

ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Н. А. Шмакова^{1,2,3}, И. Н. Кононова⁴, Г. Н. Чистякова¹, И. И. Ремизова¹

¹ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества
Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

² 5-й военный клинический госпиталь войск национальной гвардии РФ, Екатеринбург, Россия

³ ООО «АнгиоЛайн плюс», Екатеринбург, Россия

⁴ ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования», Екатеринбург, Россия

Цель – изучить особенности локального иммунного микроокружения у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с вирусом папилломы человека. **Материал и методы.** В исследование включены 55 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией, распределенных на две группы: группа 1 – 28 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией высокой степени онкогенного риска; группа 2 – 27 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени онкогенного риска. Третью группу сравнения составили 30 женщин, прооперированных по поводу гинекологической патологии, не связанной с отклонениями со стороны шейки матки и онкологическими процессами органов репродуктивной системы. Выполнено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала шейки матки с оценкой доли клеток, экспрессирующих рецепторы CD56, CD3, CD20, CD138, и колониестимулирующего фактора макрофагов. **Результаты.** У всех женщин в группах 1 и 2 отмечено повышение экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. При этом развитие ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени онкогенного риска сопровождается увеличением количества плазматических клеток (CD138) в строме и снижением инфильтрации клеток эпителия колониестимулирующим фактором макрофагов. У пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени онкогенного риска, ассоциированной с ВПЧ, наблюдается преобладание инфильтрации тканей цервикального эпителия колониестимулирующим фактором макрофагов (в клетках эпителия) и наименьшее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD56. Полученные данные свидетельствуют о различных изменениях локального иммунного микроокружения в тканях в зависимости от степени развития неоплазии и могут быть маркерами прогноза развития заболевания.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ВПЧ, рак шейки матки, иммуногистохимия, иммуномаркеры.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология;
14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Шмакова Надежда Александровна, e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы обусловлена значительным ростом цервикальных интраэпителиальных неоплазий, или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesions – SIL), с отсутствием тенденции к снижению частоты данной патологии, высоким риском ее онкотрансформации и частым рецидивированием неопластического процесса [1].

В научной литературе убедительно продемонстрированы изменения иммунного гомеостаза при возникновении цервикального диспластического процесса на фоне вируса папилломы человека (ВПЧ) [2–3]. Однако недостаточно изучен иммунный ответ, развивающийся на локальном уровне в пораженной вирусом клетке, поэтому исследование особенностей иммунологического микроокружения неоплазии акту-

ально для разработки прогноза и комплексной терапии при данном патологическом процессе.

Данные онкорегистра в России по состоянию на 2018 г. демонстрируют высокую распространенность рака шейки матки (РШМ): 124 случая на 100 тыс. женщин [4]. На долю активно выявленного РШМ в рамках ежегодной диспансеризации приходится 41,8 % случаев, однако диагностика данного процесса на поздних стадиях довольно неоптимистична – 32,6 %. При этом смертность составляет 8,13 на 100 тыс. женщин в год, с регистрацией максимальных показателей в возрастной категории 15–39 лет [5].

Неоплазии низкой степени онкогенного риска (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) сопровождаются регрессом до 57 %, прогрессирование процесса зарегистрировано в 11 %, персистенция –

в 32 %, и лишь в 1 % случаев отмечена онкотрансформация. При неоплазиях высокой степени онкогенного риска (high-grade squamous intraepithelial lesions – HSIL) показатели менее позитивны, и регресс отмечен лишь в 32 %, в то время как малигнизация происходит в 12 % случаев [6]. Также имеются данные, согласно которым около 0,4 % случаев HSIL прогрессируют до развития РШМ в достаточно короткие сроки, а именно в течение года [7], и ухудшают репродуктивное здоровье женщины и ее генеративную функцию [8].

ВПЧ высокоонкогенного типа является одной из основных этиологических причин, приводящих к развитию предрака и РШМ, а также это самая распространенная инфекция в мире, передаваемая половым путем [9]. При этом наиболее высокая инфицированность ВПЧ наблюдается в возрастной группе до 30 лет [10–11].

