

Ибрагимова М.К.^{1,2}, Цыганов М.М.^{1,2}, Карабут И.В.^{1,3}, Чуруксаева О.Н.¹, Шpileва О.Н.¹, Бычков В.А.¹, Коломиец Л.А.^{1,3}, Литвяков Н.В.^{1,2}

ИНТЕГРАТИВНАЯ И ЭПИСОМАЛЬНАЯ ФОРМЫ ГЕНОТИПА 16 ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

¹Томский НИИ онкологии, 634050, г. Томск;

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, г. Томск;

³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск

Обследованы 500 пациенток с LSIL (low grade squamous intraepithelial Lesion — низкая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion — высокая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия), раком шейки матки (РШМ) I—IV стадии, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), и 235 женщин без патологических изменений слизистой оболочки шейки матки. Комплексное обследование включало кольпоскопию, цитологическое, гистологическое исследование, выявление и генотипирование ВПЧ высокого канцерогенного риска с помощью полимеразной цепной реакции, оценку вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и определение физического статуса ДНК ВПЧ типа 16 при моноинфекции ($n = 148$). Количество вирусопозитивных среди женщин без морфологических изменений шейки матки составило 51,9%, среди пациенток с LSIL и HSIL — 69,2%, среди больных РШМ — 76,7%. Показана связь вирусной нагрузки с морфологическими изменениями в цервикальном эпителии. Среди пациенток с высокой вирусной нагрузкой статистически значимо увеличивалась частота интегрированной формы и снижалась практически до нуля частота эписомальной формы ВПЧ по сравнению с больными с низкой вирусной нагрузкой. Это дает основания полагать, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ типа 16 увеличивает вероятность его интеграции в клеточный геном и может быть использована в качестве прогностического фактора риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и РШМ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; вирусная нагрузка; интегрированная и эписомальная формы вируса папилломы человека; рак шейки матки; цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Для цитирования: Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., Чуруксаева О.Н., Шpileва О.Н., Бычков В.А., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(6): 270-274.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>

Ibragimova M.K.^{1,2}, Tsyganov M.M.^{1,2}, Karabut I.V.^{1,3}, Churuksaeva O.N.¹, Shpileva O.N.¹, Bychkov V.A.¹, Kolomiets L.A.^{1,3}, Litviakov N.V.^{1,2}

INTEGRATIVE AND EPISOMAL FORMS OF GENOTYPE 16 OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND CERVICAL CANCER

¹Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, 634050, Russian Federation;

²National Research Tomsk State University, Tomsk, 634050, Russian Federation;

³Siberian State Medical University, Tomsk, 634050, Russian Federation

The study involved 500 patients with LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion), stage I-IV cervical cancer, infected with human papillomavirus (HPV), as well as 235 women without pathological changes in cervical mucosa. The comprehensive survey included colposcopy, cytological and histological analysis, detection and genotyping of high-risk human papillomavirus. Viral load and physical status of HPV16 DNA was evaluated in cases of mono-infection ($n = 148$).

The prevalence of virus-positive cases among the patients with LSIL/HSIL, cervical cancer patients and healthy women was 69.2%, 76.7% and 51.9%, respectively. An association between the severity of disease and high viral load was revealed. The frequency of integrated DNA was strongly increased in patients with a high viral load. The frequency of episomal forms was either reduced or not detectable in patients with high viral load as compared to patients with low viral load. It is reasonable to suggest that a high HPV16 viral load may cause an increase in the frequency of integration of virus DNA into the cellular/host genome. This suggests that a high HPV16 viral load may be considered as a risk factor for prognosis of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.

Key words: human papillomavirus; viral load; integrated and episomal forms of HPV; CIN; cervical cancer.

