

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-АССОЦИИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.А. Левкова¹, В.А. Пушкарь²,
О.А. Гребеняк³, С.З. Савин⁴

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

²Российско-японский медицинский центр «Саико», г. Хабаровск, Россия

³Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного образования
«Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», г. Хабаровск, Россия

⁴Хабаровский центр новых информационных технологий

Тихоокеанского государственного университета, г. Хабаровск, Россия

Цель работы: проведение иммуногенетических исследований женщин с риском развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки и разработка иммуногенетических критериев риска рака шейки матки. *Материалы и методы* проспективного исследования: участвовали 120 женщин при обязательном наличии добровольного медицинского согласия в возрастном диапазоне от 19 до 42 лет. Обработка биологического материала (биопсия, соскобы) проводилась с использованием наборов «ДНК-технология» на вирус папилломы человека 16, 18 типы. В программу было включено исследование клеток цитолитической направленности в биоптатах шейки матки с фенотипом CD3-CD16+CD56+. Нормативные значения данного пула клеток определялись как сопоставимые в периферической крови в пределах 5—9%. Генотипирование с предварительным секвенированием материала проводили на клинической базе Центра «Абсолют». Изучены основные этиопатогенетические механизмы его реализации и ассоциации с определенными генотипами. В результате исследований были определены критерии риска развития неопластического процесса у женщин с различными степенями дисплазии, инфицированных вирусом папилломы человека 16/18 типа. Выявлено, что количество натуральных киллеров, ассоциированных с генетическими маркерами, является критерием инфекционно-индуцированного процесса, в том числе и неопластического. Показано, что снижение активности цитолитических клеток, ассоциированной с генотипом человеческого лейкоцитарного антигена HLAB35, с вирусом папилломы человека 16\18 позитивных женщин, по сравнению со II и III группами (вирус папилломы человека 16\18+), приводит к утяжелению патологического процесса и развитию рака шейки матки. Количество натуральных киллеров, ассоциированных с генетическими маркерами, является критерием инфекционно-индуцированного процесса, в том числе и неопластического.

Ключевые слова: дисплазия, рак шейки матки (РШМ), вирус папилломы человека (ВПЧ), натуральные киллеры, генетические маркеры

Ответственный за переписку:

Левкова Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, доцент, РУДН, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 4, E-mail: elenaalevkova@gmail.com

Левкова Е.А. ORCID: 0000-0002-7633-4678, SPIN-код 6407-9880

Савин С.З. ORCID: 0000-0003-3051-0231, SPIN-код: 8241-1541

Пушкарь В.А. SPIN-код: 5859-8481

Для цитирования:

Левкова Е.А., Пушкарь В.А., Гребеняк О.А., Савин С.З. Иммуногенетические критерии развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 218—225. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225.

For citation:

Levkova E.A., Pushkar V.A., Grebenya O.A., Savin S.Z. (2018). Immunogenetic criteria for the development of infectious-associated forms of cervix cancer. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (2), 218—225. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225.

Структура смертности, представленная заболеваниями, имеющими медико-социальное значение и поражающие пациентов трудоспособного возраста, остается стабильно неизменной на протяжении уже более 10 лет [1—3].

Лидирующие позиции сохраняют онкологические заболевания, особое место среди которых занимает рак шейки матки, манифестация которого описана в возрастных группах с 18 лет и младше [4—6].

Исследования Международной ассоциации биологического изучения РШМ (IBSCC) показали, что ВПЧ 16 и 18 типов содержится в 99,7% образцов РШМ (www.who.int — официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения). РШМ является второй по частоте (после рака молочной железы) причиной смерти женщин до 45 лет, а по количеству сокращенных лет жизни — первой. По данным литературы, РШМ сокращает жизнь заболевших женщин примерно на 24 года. Частота заболеваемости во всем мире варьирует от 10 до 40 на 100 тыс. женского населения, при этом почти половина больных умирают в течение первого года в связи с поздним диагностированием заболевания [7—8]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 600 000 случаев этого вида опухоли и, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, смертность от РШМ составляет 45—50% [9—11].