Однако на сегодняшний день SIL рассматривается этиопатогенетически как мультифакторный процесс, включающий инфекционные, иммунологические, цитогенетические факторы, способствующие изменению клеточной структуры цервикального эпителия [12].

Изучению состояния иммунной системы при цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, в последнее время уделяется большое внимание. Обобщенный анализ исследований в данном направлении позволяет сделать вывод, что риск развития SIL и их прогрессирования

до РШМ определяется именно ответной реакцией организма на внедрение вируса [13]. Следует отметить, что иммунная система индивидуума генетически детерминирована, что отражается на особенностях локальной защиты репродуктивного тракта [14]. В частности, характер иммунного ответа определяется тем, по какому именно пути будет происходить данный ответ: Th1 (Т-хелперы первого типа, образующиеся в присутствии провоспалительных цитокинов) или Th2 (Т-хелперы второго типа, образующиеся в присутствии противовоспалительных цитокинов). Именно их дисбаланс провоцирует развитие хронических цервицитов, которые лежат в основе возникновения и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, что может привести к более тяжелому и осложненному течению вирус-индуцированного процесса [15]. При этом недостаточно изучен механизм активации локального иммунного ответа, что актуализировало поиск иммунных маркеров в клетках эпителия и стромы, пораженных неопластическим процессом. Присутствие клеток иммунной системы в неоплазированном эпителии обеспечивает противоопухолевый неспецифический и антигенспецифический адаптивный иммунный ответ, который направлен на ее уничтожение. В неоплазированном микроокружении можно обнаружить все типы клеток врожденного и специфического иммунитета, включая макро-

PECULIARITIES OF LOCAL IMMUNE MICROENVIRONMENT IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

N. A. Shmakova^{1,2,3}, I. N. Kononova⁴, G. N. Chistyakova¹, I. I. Remizova¹

¹ Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia

² 5th Military Clinical Hospital of the Forces of the National Guard Forces Command of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

³ "AngioLine Plus" LLC, Yekaterinburg, Russia

⁴ "Interregional Center of Additional Professional Education" LLC, Yekaterinburg, Russia

The study aims to examine the features of the local immune microenvironment in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. **Material and methods.** The study included 55 women of reproductive age (18–45 years old) with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia, divided into two groups: 28 patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of oncogenic high-risk in group 1; 27 patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of oncogenic low-risk in group 2. The comparison group consisted of 30 women operated on for gynecologic pathology not associated with abnormalities of the cervix and oncological processes of the reproductive system. An immunohistochemistry staining of the cervical biopsy material was performed with an assessment of the proportion of cells expressing receptors CD56, CD3, CD20, CD138, and macrophage colony-stimulating factor. **Results.** All women in groups 1 and 2 showed an increase in the expression of T-lymphocyte and B-lymphocyte receptors. In this case, the development of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of oncogenic high-risk is accompanied by an increase in the number of plasma cells (CD138) in the stroma and a decrease in the infiltration of epithelial cells by the macrophage colony-stimulating factor. In patients with oncogenic low-risk, there is a predominant infiltration of tissues of the cervical epithelium by macrophage colony-stimulating factor (in epithelial cells) and the smallest number of cells expressing CD56 receptors. The data obtained indicate various changes in the local immune microenvironment in tissues, depending on the degree of development of neoplasia and may be markers for the prognosis of the disease development.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus (HPV), cervical cancer, immunohistochemistry, immunomarkers.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology;
14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Nadezhda A. Shmakova, e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru

фаги, дендритные клетки (ДК), естественные киллеры (NK-клетки), В-лимфоциты, а также различные субпопуляции эффекторных Т-лимфоцитов, включая Т-хелперы (CD3+, CD4+), регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и цитотоксические Т-лимфоциты [16]. Наиболее значимыми из них являются CD56, CD3, CD20, CD138 и колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), поскольку их изучение в цервикобиоптатах неопластически измененного эпителия дает наиболее полную картину изменений локального иммунного гомеостаза, что и актуализировало данное исследование.

