

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Каландарова А.Н.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз.

✓ **Резюме,**

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии являются предраковыми поражениями шейки матки. Ключевым фактором развития рака шейки матки является персистенция и интеграция вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. В обзоре представлены современные методы диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий, цитологическая и кольпоскопическая классификации, методы лечения.

Ключевые слова: цервикальные интраэпителиальные неоплазии

ЦЕРВИКАЛ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПАЗИЯ МУАММОСИГА ЗАМОНАВИЙ НУҚТАИ НАЗАР

Каландарова А.Н.

ЎЗР ФА инсон иммунология ва геномикаси институти.

✓ **Резюме,**

Цервикал интраэпителиал неопазия бачадон бўйни саратон олди касаллиги. Бачадон бўйни саратони ривожланишининг асосий омил- инсон папиллома вирусининг юқори онкоген ҳавфининг қатъийлиги ва интеграцияси. Тадқиқот цервикал интраэпителиал неопазияларни таъхислашининг замонавий усуллари, цитологик ва кольпоскопик таснифларни, даволаш усуллари ўз ичига олади.

Калит сўзлар: цервикал интраэпителиал неопазияласи.

MODERN REPRESENTATION OF CERVICAL INTRAEPITELIAL NEOPLASIA

Kalandarova A.N.

Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

✓ **Resume,**

Cervical intraepithelial neoplasias are precancerous lesions of the cervix. A key factor in the development of cervical cancer is the persistence and integration of high-risk human papillomavirus. The review presents modern methods for diagnosing cervical intraepithelial neoplasias, cytological and colposcopic classifications, and methods of treatment.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia

Актуальность

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (дисплазия шейки матки) характеризуется наличием нетипичных клеток на шейке матки. Хотя дисплазия шейки матки не вызывает зачастую никаких симптомов, это потенциально опасное заболевание, так как может прогрессировать в рак шейки матки, второй по значимости тип рака, от которого умирают женщины [4,6,13,16,17,35].

Патология шейки матки - одна из серьезнейших проблем визуальной локализации наряду с патологией грудных желез у женщин. По определению, она должна быть хорошо диагностируемой и высококурабельной патологией, однако сегодня существует масса трудностей в области своевременной диагностики. На то есть несколько причин: первая - нежелание женщины обращаться к врачу без клинической симптоматики; вторая - проблематичная диагностика ввиду разнообразия терминов и некорректной их трактовки; третья - снижение онконастороженности среди врачей и среднего медперсонала [27].

Дисплазия - это нарушение дифференцировки, созревания, старения и апоптоза эпителиальных клеток, выстилающих шейку матки. В зависимости от степени выраженности диспластических изменений мор-

фологически различают легкую (CIN I), умеренную (CIN II) и тяжелую (CIN III) дисплазию [8,10,15] (рис.1).

CIN I характеризуется полиморфизмом клеточных элементов с выраженной гиперхромностью ядер и высоким ядерноцитоплазматическим соотношением, причем все это наблюдается в нижней трети пласта многослойного плоского эпителия [1,5,7,9], то есть наиболее удаленно от базальной мембраны, что важно знать практикующему акушеру-гинекологу для понимания патогенеза данного заболевания.

В случае CIN II определяют клеточный атипизм и многочисленные митозы уже в 1/2 нижней части эпителиального пласта, то есть процесс продвигается вглубь, к базальной мембране.

CIN III характеризуется клеточным атипизмом в 2/3 толщины эпителия, в отличие от карциномы *in situ*, когда атипизм выражена во всем пласте эпителия вплоть до базальной мембраны. Согласно классификации ВОЗ (1982) и Бетесда (2001, 2004, 2014), понятия тяжелая дисплазия и рак *in situ* объединены в один патологический процесс (CIN III и HSIL соответственно), однако для клинициста важно эти понятия по возможности разграничивать, хотя бы для того, чтобы верно оценить фактор времени для себя и пациентки [2,6,11,17,25].