На сегодняшний день доминирующая теория, объясняющая возникновение данного патологического процесса — рак шейки матки (РШМ), — это вирусно-индуцированная теория [12—14].

Основным этиологическим фактором в возникновении РШМ являются инфекции семейства Human papillomavirus, HPV, из них наиболее часто (более 50%) это 16 и 18 типы — высокоонкогенные вирусы [16—18]. Папилломавирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам и входят в семейство *Papovaviridae*. Семейство папилломавирусов насчитывает более 180 генотипов ВПЧ,

принадлежащих одной из пяти филогенетических групп (альфа-, бета-, гамма-, дельта-, мю-).

При этом механизм возникновения РШМ при вирусной контаминации у женщин описан в литературе крайне противоречиво [15—17].

При описании этиопатогенетических аспектов канцерогенеза стандартно указывается роль наследственной предрасположенности, ассоциированной с определенными генами HLA системы, чаще I класса [18].

Еще одной, конкурирующей теорией возникновения неопластического процесса является теория нарушения регуляции иммунного ответа.

В литературе практически нет связи между генетическими маркерами РШМ и отдельными звеньями иммунной системы. В частности, одной из самых филогенетически древних систем — системой естественной цитотоксичности — натуральными киллерами.

Цель: Разработать иммуногенетические критерии риска развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании участвовали 120 женщин (обязательное наличие добровольного медицинского согласия) в возрастном диапазоне от 19 до 42 лет. Распределение по группам, с учетом предложенных классификаций в 1968 году R.M. Richar и ТБС (пересмотр в 2001 году), было представлено следующим образом: 1 группа — 26 здоровых женщин, неинфицированных ВПЧ 16, 18 типов; 2 группа (LSIL) — 52 женщины с CIN I—II ст., дисплазии, инфицированные ВПЧ 16/18 типами, 3 группа — 31 женщина с CIN III степенью (HSIL) и IV группа — 11 женщин с раком шейки матки *in situ* (инфицированные ВПЧ 16/18 типами). Клинические базы — ООО «Иммунореабилитационный центр», ЛДЦ «Абсолют». Обработка биологического материала (биопсия, соскобы) проводилась с исполь-

зованием наборов «ДНК-технология» на ВПЧ16, 18 типы (представитель по ДФО О.М. Москаленко). В программу было включено исследование клеток цитолитической направленности в биоптатах шейки матки с фенотипом CD3–CD16+CD56+. Нормативные значения данного пула клеток определялись как сопоставимые в периферической крови в пределах 5—9% [6]. Генотипирование с предварительным секвенированием материала проводили на клинической базе ЛДЦ «Абсолют».

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вычисления средних величин, отклонений, а также оценки достоверности различий по Фишеру—Стьюденту, описанные в специальных руководствах. Различия средних величин принимались за достоверные при $P < 0,05$.

У всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Исследование одобрено комиссией по вопросам этики на клинической базе ОАО «Иммунореабилитационный центр».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно исследованиям, проведенным в России и за рубежом, развитию и прогрессии

РШМ способствуют два неразрывно связанных между собой фактора — молекулярно-генетический профиль опухоли и иммунная резистентность [19]. При этом именно измененная иммунологическая реактивность является основой для формирования хронических, персистирующих, форм ВПЧ, особенно онкогенных штаммов — 16 и 18. В дальнейшем именно иммунная система ответственна за индукцию развития РШМ.

В литературе крайне малочисленны исследования, посвященные изучению натуральных киллеров (NK), клеткам с фенотипом CD3–CD16+CD56+ при РШМ в биоптатах и взаимосвязи с генотипом пациентки.

Доказанным является факт участия NK в канцерогенезе [20]. Определение клеточной активности по отношению к опухолевым культурам, демонстрирует их способность к уничтожению опухоли. При этом количественное представление клеток на уровне очага поражения и генотипирование не проводилось.

При обследовании женщин на ВПЧ (фото 1—4) ориентировались на следующие значения вирусной нагрузки в ВПЧ-позитивных образцах: в диапазоне 0,29—3 логарифма на 100 тыс. клеток. У пациенток с тяжелой степенью дисплазии уровень вирусной нагрузки был в диапазоне 3,27—7,58 логарифма на 100 тыс. клеток (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, максимальная вирусная нагрузка определялась в группе с диагностированным РШМ, минимальная — во II группе.



Рис. 1. Распределение вирусной нагрузки (Log) у пациенток с дисплазией (1) и РШМ (2) /

Fig. 1. Distribution of viral load (Log) in patients with dysplasia (1) and cervical cancer (2)

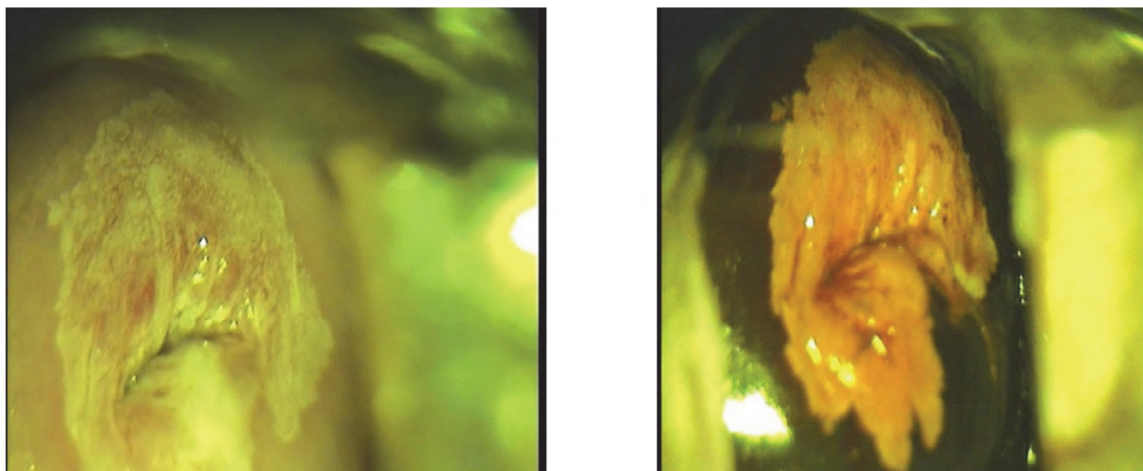


Фото 1. Фотографии шейки матки пациентки с дисплазией I ст, ВПЧ 16, вирусная нагрузка 3,5 Log /
Photo 1. Photos of the cervix of the patient with dysplasia I st, HPV 16, viral load 3.5 Log