For citation: Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Karabut I.V., Churuksaeva O.N., Shpileva O.N., Bychkov V.A., Kolomiets L.A., Litviakov N.V. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(6): 270-274. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>

For correspondence: Marina K. Ibragimova, Associate Scientist, Laboratory of Oncovirology, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, 634050, Russian Federation. E-mail: imk1805@yandex.ru

Acknowledgments. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Grant No. 15-34-20568 «Changes in the Genetic Landscape of Dysplasia during Malignant Transformation») and the Competitiveness Enhancement Project of the National Research Tomsk State University.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09 February 2016

Accepted 29 March 2016

Введение

Важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Попадая в организм, ВПЧ инфицирует базальный слой эпителия. Основной мишенью для воздействия онкогенных типов вируса является зона трансформации шейки матки. После проникновения в базальную клетку многослойного плоского эпителия освободившаяся от капсида ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) поступает в ядро, где поддерживается в виде эписомы. В жизненном цикле ВПЧ важнейшую роль играет «ранний» вирусный белок E2, который регулирует репликацию вирусного генома и процессы транскрипции онкогенов E6 и E7. Персистенция ВПЧ может сопровождаться интеграцией ДНК ВПЧ в геном клеток эпителия шейки матки, что в свою очередь приводит к геномной нестабильности и потере способности к апоптозу и является ключевым событием в злокачественной трансформации эпителиальных клеток [2]. Встраивание ВПЧ в клеточный геном сопровождается снижением функциональной активности вирусного белка E2, которое приводит к повышенной экспрессии вирусных белков E6 и E7 [3]. Морфологическими признаками вышеупомянутого процесса принято считать изменения, характерные для LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion — низкая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия) и HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion — высокая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия) с возможным последующим озлокачествлением [4].

Таким образом, в инфицированной клетке ДНК вируса может существовать в различных состояниях: в эписомальной форме (вне хромосом клетки), интегрированной (встроена в геном клетки) и смешанной форме (наличие свободной ДНК вируса и встроеной в геном клетки-хозяина) [5].

Прогрессирование от момента инфицирования в цервикальные неоплазии может протекать от нескольких месяцев [6] до нескольких лет через ряд промежуточных этапов [7], что, несомненно, доказывает важность своевременного мониторинга лиц с папилломавирусной инфекцией и проведения вирусологических исследований для выявления групп риска развития онкологической патологии.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты интегрированных форм ВПЧ генотипа 16 при цервикальных неоплазиях и РШМ.

Материал и методы

В исследование были включены 735 жительниц Томской области в возрасте от 17 до 83 лет, проходивших обследование и лечение в Томском НИИ онкологии. Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала. Были обследованы 235 женщин (средний возраст $31,7 \pm 0,7$ года), не имеющих морфологических изменений шейки матки; 234 пациентки ($37,5 \pm 0,7$ года) с диспластическими изменениями шейки мат-

ки (CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки), в том числе с LSIL, к которой относят CIN I, и HSIL, к которой относят CIN II—III, и 266 больных РШМ I—IV стадии ($43,9 \pm 0,8$ года).

Комплексное обследование включало гинекологический осмотр, кольпоскопию, цитологическое и гистологическое исследование, что позволило верифицировать диагноз, выявление и генотипирование ДНК ВПЧ. Из всех обследованных была выделена группа пациенток с носительством моноинфекции ВПЧ 16 ($n = 148$), в том числе 30 пациенток без морфологических изменений шейки матки, 6 пациенток с LSIL, 47 — с HSIL и 65 пациенток с РШМ I—IV стадии. У этих больных помимо выявления и генотипирования ДНК ВПЧ определяли физический статус ДНК ВПЧ 16.

Выявление и генотипирование ДНК ВПЧ проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе Rotor-Gene 6000 («Corbett Research», Австралия) с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» (АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL, кат# R-V31-T-4x (RG, iQ, Mx); АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL, кат# R-V25 (RG, iQ, Mx) (Москва, Россия)). Физический статус ДНК ВПЧ 16 определяли с использованием набора реагентов «Amplisens®» ВПЧ ВКР скрин-титр-FL (с дифференциацией генотипа 16), кат# R-V31-F (Москва, Россия). Значение вирусной нагрузки рассчитывали в геномных эквивалентах ДНК ВПЧ/10⁵ клеток, порог референтного количества вируса принимали равным 3 lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток в соскобе. Выявление области E6 при отсутствии области E1/E2 интерпретировали как интеграцию ВПЧ в ДНК человека, выявление области E6 при наличии области E1/E2 — как смешанную форму/частичную интеграцию вируса в ДНК человека, отсутствие области E6 при наличии области E1/E2 — как эписомальную форму вируса. Для оценки статистической значимости различий в распределении частот качественных признаков между группами использовали критерий Фишера. Подсчеты осуществляли на калькуляторе <http://vassarstats.net/odds2x2.html>. Для таблицы 2 × 3 (тест хи-квадрат) был использован калькулятор http://gen-exp.ru/calculator_or.php.

