

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И
ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Евтина И.П.¹, Сидорова И.С.¹, Унанян А.Л.¹, Власов Р.С.¹, Кадырова А.Э.¹,
Карпов Д.В.¹

*1 - кафедра акушерства и гинекологии №1 ЛФ (зав. кафедрой – член-корр. РАМН,
проф. И.С.Сидорова), Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, 119991, Москва ул. Еланского,*

д.2

unan@yandex.ru,

Моб. 8-926-533-47-31; irinaevtina@mail.ru.

РЕЗЮМЕ:

Патологические процессы шейки матки относятся к актуальным вопросам современной гинекологии в связи с тем, что они часто трансформируются в злокачественные заболевания и нередко отмечаются в репродуктивном возрасте. Доброкачественные заболевания не являются причиной развития опухоли, однако часто предшествуют предраковым процессам. Одним из важных событий необходимых для развития опухолевого роста играют эпигенетические нарушения, к которым относят метилирование генов-супрессоров опухолевого роста. Комплексная оценка клинических особенностей доброкачественных и предраковых процессов шейки матки в совокупности с результатами исследования метилирования генов позволит разработать принципы прогнозирования риска по возникновению онкопатологии шейки матки.

Ключевые слова: шейка матки, доброкачественные и предраковые процессы, вирус папилломы человека, метилирование генов.

**MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF BENIGN AND
DYSPLASTIC CERVICAL DISEASES (REVIEW)**

Evtina IP 1, Sidorova IS¹, Unanian AL¹

*1 - Department of Obstetrics and Gynecology, a LF (Head -
Corresponding Member. Academy of Medical Sciences, prof. I.S.*

Sidorova) First MG MU Sechenov, 119991, Moscow, str.

Elanskogo, d.2

Mob. 960-35-26; unan@yandex.ru,

RESUME

Pathological processes in cervix uteri are among the pressing issues of modern gynecology due to the fact they are often transformed into malignant processes and are often detected in the reproductive age. Benign diseases are not the cause of tumor development, however they often precede dysplastic processes. Among the important factors necessary for the tumor growth development are epigenetic disturbances, which include methylation of tumor (growth) suppressor genes. Comprehensive assessment of clinically specific peculiarities of benign and precancerous processes in the cervix together with the results of studies of gene methylation will enable to work out the principles to predict the risk of malignant cervical pathology.

Key words: cervix uteri, benign and precancerous processes, human papilloma virus, methylation of genes.

Патологические процессы шейки матки относятся к одним из актуальных вопросов современной гинекологии в связи с тем, что они часто трансформируются в злокачественные заболевания и нередко отмечаются в репродуктивном возрасте.

По данным ВОЗ (2003), в мире ежегодно диагностируется почти 370000 новых случаев рака шейки матки (РШМ). Отмечается ежегодный прирост 2-5% запущенных случаев РШМ [13].

РШМ составляет 16% от общего числа злокачественных опухолей репродуктивной системы и занимает третье место [15]. В Российской Федерации заболеваемость РШМ составляет 10,8-15,1 на 100000 женщин [13]. Отмечается рост заболеваемости среди молодых женщин до 40 лет. В 2005 г. в России зарегистрировано более 1200 новых случаев РШМ и 6000 смертей от этого заболевания [14].

Патогенез РШМ это многоступенчатый процесс. Доброкачественные заболевания не являются причиной развития опухоли, однако часто предшествуют диспластическим процессам. На ранних этапах диспластического процесса риск прогрессии одной стадии в другую и малигнизации не высок, однако дисплазия III чаще всего трансформируется в инвазивный рак. Поэтому поиск прогностических маркеров, позволяющих определить вероятность злокачественной трансформации, является важным направлением исследований патогенеза РШМ [5].

В настоящее время одним из важных событий необходимых для развития опухолевого роста являются эпигенетические нарушения - инактивация генов-супрессоров опухолевого роста [29]. С помощью анализа статуса метилирования в регионах промоторов можно облегчить раннюю диагностику рака, спрогнозировать динамику развития и дать прогноз относительно лечения [22;45]. Идентификация гиперметилирования различных генов может служить маркером ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза опухолей [3;33;45].

