

Артемова О.И.<sup>1</sup>

## Клиническое значение маркеров апоптоза в диагностике тяжести патологии шейки матки

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО « Пензенский государственный университет» Медицинский институт, г. Пенза

Artemova O.I.

### Clinical significance of apoptosis markers in diagnostics of severity of the cervical pattern

#### Резюме

За последние 10 лет отмечается рост патологий шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), с нередким исходом в атипию. Поэтому рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться одним из лидеров онкопатологий. Поиск эффективных маркеров для максимальной ранней диагностики является основным столбом современной медицины. На сегодняшний день определено, что запуск апоптотических процессов происходит при влиянии вируса папилломы человека (ВПЧ) на структуру клетки. Имеется много исследований патологических процессов на молекулярном уровне, но до конца не определены аспекты связи между нарушением апоптотической программы и прогрессией изменений, приводящих к атипии. Данный процесс является многоэтапным и для определения роли апоптоза при ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки, таких как лейкоплакия, дисплазия 1 степени и дисплазия 2 степени, определены уровни апоптотических каспаз, играющих основную роль в каскаде реакций. В ходе исследования установлено, что оценка состояния цервикса посредством определения уровня апоптотической каспазы 3 и каспазы 9 у ВПЧ - положительных пациенток является прогностическим и диагностическим критерием оценки тяжести выявленной патологии. Так же при данном исследовании впервые определены показатели нормального уровня каспазы 3 и каспазы 9

**Ключевые слова:** лейкоплакия шейки матки, дисплазия 1 степени, дисплазия 2 степени, вирус папилломы человека, апоптоз, каспаза 3, каспаза 9, типирование, цитология, иммунитет

#### Summary

Over the past 10 years, there has been an increase in cervical pathologies associated with human papillomavirus infection (PVI), with a frequent outcome in atypia. Therefore, cervical cancer (cervical cancer) continues to be one of the leaders in cancer pathologies. The search for effective markers for maximum early diagnosis is the main pillar of modern medicine. To date, it has been determined that the start of apoptotic processes occurs when the human papillomavirus (HPV) affects the cell structure. There are many studies of pathological processes at the molecular level, but aspects of the relationship between the disruption of the apoptotic program and the progression of changes leading to atypia are not fully defined. This process is multi-stage and to determine the role of apoptosis in HPV-associated cervical pathologies, such as leukoplakia, grade 1 dysplasia and grade 2 dysplasia, the levels of apoptotic caspases that play a major role in the cascade of reactions have been determined. The study found that assessing the state of cervix by determining the level of apoptotic caspase 3 and caspase 9 in HPV-positive patients is a prognostic and diagnostic criterion for assessing the severity of the identified pathology. Also in this study, for the first time, indicators of the normal level of caspase 3 and caspase 9 were determined.

**Key words:** cervical leukoplakia, grade 1 dysplasia, grade 2 dysplasia, human papillomavirus, apoptosis, caspase 3, caspase 9, typing, Cytology, immunity.

#### Введение

Отличительной чертой рака шейки матки является наличие вируса папилломы человека - главного этиологического фактора [1- 4], который поражает клетки базального слоя цервикальной зоны [5, 6]. При внедрении данного вируса в геном кератиноцитов происходит дисбаланс в пролиферативных процессах [6] и, как след-

ствие, в дифференцировке клеток, тем самым стимулируется злокачественная трансформация клеток [ 7, 8, 9].

Современный этап развития медицины характеризуется изучением механизмов возникновения патологических процессов на молекулярном уровне [10]. В частности, активно исследуется феномен апоптоза – запрограммированной клеточной гибели [6, 9, 10]. Таким

образом, развитие патологических изменений в цервиксе под воздействием вируса папилломы человека сопровождается нарушением индукции механизмов апоптоза [7, 8], где основную роль играют ферменты, которые функционально связаны с кластерами дифференцировки [5, 6]. Главными инициаторами и эффекторами запрограммированной гибели клетки являются каспазы [6, 7]. Процесс запрограммированной гибели клетки может идти по двум путям: внешнему и внутреннему. Одним из ключевых звеньев внутреннего, митохондриального, пути является каспаза 9, которую активируют ее предшественники, после повреждения ДНК клетки [2, 6, 8]. Активация внешнего, рецепторного, пути происходит при взаимодействии рецепторов смерти на поверхности поврежденной клетки [10]. Нарушение взаимодействий на любом этапе апоптоза [7, 8] может приводить к различным последствиям: от нарушения элиминационных возможностей до прогрессирования в атипию [4, 8, 9].