Результаты

Инфицированность ВПЧ ВКР обследованных жительниц Томской области составила 66,5%. Анализ инфицированности в группах исследования показал, что среди женщин без морфологических изменений шейки матки количество вирусопозитивных пациенток составило 51,9%, среди пациенток с LSIL и HSIL — 69,2% (различия являются статистически значимыми по сравнению с пациентками без морфологических изменений шейки матки ($p = 0,0002$; OR (отношение шансов) при 95% доверительном интервале (95% CI) = 2,08 (1,42—3,04)); среди женщин, больных РШМ, количество вирусопозитивных пациенток составило 76,7% ($p = 0,0377$; OR (95% CI) = 1,46 (1,18—2,17) по сравнению с пациентка-

Таблица 1

Распределение частот генотипов ВПЧ в исследуемых группах

Типы ВПЧ	Количество и частота носителей среди всех ВПЧ-положительных пациенток, n (%) (n = 489)	Количество и частота носителей среди ВПЧ-положительных пациенток без морфологических изменений шейки матки, n (%) (n = 122)	Количество и частота носителей среди ВПЧ-положительных пациенток с LSIL и HSIL (CIN I—III), n (%) (n = 163)	Количество и частота носителей среди ВПЧ-положительных пациенток с РШМ I—IV, n (%) (n = 204)
16	382 (78,1)	89 (73,0)	127 (77,9)	166 (81,4)
33	58 (11,9)	11 (9,01)	19 (11,7)	28 (13,7)
31	51 (10,4)	12 (9,8)	20 (12,3)	19 (9,3)
18	48 (9,8)	15 (12,3)	19 (11,7)	14 (6,7)
56	40 (8,2)	11 (9,01)	14 (8,6)	15 (7,4)
52	32 (6,5)	4 (3,3)	11 (6,8)	17 (8,3)
39	31 (6,3)	7 (5,7)	9 (5,5)	15 (7,4)
51	45 (9,2)	8 (6,6)	16 (9,8)	21 (10,3)
35	29 (5,9)	6 (4,9)	4 (2,5)	19 (9,3)
45	24 (4,9)	6 (4,9)	11 (6,8)	7 (3,4)
58	26 (5,3)	0	11 (6,8)	15 (7,4)
59	28 (5,7)	2 (1,6)	12 (7,4)	14 (6,7)

Примечание. Частоту встречаемости каждого типа ВПЧ рассчитывали от общего количества ВПЧ-положительных пациенток в группе.

ми с LSIL и HSIL, с пациентками без морфологических изменений шейки матки — $p = 0,0001$; OR(95% CI) = 3,6 (2,44—5,41).

При генотипировании вирусопозитивных образцов было установлено, что в Томской области ВПЧ 16 встречается в 78,1% случаев, что согласуется с мировыми данными и ранее полученными результатами относительно распространенности данного типа ВПЧ в Томском регионе [8, 9]. Крупное исследование, охватившее 1624 случая заболевания РШМ в Республике Саха (Якутия) (регион с повышенными показателями заболеваемости и смертности от данного типа онкопатологии), показало, что ВПЧ 16 встречается в 72,2% случаев [10].

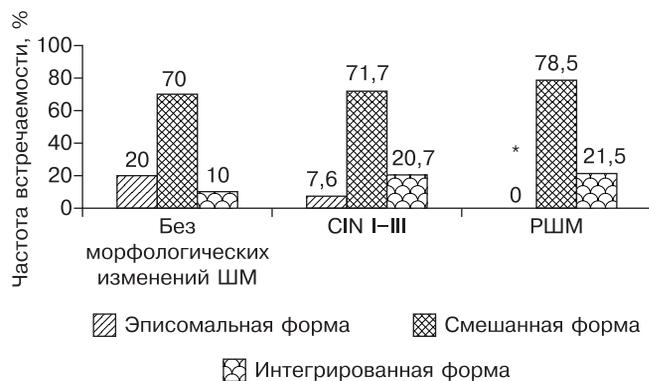


Рис. 1. Распределение частот различных форм ВПЧ 16 в группах наблюдения.