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

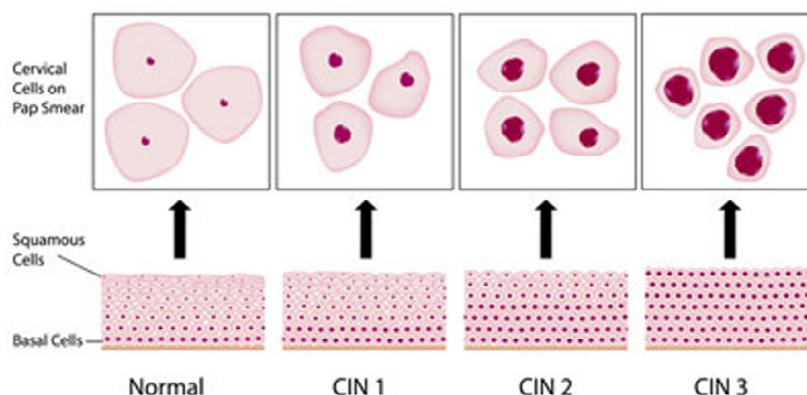


Рис. 1. Степени выраженности диспластических изменений

Причины возникновения дисплазий разнообразны и делятся на три основные группы:

1. Экзогенные (любая длительно персистирующая инфекция (Р. Вирхов, 1867), вирус папилломы человека (ВПЧ), разрывы шейки матки вследствие частых родов, травмы и т.д.).

2. Эндогенные (ослабление иммунной системы, нарушение гормонального гомеостаза и т.д.).

3. Смешанные (неудовлетворительные экологические условия, нарушение питания, курение, стрессы, нейро-эндокринно-обменные нарушения и т.д.).

Если говорить о популярном сейчас пути развития дисплазии, а именно - инфицировании ВПЧ, то следует отметить, что (по мнению В.А. Молочкова и соавт., 2004) инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но недостаточным событием для развития рака. Диагноз дисплазии шейки матки не означает развития рака шейки матки. На самом деле, более 74 % женщин с умеренной дисплазией выздоравливают в течение 5 лет (Holowaty P et al 1999). Поэтому риск развития рака существенно низкий.

Только у 1 % женщин с дисплазией CIN 1, дисплазия переходит в стадию 2 или 3.

Среди пациентов с CIN 2 16 % переходит в CIN 3 в течение 2х лет и у 25 % в течение 5 лет.

Переход от CIN 3 к раку шейки матки наблюдается в 12-32 % пациентов (Arends MJ et al 1998; McIndoe

WA et al 1984). Для формирования необратимой неоплазии необходимы следующие факторы:

во-первых, активная экспрессия генов E6 и E7, причем высокоонкогенных типов ВПЧ;16 и18;

во-вторых, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16 ОН;

в-третьих, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения [22,28,36,42].

Предрасполагающими факторами риска для развития заболевания могут быть:

-неблагополучный социально-экономический статус и некорректное сексуальное поведение,

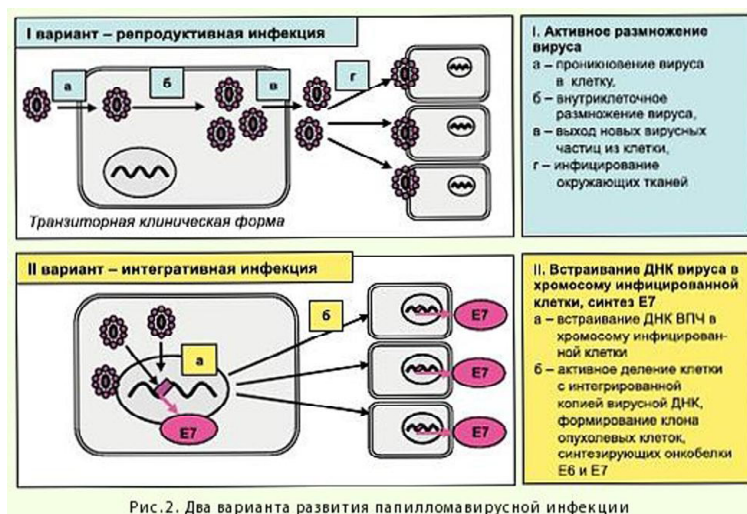
-нарушения клеточного и гуморального иммунитета,

-сопутствующие сексуально-трансмиссивные заболевания (гонорея, сифилис, герпес, трихомониаз, хламидиоз и т.д.),

-молодой возраст, курение, беременность, дисбиоз вагинального биотопа, гипо- и авитаминозы [18,33,47,49].

Поэтому не следует забывать, что дисплазия эпителия шейки матки (так же, как и РШМ) является мультифакторным заболеванием, что необходимо учитывать при лечении пациенток.

Схематически инфицирование ВПЧ показано на рис. 2.



