

© РАЧКОВСКАЯ В.В., ГОРБУНОВ А.П., АНОХОВА В.Д., ПАШОВ А.И., ГОЛИКОВ В.Е.

УДК 618.146-002.446

DOI: 10.20333/25000136-2021-3-26-34

## Некоторые вопросы патогенеза предраковых поражений шейки матки

В.В. Рачковская, А.П. Горбунов, В.Д. Анохова, А.И. Пашов, В.Е. Голиков

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград 236041, Российская Федерация

**Резюме.** В научном обзоре рассматриваются этиологические и патогенетические аспекты патологии шейки матки, связанные с персистенцией вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). В данной статье дано краткое описание биологического строения и процессов жизнедеятельности вируса. Описаны основные этапы поражения шейки матки вирусным агентом, имеющие большое значение в развитии канцерогенеза. Также освещены некоторые механизмы ускользания вирусной прогрессии от иммунного контроля. Считается, что наряду с агрессивной атакой вируса клетки-хозяина существуют нарушения клеточного и гуморального иммунитета в урогенитальном тракте женщины, что также может определять рост и развитие неоплазии. Большое внимание в статье уделяется защитным механизмам, которые возникают в организме женщины в ответ на внедрение и персистенцию вируса папилломы человека. Предполагается, если до конца станут известны патогенетические механизмы реализации онкогенного потенциала вирусной инфекции, то в будущем внедрение агента в организм не повлечет за собой стремительное развитие CIN и рака шейки матки.

**Ключевые слова:** шейка матки, рак шейки матки, фоновые заболевания шейки матки, вирус папилломы человека, дисплазия шейки матки, патогенез, иммунный ответ.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Рачковская ВВ, Горбунов АП, Анохова ВД, Пашов АИ, Голиков ВЕ. Некоторые вопросы патогенеза предраковых поражений шейки матки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(3):26-34. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-26-34

## Some issues in pathogenesis of premalignant lesions of the uterine cervix

V.V. Rachkovskaya, A.P. Gorbunov, V.D. Anokhova, A.I. Pashov, V.E. Golikov

I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad 236041, Russian Federation

**Abstract.** Aetiological and pathogenetic aspects in uterine cervix pathology associated with persistent viral infection by the high-risk human papillomavirus (HR HPV) are considered in this scientific review. The article provides a concise description of the biological structure and life processes of the virus. The main stages of uterine cervix impairment by the viral agent crucial for cancer development are described. Additionally, some mechanisms in the escape of viral progression from the immune control are given insight into. It is considered that, alongside with the aggression of the virus toward the host cells, there is a decline of cellular and humoral immunity in the female's genitourinary tract, which may determine the growth and development of the neoplasm as well. The article puts a large emphasis on the defensive mechanisms appearing in the female organism as a response to the invasion and the persistence of the human papillomavirus. It is assumed that complete knowledge of pathogenetic mechanisms in development of oncogenic potential of the virus would imply the absence of rampant CIN and cervical cancer development induced by invasion of the agent into the organism.

**Key words:** uterine cervix, cervical cancer, background diseases of the uterine cervix, human papillomavirus, cervical dysplasia, pathogenesis, immune response.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Rachkovskaya VV, Gorbunov AP, Anokhova VD, Pashov AI, Golikov VE. Some issues in pathogenesis of premalignant lesions of the uterine cervix. *Siberian Medical Review.* 2021; (3):26-34. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-26-34

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) – это предраковое поражение шейки матки, этиологическим фактором которого является вирус папилломы человека (ВПЧ) [1,2,3,4,5,6,7].

Рак шейки матки (РШМ) - это следствие длительной персистенции ВПЧ в организме женщины. Данная патология до сих пор остается серьезной проблемой здравоохранения не только в России, но и во всем мире. 12% людей в мире уже инфицированы ВПЧ. Около 80% сексуально активного населения инфицируется ВПЧ в течение всей жизни. Каждый год в мире регистрируется до 750000 случаев ВПЧ-ассоциированных злокачественных заболеваний и 32

млн. случаев аногенитальных бородавок [8,9,10]. Поэтому изучение этиопатогенетических аспектов папилломавирусной инфекции, а также методов ранней диагностики и лечения остается весьма актуальным [11,12,13].

ВПЧ ВКР представляет собой вирус, который не имеет внешней оболочки. Он состоит из двуспиральной замкнутой ДНК. Геном ВПЧ условно разделяют на три области: главную (длинную) область, раннюю и позднюю области. Главная регулирующая область контролирует транскрипцию и репликацию вирусного генома. Она состоит из CIS-регуляторных элементов [14, 15, 16]. Ранняя область состоит из 6 генов, а именно: E1, E2, E4, E5, E6, E7. Ранняя область вовлече-

на в процессы репликации и транскрипции вирусной ДНК, а так же способность вируса адаптироваться в различных условиях среды. Поздняя область экспрессирует два белка: L1 (главный капсидный белок) и L2 (второстепенный капсидный белок). Данные белки отвечают за способность проникновения вирусного генома в клетку, а также дальнейший транспорт генетического материала в его ядро [17, 18, 19].

Как правило, жизненный цикл вируса начинается или с поражения клеток базального слоя многослойного плоского эпителия шейки матки, либо через микроскопические повреждения в слизистой шейки матки, либо через имеющуюся область зоны трансформации. Базальные клетки многослойного плоского эпителия шейки матки являются мишенями для вируса из-за выработки белка интегрин  $\alpha\beta 6$ . Внедрение ДНК ВПЧ в ядро клетки – хозяина достигается за счет выработки белка L2 и дальнейшим его взаимодействием с микротрубочками клетки [14,20,21,22].