Цель – изучить особенности локального иммунного микроокружения у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 55 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией, разделенных по результатам гистологического исследования на 2 группы: группа 1 – 28 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией высокой степени онкогенного риска; группа 2 – 27 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени онкогенного риска. Группу сравнения составили 30 женщин, прооперированных по поводу гинекологической патологии, не связанной с отклонениями со стороны шейки матки и онкологическими процессами органов репродуктивной системы. После получения разрешения этического комитета Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Минздрава РФ на проведение исследования и информированного согласия пациенток на участие в исследовании, публикацию его результатов в открытой печати и забор материала выполнено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала шейки матки по стандартной методике с окраской растворами антител фирмы Bond RTU Primary США для оценки доли клеток, экспрессирующих рецепторы CD56, CD3, CD20, CD138, и M-CSF. Проявление реакции осуществлялось системой визуализации Dako Cytoautomation. Оценка полученных результатов проводилась на полученных парафиновых срезах по степени флюоресценции и количеству образованных комплексов «антиген – антитело» в процентном эквиваленте в клетках стромы и покрывающем ее многослойном плоском эпителии. Подсчет количества позитивных клеток выполнялся при увеличении $\times 400$, не менее чем в 10 полях зрения. Для M-CSF окончательный показатель иммунореактивности рассчитывался путем умножения показателя интенсивности окрашивания на показатель положительного процента клеток в диапазоне от 0 до 12.

Полученные в результате исследования данные были обработаны с использованием таблицы Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, Statistica 10). Количественные показатели, не соответствующие закону нормального распределения, оценивались с помощью непараметрического критерия медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (LQ–UQ). Анализ статистической значимости различий количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, выполнен с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимы-

ми считались различия при $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Учитывали корреляционные связи признаков, которые соответствовали средней ($0,7 \geq r \geq 0,5$) и высокой ($r \geq 0,7$) степени при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$ – $0,00$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка ряда показателей локального иммунного микроокружения посредством иммуногистохимической реакции биоптатов шейки матки у пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией продемонстрировала статистически значимые изменения по сравнению с аналогичными показателями женщин группы сравнения (табл.).

Проведенный анализ экспрессии рецепторов CD56 выявил, что наименьшее количество клеток, экспрессирующих рецептор CD56, наблюдалось при LSIL, по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения ($\chi^2 = 61,9$ при $p = 0,00$), что свидетельствует о функциональной активности естественных киллеров (NK-клеток) и их участии в уничтожении клеток, пораженных патологическим агентом, без предварительной иммунизации и характеризует активацию макрофагального звена и адекватный иммунный ответ. При цервикальном неопластическом процессе высокой степени онкогенного риска статистически значимые различия с группой сравнения выявлены не были, что может свидетельствовать о развитии иммунодефицитного состояния при HSIL и являться маркером развития процесса неоплазии. Данный показатель, полученный из цервикобиоптатов с помощью иммуногистохимического анализа, в работах отечественных и зарубежных исследователей не изучался, но имелись исследования, демонстрирующие его экспрессию при других заболеваниях урогенитального тракта, в частности при эндометриальной дисфункции на фоне хронического эндометрита [17].

