экспрессия этого белка в нормальных клетках ограничена, однако при ВПЧ-инфекции онкобелок E7 связывается с белком супрессором опухолей ретинобластомой (RB), что приводит к деградации последней и, как следствие, к избыточной экспрессии p16 [25]. Выявление атипичных клеток плоского эпителия шейки матки, экспрессирующих одновременно p16 и маркер пролиферации Ki67, указывает на индуцированное дисрегулирование клеточного цикла и обеспечивает более точную диагностику поражений высокой степени тяжести. Первые исследования по определению p16 и Ki67 показали высокую специфичность

метода [31]. Н. Ikenberg и соавт. (2013) провели обследование 27 349 женщин из 196 медицинских центров в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $39,9 \pm 11,4$ года), которым был проведен цитологический скрининг, ВПЧ-тест и определение экспрессии p16 и Ki67 иммуногистохимическим методом. Пациенткам с аномальными цитологическими мазками и/или положительным ВПЧ-тестом, и/или положительной экспрессией p16 и Ki67 выполнялась расширенная кольпоскопия ($n = 2\ 301$) и прицельная биопсия шейки матки (по показаниям). Диагноз CIN2+ был установлен в 205 биоптатах шейки матки. При этом окраска цитологических препаратов двойным иммуноцитохимическим методом показала наибольшую чувствительность по сравнению с мазком, окрашенным гематоксилин-эозином – 86 и 68,5% соответственно ($p < 0,001$), при эквивалентной специфичности 95,2 и 95,4% ($p = 0,15$) [32].

В ряде исследований показано, что экспрессия белка p16 не выявляется в случаях отсутствия дисплазии, однако при CIN1 обнаруживается в 16%, при CIN2 в 64% и в CIN3 в 90% случаев, при плоскоклеточном раке шейки матки в 100% случаев [33]. Дополнительным методом обследования больных с патологией шейки матки является расширенная кольпоскопия. За рубежом данный метод рекомендуется проводить при выявлении аномального цитологического мазка и/или положительным ВПЧ тестом [16]. По данным С.И. Роговской, чувствительность кольпоскопии для определения субклинической ПВИ, предрака и рака шейки матки составляет 80–90%, специфичность 30–60% [23]. Немаловажным является и то, что результат расширенной кольпоскопии зависит от профессионализма врача. К преимуществам данного метода можно отнести возможность прицельной биопсии с наиболее подозрительных участков шейки матки для дальнейшего гистологического исследования с целью подтверждения или опровержения неопластического процесса.

Несмотря на существенные достижения в диагностике ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, проблемы раннего выявления неопластических процессов продолжают волновать медицинскую общественность.

В последние годы в зарубежной литературе появились публикации, в которых описаны различные гены микроРНК, которые принимают активное участие в процессах клеточной пролиферации, дифференцировке клеток, что, по-видимому, не исключает роль микроРНК в патогенезе предрака и рака шейки матки. МикроРНК регулируют экспрессию более чем 30% генов, кодирующих структуру белков, и играют важную роль в многочисленных метаболических, биологических процессах. В настоящее время микроРНК рассматриваются как потенциальные биомаркеры, изменения профиля экспрессии которых может отражать выраженность опухолевого процесса в организме человека. Xiaohong Wang и соавт. изучали различные виды микроРНК (miR) в 158 биоптатах шейки матки, включающие нормальные ткани, различные виды CIN и рак шейки матки [34]. Повышение miR 16, 25, 92a, 378 и уменьшение miR 22, 27a, 29a, 100 свидетельствуют о реализации вирусных онкогенов E6 и E7 как в

отдельности, так и вместе. Повышение соотношения $\geq 1,5$ miR-25/92a к miR-22/29a может служить в качестве предельного значения в различении нормальной ткани шейки матки от CIN, а CIN от рака шейки матки. По-видимому, дальнейшее изучение экспрессии микроРНК в качестве маркера CIN позволит выделить из огромной когорты ВПЧ-инфицированных женщин тех, кто действительно находится в зоне высокого риска прогрессирования процесса.