В репликации ВПЧ важное место достается экспрессируемым белкам E6 и E7. Данные белки инактивируют белок p53 и белок ретинобластомы (pRb). В норме фермент киназа E2F и белок pRb состоят в комплексе друг с другом (E2F-pRb) и находятся в неактивном состоянии. Белки E6 и E7, вырабатываемые ВПЧ, при взаимодействии с pRb приводит к разделению комплекса E2F-pRb. Контроль за единство комплекса E2F-pRb осуществляет белок p16INK4a. За счет работы данного белка невозможна неконтролируемая пролиферация клетки. При персистенции ВПЧ выработка белка p16INK4a блокируется. Это приводит к бесконтрольному делению клетки. Одновременно с данным процессом, происходит блокировка выработки белка p53 белком E6 вируса, что обеспечивает выживаемость клеток путем предотвращения процесса апоптоза [16, 17, 22, 23].

Вышеперечисленные реакции на ранних стадиях развития онкологического процесса отражают генетическую нестабильность в организме, что в дальнейшем усугубляет раковую трансформацию клетки. Выработка ранних белков ВПЧ, вызывающих пролиферацию клеток базального слоя железистого эпителия шейки матки, происходит в незначительных количествах. Поэтому иммунная система женщины не может обнаружить и избавиться от неприятеля [24].

Далее пораженные вирусом клетки вступают в S-фазу клеточного цикла. Процесс доходит до супрабазального слоя слизистой оболочки шейки матки, где происходит дальнейшая амплификация ДНК ВПЧ за счёт активации ранних генов: E1, E2, E4 и E5. Доказано, что именно данное действие приводит к резкому увеличению вирусных частиц до 1000 копий на 1 клетку. Непосредственно ранний белок вируса E4 разрушает вещество соматической клетки- керати-

тин. Кератин содержится в оболочке клетки-хозяина, его разрушение ведет за собой высвобождение и выброс вирусных частиц из клетки в межклеточное пространство. В поверхностном слое слизистой шейки матки, благодаря белкам L1 и L2, обновленный геном вируса преобразовывается в вирионы, которые в дальнейшем высвобождаются с неограниченной способностью повторного заражения. Вирионы ВПЧ выделяются только наружу. Выброса вирионов в другие биологические среды (кровь, лимфа и др.) не происходит. Из-за этого также отсутствует ответная реакция иммунной системы женщины на дальнейшую персистенцию вируса [17, 23].

Еще одним специфичным белком, который вырабатывается вирусом папилломы человека, является белок ядерного митотического аппарата (NuMA1). Он отражает внутриклеточные изменения, произошедшие в шейке матки под воздействием вируса папилломы человека. Его чрезмерная выработка в G1-, S-, G2-фазах клеточного цикла отвечает за организацию хроматина в клетке и выработку других субстратов, которые угнетают действие белка p53 [16, 17].

По данным L.S. Miller et al., на кератиноцитах шейки матки существует Toll-подобный рецептор 9 (TLR9), он может специфически распознавать двухцепочечные молекулы ДНК ВПЧ и запускать нижестоящие воспалительные сигнальные каскады для дальнейшей борьбы с инфекцией. Онкобелок ВПЧ E7 может подавлять экспрессию TLR9 в кератиноцитах путем метилирования гистонов или за счет рекрутирования регуляторной области промотора, что в дальнейшем подавляет транскрипцию активного гена защиты [25].

На данный момент активно исследуются изменения экспрессии клеточных белков Ki-67, PCNA, p53, p16(INK4a), Vcl-2, OCT-4, COX-2, SOX2, p63, которые применяются в диагностике предраковых заболеваний шейки матки в добавление к рутинному алгоритму, а также при дифференциации цервикальной неоплазии различной степени тяжести [26, 27, 28, 29, 30].

Стоит отметить, что вышеперечисленные патогенетические механизмы по реализации онкогенного потенциала папилломавирусной инфекции не всегда приводят к развитию раковой трансформации шейки матки. Считается, что наряду с агрессивной атакой вируса клетки-хозяина существуют и нарушения клеточного и гуморального иммунитета в урогенитальном тракте женщины. Как приобретенная иммуносупрессия, так и вызываемая иммуносупрессия ВПЧ также определяет рост и прогрессию CIN/SIL, что требует углубленного исследования местного иммунитета урогенитального тракта женщины [20, 21, 31, 32, 33].

В исследовании И. Н. Кононовой, Е. С. Ворошили-на рассматривались группы женщин с верифициро-

ванным диагнозом HSIL и LSIL, развившейся на фоне персистенции ВПЧ. Был зарегистрирован разный иммунный ответ на персистенцию ВПЧ и прогрессирование предраковой патологии. В первой группе было зарегистрировано значительное снижение sIgA, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IFN- $\gamma$ , IFN $\alpha$ , IL-8 и повышение IL-4 и IL-10. Во второй группе: повышение sIgA, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и снижение IL-4 и IL-10. В третьей группе выявлено снижение уровня sIgA, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IFN- $\gamma$ , IFN $\alpha$ , IL-8, IL-4 и IL-10, и, наоборот, повышение аутоиммунных антител к IFN $\alpha$ , а также повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В четвертой группе было зарегистрировано повышение sIgA, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IFN- $\gamma$ , IFN $\alpha$ , IL-8, IL-4 и IL-10, увеличение аутоиммунных антител к IFN $\alpha$ , IL-8 и VEGF, снижение уровня выработки IFN- $\alpha$ . Таким образом, было выявлено четыре разных иммунных ответа на патологический процесс, вызванный вирусным агентом [20, 34].