С целью оценки эффективности работы В-клеточного звена иммунитета оценивался уровень экспрессии рецепторов CD20 и CD138 (плазматических клеток). Анализ результатов продемонстрировал наибольшее количество клеток, экспрессирующих маркер CD20, у всех женщин с SIL вне зависимости от степени онкогенного риска, что являлось значимым относительно пациенток из группы сравнения с NILM ($\chi^2 = 58,7$ при $p = 0,00$ – для HSIL, $\chi^2 = 65,8$ при $p = 0,00$ – для LSIL). Данный показатель свидетельствовал о значительной активации В-клеточного звена иммунитета при развитии неоплазии, в большей степени – при LSIL, что может характеризоваться как адекватный иммунный ответ. Уровень экспрессии рецепторов CD138 в клетках эпителия не имел значимых различий у пациенток из групп 1 и 2 ($p > 0,05$). Однако данный показатель в клетках стромы имел статистически значимые различия у пациенток группы 1 и группы сравнения ($\chi^2 = 89,2$ при $p = 0,017$), в отличие от аналогичного показателя у пациенток группы 2, где значимых различий с группой сравнения ($p > 0,05$) не выявлено. Полученные данные относительно повышенной активности CD20 в клетках стромы характеризуют активацию локального В-клеточного иммунного ответа. При этом, по данным ряда исследований, в цельной крови имелось значительное снижение этого показателя [18]. Следует отметить, что оценка уровня экспрессии рецепторов CD138 в плазматических клетках проводилась европейскими иссле-

Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов в цервикальном эпителии у обследованных пациенток

Показатель		Группа 1, пациентки с HSIL (n = 28)	Группа 2, пациентки с LSIL (n = 27)	Группа сравнения, NILM* (n = 30)	Уровень статистической значимости (p)
		Me (LQ–UQ)			
CD56, %		1 (0,45–3)	1 (0,5–1,6)	1,75 (0,5–4)	$p_{1,2} = 0,075$ $p_{1,3} = 0,85$ $p_{2,3} = 0,004$
CD20, %		1,75 (0,8–3,25)	0,5 (0,2–2)	0,1 (0–0,2)	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,002$
CD3, %		40 (25–80)	55 (45–62)	16 (10–21)	$p_{1,2} = 0,004$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,001$
CD138, %	в клетках эпителия	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	$p_{1,2} = 0,999$ $p_{1,3} = 0,999$ $p_{2,3} = 0,999$
	в клетках стромы	11 (4,5–18)	5 (2,25–10)	5 (1–7,5)	$p_{1,2} = 0,003$ $p_{1,3} = 0,003$ $p_{2,3} = 0,861$
M-CSF, баллы	в клетках эпителия	8 (3,25–8)	8 (8–8)	8,5 (6–9)	$p_{1,2} = 0,781$ $p_{1,3} = 0,892$ $p_{2,3} = 0,891$
	в клетках стромы	6 (4–8)	9 (8–9)	9 (6–9)	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,764$

Примечание: * – NILM (no intraepithelial lesion or malignancy – отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности); $p_{1,2}$ – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами, $p_{1,3}$ – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами, $p_{2,3}$ – статистическая значимость различий между 2-й и 3-й группами.

дователями после вакцинации против вируса папилломы человека, где найдено повышение их уровня [19]. Поскольку В-клетки памяти, являясь циркулирующими подгруппами лимфоцитов, дают начало плазматическим клеткам, данный показатель может быть маркером эффективности продолжительных антительных реакций на местном уровне.

Оценка Т-клеточного звена иммунитета проводилась по количеству клеток, экспрессирующих CD3 в качестве основного маркера Т-лимфоцитов. Полученные результаты продемонстрировали превышение уровня данного показателя в цервикальном эпителии у пациенток с SIL, вне зависимости от степени онкогенного риска, практически в 3 раза по сравнению с аналогичным показателем у пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 92,4$ при $p = 0,00$ – для HSIL, $\chi^2 = 118,9$ при $p = 0,00$ – для LSIL), что свидетельствует об ослаблении всех звеньев клеточного иммунитета при SIL и совпадает с результатами исследования ряда авторов [20–21].