В этиологии предраковых заболеваний ключевая роль отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ). Широкие эпидемиологические исследования подтвердили причинную связь между ВПЧ и дисплазией шейки матки [16;48]. Поэтому важной областью исследования является оценка наличия или отсутствия ВПЧ инфекции в совокупности с результатами аномального метилирования генов.

Несмотря на достигнутые результаты в диагностике и лечении патологии шейки матки, остаются нерешенными многие вопросы. Окончательно не разработана тактика лечения в отношении больных с дисплазиями шейки матки, также не существует единого мнения об объеме оперативного вмешательства у данной категории больных.

Следовательно, для решения проблемы снижения заболеваемости РШМ необходимо разработка новых аспектов патогенеза для выделения групп риска по развитию РШМ, выработка четких рекомендаций по тактике ведения и лечения доброкачественных и предраковых заболеваний, отражающих современные достижения молекулярной медицины.

Среди причин приводящих к развитию патологии шейки матки выделяют: генетические; механические травмы и химическое воздействие на шейку матки; гормональные нарушения; инфекционные заболевания шейки матки и влагалища, особенно вирусной и хламидийной этиологии; нарушения иммунного статуса [13].

Выделяют пять основных звеньев патогенеза гиперпластических и неопластических заболеваний. К ним относятся: патологическая клеточная пролиферация, подавление апоптоза, воспаление, патологический неоангиогенез, повышение инвазивной клеточной активности. В свою очередь патологическая клеточная пролиферация зависит от гормонального фактора, ростовых факторов, воздействия цитокинов [9].

Вирусная природа возникновения патологических процессов шейки матки является одной из приоритетных. Многочисленными исследованиями установлено, что ВПЧ при

дисплазиях встречается в 19 - 90%, при внутриэпителиальных карциномах в 58 - 89%. На ранних стадиях дисплазии ВПЧ обнаруживается чаще, чем на поздних [1; 6; 25].

До сих пор точно не определено, сколько ВПЧ должен находиться в организме женщины для развития РШМ, так как в некоторых случаях неоплазии возникают после короткого периода персистенции, а иногда самопроизвольно исчезают после длительного периода нахождения в организме [39].

По данным разных авторов вирус в 10-30% спонтанно исчезает без лечения в течение трех месяцев. В пожилом возрасте вирус способен к более длительной персистенции [1;13;16; 25].

В настоящее время известно более 140 различных типов вируса. Различают вирусы папилломы «высокого» и «низкого» онкогенного риска. К ВПЧ «высокого» риска относят 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58, 59, 39, 66 типы. К ВПЧ «низкого» риска относятся 6, 11, 34, 35, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 61, 62, 70, 71, 74 типы [2]. Наличие ВПЧ 18 типа коррелирует с плохим прогнозом на ранних стадиях [47].

Вирусный геном представлен кольцевой двухцепочечной ДНК и содержит до 8000 пар нуклеотидов. Одна цепь состоит из девяти рамок считывания, кодирующих ранние E1, E2, E4, E5, E6, E7 и поздние гены L1 и L2. Поздние гены L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Другая нить ДНК не кодирующая [2].

ВПЧ инфицирует только пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя. Сборка и формирование вирусных частиц происходят в дифференцированных верхних слоях эпителия [11].

Вирусная ДНК может находиться в опухолевых клетках в двух формах – эписомальной и интегрированной. В эписомальной форме вирусная ДНК чаще выявляется на ранних стадиях трансформации, эта стадия является обратимой. На поздних стадиях вирусная ДНК находится в интегрированной форме, часто заканчиваясь развитием цервикальной карциномы [3;5;6].

Пока вирус находится в клетке в эписомальной форме, происходят доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. В ходе опухолевой прогрессии вирусный геном интегрирует в геном клетки хозяина путем разрыва ДНК и утраты гена E2, что сопровождается сверхэкспрессией генов E6 и E7, отвечающих за опухолевую трансформацию клеток [7; 8].

Повышенная экспрессия генов E6 и E7 приводит к активации патологической пролиферации, снижению апоптоза, усилению клеточного деления, неоангиогенеза и инвазии. Кроме того, инициируются процессы генетической нестабильности. В ДНК клетки хозяина возникают генетические мутации и эпигенетические нарушения (аномальное метилирование), что приводит к усиленной опухолевой трансформации клеток [7;31].