В исследовании О.С. Абрамовских, М.А. Зотова, А.В. Троянова было выявлено, что при латентной персистенции ВПЧ ВКР в организме женщины полностью отсутствуют изменения уровня антител по сравнению с группой сравнения (здоровые женщины). Из этого был сделан вывод о том, что гуморальные факторы защиты не играют какой-либо значимой роли в самостоятельной элиминации ВПЧ из организма женщины. В то время как в группе женщин с выявленным CIN, ассоциированным с ВПЧ, происходит значительное повышение уровня sIgA и IgA, что, возможно, может свидетельствовать о вирусоносительстве [34].

Доказано, что интерлейкин 18 (IL-18) является одним из основных иммунорегуляторных цитокинов, который стимулирует выработку IFN- $\gamma$ . Белки E6 и E7 ВПЧ подавляют секрецию IL-18, который играет важную роль в иммунном ответе. Белок E5 ВПЧ связывается с IL-18, блокируя индукцию IFN- $\gamma$ . Это одни из нескольких механизмов ускользания вируса от влияния иммунной системы хозяина. Интерлейкин 10 (IL-10) является иммуномодулятором широкого спектра действия. В ряде работ было доказано, что уровень IL-10 был значительно выше при персистенции вируса и имеющейся цервикальной неоплазии. В некоторых исследованиях установлено также снижение количества IL-10 что является следствием влияния ВПЧ на продукцию провоспалительных цитокинов [35, 36, 37, 38].

Во многих научных работах доказано, что уровень интерлейкина 4 (IL-4) достоверно снижается при латентно текущей папилломавирусной инфекции, это свидетельствует об угнетении Т-хелперов 2 типа, а следовательно, о снижении выработки противовирусных Ig, которые играют важную роль в защите слизистых от вирусных агентов [35, 39, 40, 41].

По-прежнему, остается малоизученным вопрос о воздействии интерферонов (INF) на вирус папилломы человека. Полагают, что в норме интерфероны вызывают уменьшение в клетках матричной РНК ВПЧ. Также INF обладают антипролиферативным действием на измененные патологические клетки, стимулируют выработку белка pRb. Рядом авторов отмечается гиперэкспрессия генов IFN при персистенции ВПЧ, что приводит к их повышению в крови женщин [42, 43, 44, 45].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF $\beta$ ) отвечает за апоптоз клеток, обладает антипролиферативным действием как в непораженных клетках, так и на начальных стадиях онкогенеза. Доказано, что в процессе развития РШМ выработка белка TGF $\beta$  резко уменьшается. В исследовании Е. И. Самоделькина, В. В. Ветелиной при количественном подсчете TGF $\beta$  выявлено, что экспрессия TGF $\beta$  более выражена в группах с ВПЧ-инфекцией без LSIL и HSIL (CIN, CIN I, CIN II), нежели в группе с ВПЧ и HSIL (CIN III) [42, 46].

В исследовании Д.М. Семенова показан значительный дефицит фактора некроза опухоли у пациенток с вялотекущей папилломавирусной инфекцией. Отмечается также критическое угнетение фагоцитарной функции макрофагов при ВПЧ. Все вышеперечисленное свидетельствует о недостаточной активности клеточного звена иммунного ответа, что в последствие способствует хронизации инфекционного вирусного процесса и затем, развития CIN и РШМ [47, 48].

Одним из ключевых звеньев защиты от ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки является работа NK-клеток. В своей цитоплазме они содержат белок перфорин, который при определенных обстоятельствах индуцирует процесс апоптоза пораженной и мутированной клетки. Также, важную защитную роль слизистой шейки матки в этиопатогенезе занимают: мононуклеарные клетки, кератиноциты и клетки Ларгенганса. На клеточном уровне они в большом количестве вырабатывают различные противовоспалительные цитокины, факторы роста и хемокины, обладающие защитными свойствами в борьбе с вирусной инфекцией [49, 50].

Активность NK-клеток строго регулируется посредством баланса между ингибирующими и активирующими рецепторами на поверхности оболочки клетки. Под действием ВПЧ происходит нарушение регуляции этих рецепторов. Рецепторы NKp30 и NKp46 обнаруживаются на низких уровнях в NK-клетках пациентов с CIN, что коррелирует с низкой цитотоксической активностью NK-клеток по отношению к вирусу [50, 51, 52].

После нарушения функции NK-клеток наступает их стремительное снижение, но начинается это только со II стадии развивающегося онкологического

процесса. Стоит отметить, что данное изменение численности активных лимфоцитов происходит, как на местном уровне (в шейке матки), так и в периферической крови, при этом остальные популяции клеточных элементов не претерпевают особых численных изменений [35, 39, 47, 51].

На Т-клеточный ответ иммунной системы возлагают одну из главных ролей и в регрессе заболевания, и в прогрессировании поражений вирус ассоциированной патологии шейки матки. Однако отмечено, что у женщин Т-клеточный иммунный ответ, на фоне персистенции вирусной инфекции, становится невозможным. В следствие этого формируются условия для длительной персистенции ВПЧ, из-за чего патологические изменения в шейке матки неуклонно прогрессируют [35].

Развитие и прогрессирование РШМ на фоне персистенции ВПЧ сопровождается нарушением клеточного и гуморального иммунитета. На этапе дисплазии шейки матки и ранних стадиях развития РШМ происходит доказанное значительное снижение количества CD3+ Т-лимфоцитов, CD4+ Т-хелперов, и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [35, 39, 53, 54, 55].

В исследовании О.В. Курмышкина с соавт. выявлено, что длительная персистенция ВПЧ нарушает проведение активационного сигнала к клеткам Лангерганса. Подавление передачи сигнала данным клеткам ведет к снижению образования ко-стимулирующих молекул на поверхности мембран клеток Лангерганса: CD86, CD50, CD54, CD11a, CD58. Полное отсутствие ко-стимулирующих молекул на поверхности внутриэпидермальных макрофагов приводит к развитию Т-клеточной толерантности в отношении вирусной инфекции. Обнаружена также молекулярная мимикрия вирусных онкопротеинов: подобие вирусных белков на некоторые жизненно важные клеточные белки организма человека [35].