Карцинома *in situ*, как правило, прогрессирует до инвазивного рака при отсутствии лечения. Отмечены редкие случаи спонтанной регрессии карциномы *in situ*. В некоторых случаях небольшие участки плоскоклеточной карциномы *in situ* могут быть полностью удалены при выполнении биопсии или соскоба. В других случаях механизм регрессии карциномы *in situ* остается неизвестным [19,21,38,40].

Едва ли его можно связать с фенотипической нормализацией атипического клона клеток, скорее всего, атипический клон погибает вследствие активизации местного и общего иммунитета, выработки собственных интерферонов и усиления процессов фагоцитоза [16,20,23,43].

Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза заболевания. По данным Я.В. Бохмана (2007), пятилетние результаты лечения больных ДШМ составляют 100%, преинвазивным раком - 99,1%, микроинвазивным раком - 96,8%. При инвазивном раке эти результаты существенно ниже.

Важную роль в определении выживаемости больных играет стадия заболевания, размер и морфологический тип опухоли, качество специализированной помощи, осложнения после специального лечения [25,29,41].

Однако результаты лечения дисплазий, преинвазивного (карцинома *in situ*) и микро инвазивного, или преклинического РШМ остаются неизменно высокими, поэтому важна ранняя диагностика диспластических процессов, преинвазивного и преклинического РШМ и их своевременное адекватное лечение [47].

По данным V.T. De Vita и соавторов (1997), средняя длительность существования карциномы *in situ* оценена в 10 лет. Наиболее короткий период перехода карциномы *in situ* в инвазивный рак составляет 3 года, однако примерно у 5% больных с карциномой *in situ* инвазивный рак может развиваться менее чем через 3 года. Средний возраст больных с CIN на 15,6 года меньше, чем больных с инвазивным раком [15]. Средний возраст больных с преинвазивным РШМ (42,1 года) на 6 лет меньше, чем больных РШМ I стадии [10,15,24].

Однако следует отметить, что за последнее десятилетие отмечается резкое сокращение сроков до возникновения инвазивного РШМ, что обусловлено всплеском инфекционных заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование и т.д.), а также множеством стрессогенных факторов [3]. Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки является действительно предраковым состоянием, а больные, у которых ее диагностируют, относятся к группе высокого риска развития РШМ [3,9,16].

Лейкоплакия (гиперкератоз) является патологическим очагом, клетки которого утратили способности к апоптозу, а это уже начало неоплазии; поэтому в данном месте вместо 20 слоев многослойного плоского эпителия (МПЭ) будет 40 и т.д.

Диагностика CIN всегда была в центре внимания исследователей, так как от правильной диагностики зависит не только лечение, но и прогноз течения заболевания [15,22]. Долгие годы основным методом диагностики оставались цитологические исследования, признанные экспертами ВОЗ [18,25]. Но за последние годы были предложены все новые методы оп-

ределения CIN. Одним из простых методов диагностики CIN является кольпоскопия [14,17]. При этом методе визуально у больных определяются белесоватые точечные возвышения, обширная сеть сосудов [20,26]. Кроме того, у беременных обнаруживаются белые пятна метаплазированного эпителия на фоне выраженного сосудистого рисунка из расширенных протоков функционирующих желез выделяются вязкая слизь [4,8].

При гистологическом исследовании наблюдаются повышенная васкуляризация, отек, лимфоцитарная инфильтрация, децидуоподобная реакция стромы. Часто определяется смещение сквамозно-призматического стыка эпителия в направлении эктоцервикса. Многослойный сквамозный эпителий нередко гиперплазирован, с нарушением дифференциации клеток, а эпителии могут обнаруживаться дополнительные кровеносные капилляры. Характерны перемещения расширенных желез на влагалищную часть шейки матки, процессы метаплазии призматического эпителия, усиление процессов секреции.

При цитологическом исследовании определяется активный цитолитиз клеток с наличием большого количества "голых ядер" [16,19]. Указанные авторами физиологические изменения во время беременности, регрессирующие в течение 2-4 месяцев после родов, могут дать ложноположительный результат, и относиться к гипердиагностике CIN. Это может привести не только к дополнительным лечебным процедурам, но и психологической травме пациентки. Но вместе с этим не менее опасна и гиподиагностика CIN.

Учитывая вышеизложенное, диагностика CIN только с помощью цитологических и кольпоскопических исследований может привести к неудовлетворительному результату в плане диагностики и прогноза течения заболевания [23,28]. В связи с этим поиск надежных методов диагностики при определении CIN у небеременных и беременных женщин остается актуальной проблемой.