Онкобелок E7 играет ключевую роль в репликации ВПЧ и считается специфическим опухолевым маркером рака шейки матки. Он связывается с белком ретинобластомы (RB), в результате чего происходит выделение транскрипционного фактора E2F, который действует на промоторные районы множества клеточных генов, экспрессия которых специфична для S-фазы клеточного деления [31;46]. Отмечено увеличение экспрессии онкобелка E7 при переходе от CIN I (цервикальная интраэпителиальная дисплазия) к CIN III [26].

При взаимодействии онкобелка E6 с антионкогенобелком p53 происходит быстрая деградация p53. Белок p53 не выявляется в неизменном экзоцервиксе. По мере нарастания неопластических процессов в эпителии шейки матки от CIN I до CIN III экспрессия этого гена увеличивается [17]. Кроме того, белок E6 связывается с интерлейкином-18, что приводит к иммуносупрессии [54].

Одним из важных свойств онкобелков E6 и E7 является их способность сообщать вирус-инфицированным клеткам генетическую нестабильность, которая проявляется возникновением мутаций и аномальных эпигенетических модификаций. Снижение защитных механизмов формирует среду для активации провоспалительных факторов – фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин (IL-1). В результате происходит стимуляция экспрессии тканевых металлопротеиназ (MMP) и активация циклооксигеназы-2 (COX-2) – стимулятора синтеза простагландинов. Простагландины, в свою очередь вместе с TNF α и IL-1, стимулируют транскрипцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторов, активация которого отмечается при всех пролиферативных процессах [2]. Происходит изменение уровня экспрессии протеинкиназы Akt (компонент пролиферативных регуляторных каскадов, индуцированных полипептидными ростовыми факторами) и ее биологического антипода – опухоль-супрессорной фосфатазы PTEN [20].

К настоящему времени установлено что активность указанных белков претерпевает выраженные изменения по мере прогрессии CIN I-II в CIN III и далее в РШМ: увеличивается - для Akt и COX-2 и уменьшается - для PTEN. Считается, что при цервикальных дисплазиях и РШМ первичным событием является “выключение” опухоле- супрессорного белка PTEN, а aberrантная активация киназы Akt – это уже его следствие [20].

В программированной смерти клеток ключевая роль принадлежит белкам группы Bcl-2 и мутантному P53, они же участвуют в процессах канцерогенеза и могут рассматриваться как прогностические факторы при цервикальной плоскоклеточной карциноме. В неизменном эпителии Bcl-2 выявляется только в цитоплазме эпителиальных клеток базального слоя [17].

Важное влияние на развитие ВПЧ обусловленных канцерогенных процессов шейки матки оказывает гормональный фактор. Активная репродукция ВПЧ индуцирует образование в инфицированных клетках 16а-гидроксистерона (16а-OHE1), ответственного за метаболическую и пролиферативную активность клеток [9]. Под действием цитохромов P-450 происходит конверсия эстрадиола в 16а-OHE1 и 2-гидроксистерон (2ОН-E1). 16а-OHE1 связывается ковалентными связями с эстрогеновыми рецепторами. 2ОН-E1 обладает слабыми эстрогенными свойствами и в отличие от 16а-OHE1 не влияет на пролиферацию клеток. При повышении уровня 2ОН-E1 отмечается тенденция к гибели опухолевых клеток [9].

Итак, механизмы опухолевой трансформации шейки матки представляют собой сложный многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушению регуляции размножения, миграции клеток, угнетению апоптоза, блокированию дифференцировки и ряда других факторов [12].

Важную роль в развитии опухолевых процессов в организме человека играют эпигенетические нарушения экспрессии генов, к которым относят метилирование генов- супрессоров опухолевого роста [3;10;15;31]. В результате аномального метилирования подавляется образование белковых продуктов, необходимых для нормального клеточного цикла, дифференцировки и апоптоза [3; 32]. Метилирование ДНК участвует в регуляции экспрессии тканеспецифичных генов, клеточной дифференцировке, инактивации X- хромосомы, репликации ДНК, регуляции структуры хроматина, канцерогенезе и старении [10;15].