Уничтожение инфицированных клеток антиген-специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами является высокоэффективным и специфическим механизмом устранения вирусной инфекции в организме хозяина. A. Prayitno et al. сообщается, что данный механизм уничтожения зависит от способности и качества презентации вирусных белков молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса на поверхности кератиноцитов. Известно, что в 30% случаях РШМ происходит снижение экспрессии МНС I, и как следствие непредставление антигена белковым комплексом. Интересно, что, по мнению F. V. Stromme et al., экспрессия молекул МНС II часто повышается в опухолевых клетках шейки матки. Это предполагает потенциальное взаимодействие между неопластическими клетками шейки матки и ВПЧ-специфическими CD4+ Т-клетками,

которое может способствовать прогрессированию опухоли [53].

U. Willand исследовал распространенность ВПЧ ВКР у пациентов с ВИЧ-инфекцией: он колеблется от 38% до 75%. Доказано, что ВИЧ-инфицированные женщины с лабораторно подтвержденным низким титром лимфоцитов группы CD4 в крови (менее 200 клеток/микролитр) имеют более высокую вирусную нагрузку по сравнению с группой сравнения (женщины без ВИЧ-статуса) [56, 57].

В статье P.J. Leo обнаружено, что лица с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости (МНС) (например, HLA-DQB1-0602 и HLA-DRB1-1501) также более восприимчивы к стойкой инфекции ВПЧ и имеют повышенный риск развития РШМ [58].

Некоторые метаболиты перекисного окисления и сама перекись водорода обладают бактерицидным действием, защищают от микроорганизмов, вирусов, грибов, а также от метаболитов жизнедеятельности. Существует концепция генотоксического типа оксидативного канцерогенеза. В основе концепции лежит способность метаболитов перекисного окисления липидов вызывать повреждение ДНК клетки. Выявлено, что там, где происходит активная выработка белков вируса, отмечается и высокий уровень образования и накопления NO. Более того, ВПЧ накапливает NO в огромном количестве в инфицированных клетках и создает условия для благоприятного течения предракового заболевания [5].

В исследовании И.О. Боровикова с соавт. показано, что активность миелопероксидазы и неспецифической эстеразы в цервикальной зоне у больных с LSIL и персистенцией вируса была на 30% ниже, чем у здоровых лиц. Также было выявлено, что при LSIL и ВПЧ-носительстве уровень радикалов LOO- и O- увеличивается на 60,8%, а NO возрастает на 50,1% в сравнении с группой сравнения (здоровой группой) [5, 13].

Известно, несколько клинически значимых фракций эстрогенов, которые могут принимать участие в патогенезе развития онкозаболеваний шейки матки. Метаболит 2-ОНЕ1 нормализует процессы апоптоза. 16α-ОНЕ1 обладает четырехкратной биологической активностью, по сравнению с 2-ОНЕ1. 16α-ОНЕ1 блокирует апоптоз и индуцирует пролиферацию клеток. Доказано, что имеющийся дисбаланс метаболитов эстрогенов - 2-ОНЕ1 и 16α-ОНЕ1 (в сторону увеличения фракции 16α-ОНЕ1) у женщин с имеющейся ВПЧ инфекцией увеличивает риск развития дисплазии и РШМ [13].

Подтверждается роль эстрогенного влияния на развитие онкологической трансформации в исследовании Jimmy T. Efrid et al. Было обнаружено, что эстрогены стимулируют транскрипцию генов E6, E7

и E1 в клетках карциномы шейки матки у женщин, имеющих ВПЧ 16 типа. Также отмечено негативное влияние глюкокортикоидов, они усиливают трансформацию инфицированных клеток вирусом папилломы человека, и увеличивают *in vitro* транскрипцию и экспрессию генома ВПЧ [59].

В исследовании X. Castellsagué выявлено, что фракции эстрогена могут способствовать более легкой интеграции ДНК ВПЧ в геном хозяина, что согласуется с наблюдаемым повышенным риском развития РШМ ВПЧ-ассоциированным на фоне длительного приема комбинированных оральных контрацептивов женщиной [60].

Таким образом, мы видим, что патогенез развития предраковых поражений шейки матки многогранен и до конца не изучен. Изучение этиопатогенетических аспектов возникновения РШМ, ассоциированного с ВПЧ, это одно из перспективных направлений в гинекологии и иммунологии. Выявление новых звеньев патогенеза в цепочке развития заболеваний шейки матки в дальнейшем может изменить подход к профилактике, диагностике и лечению, путем воздействия на ключевые механизмы развития предраковой патологии и РШМ.

### Литература / References

1. Нарвская ОВ. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(1):15–22. [Narva OV. Human papillomavirus. Epidemiology, laboratory diagnostics and prevention of human papillomavirus infection. *Infection and Immunity*. 2011; 1 (1): 15-22. (In Russian)]. DOI: 15789/2220-7619-2011-1-15-22
2. Савельева ГМ, Сухих ГТ, Манухин ИБ, Радзинский ВЕ. Гинекология. Национальное руководство. 2017; 1048 с [Savel'eva GM, Sukhikh GT, Manukhin IB, Radzinskii VE. Gynecology. *Natsional'noe rukovodstvo*. 2017; 1048 p. (In Russian)]
3. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James MK, Hesley TM, Barr E, Haupt RM. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010; 102(5): 325-39. DOI: 10.1093/jnci/djp534
4. Байрамова ГР, Баранов ИИ, Ежова ЛС, Трофимов ДЮ, Припутневич ТВ, Амирханян АС, Старинская АМ. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Гинекология*. 2019;11 (166):61-67. [Bayramova GR, Baranov II, Yezhova LS, Trofimov DYu, Pryputnevich TV, Amirkhanyan AS, Starinskaya AM. Squamous intraepithelial lesions of the cervix: early diagnosis and management tactics. *Gynecology*. 2019; 11 (166): 61-67. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67
5. Боровиков ИО, Сторожук АП, Томина ОВ, Назаренко ЕИ, Данилова НР, Потапова ИА, Эль-Муцауи НН. Особенности цитобioхимических и оксидативных процессов слизистой шейки матки при легкой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2010;(1):48-49 [Borovikov IO, Storozhuk AP, Tomina OV, Nazarenko EI, Danilova NR, Potapova IA, El-Musauyi NN. Features of cytobiochemical and oxidative processes of the cervical mucosa in mild cervical intraepithelial neoplasia. *Scientific Review. Medical sciences*. 2010;(1): 48-49. (In Russian)] DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-108-111
6. Грецова ОП, Костин АА, Самсонов ЮВ, Петрова ГВ, Простов МЮ, Простов ЮИ. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 4(3): 33–50. [Gretsova OP, Kostin AA, Samsonov YV, Petrova GV, Prostov M], Prostov YI. Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus. *Research and Practice in Medicine*. 2017; 4(3): 33–50. (In Russian)]. DOI: 10.17709 2409-2231-2017-4-3-4
7. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, Stern PL, Stanley M, Arbyn M, Poljak M, Cuzick J, Castle PE, Schiller JT, Markowitz LE, Fisher WA, Canfell K, Denny LA, Franco EL, Steben M, Kane MA, Schiffman M, Meijer CJ, Sankaranarayanan R, Castellsagué X, Kim JJ, Brotons M, Alemany L, Albero G, Diaz M, de Sanjosé S; authors of ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2012; 30 (5):1-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003
8. Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2013; 13(1):29-42. DOI: 10.1586/era.12.159.
9. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. *World Health Organization*. 2013.
10. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory. Cancer Today*. 2019; (15). DOI: 10.1002/ijc.31937
11. Архангельская ПА, Бахидзе ЕВ, Берлев ИВ, Самсонов РБ, Иванов МК, Малек АВ. Микро РНК,

ВПЧ - инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. *Сибирский журнал онкологии*. 2016; 15 (4): 88-97. [Arkhangelskaya PA, Bakhidze EV, Berlev IV, Samsonov RB, Ivanov MK, Malek AV. MicroRNA, HPV - infection and cervical carcinogenesis: molecular aspects and prospects for clinical use. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (4): 88-97. (In Russian)] DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-9

12. Короленкова ЛИ. Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019;(4):64-70. [Korolenkova LI. Markers of the onset and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with human papillomavirus infection: from scientific developments to clinical practice. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2019; (4): 64-70. (In Russian)] DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-4-64-70

13. Мальцева ЛИ, Фаррахова ЛН, Ахметзянова АВ, Нигматуллина НА. Оценка риска злокачественной трансформации эпителия шейки матки при ВПЧ-ассоциированном цервиците. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(4): 53-56. [Maltseva LI, Farrakhova LN, Akhmetzyanova AV, Nigmatullina NA. Assessment of the risk of malignant transformation of the cervical epithelium in HPV-associated cervicitis. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012; 11 (4): 53-56 (In Russian)]

14. Корита ПВ, Троценко ОЕ, Анненков АЮ, Филимонов ВВ. Молекулярные основы онкогенеза, индуцированного вирусами папилломы человека. *Вопросы онкологии*. 2012;58(5):598-605. [Korita PV, Trotsenko OE, Annenkov AYU, Filimonov VV. Molecular basis of oncogenesis induced by human papillomaviruses. *Oncology issues*. 2012; 58 (5): 598-605. (In Russian)]

15. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коссович ЮМ, Рзянина ЮА, Кадырова АЭ. Вопросы патогенеза и терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2012;6(1):27-30. [Unanyan AL, Sidorova IS, Kossovich YM, Rzyanina YA, Kadyrova AE. Questions of pathogenesis and therapy of diseases of the cervix associated with human papillomavirus infection. *Obstetrics, Gynecology, Reproduction*. 2012; 6 (1): 27-30. (In Russian)] DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7

16. Комарова ЕФ, Франциянц ЕМ, Моисеенко ТИ, Бандовкина ВА, Никитина ВП, Черярина НД, Спиридонова ДА, Пустовалова АВ, Бойко КП. Влияние экспрессии белка Е7 на локальный гормональный статус при различных формах рака шейки матки. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10):679-682. [Komarova EF, Franceants EM, Moiseenko TI, Bando-

vkina VA, Nikitina VP, Cheryarina ND, Spiridonova DA, Pustovalova AV, Boyko KP. Effect of E7 protein expression on local hormonal status in various forms of cervical cancer. *Basic Research*. 2014; (10): 679-682. (In Russian)]

17. Клинышкова ТВ, Самосудова ИБ. Результаты оценки белков Е7 ВПЧ, p16ink4α, Ki-67 при цервикальном предраке, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;4:21-24 [Klinyshkova TV, Samosudova IB. Evaluation results of HPV E7, p16ink4α, Ki-67 proteins in cervical precancer associated with human papillomavirus infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012; (4): 21-24. (In Russian)]

18. Ибрагимова МК, Цыганов ММ, Карабут ИВ, Чуруксаева ОН, Шпилева ОН, Бычков ВА, Коломиец ЛА, Литвяков НВ. Интегративная и эпизомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. *Вопросы вирусологии*. 2016;61(6):270-274. [Ibragimova MK, Tsyganov MM, Karabut IV, Churuksaeva ON, Shpileva ON, Bychkov VA, Kolomiets LA, Litvyakov NV. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Virology issues*. 2016; 61 (6): 270-274. (In Russian)] DOI:10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274