Одним из таких методов является компьютерная морфометрия в цитологической диагностике. При изучении морфологических параметров у пациентки с дисплазией шейки матки выявлено увеличение площади ядер до 695 мкм², площади клеток до 3881 мкм². Ядерно-цитоплазматическое соотношение повысилось в 2 раза. В неизменном эпителии площадь клеток от 442 до 3628 мкм². По мере повышения степени выраженности патологического процесса прогрессивно усиливается гетерогенность клеточной популяции [13,25].

Следующим важным методом является плоидометрия (способ исследования ядер клеток), при котором изучают плоидность интерфазных ядер доминирующей популяции клеток. При микроспектрофотометрическом анализе содержания ДНК определяют в ядрах, клетках, окрашенных по Фельгену. На основании получаемой фотометрической информации о количестве ковалентно связанных молекул красителя с молекулами ДНК судят об изменении общего количества генетического материала в клетках опухоли [5,8,26].

Еще одним перспективным направлением диагностики - оценка уровня опухоль-ассоциированного маркера SCC (squamous cell carcinoma antigen) в сыворотке крови [46,47]. У взрослых здоровых людей гликопротеид SCC экспрессируется нормальным плоским эпителием в незначительных концентрациях. Уро-

вень SCC может повышаться при злокачественных плоскоклеточных новообразованиях разных локализаций - головы, шеи, пищевода, легких, уретры, переходноклеточном раке мочевого пузыря и железистоплоскоклеточном РШМ. При CIN повышение уровня антигена отмечено в 7,0 - 14,3% случаев [17].

Иммуногистохимический метод используется для дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых повреждений эндоцервикального железистого эпителия, аденокарцином цервикального канала и эндометрия [6,23], а также CIN [18].

Была изучена агрессивность и злокачественность неплоскоклеточных опухолей шейки матки методом иммуногистохимии с использованием моноклональных антител к ядерному белку пролиферирующих клеток (PCNA), онкопротеину c-erbB-2, циклину D1 и мутантному белку p53. Свидетельством биологической активности раковых клеток является наличие положительной реакции с антителами к онкопротеинам c-erbB-2 и p53 в большей части наблюдений [12,16,21].

Одним из диагностических методов является также тест на HPV (вирус папилломы человека), так как инфицирование является обязательным условием для развития РШМ [15]. Для выявления HPV-инфекции наиболее часто применяют 2 метода - полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и метод гидридизации [7,9].

Нужно учесть, что ПЦР в реальном времени является важным методом определения статуса ДНК HPV [15,27]. Определение типа HPV, вирусной нагрузки и статуса вирусной HPV может служить инструментом прогноза неопластической прогрессии [16]. Скрининг HPV у пациентов с отклонениями в цитологическом мазке позволяет выделить группу, инфицированную HPV высокого риска, среди которой наиболее вероятно обнаружение CIN2,3 [20].

Известно, что E6 и E7 гены HPV активизируют клеточную теломеразу, повышенный уровень которого наблюдается при HSIL. Экспрессия теломеразной РНК и вирусных онкогенов коррелирует с гистологическим утяжелением патологического процесса. В связи с этим, исследование теломеразной активности может быть использовано в качестве маркера при мониторинге и прогнозе CIN в клинической практике [29,32]. Повышенная экспрессия белка - супрессора p53 при CIN I указывает на его защитную функцию в процессе канцерогенеза и может являться одним из диагностических критериев в оценке степени повреждения и прогрессии заболевания у пациенток [30,31].

При CIN II, III у обследованных больных женщин также обнаружены так называемые Ha-ras мутации, которые можно расценивать как маркер быстрой прогрессии ракового процесса в организме [36,39].