Учитывая, что именно через антигенпрезентирующие клетки происходит оптимизация работы клеточного звена адаптивного иммунитета, был проведен анализ M-CSF. Оценка инфильтрации тканей цервикального эпителия M-CSF продемонстрировала наименьшую их активность у пациенток с HSIL и мак-

симальную – у пациенток с LSIL, что являлось статистически значимым как относительно группы сравнения ($\chi^2 = 93,9$ при $p = 0,001$ – для HSIL, $\chi^2 = 43,9$ при $p = 0,007$ – для LSIL), так и между группами 1 и 2 ($p = 0,004$). В клетках стромы отмечалось статистически значимое снижение данного маркера только у когорты больных с HSIL в сравнении со здоровыми женщинами из группы сравнения ($\chi^2 = 89,1$ при $p = 0,001$) и пациентками с низкой степенью онкогенного риска из группы 2 ($p = 0,00$). Выявленные изменения данного показателя в сторону снижения активности при HSIL в клетках эпителия и стромы характеризует снижение работы клеточного звена адаптивного иммунитета, что может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии и являться маркером неблагоприятного исхода. В то же время M-CSF может действовать как аутокринный фактор роста раковых клеток, поэтому его повышение в данном случае также может быть расценено как неблагоприятный фактор. Повышение активации M-CSF при LSIL может свидетельствовать об активации макрофагально-фагоцитарного звена адаптивного иммунитета. Следует отметить, что в научной литературе нет публикаций об исследованиях данного показателя. Выявленные особенности локального иммунного микроокружения свидетельствуют о значительных из-

менениях как клеточного, так и гуморального иммунного ответа в клетках измененного эпителия шейки матки при активации вируса папилломы человека

При изучении параллелей между степенью поражения и изучаемыми показателями выявлен ряд корреляционных связей. Так, у пациенток с HSIL из группы 1 найдены средние отрицательные корреляционные связи с экспрессией рецепторов CD3 и CD20 ($r = -0,55$ при $p = 0,00$ – для CD20 и $r = -0,50$ при $p = 0,00$ – для CD20). Аналогичная тенденция наблюдается и у женщин с LSIL из группы 2 ($r = -0,50$ при $p = 0,00$ – для CD20 и $r = -0,68$ при $p = 0,00$ – для CD20). Выявленные параллели свидетельствуют о значительном влиянии иммунного микроокружения на развитие папилломавирусиндуцированной цервикальной неоплазии, а сценарий ее развития зависит от того, по какому пути пойдут данные изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии, вне зависимости от степени онкогенного риска, отмечается повышение экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, что свидетельствует об активации иммунного ответа при внедрении вируса папилломы человека.

Отличительной особенностью локального иммунного микроокружения при HSIL является повышение

экспрессии рецепторов плазматических клеток (CD138) в строме, что свидетельствует об активации гуморального иммунитета на местном уровне и оптимистичном прогнозе развития заболевания. Однако снижение уровня М-СФ в клетках эпителия и стромы может быть расценено как подавление вирусом макрофагально-фагоцитарного звена и может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Локальное иммунное микроокружение при ВПЧ-ассоциированной LSIL характеризуется недостаточной экспрессией рецепторов CD56 (натуральные киллеры), что может свидетельствовать о подавлении иммунной реакции вирусами папилломы человека или другими сопутствующими генетическими или эпигенетическими факторами.

Выявленные корреляционные связи между степенью развития неоплазии и локальными иммунными дисфункциями свидетельствуют о значительном влиянии иммунного микроокружения на развитие папилломавирусиндуцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а сценарий ее развития зависит от того, по какому пути пойдут данные изменения, что требует дальнейшего изучения, разработки прогноза и персонализации иммунофармакотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> (дата обращения: 10.07.2020).
2. Абрамовских О. С., Телешева Л. Ф., Долгушина В. Ф. Иммунологические критерии прогноза течения цервикальной патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 3. С. 8–13.
3. Кононова И. Н., Ворошилина Е. С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Рос. иммунолог. журнал. 2014. Т. 8, № 3. С. 809–811.
4. 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 «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 250 с.
5. Абакарова П. А., Прилепская В. Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии // Гинекология. 2017. Т. 19, № 5. С. 4–9.
6. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: рук. для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.
7. Motamedi M., Böhmer G., Neumann H. H., Wasielewski R. CIN III Lesions and Regression: Retrospective Analysis of 635 Cases // BMC Infectious Diseases. 2015. Vol. 21, No. 15. P. 541.
8. Depuydt C., Fatfouta I., Mialon O., Schumacher C. et al. Two Distinct HPV Mechanisms Cause Spontaneous Miscarriage // Abstract EUROGIN 4–7. 2019. P. 28–29.
9. Petry K. U. HPV and Cervical Cancer // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory. 2014. No. 244 P. 59–62.
10. Gravitt P. E., Winer R. L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency // Viruses. 2017. Vol. 9, No. 267. P. 2–10.
11. Кононова И. Н., Башмакова Н. В., Берзин С. А., Борисевич Г. А., Шмакова Н. А. Эпидемиология папилломавирусной инфекции и сопряженных с ней онкозаболеваний репродуктивных органов в Свердловской области // Акушерство и гинекология. 2020. № 51. С. 74–80.
12. Bird Y., Obidiya O., Mahmood R. et al. Human Papillomavirus Vaccination Uptake in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis // International J Preventive Medicine. 2017. Vol. 14, No. 8. P. 71.