Основные принципы терапии папилломавирусной инфекции заключаются в следующем: использование иммуномодулирующих препаратов, цитотоксических средств, а также применение деструктивных методов лечения

Одним из важных аспектов, связанных с прогнозированием течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, является изучение различных генов метилирования. Так, рядом авторов показано, что большую роль в развитии опухолевого роста играют эпигенетические нарушения – инактивация генов-супрессоров опухолевого роста [35, 36]. Гиперметилирование генов, в частности PAX1, участвующих в процессе канцерогенеза, является ранним маркером степени тяжести поражения шейки матки, который также может часто обнаруживаться и при других предраковых состояниях [37, 38]. Проведенные исследования показали важную роль гена метилирования PAX1 в прогнозе развития CIN. Так, данный биомаркер может значительно снизить количество неясных цитологических мазков при скрининге и позволит выделить группу пациенток с CIN2+ [39]. Кроме того, по мнению авторов, это позволит минимизировать количество посещений пациенток к врачу и проведение кольпоскопии.

Лечение, как и диагностика ПВИ, остается очень сложной задачей, т. к. специфических препаратов до настоящего времени не найдено. Основные принципы терапии папилломавирусной инфекции заключаются в следующем: использование иммуномодулирующих препаратов, цитотоксических средств, а также применение деструктивных методов лечения. Следует отметить, что нередко ПВИ сочетается с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта и инфекциями, передаваемыми половым путем. В зависимости от выявленных сопутствующих генитальных инфекций – проведение патогенетической терапии.

Известно, что основу иммунного ответа составляет распознавание и элиминация антигена, в связи с чем до сегодняшнего дня не прекращается поиск новых лекарственных средств, способных активизировать иммунную систему для элиминации инфицированных ВПЧ-клеток. Учитывая, что полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, цели проводимых лечебных манипуляций сводятся не к элиминации возбудителя, а к переводу инфекции в стадию устойчивой ремиссии, т. е. клинического выздоровления.

В последние годы для лечения ПВИ широко используются различные иммунные препараты. Среди иммуномодулирующих препаратов, которые широко используются в настоящее время в комплексной терапии ПВИ, является препарат Галавит. Препарат оказывает действие на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета, регулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО), восстанавливает работу Т-лимфоцитов и цитотоксическую активность естественных киллеров, стимулирует синтез интерферонов и повышает неспецифическую резистентность организма [41]. Исследования ряда авторов показали высокую терапевтическую эффективность препарата Галавит при лечении ряда вирусных и бактериальных инфекций, вторичных иммунодефицитных состояний различного генеза [44, 45]. Препарат используется как в комплексной терапии ПВИ, так и в виде монотерапии. Так, исследование, проведенное Е.Б. Рудаковой (2012), показало высокую эффективность комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (CIN I) в сочетании с цервицитами и вагинитами специфической и неспецифической этиологии. В исследование было включено 76 пациенток с CIN I, которым был рекомендован препарат Галавит по следующей схеме: 5 дней по 1 ректальному суппозиторию 1 раз в день, далее по 1 ректальному суппозиторию через день. Курс терапии – 20 суппозитория. Лечение бактериального вагиноза, специфического и неспецифического вагинита и цервицита проводилось в соответствии с принятыми стандартами, с учетом международных рекомендаций CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Результаты исследования показали, что у всех пациенток наблюдалась нормализация влагалищного микробиоценоза. При динамическом наблюдении в течение 1 года у пациенток репродуктивного возраста без применения деструктивных методов лечения элиминация ВПЧ наблюдалась в 58,9%, а регрессия CIN – в 44,9% случаев [44]. Исследования других авторов показали, что двухэтапное лечение ПВИ – деструкция кондилом аногенитальной области с последующим применением препарата Галавит внутримышечно по 200 мг – 1-й день, 100 мг – 2-й день, с 3-го дня по 100 мг через 48 ч, курс 10–15 инъекций, с одновременным нанесением 1%-ной мази Галавит на места бывших поражений ежедневно 5–10 дней – позволяет снизить частоту рецидивирования заболевания с 50 до 12% [45, 46].