Примечание. * — различия статистически значимы по сравнению с группой пациенток, не имеющих морфологических изменений шейки матки, $p = 0,0006$.

В Томской области 2-е и 3-е место занимает ВПЧ типов 33 и 31 (11,9 и 10,4% соответственно) (табл. 1), в то время как, согласно данным литературы, во многих регионах мира 2-е место по распространенности занимает ВПЧ 18 [9], в том числе в различных регионах России и даже Сибирском регионе [11]. Только в Томской области ВПЧ 18 занимает 4-е место. Для прояснения этой особенности в Томской области требуются дальнейшие эпидемиологические исследования.

Обследованные группы пациенток без морфологических изменений шейки матки и больных женщин существенно не различались по распределению частот генотипов ВПЧ, и прослеживалось четкое превалирование ВПЧ 16 (см. табл. 1).

При определении вирусной нагрузки (концентрации ДНК вируса) в исследуемых образцах было показано, что количество пациенток с показателем низкой вирусной нагрузки ($<3 \lg \text{ ДНК ВПЧ}/10^5 \text{ клеток}$), для которой показана слабая связь с риском развития CIN и РШМ [12, 13], в группе женщин без морфологических изменений шейки матки составило 78,7%, в группе больных LSIL и HSIL — 30,1%, в группе больных РШМ — 17,2%. При этом показатель высокой клинически значимой вирусной нагрузки ($>3 \lg \text{ ДНК ВПЧ}/10^5 \text{ клеток}$), для которого установлена связь с риском возникновения CIN и РШМ, у женщин без морфологических изменений шейки матки составил 21,6%, в группе больных LSIL и HSIL — 69,3% ($p = 3,5 \cdot 10^{-16}$), у больных РШМ — 82,8% ($p_1 = 7 \cdot 10^{-29}$, $p_2 = 9,2 \cdot 10^{-9}$) (табл. 2). Среди больных CIN III по сравнению с большими CIN I частота высокой вирусной нагрузки увеличивалась с 30 до 87%. По данному показателю каждая последующая степень дисплазии статистически значимо отличалась от предыдущей. Частота высокой вирусной нагрузки также увеличивалась среди больных РШМ III—IV стадии по сравнению с пациентками с I—II стадией, однако не отличалась от частоты высокой вирусной нагрузки среди больных LSIL и HSIL.

Для определения эписомальной, смешанной и интегрированной форм ВПЧ были обследованы 148 женщин с моноинфекцией ВПЧ 16: 30 пациенток без морфологических изменений шейки матки, 6 пациенток с LSIL,

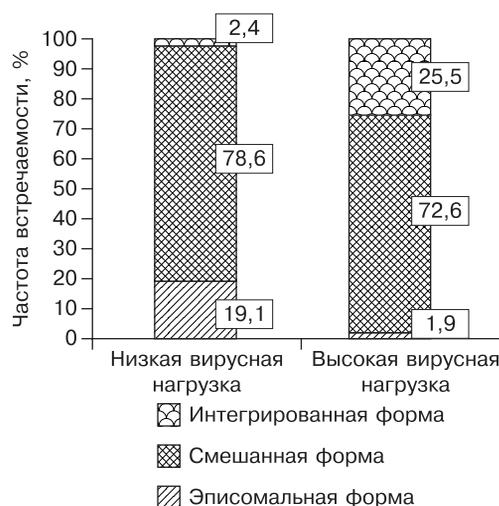


Рис. 2. Распределение частот эписомальной, смешанной и интегрированной форм ВПЧ 16 в группах пациенток с высокой и низкой вирусной нагрузкой.