REFERENCES

1. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> (accessed: 10.07.2020). (In Russian).
2. Abramovskikh O. S., Telesheva L. F., Dolgushina V. F. Immunological Criteria for Predicting the Course of Cervical Pathology Associated with Human Papillomavirus Infection // Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2015. No. 3. P. 8–13. (In Russian).
3. Kononova I. N., Voroshilina E. S. Features of Local Immunity in Cervical Intraepithelial Neoplasias Associated with Human Papillomavirus Infection // Russian Journal of Immunology. 2014. Vol. 8 (17). No. 3. P. 809–811. (In Russian).
4. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost i smertnost). Moscow: MNI OI im. P. A. Gercena filial FGBU "NMI RC" Minzdrava Rossii. 2019. 250 p. (In Russian).
5. Abakarova P. A., Prilepskaya V. N. HPV-associated cervical disease. The possibilities of complex therapy // Ginekologiya. 2017. Vol. 19, No. 5. P. 4–9. (In Russian).
6. Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlja vrachej. 3d ed. Moscow: MEDpress-inform. 2012. 190 p. (In Russian).
7. Motamedi M., Böhmer G., Neumann H. H., Wasielewski R. CIN III Lesions and Regression: Retrospective Analysis of 635 Cases // BMC Infectious Diseases. 2015. Vol. 21, No. 15. P. 541.
8. Depuydt C., Fatfouta I., Mialon O., Schumacher C. et al. Two Distinct HPV Mechanisms Cause Spontaneous Miscarriage // Abstract EUROGIN 4–7. 2019. P. 28–29.
9. Petry K. U. HPV and Cervical Cancer // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory. 2014. No. 244 P. 59–62.
10. Gravitt P. E., Winer R. L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency // Viruses. 2017. Vol. 9, No. 267. P. 2–10.
11. Kononova I. N., Bashmakova N. V., Berzin S. A., Borisevich G. A., Shmakova N. A. Epidemiology of Human Papillomavirus Infection and Associated Cancers of the Reproductive Organs in the Sverdlovsk Region // Obstetrics and gynecology. 2020. No. 51. P. 74–80. (In Russian).
12. Bird Y., Obidiya O., Mahmood R. et al. Human Papillomavirus Vaccination Uptake in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis // International J Preventive Medicine. 2017. Vol. 14, No. 8. P. 71.