Исследования ряда авторов показали высокую терапевтическую эффективность препарата Галавит при лечении ряда вирусных и бактериальных инфекций, вторичных иммунодефицитных состояний различного генеза

Следует отметить, что препарат Галавит оказывает иммунокорректирующее действие, увеличивает содержание лимфоцитов CD4+ и натуральных киллеров, восстанавливает антиоксидантный потенциал сыворотки крови и повышает неспецифическую резистентность организма.

Создание новых методов диагностики и лечения ПВИ является приоритетным направлением в гинекологии. Успех новых диагностических методик приведет к раннему выявлению атипической трансформации клеток эпителия шейки матки и оценке факторов риска опухолевой трансформации, появлению эффективных скрининговых программ и в результате к существенному снижению заболеваемости раком шейки матки. Появление новых

методов лечения позволит уменьшить количество хирургических манипуляций на шейке матки и объем операций, что в свою очередь позволит сохранить фертильность в женской популяции и снизить акушерские осложнения в родах. Появление современных методов диагностики и лечения ПВИ откроет новые возможности для понимания и борьбы со злокачественной патологией репродуктивной системы у женщин, обусловленной ПВИ.



ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization International Agency for research of Cancer GLOBOCAN 2012; Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Geneva, 2012.
- Russian Federation Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2013 HPV Information Centre, 2014.
- Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical Cancer Rates Among Young Females in the United States. *Obstet Gynecol*, 2012, 120: 1117-23.
- Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки. *Вестн. Росс. АМН*, 2007, 11: 25-32.
- Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer. *J. Infect. Dis.*, 2006, 194: 1291-1299.
- Орехова Е.К., Хачатурян А.Р., Современные возможности папилломавирусной инфекции: обзор мировых исследований. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2014, LXII(3): 82-88.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Giannella L, Fodero C, Boselli F, Mfuta K, Rubino T, Prandi S. Age-related changes in the diagnostic assessment of women with severe cervical lesions. *Climacteric*, 2015, Jan, 20: 1-18.
- Baseman JG and Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 2005, 32(1): 16-24.
- zurHausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J.Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92(9): 690-698.
- Philip J. Disaia, William T. Creasman. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ.; под ред. Е.Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Элисивер», 2011. Т. 1.
- Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer. *J. Infect. Dis.*, 2006, 194: 1291-1299.
- Wheeler CM et al. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis.*, 2006, 194: 1291-1299.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*, 2010, 127(12): 2893-917.
- Zaravinos A, Marmas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Molecular detection methods of human papillomavirus (HPV). *Int. J. Biol. Markers*, 2009, 24(4): 215-22.
- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2012, 16(3): 00Y00.
- <http://www.asccp.org/About-ASCCP/News-Announcements>
- Phillips S1, Garland SM2, Tan JH3, Quinn MA3, Tabrizi SN4. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2, Roche Linear Array and Roche AmpliCor for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment for cervical dysplasia. *J Clin Virol.*, 2015, Jan, 62: 63-5. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.017. Epub 2014 Nov 18.
- World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>). December 2014.
- Ogunmodede F1, Yale SH, Krawisz B, Tyler GC, Evans AC. Human papillomavirus infections in primary care. *Clin Med Res.*, 2007, Dec., 5(4): 210-7. Epub 2007, Dec. 17.
- Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, 2014, 15(2): 172-83.
- Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, 134(1): 12-21.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008.
- Shin K-H, Ahn JH, Kang MK et al. HPV-16 E6 oncoprotein impairs the fidelity of DNA end-joining via p53-dependent and -independent pathways. *Intern J Oncol.*, 2006, 28: 209-215.
- Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int. J. Cancer*, 2001, 92(2): 276-84.
- Castle PE1, Dockter J, Giachetti C, Garcia FA, McCormick MK, Mitchell AL, Holladay EB, Kolk DP. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res.*, 2007, May, 13(9): 2599-605.
- Sotlar K1, Stubner A, Diemer D, Menton S, Menton M, Dietz K, Wallwiener D, Kandolf R, Bültmann B. Detection of high-risk human papillomavirus E6 and E7 oncogene transcripts in cervical scrapes by nested RT-polymerase chain reaction. *J Med Virol.*, 2004, Sep., 74(1): 107-16.
- Karlsen F, Keegan H, McInerney J, Pilkington L, Grønn P, Silva I, Bolger N, Logan C, Furuberg L, O'Leary J, Martin C. Comparison of HPV detection technologies: Hybrid capture 2, PreTect HPV-Proofer and analysis of HPV DNA viral load in HPV16, HPV18 and HPV33 E6/E7 mRNA positive specimens. *J Virol Methods*, 2009, Jan., 155(1): 61-6.
- Белоцерковцева I, Л.В. Коваленко I, С.В. Лескова I. Роль экспрессии онкобелка E7 в ранней диагностике шейки матки. УДК 618.146-006:577.122.5
- Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R; European CINtec Histology Study Group. Conjunctive p16 (INK4a) testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, 133(3): 395-406.
- Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18(15): 4154-62.
- Ikenberg H1, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst.*, 2013, Oct, 16; 105(20): 1550-7. doi: 10.1093/jnci/djt235. Epub 2013, Oct. 4.
- Протасова А.Э. Клиническая оценка и фармакоэкономический анализ диагностики и лечения основных злокачественных опухолей женских гениталий в амбулаторных условиях. Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб., 2011.
- Wang X, Wang HK, Li Y, Hafner M, Banerjee NS, Tang S, Briskin D, Meyers C, Chow LT, Xie X, Tuschl T, Zheng ZM. MicroRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, Mar. 18, 111(11): 4262-7. doi: 10.1073/pnas.1401430111. Epub 2014, Mar. 3.
- Hause M, Guo M, Iacobuzio-Donahue C, Herman J. Molecular progression of promoter of promoter methylation in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Carcinogenesis*, 2003, Feb. 24(2): 193-198.
- Киселева Н.П., Киселев Ф.Л. Эпигенетические изменения и канцерогенез. *Канцерогенез*, М., 2000: 93-105.
- Залетаев Д.В., Немцова М., Стрельников В. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2004, 3: 46-49.
- Widschwendter A, Muller H, Fiegl H et al. DNA methylation in serum and tumors of cervical cancer patients. *Clinical cancer research.*, 2004, 10: 565-571.
- Wang ZM1. PAX1 methylation analysis by MS-HRM is useful in triage of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 2014, 15(2): 891-4.
- Стерн П.Л., Китченер Г.С. Вакцина для профилактики РШМ. Пер с англ.; под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
- Прилепская Г.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
- Шабалова И.П. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. М.: Трида-Х, 2001.
- del Pino M, Garcia S, Fusté V, Alonso I, Fusté P, Torné A, Ordi J. Value of p16 (INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009, 201(5): 488. el-7.
- Рудакова Е.Б. Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз. *Лечащий врач*, 2012, 3: 1-4.
- Усовецкий И.А. Применение нового отечественного иммуномодулятора Галавит в лечении урогенитальных инфекций. *TERRA MEDICA NOVA*, 2005, 1: 2-4.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Ермоленко Д.К. Применение иммуномодулятора Галавит в терапии папилломавирусной инфекции. *TERRA MEDICA NOVA*, 2005, 1.