Суть метилирования заключается в том, что это - химическая модификация, катализируемая ферментом, которая добавляет метильные (CH₃) группы на специфические сайты белков ДНК и РНК. Реакция ДНК метилирования катализируется ферментом ДНК-метилтрансферазой, который осуществляет перенос метильной группы (CH₃) с S-аденозилметионина на цитозин, стоящий перед гуанином. Посредством метилирования может быть модифицировано только одно основание ДНК – цитозин. Метилирование является обратимой ковалентной модификацией ДНК, при которой цитозиновый остаток в CG-нуклеотиде метилируется в позиции N5 пиримидинового кольца [10].

Остатки 5-метилцитозина удаляются из ДНК с помощью ДНК-деметиلاзы, которая трансформирует 5-метилцитозин в цитозин, не нарушая целостности ДНК и осуществляет деметилирование [10;15].

5-метилцитозин может подвергаться спонтанному дезаминированию, в результате чего образуется тимин, который не распознается системами репарации, что приводит к транзиции и изменению строения и функции белка [10;15].

Мишенью метилирования в ДНК служит последовательность CpG-динуклеотидов. В геноме они находятся в виде одиночных динуклеотидов и CpG-островков. Одиночные CpG-динуклеотиды (80%) обнаруживаются в межгенных и реже в транскрибируемых последовательностях. CpG-островки располагаются рядом со структурными генами, которые содержат регуляторные последовательности характерные для промоторов. CpG-островки присутствуют в промоторных районах 60% генов и составляют от 0,5 до 1,5 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов), содержание C+G превышает 60%, а соотношение CpG/GpC должно составлять не менее 0,6. В нормальных тканях CpG-островки промоторных районов в основном не метилированы, за небольшим исключением [19].

Тканеспецифичные гены, как правило, не имеют в своих промоторах CpG островков. В них присутствуют одиночные CpG - нуклеотиды, которые препятствуют локальному связыванию факторов транскрипции [10;15].

Метильные группы нарушают ДНК-белковые взаимодействия, препятствуя связыванию специфических транскрипционных факторов. Кроме того, метилированные районы ДНК связывают белки, являющиеся транскрипционными репрессорами, которые могут опосредованно изменять состояние хроматина. Происходит связывание метилированными районами транскрипционного репрессора MeCP2 (methylated-DNA

binding protein 2), являющегося составной частью белковых комплексов, содержащих ко-репрессоры и деацетилазу гистонов. Деацетилирование гистонов приводит к полной инактивации генов. Метилирование генов и деацетилирование гистоновых белков взаимно дополняют друг друга, изменяют структуру хроматина и приводят к отсутствию экспрессии генов без их структурных нарушений [3;10;15].

Дисбаланс метилирования состоит из совокупности общего гипометилирования генома опухолевой клетки и локального гиперметилирования промоторов ряда генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, процессы дифференцировки и апоптоза [10; 15].

Ранее основными генетическими механизмами опухолеобразования считались структурные изменения определенных генов-супрессоров в качестве первой мутации, вызывающей гиперпластический процесс, и потеря неизмененного аллеля гена уже в опухоли. Однако оказалось, что одним из наиболее значимых механизмов канцерогенеза является метилирование Cp-островков генов-супрессоров в опухоли, расположенных как в промоторной области, так и внутригенных [15].

Итак, aberrантное гиперметилирование промоторных регионов в специфических генах – ключевое действие в прогрессии рака. С помощью анализа статуса метилирования в регионах промоторов можно облегчить раннюю диагностику рака, спрогнозировать динамику развития и дать прогноз относительно лечения [18;22; 33;40;45].

К настоящему времени идентифицировано много генов, эпигенетические повреждения которых являются основным механизмом их инактивации при развитии опухоли [3;4;18;40;45].

Ген *p16* (*CDKN2A*, *MTS1*, *INK4A*) влияет на процесс пролиферации и дифференцировки клеток и является одним из основных регуляторов активности белка RB1, он препятствует переходу клетки в S-фазу клеточного цикла. Отсутствие экспрессии белка p16 или его инактивация приводят к потере клеткой контроля над клеточным циклом. Ген *p16* является маркером для обнаружения повышенного риска перехода дисплазии в CIS (*cancer in situ*) в связи с его высокой чувствительностью [27;28;53].

Ген *MGMT* кодирует O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу и локализован на 10 хромосоме [10]. *MGMT* удаляет O-6-метиладукты из гуанина ДНК. O-6-метилгуанин образуется в результате действия на ДНК алкилирующих метаболитов таких канцерогенов, как N-нитрозоалкилмочевина, этил- и метилметансульфат, N-метил- N-

нитронитрозогуанин. При исследовании инактивации гена *MGMT* было показано, что снижение его экспрессии связано с метилированием промоторной области гена в 35% случаев [21; 23;36]. Частота метилирования гена *MGMT* в опухолях головного мозга и рака легкого составляет 25-35% [52], однако метилирование *MGMT* не выявлено в опухолях молочной железы, яичников и мочевого пузыря [23].

Семейство генов кадгеринов кодирует белки, расположенные на клеточной поверхности и принимающие участие в межклеточных контактах. Они являются ключевыми регуляторами клеточного размножения и дифференцировки, опосредованно, через сигнальный путь катенин-транскрипционный фактор Lef/Tcf, воздействуя на активность ряда генов. Ген E кадгерина (*CDH1*) – ген супрессор, инактивация которого способствует приобретению опухолевой клеткой свойств инвазивности и метастазирования. Снижение транскрипции этого гена в результате метилирования его промоторной области обнаружено во многих опухолях человека, в частности в опухолях молочной железы, желудка, предстательной железы, печени и щитовидной железы [15;41].

Ген супрессор *HIC1* (hypermethylated in cancer) расположен на хромосоме 17 [38]. Высокий уровень метилирования гена *HIC1* показан в работах многих авторов, согласно которым примерно в 80-100% случаев РМЖ, предстательной железы и РТК, а также в опухолях почек и головного мозга инактивация этого гена обусловлена метилированием. Отсутствие метилирования гена *HIC1* служит маркером благополучного прогноза при РМЖ [41;42;43;44].

Ген *N33* картирован в участке хромосомы 8p22. Впервые гомозиготная делеция этого гена обнаружена в образцах метастазирующего рака предстательной железы, и было предположено, что он может являться геном супрессором развития данного типа рака [38]. В дальнейшем было показано, что инактивация гена *N33* в клеточных линиях и тканях рака предстательной железы, легкого, печени и РТК связана с метилированием CpG-островка в 5-районе гена [23;33;34;35;38;52]. Это ген часто метилирован при раке мочевого пузыря и РТК (более чем в 90% случаев) [34], а также описано метилирование *N33* при РМЖ – 9% [23].

Ген *MLH1* (mutL homolog 1). Продукт этого гена участвует в репарации неспаренных оснований, возникающих вследствие ошибок репликации ДНК. Его мутации обнаруживают у больных наследственным неполипозным раком толстой и прямой кишки,

а также спорадической формой рака этой локализации. Инактивация *MLH1* ведет к накоплению мутаций в микросателлитных последовательностях, так называемой микросателлитной нестабильности [15;30;36].

Ген *RASSF1A* (Ras Association Domain Family 1A) локализован в районе 3p21.31 короткого плеча 3 хромосомы (3p) [18]. Белковый продукт *RASSF1A* относится к цитоплазматическим белкам. Выявлено многообразие функций этого белка в клетке, например, задержка клеточного цикла [37;49], участие в индукции апоптоза за счет взаимодействия с продуктом онкогена *gas* [49]. Установлена достоверная корреляция увеличения частоты метилирования гена *RASSF1A* со степенью прогрессии опухоли молочной железы, что позволяет рассматривать данный ген как молекулярный маркер неблагоприятного прогноза РМЖ [24;50;51].

М. Kausar Neyaz и соавт. (2008) исследовали абберантное метилирование гена *RASSF1A* в развитии цервикального рака в сочетании с ПВИ. У 98% выявлен 16 тип ВПЧ. У 35% обнаружено абберантное метилирование промотора гена *RASSF1A* [32]. Дальнейшие исследования позволят изучить практическое применение данного гена супрессора для использования в качестве биомаркеров рака [18;24;49;50].

Эпигенетические изменения в геноме клетки могут возникнуть задолго до злокачественной трансформации, еще не выявляемой морфологически. Высокий уровень метилирования в морфологически неизменной ткани указывает на то, что молекулярные методы могут точнее и раньше обнаружить признаки злокачественных изменений, чем цитологические. Разработка стандартного набора ДНК-маркеров для наиболее частых онкопатологий и идентификация гиперметилирования различных генов может служить маркером ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза опухолей [3;18;22;45].

Метилирование генов может стать примером нового поколения биомаркеров рака [4;5;6;15;18;33]. Анализ метилирования промоторных районов генов, вовлеченных в генез онкозаболеваний, имеет ряд преимуществ перед традиционными молекулярно-генетическими методами. Однозначность и легкость интерпретации результатов, возможность постановки диагноза в течение 2-3 дней, отсутствие радиоактивно меченых нуклеотидов, технологическая эффективность и низкая себестоимость делает возможным использование данного метода в практической медицине [3;45].

Таким образом, возникновение и развитие патологических процессов на шейке матки сложный и длительный процесс, многие стороны которого еще недостаточно изучены. Дальнейшее изучение патогенетических аспектов предрака шейки матки, использование профиля метилирования генов-супрессоров в сочетании с другими молекулярно-генетическими методами позволит проводить раннюю диагностику злокачественных процессов, определять прогноз развития заболевания и тактику ведения пациенток. Будет способствовать разработке новых способов профилактики онкозаболеваний.

Список литературы

1. Аполихина И.А., Е.Д.Денисова, Г.Н.Ворожцов, С.Г.Кузьмин. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. М.:«Медиа Медика». Гинекология, 2009; №1. С. 26-30.
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2008. С.216.
3. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Бочков Н.П. Метилирование ДНК как этиологический фактор канцерогенеза. Вестник РАМН. М., 2002. №4. С. 6-11.
4. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Стрельников В. 2004 Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях. Молекулярная биология. 38, 213-223.
5. Кекеева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И., Соловьева Ю.В., Залетаев Д.В., Немцова М.В. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки. Клиническая лабораторная диагностика. М., «Медицина». 2006. №3. С.46-49.
6. Киселев Ф.Л., Мазуренко Н.Н., Волгарева Г.Н., Киселева Н.П. Взаимодействие вирусных и клеточных генов в опухолях шейки матки. Молекулярная биология. М., «Наука». 2004. Т. 38. №2. С. 224-232.
7. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л. и др. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Патология шейки матки и генитальные инфекции под ред. В.Н.Прилепской. М., «МЕДпресс-информ», 2008. С.87-94.
8. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И, Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии профилактики. М.: «Медиа Медика». Гинекология, 2004; Т. 6, №4. С. 174-180.
9. Киселев В.И. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции. Патология шейки матки и генитальные инфекции под ред. В.Н.Прилепской. М., «МЕДпресс-информ», 2008. С. 53-60.
10. Лихтенштейн А.В., Киселева Н.П. Биохимия. М. , 2001. 66 (3). С. 657-69.

11. Мазуренко Н.Н., Блиев Ю., Биджиева Б. Молекулярная биология. М., «Наука». 2006. Т.40. С. 436-47.
12. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция - клиника, диагностика, лечение. М.: Студия «Мирада Вива», 2005. С. 5-9.
13. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М., «МЕДпресс-информ», 2008. 383 с.
14. Прилепская В.Н., Голубенко А.Е. Эпидемиология, этиология и факторы риска заболеваний рака шейки матки. Поликлиническая гинекология под ред. проф. В.Н. Прилепской. М., 2005. С.9-20.
15. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.И., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
16. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Ежова Л.С. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. М.: «Медиа Медика». Гинекология, 2004; Т.6, № 2: 57-59.
17. Фролова И. И., Местергази Г.М., Радзинский В.Е., Шелястина Н.И., Бабиченко И.И. Иммуногистохимические исследования дискератоза и неопластических изменений экзоцервикса при гинекологической патологии. Архив патологии. М., «Медицина». 2002. №6. Т.64. С.23-27.
18. Ходырев Д.С. Изменение метилирования промоторных областей семи генов хромосомы 3 человека в эпителиальных опухолях. Автореф. дис. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук. М., 2009.
19. Chan A.O., Kim S.G., Bedeir A. CpG Island methylation in carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Oncogen* 2003. Feb13; 22(6):924-934.
20. [Cheung T.H.](#), [Lo K.W.](#), [Yim S.F.](#) Epigenetic and genetic alternation of PTEN in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol*, 2004. Jun; 93(3):621-627.
21. Choy K.W., Chi Pui Pang, Ka Fai To, Christofer B.O. Yu, Joan S.K. Ng, Dennis S.G.Lam et al. Impaired Expression and Promotor hypermethylation of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in Retinoblastoma tissues. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2002; 43: 1344-1349.