13. Vargas-Hernández V. M., Vargas-Aguilar V. M., Tovar-Rodríguez J. M. Primary Cervical Cancer Screening // *Cir Cir.* 2015. Vol. 83, No. 5. P. 448–453.
14. 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. С. 44–47.
15. Черешнев В. А., Шмагель К. В. Иммунология ; 4-е изд., перераб. и доп. М.: Центр стратегического партнерства, 2014. 520 с.
16. Handisurya A., Lázár S., Papay P. et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition // *Published in Actadermato-venereologica.* 2016. Vol. 96, No. 4. P. 494–498.
17. 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., Суворова В. А. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. № 22. С. 10–15.
18. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2012: A Synthetic Analysis // *Lancet Glob Health.* 2016. No. 4 (9). P. e609–e616.
19. Niccolai L. M., Meek J. I., Brackney M., Hadler J. L., Sosa L. E., Weinberger D. M. Declines in Human Papillomavirus (HPV)-associated High-Grade Cervical Lesions after Introduction of HPV Vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015 // *Clin Infect Dis.* 2017. No. 65. P. 884–889.
20. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Алешикова О. И., Пономарева Ю. В., Кузнецов И. Н., Вашакмадзе С. Л. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I-II степени (CIN I-II) // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 12. С. 103–109.
21. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F. X., de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. URL: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения: 10.07.2020).
13. Vargas-Hernández V. M., Vargas-Aguilar V. M., Tovar-Rodríguez J. M. Primary Cervical Cancer Screening // *Cir Cir.* 2015. Vol. 83, No. 5. P. 448–453.
14. Dobrokhotova Yu. E., Venediktova M. G., Grishin I. I., Sarancev A. N., Morozova K. V., Lucenko N. N. The Effectiveness of an Integrated Approach to the Treatment of Moderate to Severe Cervical Dysplasia against Infection with Human Papilloma Virus // *Farmateka.* 2015. No. 3. P. 44–47. (In Russian).
15. Chereshev V. A., Shmagel K. V. *Immunologiya*: 4th ed., rev. Moscow: NP "Centr strategicheskogo partnerstva". 2014. 520 p. (In Russian).
16. Handisurya A., Lázár S., Papay P. et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition // *Published in Actadermato-venereologica.* 2016. Vol. 96, No. 4. P. 494–498.
17. Dobrokhotova Yu. E., Venediktova M. G., Grishin I. I., Sarancev A. N., Zykov A. E., Hasan A. Sh., Panova N. P., Savina Yu. A., Morozova K. V., Suvorova V. A. An Integrated Approach to the Treatment of Virus-Induced True Cervical Precancer // *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2016. No. 22. P. 10–15. (In Russian).
18. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2012: A Synthetic Analysis // *Lancet Glob Health.* 2016. No. 4 (9). P. e609–e616.
19. Niccolai L. M., Meek J. I., Brackney M., Hadler J. L., Sosa L. E., Weinberger D. M. Declines in Human Papillomavirus (HPV)-associated High-Grade Cervical Lesions after Introduction of HPV Vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015 // *Clin Infect Dis.* 2017. No. 65. P. 884–889.
20. Ashrafyan L. A., Kiselyov V. I., Aleshikova O. I., Ponomareva Yu. V., Kuznetsov I. N., Vashakmadze S. L. Results of Conservative Therapy in Patients with Grade III Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN I-II). // *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015. No. 12. P. 103–109. (In Russian).
21. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F. X., de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. URL: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (accessed: 10.07.2020).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шмакова Надежда Александровна – аспирант, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия; врач – акушер-гинеколог первой категории, врач ультразвуковой диагностики, 5-й военный клинический госпиталь войск национальной гвардии РФ, Екатеринбург, Россия; ООО «АнгиоЛайн плюс», Екатеринбург, Россия.
E-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru

Кононова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования», Екатеринбург, Россия.

Чистякова Гузель Нуховна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения иммунологии и клинической микробиологии, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

Ремизова Ирина Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения иммунологии и клинической микробиологии, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda A. Shmakova – Postgraduate, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia; First Category Obstetrician-Gynaecologist, Ultrasound Specialist, 5th Military Clinical Hospital of the Forces of the National Guard Forces Command of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia; "AngioLine Plus" LLC, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru

Irina N. Kononova – Doctor of Sciences (Medicine), "Interregional Center of Additional Professional Education" LLC, Yekaterinburg, Russia.

Guzel N. Chistyakova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Clinical Microbiology, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia.

Irina I. Remizova – Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology and Clinical Microbiology, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia.