

# Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: вопросы патогенеза и диагностики (обзор литературы)

Н.А.Шеукова<sup>1</sup>, И.О.Макаров<sup>1</sup>, Е.А.Чулкова<sup>1</sup>, Р.Р.Аверченко<sup>2</sup>, О.В.Чулкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России;

<sup>2</sup>Гинекологическая больница №11, филиал №1 ГБУЗ Городская больница №56  
Департамента здравоохранения г. Москвы

## Резюме

В статье отражены современные взгляды на этиологию и патогенез цервикальных интраэпителиальных неоплазий, а также подробно освещены принципиально важные вопросы, касающиеся диагностики патологических процессов шейки матки.

**Ключевые слова:** цервикальные интраэпителиальные неоплазии, вирус папилломы человека.

## Cervical intraepithelial neoplasia: pathogenesis and diagnosis (a literature review)

N.A.Sbesbukova, I.O.Makarov, E.A.Chulkova, R.R.Averchenko, O.V.Chulkova

## Summary

This article reflects the current views on the etiology and pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia, as well as the fundamental questions concerning the diagnosis of pathological processes of the cervix, that are covered in detail.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, HPV.

## Сведения об авторах

Шеукова Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, доц, каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Макаров Игорь Олегович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Чулкова Елена Александровна – канд. мед. наук, доц, каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Аверченко Регина Ринатовна – зав. гинекологическим отд-нием Гинекологической больницы №11, филиал №1 ГБУЗ Городская больница №56

Чулкова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Предраковые заболевания шейки матки объединяют патологические изменения, которые характеризуются атипизмом эпителия шейки матки при отсутствии инвазии, что без лечения приводит к развитию рака шейки матки (РШМ). Среди предраковых заболеваний шейки матки выделяют дисплазии, для которых характерно нарушение дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия. В 1968 г. R.Richart предложил использовать термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки» (CIN – cervical intraepithelial neoplasia).

CIN – изменения, при которых часть толщи эпителия замещена клетками с разной степенью атипизма, утратой стратификации и полярности без изменения стромы (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, 1972 г.). Выделяют 3 степени тяжести CIN, соответствующие легкой, умеренной и тяжелой дисплазии, к CIN III относится также рак in situ.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

- N87. Дисплазия шейки матки. Исключена карцинома in situ шейки матки.
- N87.0. Слабовыраженная дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1-й степени.
- N 87.1. Умеренная дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-й степени.
- N87.2. Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицируемая в других рубриках.
- N87.9. Дисплазия шейки матки неуточненная.

## Этиология и патогенез

Ведущая роль в развитии предраковых процессов шейки матки отводится вирусной инфекции [2, 5–7, 9, 11, 16, 21]. Вирус папилломы человека (ВПЧ, HPV) принадлежит к семейству Papovaviridae (папиллома, полиома, вакуолизирующие вирусы) и представляет мелкие, термостабильные ДНК-содержащие вирусы диаметром 50–55 нм. Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК. В настоящее время известно более 100 типов ВПЧ. ВПЧ видоспецифичны и тканеспецифичны. Они поражают только

поверхностный эпителий кожи и слизистых и способны стимулировать его пролиферацию.

Основной путь передачи папилломавирусов – половой. Однако, благодаря устойчивости вируса к воздействию внешних факторов, он может передаваться при прямом и даже непрямом бытовом контакте.

Из всех идентифицированных типов ВПЧ 34 типа ассоциированы с поражением аногенитальной области. Наиболее часто встречающиеся типы вирусов были распределены в группы низкого и высокого онкогенного риска.

Типы 6, 11, 42, 43, 44 отнесены к группе низкого риска опухолевой трансформации инфицированного эпителия, а типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 48, 51, 52, 58 – к группам высокого и среднего риска. Так, ВПЧ 6 и 11-го типов вызывают остроконечные кондиломы, а 16 и 18-й типы ассоциируются с дисплазией и РШМ, вульвы, дистального отдела прямой кишки, полового члена. Инфекция ВПЧ считается пожизненной, однако есть данные о возможности самоизлечения или заражения ВПЧ других типов. При этом реинфекция ВПЧ того же типа происходит редко, что объясняется приобретенным иммунитетом [2, 10, 21].

Персистирующая онкогенными типами ВПЧ-инфекция может привести к развитию CIN и РШМ [2, 5, 9, 11, 20, 22]. В процессе формирования CIN ВПЧ высокого канцерогенного риска поражает стволовые клетки, располагающиеся не под плоским эпителием, а в переходной зоне, под цилиндрическим эпителием зоны трансформации (ЗТ) и эндоцервикальных крипт. Вирус использует для размножения процессы плоскоклеточной метаплазии, в том числе запуская ее в эндоцервикальных крипах. ВПЧ инициирует здесь пролиферацию незрелых плоскоэпителиальных клеток с последующим возможным нарастанием в них генетических нарушений и усугублением степени повреждения.

Однако инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ – необходимый, но недостаточный фактор для их малигнизации. Как в эписомной, так и в интегрированной форме вирусный геном может быть функционально неактивным [7]. Процесс активации вируса продолжает изучаться. Одним из таких кофакторов является наличие со-

путствующей вирусной инфекции, прежде всего – вируса простого герпеса 2-го серотипа (HSV-2). В исследованиях показано, что геномы HSV и ВПЧ интегрируются в проонкогене С-тус у пациенток с плоскоклеточным раком дистальных отделов женских половых органов. Проонкоген С-тус, связываясь с геномами HSV и ВПЧ, принимает участие в процессах клеточной пролиферации, инициации CIN, а при его aberrантной экспрессии – в канцерогенезе и дальнейшей прогрессии опухоли. При этом генетическая информация ВПЧ чаще находится в клетках CIN, а генома ВПЧ – во фрагментах инвазивного рака. Гиперэкспрессия проонкогена С-тус и/или *ras* ассоциирована с более распространенным раком независимо от других прогностических признаков [2].

Cannizzaro, Durst (1988 г.) установили, что инфицирование HSV и ВПЧ и интеграция их генома с проонкогенами С-тус и *ras* может оказывать синергическое действие как на процессы канцерогенеза, так и прогрессию рака. Установлены следующие локусы интеграции ДНК HSV и ВПЧ: проонкогены С-тус или *ras* и точки поломки хромосом.

Интеграция ДНК ВПЧ в клеточный геном играет значимую роль в озлокачествлении CIN. При этом синтезируется большое количество белков Е6 и Е7, которые взаимодействуют с ключевыми генами-супрессорами опухолевого роста TP53 и RB1 [17]. Злокачественная трансформация обычно сопровождается утратой гена Е2 с последующим нарушением регуляции экспрессии генов Е6 и Е7 [19, 25]. В результате развивается бесконтрольная пролиферация клеток, появляются хромосомная нестабильность и анеуплоидия. Прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией, до развития РШМ занимает 10–40 лет (реже – 1–2 года) [10].

Наличие инфекций, передаваемых половым путем, дисбиоза влагалища также может приводить к изменениям в физиологии клеток, именуемым онкогенезом. Возникновение определенных морфологических и функциональных нарушений в клетках при воспалительном процессе может стимулировать картину клеточной атипии и стать этапом трансформации нормальной клетки в злокачественную. Кроме того, рН содержимого влагалища, которое, в свою очередь, зависит от *Lactobacillus* spp., влияет на процесс плоскоклеточной метаплазии. Эпидемиологические данные указывают на то, что наличие, по меньшей мере, одной, а возможно, и нескольких инфекций, передаваемых половым путем, в сочетании с ВПЧ ускоряет развитие CIN и является фактором риска инвазивного цервикального рака [5].

Определенная роль в развитии как доброкачественной, так и предраковой патологии отводится изменениям гормонального гомеостаза, заключающимся в нарушении содержания и баланса половых гормонов. Так, высокий уровень андрогенов и прогестерона нарушает процессы дифференцировки многослойного плоского эпителия шейки матки. Гиперэстрогения приводит к усиленной пролиферации всех слоев эпителия шейки матки, утолщению эпителиального покрова, усиленному ороговению. Кроме того, повышение или снижение уровня эстрогенов стимулирует вирулентные свойства условно-патогенных микроорганизмов, что может привести к развитию воспалительного процесса [6].