22. Duffy M., Napieralski R., Martens J., Span P., Spyrtos F., Sweep F., Brunner N., Foekens J., Schmitt M. Methylated genes as new cancer biomarkers. *European Journal of Cancer*. 2008. Vol. 45. Issue 3. P. 335-346.
23. Esteller M., Corn P.G., Baylin S.B., Herman J.G. A Gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Research* 2001. Vol.61. P.3225-3229.
24. Fenton S.L., Dallol A., Agathangelou A., Hesson L., Ahmed-Choudhury J., Baksh S., Sardet C., Dammann R., Minna J.D., Downward J., Maher E.R., Latif F. Identification of the E1A-regulated transcription factor p120 E4F as an interacting partner of the RASSF1A candidate tumor suppressor gene. *Cancer Res*. 2004 Jan 1;(64):102-7.
25. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. GLOBOCAN 2002: Version 1.0/ IARC Cancer Base NS №5. Lyon: IARCPress (www-dep.iarc.fr).
26. Fiedler M., Muller-Holzner E., Viertler H.P. et al. (2004) High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. *FASEB J*, 18(10), 1120-1122.
27. Focchi G.R., Silva I.D., Nogueira-de-Souza N.C., Dombo C., Oshima C.T., Stavale J.N. Immunohistochemical expression of p16 (INK4A) in normal uterine cervix, nonneoplastic epithelial lesions, and low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Apr. 11(2):98-104.
28. Gonkong C.S., Balcer B.L., Troxe M.L., Patterson K., Longacre T.P. Immunohistochemical superior HPV on the site of hybridization for the detection of high risk HPV in atypical squamous cell metaplasia. *Am J Surg Pathol*. 2007. Jan; 31 (1): 33-43.
29. House M., Guo M., Iacobuzio-Donahue C., Herman J. Molecular progression of promoter of promoter methylation in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Carcinogenesis*. 2003. Feb 24(2): 193-198.
30. Hitchins M.P., Wong J.J., Suthers G., Suter C.M., Martin D.I., Hawkins N.J., Ward R.L. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15; 356(7):697-705.
31. Jeon J.H., Shin D.M., Cho S.Y., Song K.Y., Parc N.H., Kang H.S., Kim Y.D., Kim I.G. Immunocytochemical detection of HPV 16 E7 in cervical smear. *Exp Mol Med*. 2007. Oct 31; 39 (5):621-8.

32. Kausar M. Neyaz, R. Suresh Kumar, Showket Hussain et al. | Effect of aberrant promoter methylation of FHIT and RASSF1A genes on susceptibility to cervical cancer in a North Indian population. 2008. Vol. 13. №6. Pages 597- 606.
33. Kim M., Kang H.G., Lee S.Y., Lee H.C., Choi Y.Y., Lee W.K., Cho S., Jin G., Jheon H.S., Son J.W., Lee M.H., Jung D.K., Cha S.I., Kim C.H., Kang Y.M., Kam S., Jung T.H., Jheon S., Park J.Y. Comprehensive analysis of DNA repair gene polymorphisms and survival in patients with early stage non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2010 Nov. 101(11):2436-42.
34. Kondo Y., Shen L., Issa J. Critical role of histone methylation in tumor suppressor gene silencing in colorectal cancer. *Molecular and cellular biology.* 2003. Jan 23(1):206-215.
35. Lee S., Lee H., Kim J. Abberant CpG island hypermethylation along multistep hepatocarcinogenesis. *American journal of pathology.* 2003. Oct 163(4): 1371-1378.
36. Lin Z., Gao M., Zhang X., Kim Y.S., Lee E.S., Kim H.K., Kim I. The hypermethylation and protein expression of p16 INK4A and DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase in various uterine cervical lesions. *J.Cancer Res Clin Oncol.* 2005. Jun; 131(6):364-70.
37. Matallanas D., Romano D., Yee K., Kucerova L., Piazzolla D., Baccarini M., Vass J.K., Kolch W., O'neill E. RassF1A elicits apoptosis through an MST2 pathway directing proapoptotic transcription by the p73 tumor suppressor protein. *Mol. Cell.* 2007. Sep 21; 27(6):962-75.
38. Maruyama R., Toyooka S., Toyooka K. Abberant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features. *Clinical cancer research.* 2002. Feb 8(2):514-519.
39. Moscicki A. CIN management guidelines in adolescents and young women. Abstracts the International papillomavirus society symposium. April 13-14. 2007. Warsaw. P.17.
40. Muller H., Fiegl H., Widschwendter A., Widschwendter M. Prognostic DNA methylation marker in serum of cancer patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. Jun;1022:44-49.
41. Narayan G., Arias-Pulido H., Koul S. Frequent promoter methylation of CDH1, DAPK, RARB and HIC1 genes in carcinoma of cervix uteri: its relationship to clinical outcome. *Molecular cancer.* 2003. May13;2:24.