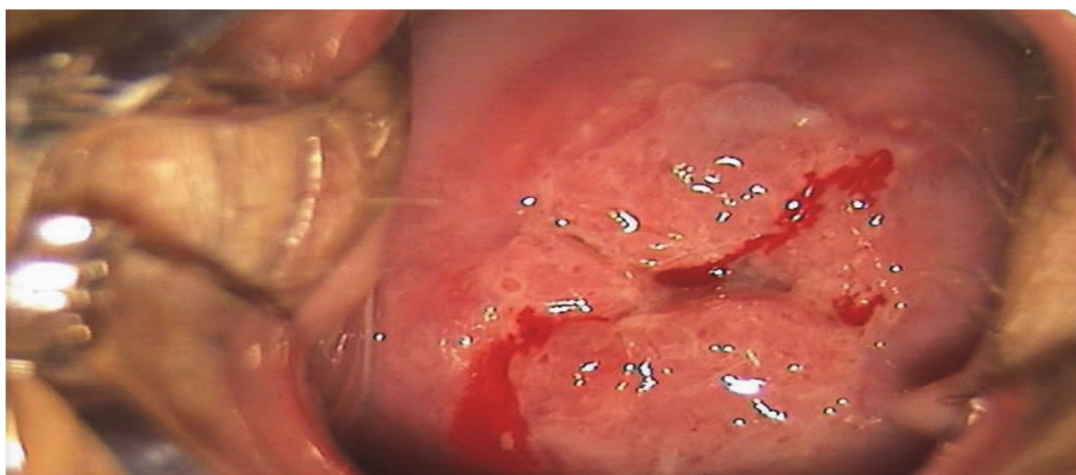


Фото 2. Фотографии дисплазии II степени. ВПЧ 16, вирусная нагрузка 5, 2, и 5,4Log /
Photo 2. Photographs of grade II dysplasia. HPV 16 Viral load 5, 2, and 5,4Log

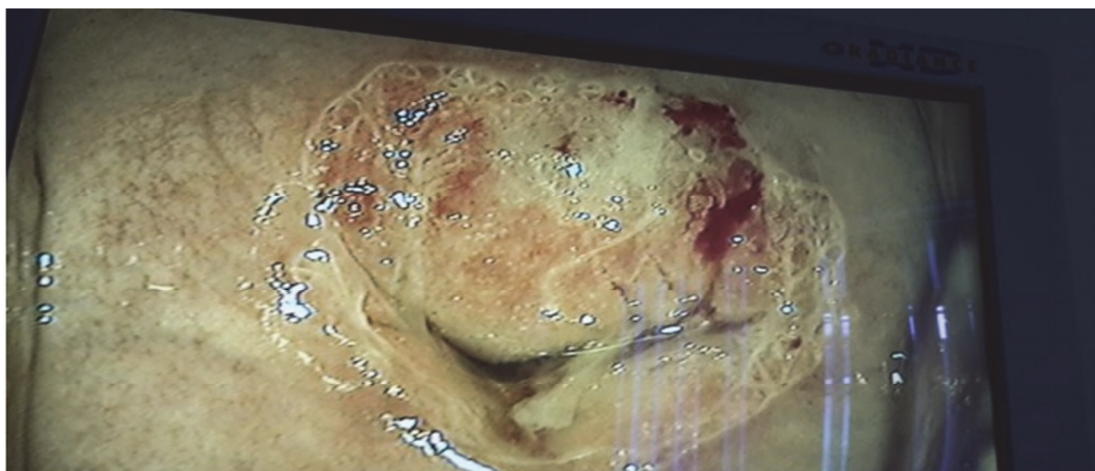


Фото 3. Дисплазия III степени. Сочетание ВПЧ 16 и 18 типов, вирусная нагрузка 7,2 и 7 Log /
Photo 3. Dysplasia 3 combination of HPV 16 and 18 types, viral load 7,2 and 7 Log