Травматические повреждения шейки матки вследствие разных диагностических или лечебных манипуляций приводят к нарушению межклеточных взаимодействий, метаболических процессов, трофики тканей и создают благоприятные условия для активации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Среди других факторов риска, играющих важную роль в генезе предраковых процессов шейки матки, можно выделить следующие:

- раннее начало половой жизни;
- наличие большого числа половых партнеров;
- иммунодефицитные состояния;
- курение;
- применение комбинированных оральных контрацептивных препаратов более 10 лет;
- отягощенная наследственность по онкологическим за-

болеваниям, особенно органов репродуктивной системы [8, 10, 11, 21].

### Диагностика

Современные методы диагностики предраковых процессов шейки матки из года в год претерпевают существенные изменения и продолжают оставаться предметом дискуссий и обсуждений.

Осмотр при помощи зеркал является самым доступным в диагностике патологических изменений шейки матки. При визуальном осмотре оценивают форму шейки матки, наличие анатомических особенностей, характер выделений, цвет и поверхность многослойного плоского эпителия и видимые изменения. Отсутствие визуальных изменений на шейке матки не является основанием для исключения заболевания шейки матки.

Согласно рекомендациям ВОЗ методика визуального скрининга рекомендована только при первичном обследовании женщин или при случайном мониторинге (за исключением пациенток в постменопаузе).

Расширенная кольпоскопия (РКС) – один из наиболее распространенных, доступных и относительно недорогих методов обследования шейки матки и влагалища. Этот метод представляет собой визуальный осмотр под микроскопом всего цервико-вагинального отдела, включая вульву (вульвоскопия), как логическое завершение этого исследования. РКС – включает осмотр и оценку состояния слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы при увеличении микроскопа в 7–30 раз и применение ряда эпителиальных тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку растворами люголя и 3% уксусной кислоты. Для детальной оценки сосудистой сети применяются разные фильтры.

Применение РКС дает возможность проведения в последующем прицельной ножевой биопсии патологически измененного участка шейки матки. Показано, что CIN II–III, CIS (cancer in situ) и микроинвазивный рак возникают и прогрессируют субтово в ЗТ и эндоцервикальных криптах, и возможность визуализации этих повреждений зависит от типа ЗТ и возрастного смещения ЗТ в цервикальный канал. С возрастом тяжесть неоплазий увеличивается, а видимая на экзоцервиксе площадь их уменьшается. Возраст старше 35 лет является критическим в отношении значимого увеличения частоты неудовлетворительных условий кольпоскопии и риска гиподиагностики степени неоплазии. Чувствительность кольпоскопии в выборе места адекватной биопсии при CIN высока только при ЗТ 1-го типа (88%) и резко снижается при 2-м и особенно 3-м типе из-за присутствия наиболее тяжелых повреждений в скрытой части ЗТ и криптах [4].

Оценка данных РКС осуществляется согласно международной кольпоскопической классификации, которая была принята в 1990 г. в Риме, пересмотрена и улучшена в 2002 г. в Барселоне. В практической деятельности также широко используется кольпоскопическая номенклатура, утвержденная Международной федерацией по патологии шейки матки и кольпоскопии на Всемирном конгрессе в Рио-де-Жанейро (июль, 2011 г.). Возможности и сроки применения этой номенклатуры в Российской Федерации обсуждаются.

### Цитологический метод

Метод дает возможность на ранних этапах обследования выявить предраковые заболевания и РШМ и является скрининговым исследованием в программах профилактики РШМ. Данный метод позволяет оценить клеточный состав эпителия шейки матки и выявить атипичные клетки.

Эффективность цитологического метода определяется прежде всего правильным забором материала и своевременной фиксацией мазка. Заключение цитологического исследования содержит сведения об адекватности образца; дает общую оценку мазка и информацию о выявленной патологии в виде описательного диагноза.

Интерпретация цитологических мазков в основном осуществляется согласно классификации по Папаниколау и

Американской терминологической системы Бетесда. Также при цитологическом исследовании используются системы классификации ВОЗ и системы обучающей программы Европейской комиссии.

