Проблемы репродукции
2021, Т. 27, №1, с. 33-38
https://doi.org/10.17116/repro20212701133

Russian Journal of Human Reproduction =
Problemy Reproduktsii 2021, vol. 27, no.1, pp. 33-38
https://doi.org/10.17116/repro20212701133

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии высокой степени онкогенного риска и рак шейки матки: актуальность проблемы, поиск перспектив (обзор литературы)

© Н.А. ШМАКОВА[1], Г.Н. ЧИСТЯКОВА[1], И.Н. КОНОНОВА[2], И.И. РЕМИЗОВА[1], А.А. ГРИШКИНА[1]

[1]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы обусловлена значительным ростом цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) высокой степени онкогенного риска, а именно плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (HSIL) и рака шейки матки (РШМ) в сочетании с их «омоложением». Несмотря на достаточно хорошо организованную программу скрининга, современные методы диагностики и лечения, претерпевающие существенные изменения из года в год, отсутствует позитивная тенденция к снижению частоты предраковых процессов данной локализации. Этот факт, безусловно, является предметом дальнейших дискуссий и обсуждений. В обзоре литературы рассмотрены современные аспекты эпидемиологии, классификации, этиопатогенеза изучаемой патологии. Проанализирована роль фолатов и отношение риска развития HSIL в зависимости от их концентрации. Продемонстрирована важность метилирования в снижении персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) в эпителиальных клетках шейки матки. Отмечено, что доказанные ранее изменения локального микробиоценоза и иммунитета при HSIL, ассоциированные с ВПЧ, актуализируют более углубленный анализ вагинальной микробиоты и иммунных клеток при изучаемой патологии. Не вызывает сомнения, что понимание на современном этапе патофизиологических механизмов позволит в дальнейшем оптимизировать подход к патогенетически обоснованной терапии предраковых заболеваний шейки матки, снизить риск и частоту их онкотрансформации.

Ключевые слова: *интраэпителиальные новообразования шейки матки, рак шейки матки, этиология, патогенез, фолаты.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Шмакова Н.А. — https://orcid.org/0000-0002-4797-3876; eLibrary SPIN: 1135-9040; e-mail: naschmakova@yandex.ru
Чистякова Г.Н. — https://orcid.org/0000-0002-0852-6766; eLibrary SPIN: 5436-8941; e-mail: 7@niiomm.ru
Кононова И.Н. — https://orcid.org/0000-0003-3483-9464; eLibrary SPIN: 5954-3300; e-mail: irkonmed@mail.ru
Ремизова И.И. — https://orcid.org/0000-0002-4238-4642; eLibrary SPIN: 7222-4271; e-mail: RemizovaII@yandex.ru
Гришкина А.А. — https://orcid.org/0000-0001-7433-2217; eLibrary SPIN: 3838-8370; e-mail: xumukyc.ru@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Шмакова Н.А. — e-mail: naschmakova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии высокой степени онкогенного риска и рак шейки матки: актуальность проблемы, поиск перспектив (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):33–38. https://doi.org/10.17116/repro20212701133

High oncogenic risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: the urgency of the problem, the search for prospects (literature review)

© N.A. SHMAKOVA[1], G.N. CHISTYAKOVA[1], I.N. KONONOVA[2], I.I. REMIZOVA[1], A.A. GRISHKINA[1]

[1]Ural Research Institute for the Protection of Mothers and Infants, Yekaterinburg, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The urgency of the problem is due to a significant increase in high oncogenic risk cervical intraepithelial neoplasia (HSIL) and cervical cancer (cervical cancer) in combination with their «rejuvenation». Despite a fairly well-organized screening program, modern methods of diagnosis and treatment, which are undergoing significant changes from year to year, there is no positive tendency to reduce the frequency of precancerous processes of this localization. This fact, of course, is the subject of further discussion and debate. In a review of the literature, contemporary aspects of epidemiology, classification, and etiopathogenesis of the studied pathology are examined. The role of folates and the ratio of the risks of developing cervical intraepithelial neoplasias of a high degree of oncogenic risk depending on their concentration are analyzed. The importance of methylation in reducing the persistence of human papillomavirus (HPV) in cervical epithelial cells has been demonstrated. It was shown that previously proven changes in local microbiocenosis and immunity in HSIL associated with human papillomavirus infection actualize a more in-depth analysis of vaginal microbiota and immune microenvironment in the studied pathology. There is no doubt that the understanding at the present stage

of pathophysiological mechanisms will further optimize the approach to pathogenetically substantiated treatment of precancerous diseases of the cervix, reduce the risk and frequency of their oncotransformation.