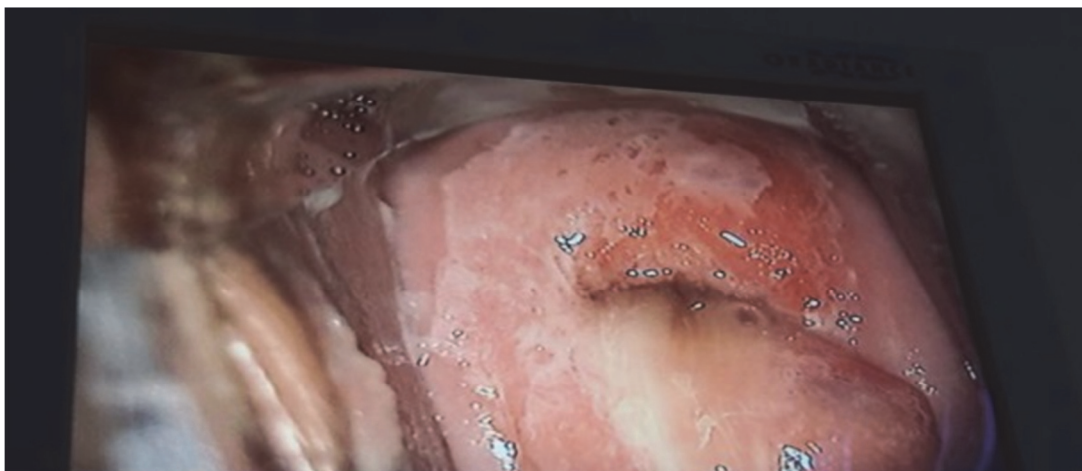


Фото 4. РШМ in situ ВПЧ 16, 18, 52, 58 сочетание. Вирусная нагрузка 8,0 по ВПЧ 16 /
Photo 4. Cervical cancer in situ HPV 16, 18, 52, 58 combination. Viral load 8.0 HPV 16

Более выраженные изменения фиксировались при кольпоскопии у женщин II группы. Кольпоскопическая картина у пациентки с III степенью дисплазии и раком шейки матки представлены на фотографиях 3, 4.

В 1-й группе женщин без патологии шейки матки, неинфицированных ВПЧ16/18 типами, уровень клеток CD3–CD16+CD56+ составил $6,82 \pm 1,45\%$ и сопоставлялся с антигенами гистосовместимости 2 класса HLA DR1. Во 2-й группе (ВПЧ16\18+) количество клеток цитолитической направленности составило $13,7 \pm 1,009\%$,

сопоставление в 86,3% случаев было с генотипом HLA DR1. В 3-й группе (ВПЧ16\18+) среднее значение цитолитических клеток составило $18,6 \pm 1,12\%$, но в распределении генотипов определялись маркеры сниженной киллерной активности HLAB35 (14,2%) и HLA DR2 (12,6%). В случае женщин с раком in situ уровень цитолитических клеток составил $11,4 \pm 0,92\%$, при этом доминирующим генотипом был HLAB35 (63,6%). Данные по средним значениям натуральных киллеров и распределению маркеров генетического типирования представлены на рис. 2, 3.

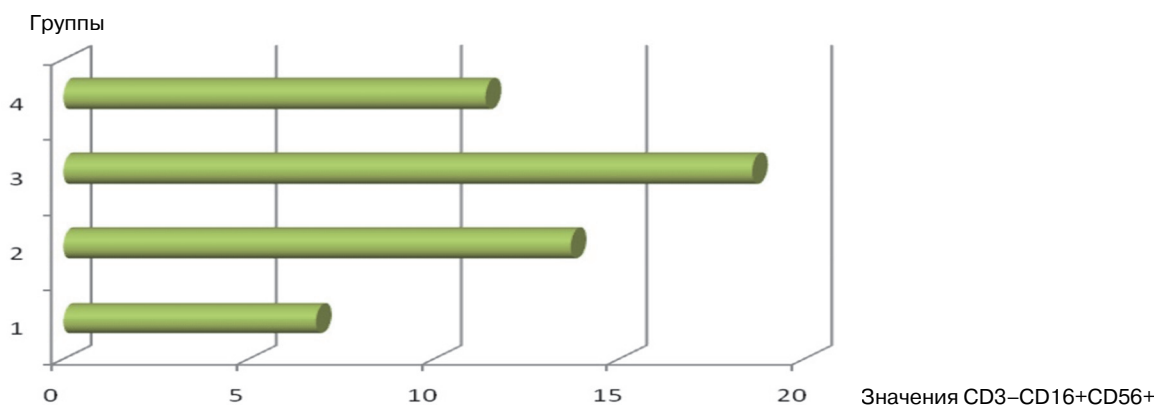


Рис. 2. Значения натуральных киллеров в группе контроля и группах сравнения /
Fig. 2. The values of natural killers in the control group and the comparison groups

Примечание: 1 — I группа; 2 — II группа; 3 — III группа; 4 — IV группа /
Note: 1 — group I; 2 — group II; 3 — group III; 4 — group IV