### Гистологическое исследование

Это заключительный этап в диагностике патологических изменений на шейке матки. Показанием к проведению морфологического исследования является наличие патологических изменений на шейке матки, выявленных на основании РКС и/или цитологического исследования и требующих более точной диагностики.

В качестве материала для исследования используют биоптат шейки матки (прицельная ножевая биопсия или расширенная) и соскобы из цервикального канала и полости матки. Образец ткани должен включать поверхностный эпителий и подлежащую строму. Взятие материала допускается только с помощью радиоволновых аппаратов (Сургитрон и др.) или ножевой биопсии.

Гистологический метод дает возможность оценить состояние эпителия и его взаимосвязь с подлежащей стромой; провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными заболеваниями; распространенность патологического процесса.

Классическим морфологическим маркером ВПЧ-инфекции считается койлоцитоз. Патогномичным признаком является нахождение в гистологических срезах койлоцитов или «воздушных клеток» (balloon cells) с ореолом вокруг ядра. При гистологическом исследовании койлоцитоз часто окружает очаги CIN I–II, однако по мере прогрессирования CIN койлоцитоз наблюдается реже, поскольку ВПЧ не может распространяться в низкодифференцированных клетках [2].

Наиболее полно патология шейки матки представлена в Гистологической классификации опухолей женской половой системы (1994 г.), основанной на гистогенетическом подходе при определении типа опухолевидных процессов и опухолей шейки матки.

### Дополнительные методы диагностики

Проведение ВПЧ-тестов – Digene-тест. Система «гибридная ловушка» (Digene Hybrid Capture System II – HPV Digene-тест) относится к сигнальным амплификационным методам. Это наиболее чувствительный и стабильный тест, который гибридизируется со всеми 8000 нуклеотидами ДНК ВПЧ. Источником дополнительной чувствительности в реакции является использование антител к гибриду РНК–ДНК. Вовлекает большой объем (10–20%) клинического материала в реакцию. Этот метод позволяет не только выявить ВПЧ и провести его типирование, но и определить в ткани его клинически значимую концентрацию, которая может служить прогностическим знаком, а также тактику врача в каждой конкретной ситуации [3, 15]. Для проведения Digene-теста можно использовать следующие образцы: клеточный материал, собранный с помощью щеточки-эндобраша, или стекло с нанесенным материалом для цитологического исследования; образец биопсийного материала.

В комплексе с цитологическим исследованием определение инфекции с использованием HPV Digene-теста достигает 95% обнаружения CIN I и CIN II, что может служить эффективным дополнением к цервикальной цитологии и помочь снизить заболеваемость и смертность от цервикального рака. Чувствительность Digene-теста составляет 95%, при этом его прогностическая ценность доходит до 99% [18].

Признание комбинирования двух методик HPV Digene-теста с цитологическим исследованием – «золотым стандартом» в диагностике ВПЧ поражения шейки матки – появилось благодаря возможности контроля концентрации ВПЧ в организме. Таким образом, можно сделать прогноз о вариантах развития болезни.

Единый подход к систематизации проведения HPV Digene-теста позволяет предотвратить процесс развития неоплазии.

Комбинированная методика на основе Digene-теста рекомендуется для скрининговых исследований:

1. У женщин моложе 30 лет, если HPV Digene-тест положителен и при этом отсутствуют признаки папилломавирусной инфекции, то необходимо провести повторное исследование через 1 год.
2. У женщин старше 30 лет, если тест отрицателен, то рекомендуется его повторное проведение через 1–3 года.
3. У женщин старше 30 лет, если тест положительный, это указывает на персистенцию вируса; присутствие изменения при кольпоскопии и цитологическом исследовании свидетельствует о возможном высоком риске развития РШМ.

### Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени

Для диагностики CIN широко используется метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР–РТ), позволяющий определить количество ДНК клинически значимых типов ВПЧ в образце [23]. Проведенные исследования [12] показали, что результаты метода ПЦР–РТ с отечественными праймерами коррелируют с данными Digene-теста, признанного за рубежом, как референсный стандарт HPV-теста. Чувствительность диагностики ВПЧ методом ПЦР–РТ по отношению к Digene-тесту составляет 92%, а специфичность – 100%.