Соответственно, целью данного исследования являлась оценка значений маркеров апоптоза при течении ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки.

## Материалы и методы

В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 266 от 19.06.2003), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005).

В исследовании приняли участие ВПЧ-положительные пациентки фертильного возраста с гистологически подтвержденными диагнозами: лейкоплакия шейки матки, дисплазия 1 степени или дисплазия 2 степени. К моменту начала исследования пациентки были пролечены от инфекций, передаваемых половым путем. Так же, пациентки не получали терапию препаратами, с возможным влиянием на исследуемые показатели за последние 7 месяцев до начала исследования.

Критериями исключения из исследования были: возрастной интервал до 18 и старше 45 лет, пациентки с положительным тестом на беременность, с тяжелой соматической патологией, принимавшие лекарственные препараты, влияющие на исследуемые показатели и не имеющие возможности следовать условиям протокола.

В исследовании приняли участие 175 женщин фертильного возраста от 18 до 45 лет: I группу составили 60 пациенток с лейкоплакией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека; II группу - 40 женщин с дисплазией 1 степени, ассоциированной с вирусом папилломы человека; III группу - 35 пациенток с дисплазией 2 степени, ассоциированной с ВПЧ. Группа контроля представлена 40 здоровыми женщинами, средний возраст в данной группе составил 32,4±2,65 лет.

Сравнительный анализ возраста в исследуемых группах выявил преобладание возрастного интервала 41 - 45 лет, что свидетельствует о длительной персистенции

вируса в эпителии шейки матки с начала половой жизни до появления клинических изменений. В ходе исследования определено, что чем старше возраст пациентки, тем чаще диагностировалась более тяжелая форма патологии цервикальной зоны. Средний возраст пациенток в I группе составил 20,6±3,45 лет, во II группе 26,3 ± 4,75 лет и в III группе, соответственно, 32,4 ± 3,5 лет. Таким образом, ВПЧ-ассоциированные патологии шейки матки наиболее часто встречались среди молодых женщин, что сопоставимо с проведенными ранее исследованиями [3, 5, 6]. Внутри групп исследования пациентки не различались между собой по основным параметрам: росту, весу, индексу массы тела, что позволило объединить их для анализа согласно цели исследования, считая выборку однородной. Клинико-лабораторный этап исследования включал в себя проведение кольпоскопии, цитологического и гистологического обследования. Также было проведено ВПЧ-типирование и определение уровня каспазы 3 и каспазы 9 методом иммунофлуоресцентного анализа (ИФА).

Для проведения кольпоскопического обследования пациенток использовался кольпоскоп «Олимпус-500», который обеспечивал 15 – 30- кратное увеличение. При оценке кольпоскопических картин использовалась Международная классификация кольпоскопических терминов, принятая с учетом изменений 2011 года в Рио-де-Жанейро. Для унификации полученных результатов рассчитывался клинико-кольпоскопический индекс по методике Shafi M., Nazeer S. [Colposcopy. A practical guide, 2006] и модифицированный кольпоскопический индекс Рейда. При проведении цитологии использовалась одноразовая цервикальная щеточка «Cervix-brush», позволяющая произвести взятие клеточного материала с эндоцервикса, а также с зоны трансформации. Обязательным критерием для включения в исследование было получение «удовлетворительного» типа мазка. Классификацию полученных результатов проводили в соответствии с Терминологической системой Бетесда (2001).

Для проведения ВПЧ-типирования в режиме реального времени взятие биологического материала (соскоб эпителиальных клеток из зоны трансформации) проводилось в пробирки с физиологическим раствором. Амплификация осуществлялась в режиме «реального времени» на приборе «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия).