Таким образом, РШМ является одним из самых распространенных заболеваний среди женщин во всем мире. Учитывая возникновение CIN до развития РШМ, ранняя диагностика этого состояния является чрезвычайно актуальной проблемой практической медицины. В диагностике CIN наряду с традиционными цитологическими, кольпоскопическими методами все чаще используются методы, основанные на иммунологических механизмах. В связи с этим дальнейшее изучение иммунологических и иммуногенетических аспектов возникновения, течения и диагностики CIN позволит улучшить иммунологическую, и в особенности клиническую диагностику цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин [34,44,4548].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Автандилов Г.Т., Глухова Ю.К., Шабалова И.П. Пloidометрическая диагностика предраковых процессов и рака шейки матки по цитологическим препаратам //Клиническая лабораторная диагностика. - Москва, 2004. - № 11. - С.45-47.
2. Аполихина, И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин /И.А. Аполихина. /М.: изд. дом ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 111 с.
3. Ашрафян, Л.А. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки / Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, В.И. Огрызкова и др. // Практ. онкогинекология: избранные лекции / под ред. А.Ф. Урманчеевой СПб., 2008.-С. 136-141.
4. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.И. Муйнежек. /М.: "Дмитрейд График Групп", 2009. - 175с.
5. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. - /Москва-СПб, 2004. - 285 с.
6. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н., Ломнева Г.М. Некоторые клинико-морфологические особенности цервикальных дисплазий // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2006. - Т. LV. - Вып.2.- С.71-75.
7. Бережная Н.М. Физиологическая система соединительной ткани: от физиологии к патологии //Аллергология и иммунология, 2014, Т 15, №3, С. 165- 169
8. Бережная, А.Е. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы / А.Е. Бережной, Н.В. Гнучев, Г.П. Георгиев и др. // опросы онкологии. 2008. - Т. 54, №6. - С.669-683. -
9. Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. /Киев: Наук, думка, 2005.- 791с.
10. Бехтерева, С.А. К вопросу об эпидемиологии рака шейки матки в Челябинской области / С.А. Бехтерева, А.В. Вазнин, Т.А. Васильева //Иероглиф. 2004. - Т. 7, №24. - С.871.
11. Булгакова С.В. Оценка репродуктивного статуса женщин, перенесших органосберегающие онкологические операции. /Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Москва, 2007. - 27 с.
12. Буйнова А.Н., Москалев А.В., Осипова О.Н., Потапова Л.А. и др. Уровни цитокинов как фактор прогнозирования течения беременности //Медицинская иммунология. - 2005. - Том 7. - №2-3. - С.181 -182.
13. Веснина Е.Л. Современные диагностические возможности в определении неоплазий шейки матки: Обзор //Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2007. - № 2. - С.91-97.
14. Воробьев, А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов /М.: Практическая медицина, 2006. - 287с.
15. Галещкая, Н.А. Специфические показатели гуморального иммунитета у больных раком молочной железы: /автореферат дис. . канд. мед. наук / Н.А. Галещкая. - Москва, 2007.-135 с.
16. Глухова, Т.Н. Значение нарушений цитокинового статуса в патогенезе рака эндометрия / Т.Н. Глухова, И.А. Салов, Т.И. Турлупова и др. //Материалы IV Регионального научного форума "Мать и дитя" М., 2010. -С.76-77.
17. Григорян, О.Р. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях / О.Р. Григорян, Ж.А. Ужегова, Е.Н. Андреева / Пробл. эндокринологии. 2007. -№2.-С. 15-19.
18. Городецкая Е.Е., Саешников П.Г., Бударина С.О. и др. Значение исследования уровня онкобелка Е7 вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов в цервикальном материале в диагностике неопластических образований шейки матки / Молекулярная биология. - Москва, 2010. - № 5. - С.9-12.
19. Евстигнеева, Н.П. Организация специализированной помощи пациенткам с генитальной папилломавирусной инфекцией / Н.П. Евстигнеева, А.А. Кубанов, М.А. Гомберг и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. 2006. - №1. - С.24-27
20. Золотоверхая Е.А., Шипицына Е.В., Юшманова Е.С., Савичева А.М. Маркеры папилломавирусной инфекции в скрининге рака шейки матки //Журнал акушерства, женских болезней. -СПб, 2009. -Вып.4. -С.31-39.
21. Кетлинский, С.С. Симбирцев А.С. Цитокины / С.С. Кетлинский, А.С. Симбирцев. /СПб.: Фолиант, 2008.- 552с.
22. Киселев, В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев /М: "Дмитрейд График Групп", 2004. - 180 с.
23. Кисина, В.И. Патологические процессы слизистой оболочки шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы че-