Таблица 2

Вирусная нагрузка у женщин без морфологических изменений шейки матки и пациенток с дисплазией и РШМ

ВПЧ-положительные пациентки (n = 489)	Низкая вирусная нагрузка, n (%)	Высокая вирусная нагрузка, n (%)	p	OR (95% CI)
Пациентки без морфологических изменений шейки матки (n = 122)	96 (78,7)	26 (21,3)	Нет	Нет
Больные LSIL (CIN I) (n = 30)	21 (70,0)	9 (30,0)	То же	То же
Больные HSIL CIN II (n = 56)	19 (33,9)	37 (66,1)	$p_1 = 1,12 \cdot 10^{-8}$ $p_2 = 0,001$	7,19 (3,56—14,52) 4,54 (1,75—11,83)
CIN III (n = 77)	10 (13,0)	67 (87,0)	$p_1 = 9,5 \cdot 10^{-21}$ $p_2 = 2,1 \cdot 10^{-8}$ $p_3 = 0,005$	24,7 (11,19—54,69) 15,63 (5,6—43,59) 3,44 (1,45—8,17)
Все больные CIN I—III (n = 163)	50 (30,1)	113 (69,3)	$p_1 = 3,5 \cdot 10^{-16}$ $p_2 = 0,00007$ $p_4 = 0,003$	8,34 (4,83—14,41) 5,27 (2,26—12,22) 0,33 (0,16—0,7)
Больные РШМ I—II (n = 79)	20 (25,3)	59 (74,7)	$p_1 = 4,4 \cdot 10^{-14}$ $p_2 = 0,00002$	10,89 (5,59—21,22) 6,88 (2,71—17,47)
Больные РШМ III—IV (n = 125)	15 (12,0)	110 (88,0)	$p_1 = 7,8 \cdot 10^{-28}$ $p_2 = 5,9 \cdot 10^{-10}$ $p_3 = 0,0008$ $p_5 = 0,0001$ $p_6 = 0,02$	27,08 (13,56—54,09) 17,11 (6,62—44,2) 3,77 (1,74—8,16) 3,25 (1,72—6,12) 2,49 (1,19—5,2)
Все больные РШМ I—IV (n = 204)	35 (17,2)	169 (82,8)	$p_1 = 7,1 \cdot 10^{-29}$ $p_2 = 9,2 \cdot 10^{-9}$ $p_3 = 0,008$ $p_5 = 0,002$	17,83 (10,12—31,4) 11,27 (4,76—26,67) 2,47 (1,28—4,8) 2,14 (1,3—3,5)

Примечание. p_1 — различия статистически значимы по сравнению с группой пациенток без морфологических изменений шейки матки, p_2 — с группой CIN I, p_3 — с группой CIN II, p_4 — с группой CIN III, p_5 — с группой Σ CIN I—III, p_6 — с группой РШМ I—II.

47 с HSIL и 65 больных РШМ. Установлено, что среди ВПЧ 16-положительных обследованных частота интегрированной и смешанной форм ВПЧ увеличивалась по мере утяжеления морфологической перестройки эпителия шейки матки. Частота эписомальной формы ВПЧ снижалась до нуля в группе больных РШМ (рис. 1). Сравнение распределения частот всех трех форм ВПЧ между больными РШМ и пациентками без морфологических изменений шейки матки в таблице 2 × 3 (тест хи-квадрат http://gen-exp.ru/calculator_or.php) показало статистическую значимость различий на уровне $p = 0,006$.

Далее было проверено предположение о том, что первоначально большое число копий генома ВПЧ увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и развития заболевания [14]. Для этого исследовали связь частоты интеграции ДНК вируса в геном клетки-хозяина с высокой вирусной нагрузкой. Оценивали распределение форм ВПЧ в группах с высокой и низкой вирусной нагрузкой вне зависимости от диагноза. Все обследованные с моноинфекцией ВПЧ 16 были

разделены на 2 группы: пациентки с высокой вирусной нагрузкой (n = 106, средний возраст 42,1 ± 1,3 года) и пациентки с низкой вирусной нагрузкой (n = 42, средний возраст 36,6 ± 0,4 года). Установлено статистически значимое различие в распределении частот всех трех форм ВПЧ (эписомальной, смешанной и интегрированной) между больными с высокой и низкой вирусной нагрузкой в таблице 2 × 3 ($p = 2 \cdot 10^{-5}$) (рис. 2).