После анализа цитологического заключения, результатов расширенной кольпоскопии и определения наличия ВПЧ производили прицельную мультифокусную биопсию шейки матки (МБШМ). Материал забирался из наиболее подозрительных участков шейки матки по результатам расширенной кольпоскопии. Важным условием было получение достаточно большого (около 3-5 мм в ширину и 6 мм в глубину) биоптата. Зону биопсии документировали, материал маркировали и отправляли на гистологическое исследование. По завершении гистологического метода исследования полученные образцы оценивались по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2014 года. В исследование были включены пациентки с гистологически подтверж-

денными результатами лейкоплакия, дисплазия 1 и 2.

С целью изучения патофизиологических процессов, происходящих в структуре эпителия шейки матки под действием вируса папилломы человека, проводилось определение уровня каспазы 3 и каспазы 9. Учитывая отсутствие параметров нормы для данных показателей были исследованы женщины группы контроля, обратившиеся для профилактического осмотра, не имеющие атипических изменений на шейке матки, с цитологическим заключением « норма » и ВПЧ отрицательные.

Содержание каспазы 3 и каспазы 9 определяли по средствам ИФА - диагностики. Для определения уровня каспазы 3 и каспазы 9 использовался набор реагентов компании Cloud.Clonesoqr., предназначенный для количественного определения CASP3 и CASP9 сэндвич-методом ИФА в гомогенатах тканей, клеточных лизатах, супернатантах клеточных культур и других биологических жидкостях человека. Все реагенты хранились в соответствии с маркировкой на флаконах.

Оценку статистических показателей проводили с использованием методов оценки и с применением программы «STATISTICA» 6.0. Также в ходе обработки полученных данных использовалась описательная статистика. При проведении оценки статистических показателей применялся метод Фишера - метод углового преобразования. Разница между сравниваемыми данными считалась достоверной при  $P > 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Первым этапом обследования пациенток стало цитологическое исследование (таблица 1).

Подавляющее большинство женщин (57,8%) в трех группах имели нормальные цитологические мазки. Очевидно, что специфичность и чувствительность цитологического метода исследования показали невысокие результаты, так как данные этого исследования имели значительные расхождения с последующими гистологическими заключениями.

В ходе работы одним из рутинных клинических методов, который позволил определить размер и степень поражения эпителия шейки матки, явилась расширенная кольпоскопия. У всех пациенток из трех групп исследования кольпоскопические изменения соответствовали аномальной КПС. Причем в группе как с лейкоплакией шейки матки, так и с дисплазией 1 и 2 степени были определены изменения, характерные для CIN-III (таблица 2).

При анализе данных кольпоскопического исследования с градацией по баллам кольпоскопических признаков (клинико-кольпоскопический индекс и индекс Рейда (КИР)) были получены следующие результаты (таблица 3).

Таким образом, кольпоскопия, относясь к субъективным методам исследования, обладая чувствительностью 80 % и специфичностью 60 % [19,20] не всегда позволяет оценить степень поражения эпителия, но помогает определить участки для проведения прицельной мультифокусной биопсии.

Всем пациенткам было предусмотрено проведение ВПЧ типирования методом полимеразной цепной реак-

ции (ПЦР). В ходе исследования установлено, что у всех пациенток в группах определялось сочетание нескольких высокоонкогенных типов ВПЧ, иногда в сочетании с низкоонкогенными (рисунок 1).

Кроме этого была проведена оценка вирусной нагрузки 16,18, 31,33 и 51 типов ВПЧ при их обнаружении (таблица 4).

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что в развитии патологических процессов на шейке матки с возможным дальнейшим развитием онкологической патологии цервикальной зоны принимают участие высокоонкогенные типы ВПЧ (16,18,31,33,51). При этом очевидно, что прогрессирование данного процесса требует сочетание нескольких типов и преобладание высокой вирусной нагрузки. Полученный анализ данных о наиболее распространенных типах ВПЧ по Пензенской области соотносится с данными исследований по другим регионам РФ

Следующим этапом работы было проведение мультифокусной биопсии шейки матки (МБШМ). Учитывая высокую чувствительность и специфичность гистологического метода диагностики, распределение в исследовании по группам согласно изучаемой патологии осуществлялось на основании полученных результатов (таблица 5).