Keywords: *cervical intraepithelial neoplasms, cervical cancer, etiology, pathogenesis, folates.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Shmakova N.A. — https://orcid.org/0000-0002-4797-3876; eLibrary SPIN: 1135-9040; e-mail: naschmakova@yandex.ru
Chistyakova G.N. — https://orcid.org/0000-0002-0852-6766; eLibrarySPIN: 5436-8941; e-mail: 7@niiomm.ru
Kononova I.N. — https://orcid.org/0000-0003-3483-9464; eLibrary SPIN: 5954-3300; e-mail: irkonmed@mail.ru
Remizova I.I. — https://orcid.org/0000-0002-4238-4642; eLibrary SPIN: 7222-4271; e-mail: RemizovaII@yandex.ru
Grishkina A.A. — https://orcid.org/0000-0001-7433-2217; eLibrary SPIN: 3838-8370; e-mail: xumukyc.ru@mail.ru
Corresponding author: Shmakova N.A. — e-mail: naschmakova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Shmakova NA, Chistyakova GN, Kononova IN, Remizova II, Grishkina AA. High oncogenic risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: the urgency of the problem, the search for prospects (literature review). *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(1):33–38. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20212701133

Патология шейки матки в виде цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) оказывает значительное влияние на репродуктивное здоровье женщины. На это указывает факт отсутствия четких знаний об особенностях планирования и вынашивания беременности при данной патологии и соответствующих рекомендаций [1—4].

По данным литературы, у женщин репродуктивного возраста CIN занимают от 10,7 до 38,8% в структуре гинекологических заболеваний [5, 6]. Кроме того, ряд исследований показывает, что резко выраженная дисплазия шейки матки в 0,2—0,4% случаев в течение 1 года прогрессирует с развитием карцином [7].

Рак шейки матки (РШМ) является одним из распространенных онкологических заболеваний и занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований по заболеваемости и причине смертности женщин во всем мире [8]. В Российской Федерации по состоянию на 2018 г. РШМ занимает 5-е место в структуре онкопатологии. Несмотря на то что для предотвращения данного заболевания активно внедряются скрининг и профилактические мероприятия, в 2018 г. заболеваемость составила 15,8%, при этом среднегодовой темп прироста за последнее десятилетие — 2,06%, общий — 23,28%, смертность — 8,13 на 100 тыс. женщин в год с регистрацией максимальных значений в возрастной группе 15—39 лет [9].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из этиологических факторов развития CIN и РШМ, а также самой распространенной в мире инфекцией, передаваемой половым путем [10]. В течение жизни ВПЧ инфицируются более 80% сексуально активных мужчин и женщин. Необходимо отметить, что наибольшая распространенность отмечается среди людей молодого возраста (до 30 лет) [11]. При этом однозначно доказано, что именно персистенция высокоонкогенных типов папилломовирусной инфекции более 2 лет в разы увеличивает риск онкотрансформации предраковых процессов шейки матки. Данные об анализе результатов длительно текущих плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL), ассоциированных с ВПЧ, показали, что при SIL высокой степени (HSIL) регресс предракового процесса наблюдается только в 32% наблюдений, малигнизация — в 12% наблюдений [12, 13].

Результаты проведенных исследований, указывают на возможность спонтанной элиминации ВПЧ, статистически значимо чаще это наблюдается в подростковом возрасте (до 70—80% всех случаев инфицирования), более низкие показатели отмечаются в возрасте старше 19 лет [14, 15]. Вероятно, это обусловлено наличием роста фоновых процессов шейки матки в виде хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

Относительно агрессивности генотипов ВПЧ-инфекции показательным является исследование, по результатам которого выявлена связь между ВПЧ 16-го, 18-го генотипа и РШМ. При этом они выявлены у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL) в 35%, с HSIL — в 56%, с РШМ — в 73,5%, а в 9,4% случаев женщины имели нормальные показатели цитологического скрининга [16]. Таким образом, выявление данных генотипов позволяет ожидать более тяжелого и осложненного течения неопластического процесса.