В группе с высокой вирусной нагрузкой вне зависимости от диагноза резко увеличивалась частота интегрированной формы и падала практически до нуля частота эписомальной формы ВПЧ, что свидетельствует о повышении вероятности интеграции вирусной ДНК в геном клетки-хозяина при большом числе копий генома ВПЧ и соответствует высказанным ранее предположениям.

Обсуждение

Поскольку сам факт инфицирования ВПЧ даже высокого онкогенного риска не позволяет в полной мере судить о вероятности возникновения рака, необходимо учитывать другие показатели ВПЧ-инфекции, которые коррелируют с тяжестью патологического процесса и позволяют оценивать риск злокачественной трансформации у каждой пациентки. Одним из таких показателей онкогенности вируса является вирусная нагрузка. Было показано, что при патологиях шейки матки высокая вирусная нагрузка представляет собой фактор риска развития дисплазии тяжелой степени и РШМ [15].

На основании полученных нами результатов, касающихся определения вирусной нагрузки, можно предположить, что она действительно может быть использована в качестве прогностического фактора риска развития HSIL и РШМ, но ее прогностическая значимость коррелирует с типом ВПЧ и в настоящий момент перспективна только для ВПЧ 16 [16]. Наши результаты соответствуют данным литературы: М. Moberg и соавт. [14], исследуя связь между количеством копий ДНК ВПЧ 16 и степенью дисплазии, также пришли к выводу, что прогрессирование заболевания тесно связано с вирусной нагрузкой. Авторы высказали предположение о том, что первоначально большое число копий генома ВПЧ увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном клетки-хозяина и как следствие риск развития заболевания. Это предположение было убедительно доказано в нашем исследовании.

В настоящее время известно, что в 90% случаев ВПЧ-инфекция в течение нескольких месяцев может быть спонтанно элиминирована из организма носителя [17]. Возможность элиминации вируса из клетки-хозяина определяется совокупностью многих факторов, особую роль при этом играет состояние физического статуса ДНК ВПЧ, т. е. наличие его в эписомальной, интегрированной или смешанной формах. Несмотря на то что риск заражения женщин ВПЧ в течение жизни достаточно высок [18], выявление эписомальной формы ВПЧ не является прогностически неблагоприятным фактором, так как у большей части па-

циенток происходит ее элиминация [19]. Предполагается, что интегрированная форма вируса дольше сохраняется, благодаря чему обнаруживается при эпителиальных дисплазиях высокой степени и РШМ, вызывает пролиферативные процессы в клетках, геномную нестабильность и формирование мутаций [18, 20, 21]. Таким образом, интеграция ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина является ключевым событием в трансформации эпителиальных клеток.

Заклучение

Высокая вирусная нагрузка ВПЧ типа 16 увеличивает вероятность его интеграции в геном клетки-хозяина и определяет значимость трансформирующего воздействия ВПЧ на эти клетки. В этой связи раннее выявление физического статуса вируса и вирусной нагрузки позволит более объективно формировать группы повышенного риска злокачественной трансформации среди больных CIN.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ 15-34-20568 «Изменение генетического ландшафта дисплазии в процессе злокачественной трансформации» и программой повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского государственного университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 2, 4, 5, 7, 9, 12, 14—17, 20—21 см. REFERENCES)