19. Sebastianelli A, Renaud MC, Gregoire J. Preoperative CA 125 tumor marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(9):856-60. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)34657-6

20. Кононова ИН, Ворошилина ЕС. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Российский иммунологический журнал*. 2014;8(17):809-811 [Kononova IN, Voroshilin EU. Features of local immunity in cervical intraepithelial neoplasias associated with human papillomavirus infection. *Russian Journal of Immunology*. 2014; 8 (17): 809-811. (In Russian)] DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200463

21. Бажукова НН, Возовик АВ. Современный взгляд на патогенез папилломавирусной инфекции (обзор литературы). *Вестник Уральской Медицинской Академической Науки*. 2014;(5):116-120. [Bazhukova NN, Vozovik AV. Modern view of the pathogenesis of human papillomavirus infection (literature review). *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2014; (5): 116-120. (In Russian)] DOI:10.26787/ny-dha-2226-7425-2017-19-12-37-42

22. Климов ЕА, Соболев ВВ, Соловьев АМ, Перламутров ЮН, Корсунская ИМ. Белки и микроРНК, участвующие в папилломавирусной инфекции. *Journal of pathology and infectious*. 2018;22(1):43-49. [Klimov EA,

Sobolev VV, Soloviev AM, Perlamutrov YUN, Korsunskaya IM. Proteins and microRNAs involved in human papillomavirus infection. *Journal of Pathology and Infectious*. 2018; 22 (1): 43-49. (In Russian)] DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49

23. Каприн АД, Новикова ЕГ, Трушина ОИ, Грецова ОП. Скрининг рака шейки матки — нерешенные проблемы. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(1): 36–41. [Kaprin AD, Novikova EG, Trushina OI, Gretsova OP. Screening for cervical cancer is an unresolved issue. *Research and Practice in Medicine*. 2015; 2(1): 36–41. (In Russian)] DOI: 17709/2409-2231-2015-2-1-36-41

24. Wu MZ, Wang S, Zheng M, Tian LX, Wu X, Guo KJ. The diagnostic utility of p16 immunostaining in differentiating cancer and HSIL from LSIL and benign in cervical cells. *Cell Transplantation*. 2019; 28(2): 195–200. DOI: 10.1177/0963689718817478

25. Cobucci R, Maisonnette M, Macêdo E, Santos Filho FC, Rodovalho P, Nóbrega MM. Pap test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian Journal of Cancer*. 2016; 53(1): 74–76. DOI: 10.4103/0019-509X.180825

26. Ершов ВА, Лисянская АС, Манихас ГМ. Продукция белков L1 и NuMA1 вируса папилломы человека при цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. 2019;26(2):18-27. [Ershov VA, Lisyanskaya AS, Manihhas GM. Production of L1 and NuMA1 proteins of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia. *Scientific notes of the St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov*. 2019; 26 (2): 18-27. (In Russian)] DOI:10.24884/1607-4181-2019-26-2-18-27.

27. Ягудина ЛА. Применение лабораторных маркеров в прогнозировании рака шейки матки. *Практическая медицина*. 2014;3(79):46-49. [Yagudina LA. The use of laboratory markers in predicting cervical cancer. *Practical medicine*. 2014; 3 (79): 46-49. (In Russian)] DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.

28. Лешкина ГВ, Шипулина ОЮ, Романюк ТН, Шабалова ИП. Сравнение эффективности двойной и моноэкспрессии белков P16/KI67 и P16 для выявления поражений шейки матки тяжелой степени у ВПЧ – инфицированных женщин. *Молекулярная диагностика*. 2017;(1):103-104. [Leshkina GV, Shipulina OY, Romanyuk TN, Shabalova IP. Comparison of the effectiveness of dual and mono-expression of P16 / KI67 and P16 proteins for the detection of severe cervical lesions in HPV-infected women. *Molecular Diagnostics*. 2017;(1): 103-104. (In Russian)]

29. Бахтияров КР, Павлова ИВ, Чурганова АА. Опухолевые маркеры при раке шейки матки. *Здоровье и образование*. 2018;20(7):10-14. [Bakhtiyarov KR, Pavlova IV, Churganova AA. Tumor markers for cervical cancer. *Health and education*. 2018; 20 (7): 10-14. (In Russian)].

30. Xing Y, Wang C, Wu J. Expression of geminin, p16, and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasm and normal tissues. *Medicine*. 2017;7302.DOI:10.1097/MD.0000000000007302.

31. Mazarico E, Gonzalez-Bosquet E. Prevalence of infection by different genotypes of human papillomavirus in women with cervical pathology. *Gynecologic Oncology*. 2012;(125):181–185. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.12.450

32. Andrea AR, Maria CC, Rosane RF, Luísa LV, Vera AS, Megmar A, Santos C, Luiz CZ, and Sílvia HR. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infectious Agents and Cancer*. 2015; (10): 16. DOI: 10.1186/s13027-015-0011-3

33. Almonte M, Ferreccio C, Gonzales M, Delgado JM, Buckley CH, Luciani S. Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011;(21):1654–63. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182288104

34. Абрамовских ОС, Зотова МА, Троянова АВ. Факторы гуморального иммунитета у женщин с папилломавирусной инфекцией. *Вестник Уральской Медицинской Академической Науки*.2011; 2 (1): 83-84 [Abramovskikh OS, Zotova MA, Troyanova AV. Factors of humoral immunity in women with human papillomavirus infection. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2011; 2 (1): 83-84. (In Russian)]