Определяющим фактором персистенции ВПЧ с развитием SIL и РШМ является нестабильность генома клеток эпителия шейки матки. Доказанным на сегодняшний день является тот факт, что риск развития онкологических заболеваний ассоциирован с недостаточностью фолатов — за счет того, что они принимают участие в метилировании ДНК, тем самым повышая устойчивость к влиянию канцерогенных факторов [17].

Для того чтобы ВПЧ мог размножаться, он должен внедриться в ядро клетки и таким образом воздействовать на ДНК клетки-хозяина, чтобы она смогла переключиться от привычных функций и направить

свою деятельность в сторону образования новых вирусных частиц. При проникновении в организм вирус папилломы человека встраивается в нестабильные, недостаточно метилированные участки ДНК эпителиальных клеток шейки матки [18, 19]. Дальнейшая его персистенция приводит к активации онкопротеинов Е6 и Е7, которые отсутствуют в здоровых клетках. Эти белки дополняют действие самого вируса, стимулируя наблюдающуюся при любом онкопроцессе неконтролируемую клеточную пролиферацию, препятствуют апоптозу клеток, подавляют выработку всех интерферонов, нарушают защитные регуляторные механизмы, обеспечивающие репликацию ДНК [20, 21]. Следовательно, чтобы не подвергнуться агрессии вируса, участок ядерной ДНК должен быть защищен как бы «щитом». По данным литературы, это происходит за счет процесса метилирования ДНК эпителиальных клеток, предупреждая образование «ломких» участков, что, в свою очередь, препятствует внедрению ВПЧ и повышает устойчивость к синтезу новых вирусных частиц [22]. Необходимо отметить, что метилирование самого вируса, уже внедренного в клетку, подавляет синтез онкопротеинов, это препятствует злокачественному их перерождению [23, 24]. Таким образом, за счет метилирования можно ожидать снижения или полного прекращения экспрессии генов, отвечающих за выработку данных белков, и менее осложненного течения неопластического процесса.

Интересными являются и данные исследования, опубликованные в 2018 г. в Американском журнале клинического питания, которые показали, что концентрация фолатов сыворотки крови обратно пропорциональна риску развития CIN II и III степени [25, 26]. Следовательно, адекватный уровень фолатов способен предотвратить персистенцию ВПЧ в эпителиальных клетках, что важно для снижения риска развития SIL.

По данным литературы, именно хроническое воспаление, вне зависимости от вирусной или бактериальной природы, достаточно тесно связано с развитием и онкотрансформацией CIN [27—29]. Возникающая при хроническом воспалении локальная тканевая гипоксия приводит к развитию окислительного стресса, то есть происходит воздействие свободных радикалов кислорода, которые, вступая в реакцию с ненасыщенными жирными кислотами мембран клеток, нарушают их структуру и вызывают тем самым эпигенетические мутации [30, 31]. Следовательно, происходит запуск пролиферативных процессов в цервикальном эпителии с возможным исходом в неопластический.

Более 10 лет в мире проводятся исследования, целью которых является поиск параллелей между ВПЧ-ассоциированными цервикальными неоплазиями и нарушениями цервиковагинальной микробиоты. К настоящему времени по результатам многочисленных метаанализов выявлена достаточно четкая связь с анаэробным дисбиозом. При этом доказан риск не только инфицирования, но и персистенции ВПЧ с развитием SIL [32—34]. Необходимо отметить, что именно лактобациллы принимают участие в активации Toll-подобных рецепторов (TLR) 1-го, 2-го, 6-го, 7-го, 8-го типов эпителиальных клеток, распознающих как вирусы, так и бактерии для выработки провоспалительных цитокинов, контролирующих размножение нежелательной микрофлоры [35—38]. Следовательно, степень выраженности раздражающего воздействия ацидофильной флоры непосредственно влияет на уровень иммунного ответа и в определенной степени его регулирует.