Преимущество ПЦР – возможность одновременного генотипирования ВПЧ, что имеет немаловажное значение, так как опасность малигнизации представляет именно хроническая персистентная форма инфекции с носительством одного типа ВПЧ. Вирусная нагрузка по данным ПЦР–РТ повышается с ростом степени тяжести SIL.

### Молекулярные маркеры ВПЧ

В настоящее время предложены новые молекулярно-биологические тесты, направленные на определение активности ВПЧ и оценку ближайших перспектив течения инфекции. Их называют молекулярными биомаркерами. Они классифицируются на 2 группы: компоненты продукции вируса папилломы и компоненты клетки-хозяина.

Примерами служат PreTech ВПЧ-Proofer (NorChip), разработанный для определения полноразмерной мРНК генов E6 и E7 ВПЧ, присутствие которой в клиническом материале ассоциировано с повышенным риском неопластической прогрессии [10]. В работах показано, что экспрессия белка E7 – важный диагностический критерий неблагоприятного прогноза развития CIN [13].

Тест CINtec p16 (ink4a) представляет маркер цервикального дискариоза, созданный как показатель изменения состояния клетки-хозяина. Регулятор клеточного цикла – белок p16 (ink4a) – появляется в процессе метилирования генов-супрессоров и отражает генетическую нестабильность, что предшествует раковой трансформации. Сверхэкспрессия p16 (ink4a) происходит вследствие инактивации гена ретинобластомы онкогенным белком вируса E7. Показано, что степень гиперэкспрессии p16 (ink4a) пропорциональна тяжести цервикального поражения. Иммуноцитохимическое исследование с определением уровня экспрессии p16 (ink4a) сравнимо по своей клинической значимости с гистологическим диагнозом последующих цервикальных биопсий. Использование данного биомаркера для диагностики CIN может значительно снизить количество неясных цитологических мазков при скрининге и помочь в установке диагноза и оценке прогноза течения инфекции [3, 14, 20].

Белок Ki-67 присутствует в клетках, готовящихся к митозу или участвующих в нем, и отсутствует в клетках в состоянии покоя, являясь маркером пролиферации. Степень экспрессии этого белка отражает степень малигнизации. Иммуногистохимические исследования по экспрессии Ki-67 показывают сильную взаимосвязь Ki-67 и p16 (ink4a) в ВПЧ-ассоциированных CIN II и CIN III [1, 13, 22].

Ряд исследователей с целью уточнения степени повреждения в панель тестовой системы рекомендуют включать

молекулярно-биологическое исследование следующих маркеров – Е-кадгерина, белка pAkt, сосудисто-эндотелиально фактора (VEGF), фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-2 [4].

Е-кадгерин играет важную роль в поддержании межклеточных связей, нормальной адгезии эпителиальных клеток и подавляет инвазию. Экспрессию Е-кадгерина следует рассматривать как важный маркер для прогнозирования течения CIN – утрата его экспрессии, определяемая как в гистологических, так и цитологических препаратах, может помочь в выявлении CIN III с худшим прогнозом, но не в определении скрытой микроинвазии.

Белки семейства Akt блокируют апоптоз, запускают клеточный цикл, способствуя выживанию генетически трансформированных клеток и неоангиогенезу. Показано, что pAkt является важным маркером для разделения легких и тяжелых эпителиальных повреждений, так как «скачок» его экспрессии происходит уже при переходе CIN I к CIN II. Экспрессия pAkt коррелирует со степенью повреждения, но статистически значимых различий между CIN III и микроинвазивным РШМ не отмечено.

Экспрессия VEGF – основного стимулятора ангиогенеза – возрастает по мере увеличения тяжести эпителиальных повреждений, что обусловлено необходимостью трофического обеспечения растущей массы неоплазированных клеток и сопровождается образованием неоваскулярной сети. Последняя тем обильнее, чем активнее метаболизм и больше пролиферативная активность. Несмотря на значимую диагностическую ценность, экспрессия VEGF не позволяет дифференцировать CIN III и микроинвазивный РШМ.

Экспрессия ЦОГ-2, создающего условия для развития опухолей, ассоциирована не только с пролиферацией опухолевых клеток, но и с активацией ангиогенеза, блокированием апоптоза. ЦОГ-2 – особо ценный маркер прогрессии CIN III, так как его экспрессия прямо коррелирует со степенью неоплазии и является маркером микроинвазии.