Таким образом, сравнительный анализ кольпоскопических, цитологических и гистологических результатов позволяет сделать вывод, что у ВПЧ-положительных пациенток с лейкоплакией шейки матки, дисплазией 1 степени и дисплазией 2 степени наибольшую информацию о состоянии эпителия шейки матки дает гистологический метод. Но данный метод относится к инвазивному вмешательству, травмирующему шейку матки, порой требующему анестезии и завершающемуся длительным периодом заживления тканей.

Следующим этапом работы была оценка выраженности нарушений процесса апоптоза при изменениях цервикальной зоны под действием вируса папилломы человека посредством оценки уровня каспазы 3 и каспазы 9. При определении уровня исследуемых каспазы 3 и каспазы 9 были получены значения, которые коррелируют с прогрессией ПВИ в эпителиальных клетках цервикальной зоны.

Ввиду отсутствия нормальных значений для каспазы 3 и каспазы 9, за показатели нормы были приняты результаты в группе контроля, которая представлена относительно здоровыми женщинами фертильного возраста (таблица 6).

В каждой группе исследования были получены значения каспазы 3 и каспазы 9 и рассчитаны доверительные интервалы внутри каждой группы (таблица 7).

В группах исследования активность каспазы 3 и каспазы 9 была выше относительно уровня контроля и увеличивалась по мере прогрессии патологии шейки матки на фоне вируса. Это объясняется тем, что первоначально в клетках каспазы присутствуют в форме неактивных мономерных предшественников, для активации которых требуются расщепление проэнзима [4, 9] и последующая димеризация [9, 10]. Осуществление этих реакций

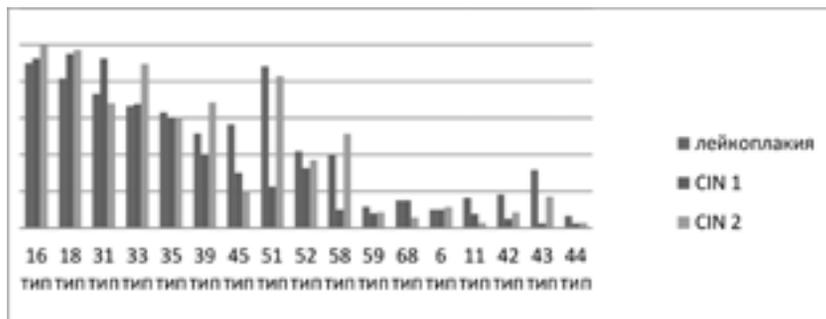


Рисунок 1 Частота встречаемости ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска в исследуемых группах, %

Таблица 1. Результаты цитологического исследования

Цитологическое заключение	Абсолютные величины	Относительные величины, %
Норма	78	57,8
Лейкоплакия	14	10,4
<i>LSIL</i>	32	23,7
<i>HSIL</i>	11	8,1

Таблица 2. Интерпретация результатов кольпоскопического исследования

Предполагаемый диагноз	Абсолютные числа	Относительные числа, %
Лейкоплакия	34	25,1
<i>CIN I</i>	58	43
<i>CIN II-III</i>	43	31,9

Таблица 3. Интерпретация кольпоскопических результатов по баллам кольпоскопических признаков

Патология	Абсолютные числа	Относительные числа, %
ВПЧ – присутствие или <i>CIN I</i>	22	16,3
<i>CIN I-2</i>	55	40,7
<i>CIN 2-3</i>	58	43

Таблица 4. Распределение вирусной нагрузки наиболее часто встречающихся типах вируса

Тип вируса	16 тип	18 тип	31 тип	33 тип	51 тип
Вирусная нагрузка	> 5 Ig				
Лейкоплакия, %	83	68	56	53,4	82
<i>CIN I</i> , %	76	87	32	35,6	67
<i>CIN II</i> , %	75,1	92	35	24,5	78

Таблица 5. Результаты гистологического исследования

Патология	Абсолютные числа	Относительные числа, %
Лейкоплакия	60	44,4
Дисплазия 1	40	29,63
Дисплазия 2	35	25,92