Достаточно активно проводятся исследования относительно углубленной оценки параметров состояния иммунной системы в крови при ВПЧ-ассоциированных CIN, по результатам которых анализ уровня экспрессии маркеров (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16), цитокинов (ИФН-γ, ФНО-α), иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) демонстрирует отклонения показателей Т-клеточного иммунитета [39, 40]. Обобщая данные многочисленных исследований в этом направлении, можно сделать вывод, что именно от ответной реакции организма хозяина на внедрение вируса и будет зависеть степень риска развития SIL и РШМ. Это, в свою очередь, определяется индивидуальным генетическим портретом иммунной системы и прежде всего ее реактивностью в плане локальной защиты органов урогенитального тракта [41—43].

Анализ этиопатогенетических особенностей рассматриваемого неопластического процесса и методов лечения, применяемых в настоящее время, показал целесообразность противовирусной и иммуномодулирующей терапии на медикаментозном додеструктивном этапе. Однако, согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (2020), терапия иммуномодуляторами при HSIL оправданна лишь в дополнение к деструкции [44]. Подобное заключение сделано на основании того, что все препараты, рекомендованные к применению при данной патологии (инозин пранобекс, аллоферон, интерфероны, суппозитории на основе дииндолилметана), имеют доказательную базу и продемонстрировали ряд положительных результатов, тем не менее все исследования в этом направлении имеют низкий уровень доказательности (II, III, IV) [45—50]. Возвращаясь к официальным данным, следует отметить, что неоспоримым является факт целесообразности профилактики развития и онкотрансформации CIN, которая заключается в первую очередь в рекомендованной ВОЗ вакцинации с охватом 90% целевой популяции. Многие страны ввели в календарь прививок данный метод, в то время как в России только 27 областей принимают участие в этой программе, что составляет всего 10% населения, у которого мы могли бы предотвратить распространение этого заболевания [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ распространенности цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска с достаточно высоким процентом прогрессирования и онкотрансформации, рост показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в сочетании с его «омоложением» актуализируют дальнейшее изучение данной проблемы. Несмотря на понимание и, на первый взгляд, достаточную изученность механизмов развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека, существующие методы терапии не всегда являются эффективными. Определенно, перспективным в этом направлении представляется более углубленное изучение иммунных клеток и состава ацидофильной флоры шейки матки, выступающей в роли натуральной противоопухолевой системы. Есть контролируемые факторы риска, на которые мы можем повлиять как в качестве профилактической меры развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, так и в комплексе проводимой терапии при их возникновении, например уровень фолатов.

На сегодняшний день в арсенале врачей имеются клинические рекомендации по ведению пациентов с данной патологией, включающие препараты с доказанной эффективностью, но только правильная их комбинация с воздействием на нужные патогенетические звенья позволит добиться положительного результата в лечении. Таким образом, для выхода на новый уровень профилактики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска и предупреждения их онкотрансформации необходимо соблюдать ключевые принципы, отмеченные в современных гайдлайнах, — это не только предикация и превентивность, но и персонализированный подход к каждому пациенту.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Чистякова Г.Н.
Сбор и обработка материала — Шмакова Н.А., Гришкина А.А.
Написание текста — Шмакова Н.А.
Редактирование — Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Кононова И.Н.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
Serov VN, Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Radzinsky VE. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii*. 2-e izd. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
2. Kocjan G, Priollet B, Desair M, Koutselini H, Mahovlić V, Oliveira MH, Pohar-Marinsek Z, Sauer T, Schenk U, Shabalova I, Herbert A. BSCC, Bethesda or other? Terminology in cervical cytology European panel discussion. *Cytopathology*. 2005;6:113-119. https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2005.00256.X
3. Nayar R, Wildur D. (Eds). *The Bethesda System for reporting cervical cytology*. Springer; 2015. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2042-8
4. Короленкова Л.И. Беременность при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки — возможности донашивания, особенности диагностики, течения заболевания, исходы и прогноз. *Акушерство и гинекология*. 2015;6:53-58.
Korolenkova LI. Pregnancy with pre-invasive and micro-invasive cervical cancer-the possibility of termination, features of diagnosis, course of the disease, outcomes and prognosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;6:53-58. (In Russ.).
5. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. *Онкогинекология*. 2015;1:6-15.
Aksel EM. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. *Onkoginekologiya*. 2015;1:6-15. (In Russ.).
6. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. *Вопросы онкологии*. 2018;64(5):578-591.
Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. *Voprosy onkologii*. 2018;64(5):578-591. (In Russ.). https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591
7. Motamedi M, Böhmer G, Neumann HH, Wasielewski R. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases. *BMC Infectious Diseases*. 2015;21(15):541. https://doi.org/10.1186/s12879-015-1277-1
8. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report*. 2016. Accessed December 14, 2020. https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.).
10. Petry KU. HPV and cervical cancer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory*. 2014;244:59-62. https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936683
11. Handisurya A, Lázár S, Papay P, Primas C, Haitel A, Horvat R, Tanew A, Vogelsang H, Kirnbauer R. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Published in Actadermato-Venereologica*. 2016;96(4):494-498. https://doi.org/10.2340/00015555-2298