Ряд других молекулярно-биологических маркеров – фермент теломеразы (hTERT), белки апоптоза (PTEN, Bcl-2, Вах), металлопротеиназы (MMP2, MMP9) – рассматриваются исследователями как перспективные для построения индивидуального прогноза заболевания, а не для разделения по степеням повреждения [4].

В России в настоящее время все эти методы используются редко в качестве первичного теста обследования шейки матки, поскольку их внедрение требует серьезного технического перевооружения клинических лабораторий и специальной подготовки персонала. Кроме того, эти методы должны пройти масштабные клинические исследования.

Онкомаркер SCC (Squamous Cell Carcinoma) – маркер плоскоклеточного рака, белок, который синтезируется эпителиальными клетками шейки матки, анального канала, пищевода, бронхов, кожи. Верхняя граница нормы (дискриминационный уровень) – 1,5 нг/мл. Повышенная экспрессия SCC отмечается при наличии РШМ, вульвы, влагалища, пищевода, легких, гортани. Может повышаться при заболеваниях кожи, хронической почечной и печеночной недостаточности, туберкулезе. Определение SCC имеет важное значение для оценки эффективности терапии при РШМ и мониторинговании пациентов для диагностики рецидива заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество разных диагностических методик, которые могут быть использованы для ранней диагностики CIN. Однако, несмотря на это, частота интрацервикальных поражений и РШМ по-прежнему остается высокой, что делает данную проблему весьма актуальной.

#### Литература

1. Бабкина НА. Диагностика и лечение эпителиальной дисплазии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, у женщин репродуктивного периода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2010.
2. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. СПб, 2001.
3. Козан Е.А., Файзуллина Н.М., Исраилова А.Х. и др. Мониторинг больных, перенесших операцию конизации шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 70–4.
4. Короленкова Л.И. Клинические и молекулярно-генетические основы предрак и ранних форм рака шейки матки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., 2001.
6. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Шешукова Н.А. Заболевания шейки матки. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
7. Мидавыдов, В.П.Летягин, В.В.Кузнецов. Опухоли женской репродуктивной системы. М., 2007.
8. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии. *Sops. Med*. 2007; 9 (1): 14–7.
9. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика. *Пособие для врачей*. М., 2007.
10. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
11. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. М., 2005.
12. Сабдулаева Э.Х. Клиническое значение молекулярных маркеров при папилломавирусной инфекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
13. Хунова Л.З. Качественная оценка молекулярно-биологических факторов раннего канцерогенеза шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
14. Benevolo M, Vocaturo A, Mottolese M et al. Clinical role of p16 ink4a expression in liquid-based cervical cytology: correlation with HPV testing and histological diagnosis. *Am J Clin Patbol* 2008; 129: 606–12.
15. Chan BKC, Melnikov J, Slee CA et al. Post-treatment human testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (4): 422.
16. Doobar J. Molecular biology of human papilloma virus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006; 110: 525–41.
17. Fiedler M, Muller-Holzner E, Vierler HP et al. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. *FASEB J* 2000; 18 (10): 1120–2.
18. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow-up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 2008; 115: 1001–7.
19. Shin K-H, Ahn JH, Kang MK et al. HPV-16 E6 oncoprotein impairs the fidelity of DNA endjoining via p53-dependent and-independent pathways. *Intern J Oncol* 2006; 28: 209–15.
20. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M et al. P16 ink4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 210–20.
21. *Vaccines for the Prevention of Cervical Cancer*. Ed. by Stern PL, Kitchener HC. Oxford University Press, 2010.
22. Walts AE, Lechago J, Bose S. P16 and Ki-67 immunostaining is a useful adjunct in the assessment of biopsies for HPV-associated anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 (7): 795–801.
23. Wong SCC, Au TCC, Chan SCS et al. Human papillomavirus DNA detection in menstrual blood from patients with cervical intraepithelial neoplasia and condyloma acuminatum. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (3): 709–13.
24. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 11–22.
25. Yim E-K, Park J-S. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005; 37 (6): 319–24.

\*