- ловека / В.И. Кисина, А.А. Кубанов // Вестн. Дерматологии и венерологии. 2005. - №4. - С.29-32.
24. Козаченко, А.В. Микрокарцинома шейки матки: клиника, диагностика, лечение: /автореф. дис. - д-ра мед. наук/ А.В. Козаченко. М., 2006. - 45 с.
 25. Кубанов, А.А. Характеристика интерферонового и иммунного статуса у больных с папилломавирусной инфекцией / А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. - № 1. - С. 9-14.
 26. Кузнецова, Ю.Н. Латентная инфекция мочеполовых органов женщин, обусловленная вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов / Ю.Н. Кузнецова, Н.М. Герасимова, Н.П. Евстигнеева и др. // Акушерство и гинекология. 2006. - №4 - С.61-63
 27. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CINII-III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных // Акушерство и гинекология. - Москва, 2011. - №5. - С.68-73.
 28. Н.Н. Потеря гетерозиготности на хромосоме 6 как маркер ранних генетических нарушений при дисплазиях и микроинвазивном раке шейки матки / Н.Н. Мазуренко, Ю. Блиев, Б. Биджиева и др.// Молекулярная биология, 2006. Т.40- С.436-447.
 29. Мальцева, В.Н. Наблюдение в динамике функциональной активности периферических нейтрофилов и ее регуляции при росте опухоли *in vivo* / В.Н. Мальцева, Н.В. Авхачева, Б.Ф. Санталов и др. // Цитология, 2006. Т.48, №12 -С. 1000-1009.
 30. Мелехова, Н.Ю. Папилломавирусные поражения шейки матки у пациенток различного возраста: /автореферат дис. - канд. мед. наук / Н.Ю.Мелехова. -М., 2005.-297с.
 31. Минкина, Г.Н. Вакцины для профилактики рака шейки матки / Г.Н. Минкина // XI Российский, онкологический конгресс: матер, конгр. М., 2007. -С.88-90.
 32. Мелехова Н.Ю., Иванян А.Н., Харитонов Л.И., Бехтерева И.А. и др. Онкологический потенциал различных патологических состояний шейки матки // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2006. - №3. - С.61-65.
 33. Михайлова Н.А., Долгих В.Т., Трещева Т.В. и др. Использование низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Эффективная терапия. - СПб, 2006. - Т.12. - №4. - С.40-44.
 34. Мусеридзе Н.Г., Джугели М.К., Бурхадзе Г.М. Иммуногистохимические особенности при различной степени железистой интраэпителиальной неоплазии шейки матки // V съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда. - Ташкент, 2008. - С.81.
 35. Нестерова, И.В. Особенности функционирования противовирусного иммунитета / И.В. Нестерова // Цитокины и воспаление. 2005. - Т.4 №3. -С.89-94.
 36. Новик, В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки / В.И. Новик // Рос. онкол. журн. 2006. - № 4. - С. 47-49.
 37. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии: клиническая лекция, / В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. 2007. - № 5. - С. 73-76.
 38. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). /Руководство для врачей. - Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2006. - 136 с.
 39. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Duidelines of an international consensus meeting // J.Gynecol. Cancer. - 2009. - Vol.19. - P.1-12.
 40. Bais, A.G. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions / A.G. Bais, I. Beckmann, J. Lindemans // J. Clin Pathol. 2005. - Vol. 58, №10 - 1096-1100.
 41. Behbahani, H. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection / H. Behbahani, L. Walther-Jallow, E. Klareskog et al. / Acquire Immune Defic Syndr. 2007. -Vol.45, № 1. -P.9-19.
 42. Beaudin A.E., Stover P.J.. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. //Birth. Defects Res. C. Embryo Today., 2007, v. 81, p. 183-203.
 43. Brewer, N.T. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review / N.T. Brewer, K.I. Fazekas // Prev. Med. 2007. - Vol. 45, № 2-3. -P. 107-114.
 44. Castellsague, X. Natural history and epidemiology of HPV infections and cervical cancer / X. Castellsague // Ginecol. Oncol. -2008.-11093-P.4-7. Supl.2.
 45. Castle, P.E. Human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia grade 3 / Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M. et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010. - Vol. 19, № 7. - P. 1675-1681.
 46. Chan, P.K. Profile of viral load, integration, and E2 gene disruption of HPV58 in normal cervix and cervical neoplasia / P.K. Chan, J.L. Cheung, T.H. Cheung et al. // Infect. Dis. 2007. - Vol. 196, № 6. - P. 868-875.
 47. Cho, H. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment / H. Cho, H.W. Hur, S. W. Kim et al. // Cancer Immunol Immunother. 2009. -Vol. 58, № 1. - P. 15-23.
 48. Daly S., Cotter A., Molloy A.E., Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. Semin. Vasc. Med., 2005, v. 5, p. 190-200.
 49. Doorbar, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. / J. Doorbar // Clin. Sci (London). 2006. - Vol. 110(5).-P:525-541.

Поступила 03.02. 2019