12. Абакарова П.А., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;19(5):4-9.
Abakarova PA, Prilepskaya VN. HPV-associated cervical disease. The possibilities of complex therapy. *Ginekologiya*. 2017;19(5):4-9. (In Russ.).

13. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. *Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей*. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
Sukhikh GT, Prilepskaya VN. *Profilaktika raka shejki matki: rukovodstvo dlya vrachej*. Izd. 3-e. M.: MEDpress-inform; 2012. (In Russ.).

14. Кунцевич Л.Д., Шибаева Е.В., Комарова В.Д., Копытова Т.В., Пышкина Е.И., Щелчкова Н.А. Значение местного применения индукторов интерферона в комплексном лечении женщин с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2010;6:49-53.
Kuncevich LD, Shibaeva EV, Komarova VD, Kopytova TV, Pyshkina EI, Shchelchkova NA. The importance of local use of interferon inducers in the complex treatment of women with papillomavirus infection. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;6:49-53. (In Russ.).

15. Caixeta RC, Ribeiro AA, Segatti KD, Saddi VA, Figueiredo Alves RR, dos Santos Carneiro MA. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagnostic Cytopathology*. 2015;43(10):780-785.
https://doi.org/10.1002/dc.23301

16. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018;20(3):5-11.
Tihomirov AL, Sarsaniya SI, Filatova GA. Human papillomavirus: from an understanding of immunopathogenesis to rational management tactics. *Ginekologiya*. 2018;20(3):5-11. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.5-11

17. Peng Y, Dong B, Wang Z. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A cohort study based on 1999-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *International Journal of Cardiology*. 2016;15(219):136-142.
https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.024

18. Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. *Published in Tumor Biology*. 2014;35(6):5083-5093.
https://doi.org/10.1007/s13277-014-1737-z

19. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews. Cancer*. 2002;2(5):342-350.
https://doi.org/10.1038/nrc798

20. Cicchini L, Westrich JA, Xu T,Daniel WV, Jennifer NB, Clambey ET, Lee D, Song JI, Lambert PF, Robert O, Greer RO, Lee JH, Pyeon D. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Down regulation of CXCL14. *MBio*. 2016;7(3):e00270-16.
https://doi.org/10.1128/mbio.00270-16

21. Bumrungthai S, Ekalaksananan T, Evans MF, Chopjitt P, Tangsiriwatthana T, Patarapadungkit N, Kleebkaow P, Luanratanakorn S, Kongyingyoes B, Worawichawong S, Pientong C. Up-Regulation of miR-21 Is Associated with Cervicitis and Human Papillomavirus Infection in Cervical Tissues. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127109.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127109

22. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Advances in Nutrition*. 2012;3(1):21-38.
https://doi.org/10.3945/an.111.000992

23. Курмышкина О.В., Волков Т.О., Ковчур П.И., Беклаев И.Е., Немова Н.Н. Гены раннего ответа в патогенезе рака шейки матки: обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;1:96-105.
Kurmyshkina OV, Volkov TO, Kovchur PI, Beklaev IE, Nemova NN. Early response genes in the pathogenesis of cervical cancer: literature review. *Opukholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2011;1:96-105. (In Russ.).