Таблица 6. Значения каспазы 3 и каспазы 9 в группах исследования

Группа исследование	<i>Caspase 3</i>	<i>Caspase 9</i>
Группа контроля	0,179 ± 0,03*	0,213 ± 0,04*
Лейкоплакия шейки матки	0,894 ± 0,04*	0,891 ± 0,03*
<i>CIN I</i>	2,452 ± 0,05*	2,54 ± 0,04*
<i>CIN II</i>	2,971 ± 0,04*	2,96 ± 0,05*

Примечание: Оценка статистической достоверности изменений активности каспазы 3 и каспазы 9 проводилась в соответствии с критериями Уилкоксона-Манна-Уитни. Символом маркерваны группы, в которых активность каспазы достоверно отличается от группы иммунологического «контроля» (различия полагаются достоверными с  $p < 0,05$ ).

Таблица 7. Доверительные интервалы для групп исследования

Название группы	Каспаза 3	Каспаза 9
Контроль	0,061-0,848	0,104-0,521
Лейкоплакия	0,892-1,753	0,598-1,894
CIN 1	1,884-2,64	1,912-2,701
CIN 2	2,73-3,249	2,786-3,004

возможно при последовательной активации каспаз друг другом. Пусковым моментом к таким преобразованиям является повреждение ДНК при проникновении ВПЧ, которая в свою очередь запускает каспазный каскад [4, 6]. Сигнальный путь апоптоза может реализоваться по внешнему и по внутреннему путям. Одним из главных этапов внутреннего, митохондриального, пути является каспаза 9.

Как видно из таблицы 7, по мере прогрессии патологии шейки матки на фоне ПВИ имеет место рост данной каспазы, что говорит об активации внутреннего пути апоптоза. Тем не менее вне зависимости от направления каскада реакций его финальной эффекторной каспазой является каспаза - 3. Значение данной каспазы в группах исследования было выше относительно группы контроля и повышалось по мере прогрессирования ВПЧ - ассоциированной доброкачественной патологии шейки матки. Механизмы, при которых происходит формирование ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки, таких как лейкоплакия, дисплазия 1 степени или дисплазия 2 степени, могут быть рассмотрены как экспрессия уровня эффекторной каспазы 3 и каспазы 9. Результаты определения апоптотических каспаз показали различные значения в уровне экспрессии маркера апоптоза в эпителии шейки матки по мере прогрессирования ВПЧ - ассоциированной патологии.

В организмах многоклеточных процесс апоптоза участвует в дифференцировке и морфогенезе [6, 8]. Процесс запрограммированной гибели клеток является основным для избавления от дефектных клеток [7, 8]. Сбои в апоптотической программе могут приводить к прогрессии злокачественных изменений. Клетки с нарушенным апоптозом перестают реагировать на сигналы иммунной системы, продолжая свою пролиферацию [7]. Сам процесс апоптоза может идти по двум путям-внутреннему и внешнему. Оба этих пути являются каспаз-зависимыми [6, 8, 10]. Одним из ключевых звеньев внутреннего, митохондриального, пути является каспаза 9, которую активируют ее предшественники после повреждения ДНК клетки [4, 5, 6]. Эффекторная каспаза 3 сначала находится в клетке в неактивном состоянии, и для ее активации необходим триггер, например, внедрение ПВИ и его распространение. Пусковым момен-

том к таким преобразованиям является повреждение ДНК при проникновении ВПЧ, которая в свою очередь запускает каскад каспазных реакций [3-7]. Каспаза 3 относится к апоптотическим каспазам и является эффекторной [4, 6, 8], которая в свою очередь запускает процесс протеолиза более 70 жизненно важных для функционирования клетки белковых субстратов, что в конечном итоге приводит к деградации ДНК, гибели пораженной клетки и формированию «апоптотических телец» [4, 7], которые фагоцитируются различными пулами лимфоцитов. Апоптоз является ключевым механизмом иммунорегуляции, а его нарушения имеют патогенетическую значимость в развитии многих заболеваний. Степень выраженности активности каспазы 3 и каспазы 9 варьируется в зависимости от диагностированной ВПЧ-зависимой патологии шейки матки [4, 6]. В ходе проведенного исследования были определены доверительные интервалы каспазы 3 и каспазы 9 для ВПЧ-ассоциированных лейкоплакии шейки матки, дисплазии 1 степени или дисплазии 2 степени. Определение уровня каспаз производилось посредством ИФА - диагностики с забором материала из цервикального канала с помощью цитощетки. Данный метод диагностики является малоинвазивным и менее дорогостоящим. Результаты определения уровня каспазы 3 и каспазы 9 совпали с результатами гистологического заключения.

## Заключение

Таким образом, при формировании лейкоплакии шейки матки, дисплазии 1 степени или дисплазии 2 степени на фоне ПВИ происходит нарушение апоптотической программы. Результаты определения каспазы 3 и каспазы 9 показали увеличение значения в уровне экспрессии маркера апоптоза в эпителии шейки матки по мере прогрессирования ВПЧ - ассоциированной патологии. ■

*Артемова Ольга Игоревна, Ассистент кафедры «Акушерство и гинекология», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Медицинский институт, E-mail: artyomovaolg@gmail.com*

*Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда номер проекта 17-71-20029*

## Литература:

1. Автандилов Г.Г., Глухова Ю.К., Шабалова И.П. Пloidометрическая диагностика предраковых процессов и рака шейки матки по цитологическим препаратам//Клиническая лабораторная диагностика.-2014.-№11.-45-47
2. А. С. Дятлова, А. В. Дудков, Н. С. Линькова, В. Х.

*Хавинсон, Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. Успехи современной биологии, 2018, том 138, № 2, с. 126–137.*

3. Bakele M, Joos M, Burdi S, Allgaier N, Pöschel S, Fehrenbacher B, Schaller M, Marcos V, Kümmerle-

- Deschner J, Rieber N, Borregaard N, Yazdi A, Hector A, Hartl D (February 2014). "Localization and functionality of the inflammasome in neutrophils". *The Journal of Biological Chemistry*. 289 (8): 5320–9. DOI:10.1074/jbc.M113.505636. PMC 3931087. PMID 24398679
4. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G. et al. Malate dehydrogenase-2 inhibitor LW6 promotes metabolic adaptations and reduces proliferation and apoptosis in activated human T-cells // *Exp. Ther. Med.* 2015. No 10 (5). P. 1959–1966;
  5. Jorgensen I, Miao EA (May 2015). "Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens". *Immunological Reviews*. 265 (1): 130–42. DOI:10.1111/imr.12287. PMC 4400865. PMID 25879289.
  6. Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N., Kojo S. Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* – 2015. – Vol. 91, No. 7. – P. – 292–304.
  7. Teimoori B, Yazdi A, Rezaei M, Mohammadpour-Gharehbagh A, Jahantigh D, Salimi S. *J Cell Biochem.* 2018 Aug;119(8):6756-6764. doi: 10.1002/jcb.26869. Epub 2018 May 8.
  8. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J. From mice to humans: developments in cancer immunoeediting // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3338–3346
  9. Wong, E.L.Y. Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA selfsampling on the Uptake of Cervical Cancer Screening / E.L.Y. Wong, K.S. Chan Paul, J.S.Y. Chor, A.W.L. Cheung, F. Huang, S.Y.S. Wong // *Cancer Nurs.* – 2016. – Т. 39. – N 1. – P. 1-11.
  10. Zehbe, I. Community-randomised controlled trial embedded in the Anishinaabek Cervical Cancer Screening Study: human papillomavirus selfsampling versus Papanicolaou cytology / I. Zehbe, R. Jackson, B. Wood, B. Weaver, N. Escott, A. Severini // *BMJ Open.* – 2016. – Т. 6. – N 10. – P. 117-154.
  11. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА, КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. Рудакова Е.Б., Цыганкова О.Ю. *Уральский медицинский журнал.* 2008. № 2 (42). С. 16-20.
  12. ИММУНОКОРРЕКЦИЯ КАВИТИРОВАННЫМИ УЛЬТРАЗВУКОМ РАСТВОРАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. *Уральский медицинский журнал.* 2013. № 4 (109). С. 46-51.