42. Nicol G., Crichton D.N., McDowell H.E. et al. Expression of the Hypermethylated in cancer gene (HIC-1). Is associated with good outcome in breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2001. 14. P. 1878-1882.
43. Ouade B.J., Yang A., Wang Y. et al. Expression of the p53 homologue p63 in early cervical neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 80 P. 24-29.
44. Rathi A., Virmani A., Harada K. Aberrant methylation of the HIC1 promoter is a frequent event in specific pediatric neoplasms. *Clinical cancer research* 2003. Sep1; 9(10 Pt 1): 3674-3678.
45. Reesink-Peters N., Wisman G., Jeronimo C., Tokumaru C.Y., Cohen Y., Dong S.M., Klip H.G., Buikema H.J., Suurmeijer A.J., Hollema H., Boezen H.M., Sidransky D., van der Zee A.G. Detecting cervical cancer by quantitative promoter hypermethylation assay on cervical scrapings: a feasibility study. 2004. *Mol Cancer Res.* May; 2(5): 289-95 .
46. Ressler S, Scheiden R, Dreier K et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007. Dec 1; 13(23): 7067-7072.
47. Schwartz S.M., Carter J.J., Madelaine M.M. et al. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. *Cancer Research.* 2001. Mar 1; 61 (5): 1934-40.
48. Sedjo R.L., Fowler B.M., Sneider A. et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine status. Findings of no relation between human papillomavirus persistence and cervical dysplasia. *Nutrition.* 2003. Jun; 19(6): 497-502.
49. Shivakumar L., Minna J., Sakamaci T. et al. The RASSF1A Tumor Suppression Blocks Cell Cycle Progression and Inhibits Cyclin D1 Accumulation. *Molecular and Cellular Biology.* June 2002. Vol.22. №12. P.4309-4318.
50. Song M.S., Song S.J., Ayad N.G., Chang J.S., Lee J.H., Hong H.K., Lee H., Choi N., Kim J., Kim H., Kim J.W., Choi E.J., Kirchner M.W., Lim D.S. The tumour suppressor RASSF1A regulates mitosis by inhibiting the APC-Cdc20 complex. *Nature Cell Biol.* 2004. Feb 6(2): 129-137.
51. Vos M.D., Ellis C.A., Elam C., Ulku A.S., Taylor B.J., Clark G.J. RASSF2 is a novel K-Ras-specific effector and potential tumor suppressor. *The Journal of Biological Chemistry.* 2003. Jul 25; 278(30): 28045-51.

52. Zochbauer-Muller S., Fong K., Virmani A. Abberant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res.* 2001. Jan 1;61(1): 249-255.
53. Yildiz I.Z., Usubutun A., Firat P., Ayhan A., Kucukali T. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesions grading and review of the p16 literature. *Pathol Res Pract.* 2007; 203 (6):445-9.
54. Young-Sik Cho, Jeong-Woo Kang, MinChul Cho et al. Down modulation of IL18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18. *FEBS Letters* 2001; 501: 139-45.