35. Курмышкина ОВ, Волкова ТО, Ковчур ПИ, Бахлаев ИЕ, Немова НН. Иммунный ответ организма при индукции и прогрессии рака шейки матки — возможные механизмы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;(3):65-70. [Kurmyshkina OV, Volkova TO, Kovchur PI, Bahlaev IE, Nemova NN. The body's immune response during the induction and progression of cervical cancer are possible mechanisms. *Tumors of the female reproductive system*. 2011; (3): 65-70. (In Russian)] DOI:10.17650/1994-4098-2011-0-3-65-70

36. Телешева ЛФ, Лысенко ОВ, Маркеева ДА, Зотова МА. Особенности секреторного иммунитета у женщин и мужчин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, в зависимости от вирусной нагрузки. *Российский иммунологический журнал*.2017; 11(20):524-526. [Telesheva LF, Lysenko OV, Markeyeva DA, Zotova MA. Features of secretory immunity in women and men infected with HPV of high oncogenic risk, depending on the viral load. *Russian Journal of Immunology*. 2017; 11 (20): 524-526. (In Russian)]

37. Андосова ЛД, Конторщикова КН, Качалина ОВ. Современные представления о роли папилломы

человека в генезе цервикального рака (обзор). *Медицинский альманах*. 2011;5(18):116-120. [Andosova LD, Kontorshchikova KN, Kachalina OV. Modern concepts of the role of human papilloma in the genesis of cervical cancer (review). *Medical Almanac*. 2011; 5 (18): 116-120. (In Russian)]

38. Андосова ЛД, Конторщикова КН, Шахова КА. Состав микробиоценоза урогенитального биотопы и особенности локального иммунитета в зависимости от тяжести плоскоклеточного интраэпителиального ВПЧ- ассоциированного поражения шейки матки. *Лабораторная диагностика*. 2016;2(42):56-59. [Andosova LD, Kontorshchikova KN, Shakhova KA. The composition of the microbiocenosis of the urogenital biotope and the features of local immunity depending on the severity of squamous intraepithelial HPV-associated lesions of the cervix. *Laboratory Diagnostics*. 2016; 2 (42): 56-59. (In Russian)]

39. Ковчур ПИ, Бахидзе ЕВ, Ястребова АВ. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(2):173-180. [Kovchur PI, Bakhidze EV, Yastrebova AV. Changes in cellular immunity parameters in patients with preinvasive and microinvasive cervical cancer before and after treatment. *Infection and Immunity*. 2014; 4 (2): 173-180. (In Russian)] DOI: 10.15789/2220-7619-2014-2-173-180

40. Xue Y, Bellanger S, Zhang W. HPV16 E2 is an immediate early marker of viral infection, preceding E7 expression in precursor structures of cervical carcinoma. *Cancer Research*. 2010; 70(13):5316-5325. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3789

41. Ohata H, Miyazaki M, Otomo R. NuMA is required for the selective induction of p53 target genes. *Molecular and Cellular Biology*. 2013; 33 (12):2447-2457. DOI: 10.1128/MCB.01221-12

42. Самоделькин ЕИ, Ветелина ВВ. Роль трансформирующего фактора роста бета (TGF  $\beta$ ) в нарушении пролиферации и дифференцировки эпителия эктоцервикса при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и ВПЧ - инфекции. *Российский иммунологический журнал*. 2014;8(17):387-389. [Samodelkin EI, Vetelina VV. The role of transforming growth factor beta (TGF  $\beta$ ) in impaired proliferation and differentiation of the ectocervical epithelium in cervical intraepithelial neoplasia and HPV infection. *Russian Journal of Immunology*. 2014; 8 (17): 387-389. (In Russian)]

43. Зотова МА, Никушкина КВ, Орнер ИЮ, Батурина ИЛ, Никонова ТИ, Логинова ЮВ, Емельянов ИВ Анализ взаимосвязей показателей местного иммунитета в зависимости от длительности ВПЧ - инфекции. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(20):333-335 [Zotova MA, Nikushkina KV, Orner IU,

Baturina IL, Nikonova TI, Loginova YuV, Emelyanov IV Analysis of the relationship of local immunity indicators depending on the duration of HPV infection. *Russian Journal of Immunology*. 2017; 11 (20): 333-335. (In Russian)]

44. Nayir T, Okyay RA, Nazlican E, Yesilyurt H, Akbaba M, Ilhan B, Kemik A. Cervical Cancer Screening in an Early Diagnosis and Screening Center in Mersin, Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(16):6909-12. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.16.6909

45. Maguire RL, Vidal AC, Murphy SK, Hoyo C. Disparities in Cervical Cancer Incidence and Mortality: Can Epigenetics Contribute to Eliminating Disparities?. *Advances in Cancer Research*. 2017;(133):129-156. DOI: 10.1016/bs.acr.2016.09.001.

46. Казаишвили ТН. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии. *Исследования и практика в медицине*. 2016:80-81. [Kazaishvili TN. Early diagnosis of cervical cancer by liquid cytology. *Research and Practice in Medicine*. 2016:80-81. (In Russian)]

47. Семенов ДМ. Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;(2):67-73. [Semenov DM. Immunological changes in women infected with human papillomavirus. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016; (2): 67-73. (In Russian)] DOI:10.14427/jipai.2016.2.67

48. Сметанина ОВ, Кузьминых ДА, Сметанина СВ, Гамаюнов СВ, Ускова ЕЮ. Скрининг рака шейки матки: к вопросу об организации. *Акушерство и гинекология*. 2021;4: 143-149. [Smetanina OV, Kuzminykh DA, Smetanina SV, Gamayunov SV, Uskova EY. Cervical Cancer Screening: An Organization Question. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; (4): 143-149. (In Russian)] DOI:18565/aig.2021.4.143-149