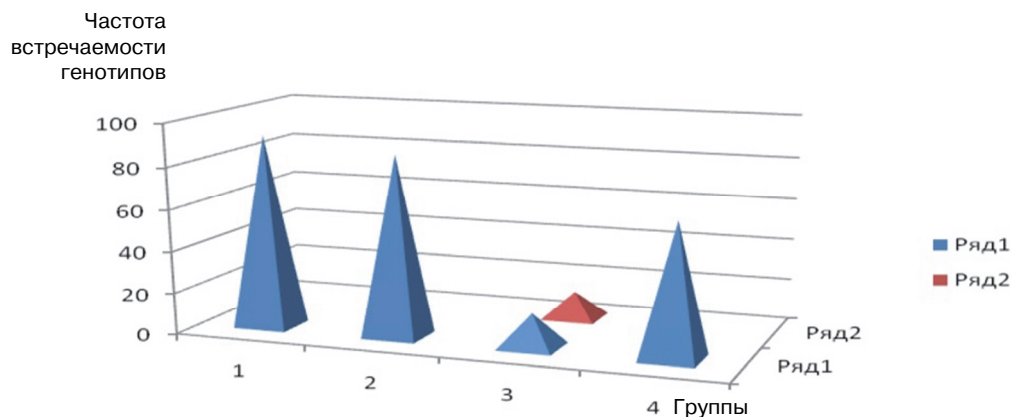


Рис. 3. Распределение маркеров генотипирования в группах контроля и сравнения / **Fig. 3.** Distribution of genetic typing markers in control and comparison groups

Примечание: 1 — I группа (Ряд 1); 2 — II группа (Ряд 1); 3 — особенности распределения в III группе (Ряд 2); 4 — IV группа (Ряд 1) / *Note:* group 1 — I (Row 1); group 2 — II (Row 1); 3 — distribution features in group III (Row 2); group 4 — IV (Row 1)

Минимальные значения, не соответствующие патологическому процессу, зафиксированы в IV группе исследования. Распределение генетических маркеров по II классу гистосовместимости и их сопоставимость с количеством натуральных киллеров и степенью выраженности патологического процесса позволяет высказаться в пользу ассоциации генотипа HLAB35 с низкой активностью клеток киллеров.

Как видно из рис. 3, данное сочетание характерно для пациенток из IV группы с РШМ.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования определены критерии риска развития неопластического процесса у женщин с различными степенями дисплазии, инфицированных ВПЧ16/18 типами. Именно количество натуральных киллеров, ассоциированных с генетическими маркерами, является критерием инфекционно-индуцированного процесса, в том числе и неопластического. Снижение активности цитолитических клеток, ассоциированной с генотипом HLAB35, у ВПЧ 16\18 позитивных женщин, по сравнению со II и III группами (ВПЧ16\18+) приводит к утяжелению патологического процесса и развитию рака шейки матки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мальцева Л.И., Фаррохова Л.Н., Нюхнин М.А. Инновационные подходы к диагностике рака предстательной железы и шейки матки у женщин с цервицитом, связанным с ВПЧ // Ульяновский медицинский и биологический журнал. 2013. № 3. С. 85—88.
2. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты // Онкологические проблемы. 2008. № 4. Т. 54. С. 401—409.
3. Kuji S., Hirashima Y., Nakayama H. et al. Диагностика, клиничко-патологические особенности, лечение и прогноз развития мелкоклеточной карциномы шейки матки; Кансайская клиническая онкологическая группа / Межгрупповое исследование в Японии // Гинекол. Онкол. 2013. Vol. 129. С. 522—527.
4. Орехова Е.К., Хачатурян А.Р. Возможности для диагностики папилломавирусной инфекции: обзор: мировые исследования // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014. Т. LXII. Issue 3. P. 82—87.
5. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. М.: МЕДРЕСС-ИНФОРМ, 2012.
6. Пушкарь В.А., Чудновский К.В. До рака и рака шейки матки: возможность ультразвуковой диагностики // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 3. С. 85—86.
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: GEOTAR. СМИ, 2008. 234 с.
8. Уразова Л.Н., Видяева И.Г. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенные аспекты (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С. 64—71.

9. Cohen J.G., Kapp D.S., Shin J.Y. et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 3471—3476.
10. Campbell C.M.P., Menezes L.J., Paskett E.D. & Giuliano A.R. (). Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2012. 21 (9), 1402—1408. doi: 10.1158/1055-9965.
11. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Рак шейки матки // *Клиническая онкология* / под ред. В.П. Козаченко. М.: Бином, 2015. С. 109—177.
12. Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. Глава 5: Обновление естественной истории ВПЧ и аногенитального рака // *Вакцина* 2006; 24: S42—51.
13. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Цервикальная папилломавирусная инфекция. Возможности комбинированной терапии [Инфекция шейки матки в ВПЧ: возможности для комбинированной терапии // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 11. С. 26—32.
14. Lee J.M., Lee K.B., Nam J.H. и другие. Прогностические факторы на стадии FIGO стадии IB—IIA с мелкоклочечной нейроэндокринной карциномой шейки матки, обработанной хирургическим путем: результаты многоцентрового ретроспективного исследования в Корею // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. С. 321—326.
15. Аполихина И.А., Филиппенкова Е.В., Додова Е.Г. Современные возможности организованного скрининга рака шейки матки [Актуальные возможности организованного скрининга рака шейки матки] // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 9. С. 12—18.
16. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. [Обзор скрининга шейки матки: что нового в мировой практике?] // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 7. С. 17—21.
17. Столер М.Х., Шиффман М. Интеробсервер воспроизводимости цитологии шейки матки и гистологических интерпретаций. Реалистичные оценки исследования ASCUS-LSIL Triage // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 1500—1505.
18. Cuzick J., Clavel C., Petry K.U., Meijer C.J., Hoyer H., Ratnam S. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119. P. 1095—1101.
19. Казаченко В.Л. Мелкоклеточная карцинома шейки матки // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 1. С. 32—34.
20. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // *Pract. oncology*. 2002. Vol. 3. № 3. С. 156—162.

Получена 12.05.2018

Принята 31.05.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-218-225

IMMUNOGENETIC CRITERIA FOR THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS-ASSOCIATED FORMS OF CERVIX CANCER

Е.А. Levkova¹, V.A. Pushkar, O.A. Grebenyak², S.Z. Savin³

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²ООО "Immunorehabilitation Center", Khabarovsk, Russia

³Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State University", Khabarovsk, Russia

Abstract. The aim of the work is to carry out immunogenetic studies of women at risk of developing infectious-associated forms of cervical cancer and to develop immunogenetic criteria for the risk of cervical cancer. Materials and methods of the prospective study — 120 women participated in the study with the obligatory presence of voluntary medical consent in the age range from 19 to 42 years. Processing of biological material (biopsy, scrapings) was carried out using sets of "DNA technology" for human papillomavirus 16.18 types. The program included the study of cytolytic cells in cervical biopsies with phenotype CD3—CD16+CD56+. Normative values for a given pool of cells was defined as comparable in the peripheral blood in the range of 5—9%. Generirovanie pre sekvenirovanie material was performed at clinical Centre absolute. The basic pathologic-and-genetic mechanisms for its implementation and the Association with certain genotypes. As a result of studies, the risk criteria for the development of neoplastic process in women with different degrees of dysplasia infected with human papilloma virus 16/18 type were determined. It was revealed that the number of natural killers associated with genetic markers is a criterion of

infection-induced process, including neoplastic. It is shown that the decrease in the activity of cytolytic cells associated with the genotype of human leukocyte antigen HLA V35, with the human papillomavirus 16\18 positive women, compared with groups II and III (human papillomavirus 16\18+), leads to the aggravation of the pathological process and the development of cervical cancer. The number of natural killers associated with genetic markers is a criterion of infection-induced.

Key words: Dysplasia, cervical cancer, human papillomavirus (HPV), natural killers, genetic markers

Correspondence Author:

Levkova Elena Anatolievna, Doctor of Medicine, professor, Peoples' Friendship University of Russia, 117513, Moscow, st. Ostrovityanova, 4, E-mail: elenaalevkova@gmail.com

Levkova E.A. ORCID: 0000-0002-7633-4678

Savin S.Z. ORCID: 0000-0003-3051-0231

REFERENCES

- Maltseva L.I., Farrokhova L.N., Nyukhnin M.A. Innovative approaches to the diagnosis of precancer and cervical cancer in women with HPV associated cervicitis. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 2013. No. 3. P. 85—88.
- Granov A.M., Molchanov O.E. Carcinogenesis and immunobiology of the tumor. Fundamental and clinical aspects. *Oncology issues*. 2008. No. 4. Vol. 54. P. 401—409.
- Kuji S., Hirashima Y., Nakayama H. et al. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 129. P. 522—527.
- Orekhova E.K., Khachatryan A.R. Opportunities for diagnosis of papillomavirus infection: a review: world studies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014. T. LXII. Issue 3. P. 82—87.
- Prevention of cervical cancer. A guide for doctors. Ed. by G.T. Sukhikh, V.N. Prilepskaya. Moscow: MED-PRESS-INFORM, 2012.
- Pushkar V.A., Chudnovsky K.V. Pre-cancer and cervical cancer: the possibility of ultrasound diagnosis. *Far Eastern Medical Journal*. 2015. № 3. P. 85—86.
- Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix. Moscow: GEOTAR-Media: 2008. 234 p.
- Urazova L.N., Vidyaeva I.G. Cervical cancer and papilloma viruses: etiopathogenic aspects (review of literature). *Siberian Cancer Journal*. 2009. No. 1 (31). P. 64—71.
- Cohen J.G., Kapp D.S., Shin J.Y. et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 3471—3476.
- Campbell C.M.P., Menezes L.J., Paskett E.D. & Giuliano A.R. (2012). Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 21 (9), 1402—1408. doi: 10.1158/1055-9965.
- Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Kuznetsov V.V. Cervical cancer. *Clinical Oncology*. Ed. by V.P. Kozachenko. Moscow: Binom, 2015. P. 109—177.
- Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24: S42—51.
- Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Tservikalnaya papillomavirusnaya infektsiya. Vozmozhnosti kombinirovannoy terapii [Cervical HPV infection: Possibilities for combined therapy. *Akush. i gin. [Obstetrics and gynecology]*. 2016. № 11. P. 26—32. [In Russ.].
- Lee J.M., Lee K.B., Nam J.H. et al. Prognostic factors in FIGO stage IB—IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 321—326.
- Apolihina I.A., Filippenkova E.V., Dodova E.G. i dr. Sovremennyye vozmozhnosti organizovannogo skriniga raka sheyki matki [Current possibilities of organized screening for cancer of the cervix uteri]. *Akush. i gin. [Obstetrics and gynecology]*. 2016. № 9. P. 12—18. [In Russ.].
- Bayramova G.R., Fayzullin L.Z., Korolkova A.I. i dr. Skrinig raka sheyki matki: chto novogo v mirovoy praktike [Cervical cancer screening: What is new in global practice?]. *Akush. i gin. [Obstetrics and gynecology]*. 2016. № 7. P. 17—21. [In Russ.].
- Stoler M.H., Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytology and histologic interpretations. Realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 1500—1505.
- Cuzick J., Clavel C., Petry K.U., Meijer C.J., Hoyer H., Ratnam S. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119. P. 1095—1101.
- Kazachenko V.L. Small cell carcinoma of the cervix. *J. obstetrics and gynecology*. 2017. No. 1. P. 32—34.
- Novik V.I. the Epidemiology of cancer of neck of uterus, risk factors, screening. *Pract. oncology*. 2002. Vol. 3, No. 3. C. 156—162.

Received 12.05.2018

Accepted 31.05.2018