- Ершов В.В., Чирский А.В., Вязовая А.А., Нарвская О.В., Лисянская А.С. Активность процессов пролиферации и апоптоза при интеграции ДНК вируса папилломы человека 16-го типа в цервикальный эпителий. *Архив патологии.* 2013; 75(2): 16—9.
- Роговская С.И. *Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шпилева О.В., Уразова Л.Н., Родичева Н.С. Особенности распространения различных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; (3): 41—5.
- Афанасьева Л.Н., Игнатьева М.Е., Лялина Л.В., Саввина Н.В., Сметанина В.Д. Региональный опыт профилактики рака шейки матки в республике Саха (Якутия). *Инфекция и иммунитет.* 2014; 4(2): 137—42.
- Роик Е.Е., Баранов А.Н., Трещева Н.Д. Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции. *Экология человека.* 2015; (5): 21—6.
- Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. *Практическая онкология.* 2010; 11(2): 66—73.
- Качалина О.В., Конторщикова К.Н., Андосова Л.Д. Современные представления о роли вируса папилломы человека в генезе цервикального рака (обзор). *Медицинский альманах.* 2011; (5): 116—20.
- Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Суламанидзе Л.А., Мзарелуа Г.М., Бестаева Н.В. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы). *Лечащий врач.* 2013; (11): 15—9.
- Tungteakkhun S.S., Duerksen-Hughes P.J. Cellular binding partners of the human papillomavirus E6 protein. *Archiv. Virol.* 2008; 153(3): 397—408.
- Ershov V.V., Chirskiy A.V., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V., Lisyanskaya A.S. Active proliferation and apoptosis in the integration of the DNA of human papilloma virus type 16 in cervical epithelium. *Arkhiv patologii.* 2013; 75(2): 16—9. (in Russian)
- Apgar B.S., Zoschnick L., Wright Jr T.C. The 2001 Bethesda System terminology. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68(10): 1992—8.
- Jiang M.R., Baseman J.G., Koutsky L.A. Sequence variation of human papillomavirus type 16 and measurement of viral integration by quantitative PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(3): 521—6.
- Rogovskaya S.I. *HPV Infection in Women and Cervical Pathology: to Help the Practitioner [Papillomavirusnaya infektsiya u zhenshchin i patologiya sheyki matki: v pomoshch' praktikuyushchemu vrachu].* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
- Bruni L., Diaz M., Castellsagué M., Ferrer E., Bosch F.X., de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J. Infect. Dis.* 2010; 202(12): 1789—99.
- Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Shpileva O.V., Urazova L.N., Rodicheva N.S. Distribution characteristics of different types of human papillomavirus (HPV) in patients with cervical neoplasia and cervical cancer in the city of Tomsk. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* 2012; (3): 41—5. (in Russian)
- Munoz N.N., Bosch F.X. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(6): 518—27.
- Afanas'eva L.N., Ignat'eva M.E., Lyalina L.V., Savvina N.V., Smetanina V.D. Regional experience of cervical cancer prevention in the republic of Sakha (Yakutia). *Infektsiya i immunitet.* 2014; 4(2): 137—42. (in Russian)
- Roik E.E., Baranov A.N., Treshcheva N.D. Epidemiological features of human papilloma viral infection. *Ekologiya cheloveka.* 2015; (5): 21—6. (in Russian)
- Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009; 339: b2968.
- Novik V.I. Cervical cancer screening. *Prakticheskaya onkologiya.* 2010; 11(2): 66—73.
- Moberg M., Gustavsson I., Wilander E., Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2005; 92(5): 891—4.
- Peirson L., Fitzpatrick-Lewis D., Ciliska D., Warren R., Elit L. *Screening for Cervical Cancer.* Ottawa, ON: Canadian Task Force on Preventive Health Care; 2012.
- Clavel C., Masure M., Bory J., Putaud I., Mangeonjean C., Lorenzato M. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br. J. Cancer.* 2001; 84(12): 1616—23.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117(2): S5-10.
- Kachalina O.V., Kontorshchikova K.N., Andosova L.D. Modern ideas about the role of human papillomavirus in the genesis of cervical cancer (Review). *Meditsinskiy al'manakh.* 2011; (5): 116—20. (in Russian)
- Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Sulamanidze L.A., Mzarelua G.M., Bestaeva N.V. Human papillomavirus infection: incidence, diagnosis and treatment (review). *Lechashchiy vrach.* 2013; (11): 15—9. (in Russian)
- Vink M.A., Bogaards J.A., Meijer C.J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to pre-clinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178(7): 1161—9.
- Hu Z., Zhu D., Wang W., Li W., Jia W., Zeng X. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nat. Genet.* 2015; 47(2): 158—63.

REFERENCES

- Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011; 12(14): 2189—204.

Поступила 09.02.16

Принята в печать 29.03.16