49. Maza M, Melendez M, Masch R, Alfaro K, Chacon A, Gonzalez E. Acceptability of self-sampling and human papillomavirus testing among non-attenders of cervical cancer screening programs in El Salvador. *Preventive Medicine*. 2018; (114):149-1 DOI:10.1016/j.ypmed.2018.06.017

50. Alfredo AM, José Fernando HV, Edmundo L, Adriana CP, Marcela L. Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response. *Viruses*. 2013; (5): 2624-2642. DOI:10.3390/v5112624

51. Баширова ЛК, Аполихина ИА, Павлович СВ. Скрининг рака шейки матки с использованием устройства для самозабора материала: эффективность и приемлемость. *Акушерство и гинекология*. 2020; (2): 50-55. [Bashirova LK, Apolikhina IA, Pavlovich SV. Screening for cervical cancer using a self-sampling device: effectiveness and acceptability. *Obstetrics and*



*Gynecology*. 2020; (2): 50-55. (In Russian)] DOI:18565/aig.2021.4.143-149

52. Минкина ГН. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11(1): 56-63. [Minkina GN. Cytological screening for cervical cancer: from traditional PAP test to computer technology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017; 11 (1): 56-63. (In Russian)] DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063

53. Prayitno A, Asnar E, Astirin O, Putra S. The Expression of CD8+ and MHC-I in Cervical Cancer with HPV Infection. *Journal of Cancer Therapy*. 2013; 4(5):15-18. DOI: 10.4236/jct.2013.45A003

54. Зотова МА, Абрамовских ОС, Телешева ЛФ, Летяева ОИ, Орнер ИЮ, Батурина ИЛ, Савочкина АЮ, Куренков ЕЛ. Факторы местного иммунитета при латентной форме генитальной папилломавирусной инфекции. *Известия Высших учебных заведений. Уральский регион*. 2012;(1):131-136. [Zotova MA, Abramovskikh OS, Telesheva LF, Letyaeva OI, Orner IU, Baturina IL, Savochkina AY, Kurenkov EL. Factors of local immunity in the latent form of genital papillomavirus infection. *Proceedings of Higher Educational Institutions. Ural Region*. 2012; (1): 131-136. (In Russian)]

55. Волков ВГ, Сурвилло ЕВ. Анализ региональных особенностей заболеваемости раком шейки матки. *Акушерств и гинекология*. 2020; (1): 69-73. [Volkov VG, Survillo EV. Analysis of regional characteristics of the incidence of cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; (1): 69-73. (In Russian)]. DOI:18565/aig.2020.1Suppl.69-73

56. Wieland UA, Kreuter Ab, Pfister HA. Human Papillomavirus and Immunosuppression. *Epidemiology and Clinical Manifestations*. 2014; (45): 154-165. DOI:10.1159/000357907

57. Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tying SK. Human Papillomavirus: Bench to Bedside. *Current Problems in Dermatology*. 2014; (45): 98-122. DOI: doi.org/10.1159/000358423

58. Leo PJ, Madeleine MM, Wang S, Schwartz SM, Newell F, Pettersson-Kymmer U, Hemminki K, Hallmans G, Tiews S, Steinberg W, Rader JS, Castro F, Safaeian M, Franco EL, Coutlée F, Ohlsson C, Cortes A, Marshall M, Mukhopadhyay P, Cremin K, Johnson LG, Trimble CL, Garland S, Tabrizi SN, Wentzensen N, Sitas F, Little J, Cruickshank M, Frazer IH, Hildesheim A, Brown MA.

Defining the genetic susceptibility to cervical neoplasia - A genome-wide association study. *PLOS Genetics*. 2017; 14 (8). DOI: 10.1371/journal.pgen.1006866

59. Jimmy TE, Amanda ET, Suzanne L, Christopher JP. The Combined Influence of Oral Contraceptives and Human Papillomavirus Virus on Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2011; (5): 55-75. DOI: 10.4137/CMO.S6905

60. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of the National Cancer Institute and Cancer Spectrum Monographs*. 2010; (31):20-8.

### Сведения об авторах

Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Медицинский институт Балтийского федерального университета имени И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693X>

Горбунов Александр Петрович, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Медицинский институт Балтийского федерального университета имени И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(921)1007048; e-mail: gbv\_39-56@mail.ru

Анохова Вероника Дмитриевна, аспирант кафедры биологии, Балтийский федеральный университет имени И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(911)0718606; e-mail: anohovavaronika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6181-7493>

Пашов Александр Иванович, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Медицинский институт Балтийского федерального университета имени И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(911)4614998; e-mail: pashov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Голиков Владислав Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Медицинский институт Балтийского федерального университета имени И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14; тел.: +7(909)7975020; e-mail: vlad\_golikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1688-5670>.

### Author information

Valeria V. Rachkovskaya, post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology Medical Institute of the Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky Str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041; Phone: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693X>

Alexander P. Gorbunov, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute of the Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky Str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041; Phone: +7(921)1007048; e-mail: gbv\_39-56@mail.ru

Veronika D. Anokhova, post-graduate student of the Department of Biology, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky Str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041; Phone: + 7 (911) 0718606; e-mail: anohovavaronika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6181-7493>

Alexander I. Pashov, Dr.Med.Sci., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute of the Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky Str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041; Phone: +7(911)4614998; e-mail: pashov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Vladislav E. Golikov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, A. Nevsky Str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041; Phone: + 7(909)7975020; e-mail: vlad\_golikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1688-5670>.

Дата поступления: 21.04.2021

Дата рецензирования: 26.05.2021

Принята к печати: 31.05.2021

Received 21 April 2021

Revision Received 26 May 2021

Accepted 31 May 2021