24. Braga E, Chernenko V, Bazov I, Loginov W, Liu J, Ermilova V, Kazubskaya T, Garkavtseva R, Mazurenko N, Kisseljov F, Lerman MI, Klein G, Kisselev L, Zabarovsky ER. Critical Tumor suppressor gene regions on chromosom 3p in majiorhumanepithelial malignancies: allelotyping and quatitative real-time PCR. *Cancer*. 2002;100(5):534-541.
https://doi.org/10.1002/ijc.10511

25. Yang J, Yang J, Yang A, Wang Z, Wang W, Wang Z, Wang Y, Wang J, Zhao W. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;108(5):1034-1042.
https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.269

26. Abike F, Engin AB, Dunder İ, Tapisiz OL, Aslan C, Kutluay L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011;284(1):209-214.
https://doi.org/10.1007/s00404-010-1650-7

27. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Doctor.Ru*. 2015;2(12):14-17.
Belokrinickaya TE, Frolova NI, Tarbaeva DA, Glotova EYu, Zolotareva AA, Maltseva TV. Associations of genital infections and human papillomavirus as confounding factors of cervical intraepithelial neoplasia. *Doctor.Ru*. 2015;2(12):14-17. (In Russ.).

28. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Чувствительность патогенной микрофлоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у пациенток с хроническим цервицитом и ВПЧ. *Гинекология*. 2015;7(1):18-21.
Pestrikova TYu, Panfilova YuO. Sensitivity of pathogenic microflora of the cervical canal to antibacterial drugs in patients with chronic cervicitis and HPV. *Ginekologiya*. 2015;7(1):18-21. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/2079-5831_17.1.18-21

29. Reid G, Hons BS. Modulating the Vaginal Microbiome: The Need for a Bridge between Science and Practice. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2014;32(1):28-34.
https://doi.org/10.1055/s-0033-1361820

30. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Роль микробиоценозов и врожденного иммунитета в мукозальных защитных реакциях и развитии воспаления. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. *Российский иммунологический журнал*. 2013;17(4):3-10.
Karaulov AV, Afanasiev SS, Aleshkin VA. The role of microbiocenosis and innate immunity in mucosal defense reactions and the development of inflammation. Physiology and pathology of the immune system. Immunofarmakogenomika. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2013;17(4):3-10. (In Russ.).

31. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. *Экспериментальные модели в патологии: Учебник*. 2-е изд. Пермь; 2014.
Chereshnev VA, Shilov YuI, Chereshneva MV, Samodelkin EI, Gavrilova TV, Gusev EYu, Gulyaeva IL. *Eksperimental'nye modeli v patologii: Uchebnik*. 2-e izd. Perm; 2014. (In Russ.).

32. Рудакова Е.Б. Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз. *Лечащий врач*. 2012;3:38-41.
Rudakova EB. Papillomavirus infection and vaginal microbiocenosis. *Lechashchij vrach*. 2012;3:38-41. (In Russ.).

33. Gillet E, Meys JE, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, Broeck DV. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e45201.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045201

34. Clarke MA, Rodríguez AC, Gage JC, Herrero R, Hildesheim A, Wacholder S, Burk R, Schiffman M. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12(1):1286-1292.
https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-33

35. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов Л.П. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(1):91-97.
Proshin SN, Glushakov RI, Shabanov LP. The importance of the expression of TLR receptors for the choice of pharmacological correction of cervical and endometrial pathology. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011;6(1):91-97. (In Russ.).

36. Godfroy JI, Roostan M, Moroz YS, Korendovych IV, Yin H. Isolated Toll-like receptor transmembrane domains are capable of oligomerization. *PLoS One.* 2012;7(11):e48875.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048875

37. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010;327(5963):291-295.
https://doi.org/10.1126/science.1183021

38. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34(5): 637-650.
https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.006

39. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И., Саранцев А.Н., Зыков А.Е., Хасан А.Ш., Панова Н.П., Савина Ю.А., Морозова К.В. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированого истинного предрака шейки матки. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;22:10-15.
Dobrokhotova YuE, Venediktova MG, Grishin II, Sarantsev AN, Zykov AE, Khasan ASh, Panova NP, Savina YuA, Morozova KV. An integrated approach to the treatment of virus-induced true cervical precancer. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;22:10-15. (In Russ.).

40. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Суворова В.А. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированого истинного предрака шейки матки. *Лечебное дело*. 2016;4:52-56.
Dobrokhotova YuE, Venediktova MG, Sarantsev AN, Morozova KV, Suvorova VA. An integrated approach to the treatment of virus-induced true cervical precancer. *Lechebnoe delo.* 2016;4:52-56. (In Russ.).

41. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Луценко Н.Н. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. *Фарматека*. 2015;3:44-47.
Dobrokhotova YuE, Venediktova MG, Grishin II, Sarantsev AN, Morozova KV, Lutsenko NN. The effectiveness of an integrated approach to the treatment of moderate to severe cervical dysplasia against infection with human papilloma virus. *Farmateka.* 2015;3: 44-47. (In Russ.).

42. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkins D. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2009;9(6):347-356.
https://doi.org/10.1016/s1473-3099(09)70108-2

43. Stanley M. A practitioner's guide to understanding immunity to human papillomavirus. USObstet. *Gynecology.* 2009;4(1):10-15.

44. *Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации.* 2020. Ссылка активна на 15.12.20.
Tservikal'naya intraepitelial'naya neoplaziya, eroziya i ektropion shejki matki. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. Accessed December 15, 2020. (In Russ.).
https://www.chelsma.ru/files/misc/kr_cervikalnajaintraepitelialnajaneoplazija.pdf

45. Белокриницкая Т.Е., Белокриницкая И.А., Золотарева А.А., Котельникова О.Ю., Мальцева Т.В., Фролова Н.И. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4:86-93.
Belokrinitskaya TE, Belokrinitskaya IA, Zolotareva AA, Kotelnikova OYu, Maltseva TV, Frolova NI. Prospective evaluation of the effectiveness of treatment of cervical entraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 4:86-93. (In Russ.).

46. Короленкова Л.И. *Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза.* М. 2017.
Korolenkova LI. *Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka shejki matki: kliniko-morfologicheskaya kontseptsiya tservikal'nogo kantserogeneza.* M. 2017. (In Russ.).

47. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Леонидова Т.Н., Цхай В.Б., Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Бебнева Т.Н., Евтушенко И.Д., Удут В.В., Кулагина Н.В., Баранов А.Н., Хасанов Р.Ш., Гурьева В.А., Шамина И.В., Карахалис Л.Ю., Муйжнек Е.Л. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1-2). *Акушерство и гинекология*. 2018;9:91-98.
Sukhikh GT, Ashrafyan LA, Kiselev VI, Apolikhina IA, Maltseva LI, Suturina LV, Selivanov SP, Leonidova TN, Tskhai VB, Radzinsky VE, Ordiyants IM, Bebneva TN, Evtushenko ID, Udut VV, Kulagina NV, Baranov AN, Khasanov RSh, Gurieva VA, Shamina IV, Karakhalis LYu, Muizhnek EL. A study of the efficacy and safety of a drug based on diindolmethane in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;9:91-98. (In Russ.).

48. Ashrafian L, Sukhikh G, Kiselev V, Paltsev M, Drukh V, Kuznetsov I, Muyzhnek E, Apolikhina I, Andrianova E. Double-blind randomized placebocontrolled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. *The EPMA Journal.* 2015; 6(1):25.
https://doi.org/10.1186/s13167-015-0048-9

49. Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, Restivo AM, Malanowska-Stega J, Arslan AA. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecologic Oncology.* 2010;116(3):464-467.
https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.060

50. Castañon A, Tristram A, Mesher D, Powell N, Beer H, Ashman S, Rieck G, Fielder H, Fiander A, Sasieni P. Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: double-blind, randomised, controlled trial. *British Journal of Cancer.* 2012;106(1):45-52.
https://doi.org/10.1038/bjc.2011.496

51. Ведущие эксперты России уверены, что вакцинопрофилактика вируса папилломы человека необходима на национальном уровне. Ссылка активна на 15.12.20.
Vedushchie eksperty Rossii uvereny, chto vaktsinoprofilaktika virusa papillomy cheloveka neobkhodima na natsional'nom urovne. Accessed December 15, 2020. (In Russ.).
https://www.rosminzdrav.ru/regional_news/10282

Поступила 20.05.2020
Received 20.05.2020
Принята к печати 03.08.2020
Accepted 03.08.2020