

Виноградова О.П.¹, Орлова Е.А.², Артемова О.И.³

УДК 618.146-002.446, 612.017.2

DOI 10.25694/URMJ.2020.05.27

Иммунологические маркеры: клиническое значение при цервикальных патологиях

¹ ФГБОУ ВО « Пензенский государственный университет», Медицинский институт, кафедра «Акушерство и гинекология» г. Пенза, ² «Пензенский институт усовершенствования врачей» - филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ г. Пенза, ³ ФГБОУ ВО « Пензенский государственный университет», Медицинский институт, кафедра «Акушерство и гинекология» г. Пенза

Vinogradova O.P, Orlova E.A., Artemova O.I.

Immunological markers: clinical significance in cervical pathologies

Резюме

Обоснование: На сегодняшний день определено, что запуск апоптотических процессов происходит при влиянии вируса 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.

Цель исследования: оценить прогностическое значение иммунологических маркеров при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки и обосновать тактику лечения пациенток.

Методы: В данное исследование было включено 210 пациенток. Группу иммунологического контроля составили 40 здоровых женщин. 170 пациенток с ВПЧ-ассоциированными патологиями шейки матки были разделены на группы по исследуемым нозологиям: I группа- 60 женщин с гистологически подтвержденной лейкоплакией шейки матки; II группа- 55 женщин с CIN I и III группа была представлена 55 женщинами с CIN II. Пациенткам проводилось обследование согласно стандартам оказания акушерско-гинекологической помощи и была проведена оценка процессов апоптоза при наличии ВПЧ в цервикальной зоне шейки матки.

Результаты: Проведя сравнительную оценку подходов к ведению пациенток с ВПЧ ассоциированными патологиями шейки матки было выявлено, что комплексный подход с применением противовирусных препаратов с иммуномодулирующим воздействием имеет более высокую эффективность в сравнении с динамическим наблюдением.

Заключение: Процессы интеграции ВПЧ в естественный жизненный цикл клеток при патологии шейки матки сопровождаются изменениями параметров иммунитета цервикальной зоны, в связи с тем, что вирус выступает триггером в индукции апоптотических процессов

Ключевые слова: иммунитет, апоптоз, каспазы, вирус папилломы человека

Для цитирования: Виноградова О.П., Орлова Е.А., Артемова О.И., Иммунологические маркеры: клиническое значение при цервикальных патологиях, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 129 - 135, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.27

Summary

Rationale: To date, it has been determined that the start of apoptotic processes occurs when the virus 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.

Objective: to evaluate the prognostic value of immunological markers in HPV-associated cervical pathologies and substantiate the treatment tactics of patients.

Methods: 210 patients were included in this study. The immunological control group consisted of 40 healthy women. 170 patients with HPV-associated cervical pathologies were divided into groups according to the studied nosologies: group I - 60 women with histologically confirmed cervical leukoplakia; Group II - 55 women with CIN I and group III were represented by 55 women with CIN II. Patients were examined according to the standards of obstetric and gynecological care, and apoptosis was evaluated in the presence of HPV in the cervical zone of the cervix.

Results: After a comparative assessment of approaches to the management of patients with HPV-associated cervical pathologies, it was found that a comprehensive approach using antiviral drugs with immunomodulatory effects is more effective than dynamic observation.

Conclusion: The processes of integrating HPV into the natural life cycle of cells with cervical pathology are accompanied by changes in the immunity parameters of the cervical zone, due to the fact that the virus acts as a trigger in the induction of apoptotic processes

Keywords: immunity, apoptosis, caspases, human papillomavirus

For citation: Vinogradova O.P., Orlova E.A., Artemova O.I. Immunological markers: clinical significance in cervical pathologies, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 129 - 135, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.27

Введение

На сегодняшний день рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных атипических процессов в мире (1, 2, 3). Отличительной чертой данной онкопатологии является наличие вируса папилломы человека - главного этиологического фактора (3, 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 следствие, в дифференцировке клеток, тем самым стимулируется злокачественная трансформация клеток (2, 7). Иммуные взаимодействия, возникающие при внедрении ВПЧ в клетку, способствуют транскрипции вирусной ДНК и последующей трансформации. Все это возможно за счет высокой контагиозности ВПЧ, которая способствует прогрессивному росту патологий шейки матки, ассоциированных с данным вирусом (8,9,10). Иммунная система может запоминать и активно реагировать на повторное взаимодействие (11,12), однако, некоторые вирусы способны длительно «избегать» первичного контакта и от последующих внедрений (9,10,11). Таким образом, иммунитет цервикальной зоны не всегда может полноценно противостоять (13,14).

Цель исследования: оценить прогностическое значение иммунологических маркеров при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки и обосновать тактику лечения пациенток.

Материалы и методы

В данное исследование было включено 210 пациенток от 18 до 45 лет (средний возраст 29,1±2,7 лет). В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА «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). Группа контроля была представлена 40 относительно здоровыми женщинами (средний возраст (20,3±1,6), которые обратились для профилактического осмотра в женские консультации г. Пенза за период с 2017 по 2019 гг. Результаты исследования показателей были приняты

за значения нормы, ввиду отсутствия таковых для исследуемых: каспазы 1, каспазы 3 и каспазы 9. Так же были сформированы группы исследования, которые отвечали критериям включения: наличие ПВИ; лейкоплакия шейки матки, CIN I или CIN II, подтвержденные гистологически; отсутствие за последние 6 месяцев до начала исследования терапии препаратами, которые могли повлиять на результаты исследования; использование барьерного метода контрацепции; зона трансформации 1 или 2 тип; «нормоценоз» по результатам оценки нижнего отдела гинекологического тракта; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 45; положительный тест на беременность; тяжелая соматическая патология; прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исследуемые показатели; невозможность следовать условиям протокола. Всем пациенткам было проведено обследование согласно приказу 572 Н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а так же исследование на наличие ВПЧ с показателями вирусной нагрузки и на основании результатов мультифокусной биопсии были сформированы группы исследования:

I группа: 60 пациенток с лейкоплакией шейки матки ассоциированной с ВПЧ, (средний возраст 29, 3±1, 2 лет);

II группа: 55 пациенток с CIN I, ассоциированной с ВПЧ, (средний возраст 28, 6±0, 8 лет);

III группа: 55 пациенток с CIN II, ассоциированной с ВПЧ (средний возраст 27, 1 ±1, 1 лет).

Оценка состояния цервикального иммунитета проводилась путем исследования показателей апоптотической активности в клетках цервикальной зоны- каспазы 1, каспазы 3 и каспазы 9. Исследование проводилось путем забора клеток щеткой Cervix brush (по методике забора при взятии мазков на онкоцитологию) для определения методом иммуноферментного анализа с набором реагентов компании Cloud.Clone согр., предназначенного для количественного определения CASP3 сэндвич-методом ИФА в гомогенатах тканей, клеточных лизатах, супернатантах клеточных культур и других биологических жидкостях человека.

Статистическую обработку показателей проводили с использованием методов оценки и с применением

программы « STATISTICA» 6.0. Так же в ходе обработки полученных данных использовалась описательная статистика. При проведении статистического анализа показателей применялся метод Фишера-метод углового преобразования. Разница между сравниваемыми данными считалась достоверной при $P > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ данных социального статуса, анамнеза, гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в группе контроля и исследуемых группах не показал видимых различий.

Так как основным критерием включения в исследование было наличие ВПЧ, то определение его содержания в режиме «реального времени» и оценка вирусной нагрузки было одним из основных этапов работы. Стоит отметить, что среди пациенток 1,2 и 3 групп имело место только сочетание нескольких типов вируса высокого канцерогенного риска (рисунок 1).

Для наиболее часто диагностированных типов ВПЧ определена вирусная нагрузка (таблица 1).

Анализируя полученные результаты обращает на себя внимание доминирование высокоонкогенных типов вируса: 16,18,31,33 и 51 при исследуемых нозологиях. Так же очевидно, что для прогрессии изменений цервикальной зоны нужно сочетание нескольких высокоонкогенных типов ПВИ и высокая вирусная нагрузка.

Для изучения апоптотических процессов в клетке, как одну из составляющих цервикального иммунитета была произведена оценка уровней каспазы 1, каспазы 3 и каспазы 9.

Среди пациенток с ПВИ значение каспазы 1 досто-

верно не отличались от показателей контрольной группы и так же находились на пределе чувствительности метода (таблица 2).

Такие данные дают возможность говорить об отсутствии индукции воспалительной реакции при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. Потому что, каспаза 1 активируется после формирования воспалительного комплекса, который инициирует воспалительный ответ по средствам расщепления цитокинов (16).

При определении активности каспазы 3 и 9 в исследуемых группах было отмечено повышение показателей относительно группы контроля (таблица 2).

Изменение показателей по мере прогрессии цервикального поражения говорит о активации апоптоза и о становлении апоптоз-резистентного процесса в эпителиальных клетках, в которые внедрился вирус.

Принимая во внимание, клинические рекомендации 2018 года по диагностике и ведению пациенток с патологиями шейки матки, для женщин с ВПЧ-ассоциированными изменениями в цервикальной зоне, после их гистологической верификации допустимо применений препаратов с противовирусной активностью. Поэтому на следующем этапе все пациентки внутри групп были рандомно разделены на подгруппы. Среди пациенток с лейкоплакией шейки матки 34 женщины Ia подгруппы находились под наблюдением, а 26 пациенток Ib получали противовирусную терапию. Аналогично были сформированы подгруппы среди пациенток в группе II с CIN I: IIa подгруппа - 27 женщин находились под наблюдением и IIb подгруппа 28 человек, получали противовирусную терапию. В группе CIN II всем пациенткам было проведено деструктивное лечение с

Таблица 1. Распределение вирусной нагрузки в группах исследования

Тип вируса	16 тип		18 тип		31 тип		33 тип		51 тип	
	3-5 lg	>5 lg	3-5 lg	> 5 lg						
Лейкоплакия	10,5%	63%	9%	68%	12%	36%	9%	53,4%	12%	62%
CIN 1	10,8%	76%	6%	87%	11%	32%	16%	35,6%	18%	67%
CIN 2	12,5%	75,1%	3%	92%	15%	35%	13%	24,5%	11%	78%

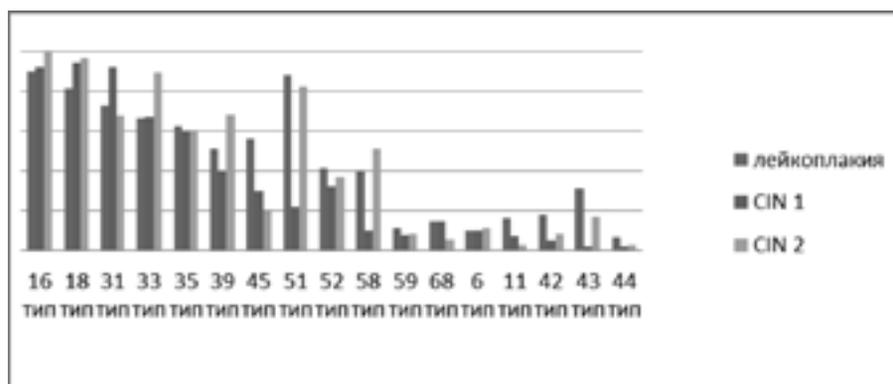


Рисунок 1. Распределение пациенток по типам ВПЧ

Таблица 2. Изменения уровня каспазы 1 в группах исследования

Группа	Каспаза 1 (нг/мл)
Контроль	0,060 ± 0,02
Лейкоплакия	0,059 ± 0,03
CIN I	0,061 ± 0,02
CIN II	0,058 ± 0,04

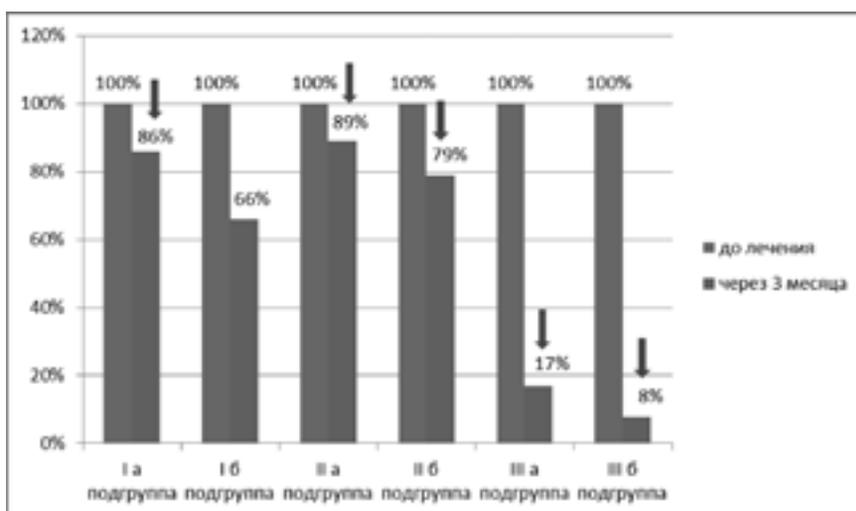


Рисунок 2. Эффективность лечения в подгруппах через 3 месяца

иссечением пораженного участка. Согласно дизайну исследования, 28 пациенток после деструкции находились под наблюдением (группа IIIa), а 27 пациенткам деструкция была проведена на фоне применения противовирусного препарата (IIIб). Оценку эффективности выбранной терапии проводили через 3 и 6 месяцев, по средствам цитологического исследования и проведения кольпоскопии, так же исследовались показатели каспазы 3 и 9. Основным критерием эффективности лечения была оценка наличия или отсутствия ВПЧ или снижение вирусной нагрузки ниже значимых величин.

Через 3 месяца внутри каждой подгрупп было снова произведено ВПЧ-типирование с определением вирусной нагрузки после чего была оценена эффективность лечения (рисунок 2).

Через 3 месяца в подгруппе Ia снижение влияния вируса было на 14% в то время как среди пациенток Ib подгруппы суммарная излеченность составила 34%. Аналогичная тенденция прослеживалась и среди пациенток с CIN I: в подгруппе динамического наблюдения вирус был не активен у 11%, в то время как в подгруппе IIб эффективность комплексного подхода составила 21%. Стоит отметить, что наиболее высокая эффективность лечения прослеживалась в подгруппах у пациенток с CIN II, вероятно это связано с удалением большинства пораженных клеток эпителия при проведении эксцизии.

Среди пациенток в подгруппе IIIa выявление вируса вообще и в клинически не значимых концентрациях отмечено суммарно у 83% пациенток, а в подгруппе IIIб среди пациенток, которым была проведена деструкция на фоне применения противовирусной терапии 11% пациенток диагностировано снижение вирусной нагрузки ниже клинически значимых величин, а у 81% ВПЧ не был выявлен и эффективность лечения составила 92%.

Исследуя процессы апоптоза, происходящие в клетках под воздействием вируса папилломы человека проведено определение уровня в клетках каспазы 3 и каспазы 9 через 3 месяца (таблица 4):

Проведя детальный анализ имеющиеся данные литературы по активности процессов самоуничтожения клетки, вероятно, увеличение значений каспазы 3 и каспазы 9 объясняется тем, что для активации внешнего или внутреннего пути апоптоза необходим триггер, в данном случае таковым выступает ВПЧ. Однако, при полной элиминации вируса или снижении вирусной нагрузки ниже клинически значимых величин воздействие на рецепторы мембраны клетки и на рецепторы митохондрий прекращается, что возможно, в свою очередь вызывает замедление интенсивности процессов апоптоза и выражается в снижении значений каспазы 3 и каспазы 9.

Следующим этапом работы было изучение эффек-

Таблица 3. Уровень каспазы 3 и каспазы 9 в исследуемых группах

Группа	Каспаза 3 (нг/мл)	Каспаза 9 (нг/мл)
Контроль	0,188 ±0,02	0,213 ±0,03
Лейкоплакия	0,742 ± 0,05*	0,891 ±0,04*
CIN I	2,772 ±0,03*	2,311 ±0,05*
CIN II	3,192 ±0,04*	2,713 ±0,04*

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

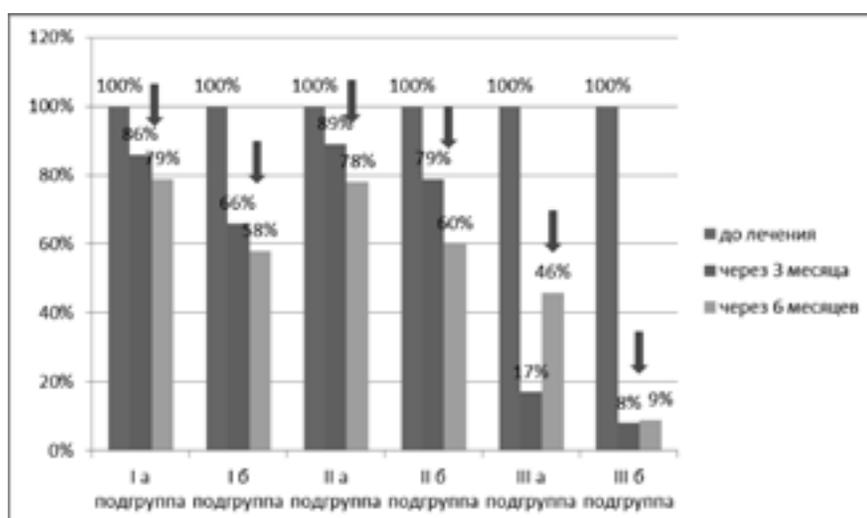


Рисунок 3. Оценка эффективности лечения в подгруппах через 3 и 6 месяцев

тивности различных подходов ведения пациенток в группах через 6 месяцев. При определении вирусной нагрузки среди пациенток в подгруппах были получены следующие результаты (рисунок 3):

Среди пациенток с лейкоплакией из подгруппы I а было отмечено снижение вирусной нагрузки ниже клинически значимых величин и отрицательный результат у 21 % пациенток, в то время как в I б подгруппе у 42 %.

Результат определения вируса в группе пациенток с CIN по подгруппам был представлен цифрами 22% в группе динамического наблюдения и 40% в группе с использованием противовирусной терапии. Среди пациенток с CINII в подгруппе динамического наблюдения через 6 месяцев снижение вирусной нагрузки ниже 3 Ig было у 11 %, в то время как у 43 % вирус не определился вообще, и общая эффективность лечения составила 54%, тогда как в подгруппе с противовирусной терапией у 89% ВПЧ тест был отрицательный.

При сравнительном анализе подходов ведения пациенток обращает на себя внимание повышение вирусной нагрузки более 3Ig пациенток в группе после деструктивного лечения, то есть мы видим рецидивирование про-

цесса (на 29%).

Анализируя эффективность лечения в группе получавшей противовирусную терапию, всего у одной пациентки через 6 месяцев наблюдения вирусная нагрузка увеличилась до клинически значимой величины, но проведя детальный анализ выявлено, что пациентка 45 лет, имела вредные привычки-курение более 12 сигарет в день, а так же отягощенный акушерский анамнез: более 3 аборт. Возможно активация папилломавирусной инфекции среди пациенток с дисплазией объясняется тем, что в криптах сохраняются участки эпителия, пораженные вирусом (11,14) за счет чего в дальнейшем происходит вовлечение в неопластический процесс рядом расположенных здоровых клеток эпителия. Таким образом, на фоне применения противовирусных препаратов, вирус подвергается воздействию иммунной системы и, соответственно, уменьшается риск рецидива неопластических процессов на шейке матки.

Через 6 месяцев была произведена повторная оценка уровня каспазы 3 и каспазы 9. Среди пациенток с лейкоплакией и CIN I отмечалось снижение исследуемых параметров в обеих группах. Однако, среди пациенток,

Таблица 4. Определение уровня каспазы 3 и каспазы 9 через 3 месяца

Подгруппа	Группа контроля	Ia	Iб	IIa	IIб	IIIa	IIIб
Каспаза 3 (нг/мл)	0,188±0,02	0,717±0,05* p1	0,683±0,03 *	2,164±0,05 * p2	1,613±0,04 *	0,690±0,05* p3	0,604±0,03*
Каспаза 9 (нг/мл)	0,213±0,03	0,739±0,03*	0,735±0,05 *	1,904±0,05 * p2	1,474±0,05 *	0,779 ±0,03*	0,77±0,053*

Примечание: Оценка статистической достоверности изменений активности каспазы 3 и каспазы 9 проводилась в соответствии с критериями Уилкоксона-Манна-Уитни. Символом * маркированы группы, в которых активность каспазы достоверно отличается от группы «контроля»

p1-достоверность различий подгруппы «IА» с подгруппой «IБ». (различия полагаются достоверными с $p < 0,05$)

p2-достоверность различий подгруппы «IIА» с подгруппой «IIБ». (различия полагаются достоверными с $p < 0,05$)

p3-достоверность различий подгруппы «IIIА» с подгруппой «IIIБ». (различия полагаются достоверными с $p < 0,05$)

Таблица 5. Изменение каспазы 3 и каспазы 9 в подгруппах

Подгруппа	Группа контроля	I a	I б	II a	II б	III a	III б
Каспаза 3(нг/мл)	0,188±0,02	0,633 ±0,04* p1	0,494±0,05 *	1,904±0,05* p2	1,391±0,04*	0,941±0,04 * p3	0,394±0,054
Каспаза 9(нг/мл)	0,213±0,03	0,703 ±0,05* p1	0,589±0,04 *	1,673±0,05* p2	1,029±0,05*	0,873±0,05 * p3	0,419±0,06

Примечание: Оценка статистической достоверности изменений активности каспазы 3 и каспазы 9 проводилась в соответствии с критериями Уилкоксона-Манна-Уитни. Символом * маркированы группы, в которых активность каспазы достоверно отличается от группы «контроля»

p1-достоверность различий подгруппы «IА» с подгруппой «IБ». (различия полагаются достоверными с $p < 0,05$)

p2-достоверность различий подгруппы «IIА» с подгруппой «IIБ». (различия полагаются достоверными с $p < 0,05$)

p3-достоверность различий подгруппы «IIIА» с подгруппой «IIIБ». (различия полагаются достоверными с $p < 0,05$)

которым проводилось лечение противовирусным препаратом с иммуномодулирующим действием, показатели менялись более динамично, приближаясь к показателям группы контроля.

Наиболее показательно отличались параметры исследуемых показателей в группе пациенток с дисплазией 2, так как в группе пациенток с деструкцией каспаза 3 составила 0,941±0,04 нг/мл, а каспаза 9 - 0,873±0,05 нг/мл, в то время как показатель в группе комплексной терапии был 0,394±0,05 нг/мл и 0,419±0,05 нг/мл соответственно, то есть снижение составило 2,38 и 2 раза (соответственно) (таблица 5).

Исследование параметров местного иммунитета, по мнению многих исследователей, имеет ведущее значение в формировании механизмов резистентности и этиопатогенеза при патологиях шейки матки. Так как ВПЧ способен обманывать иммунную систему организма благодаря отсутствию цитолиза, локальной иммуносупрессии из-за вирусных белков. Эти механизмы позволяют вирусу тормозить активацию клеток Лангерганса и подавлять синтез интерферонов, что в свою очередь гарантирует от организма-хозяина минимальный иммунный ответ. Поэтому основной целью терапии пациенток противовирусными препаратами является повышение доступности материала для Т-лимфоцитов. Происходит это за счет прямого иммуномодулирующего эффекта, усиливающего

неспецифический противовирусный ответ.

В рамках проведенного исследования, анализируя эффективность лечения в зависимости от выбранной тактики, очевидно, что наибольшая элиминация папилломавирусной инфекции отмечена у пациенток, которым проводилось лечение с использованием противовирусного препарата, стимулирующего индукция выработки α -интерферона в плазме крови и тканях с длительно поддерживающейся концентрацией в крови и активацией Т-лимфоцитов; активируя рецепторы иммунокомпетентных клеток главного комплекса и стимулируя опосредованное увеличение на эндотелии сосудов и в эпителии интерлейкина 10 и 16 с последующим торможением ферментов репликации вируса – то есть осуществляя прямое противовирусное действие. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения иммуномодулирующих препаратов с противовирусной активностью.

Заключение

Изменение параметров иммунитета цервикальной зоны возникает при внедрении ВПЧ в естественную жизнь клетки, так как вирус выступает триггером для индукции апоптотических процессов. Сам процесс апоптоза является многоэтапным и поликаскадным. Заключительным этапом реакций является активации ка-

спазы 3 и каспазы 9. В ходе исследования предпринята попытка определения роли апоптотических маркеров при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки. Анализируя клиническую эффективность терапии групп женщин с ВПЧ-ассоциированными патологиями шейки матки, такими как лейкоплакия, CIN I и CIN II показано, что предлагаемый комплексный подход к лечению с использованием противовирусных препаратов в сравнении с динамическим наблюдением или применением только деструкции патологических участков (у пациенток с CIN II) имеет более высокую клиническую эффективность, за счет влияния на систему естественных киллеров, стимуляции распознавания и лизиса дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами. ■

Виноградова Ольга Павловна, д.м.н., доцент, профессор кафедры, ФГБОУ ВО « Пензенский государственный университет», Медицинский институт, кафедра «Акушерство и гинекология» г. Пенза; **Орлова Екатерина Сергеевна**, д.м.н., профессор кафедры, «Пензенский институт усовершенствования врачей» - филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ г. Пенза; **Артемова Ольга Игоревна**, ассистент кафедры, ФГБОУ ВО « Пензенский государственный университет», Медицинский институт, кафедра «Акушерство и гинекология» г. Пенза. Автор, ответственный за переписку: **Артемова Ольга Игоревна**, ассистент кафедры, Россия, 440052, г. Пенза, улица Куйбышева 18 А, квартира 18. Телефон: 89631024551 (Phone: 89631024551) e-mail: artymovaolg@gmail.com

Литература:

1. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Мзарелуа Г.М., Бестаева Н.В., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2: 92-98.
2. Candidate biomarkers in the cervical vaginal fluid for the (self-)diagnosis of cervical precancer.- Van Ostade X1,2, Dom M3,4, Tjalma W5, Van Raemdonck G3,4.- *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Feb;297(2):295-311. doi: 10.1007/s00404-017-4587-2. Epub 2017 Nov 15.
3. 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: 44-7.
4. Management of atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix with human papilloma virus infection among young women aged less than 25 years / Ryu K.J., Lee S., Min K.J., Hong J.H., Song J.Y., Lee J.K., Lee N.W. // *Diagn Cytopathol*. 2016 Dec;44(12):959-963
5. Molecular control of chaperone-mediated autophagy/ Catarino S, Pereira P, Girão H// *Essays Biochem*. 2017 Dec 12;61(6):663-674.
6. α -Actinin-4 induces the epithelial-to-mesenchymal transition and tumorigenesis via regulation of Snail expression and β -catenin stabilization in cervical cancer./ An HT, Yoo S, Ko J// *Oncogene*. 2016 Nov 10;35(45):5893-5904
7. Comparative mass spectrometric and immunoassay-based proteome analysis in serum of Duchenne muscular dystrophy patients./ Oonk S1, Spitali P1, Hiller M1, Switzar L1,2, Dalebout H2, Calissano M3, Lochmüller H3, Aartsma-Rus A1,3, 't Hoen PA1, van der Burgt YE2.// *Proteomics Clin Appl*. 2016 Mar;10(3):290-9.
8. Pso p27, a SERPINB3/B4-derived protein, is most likely a common autoantigen in chronic inflammatory diseases./ Iversen OJ1, Lysvand H2, Slupphaug G3// *Clin Immunol*. 2017 Jan;174:10-17
9. Rare Variant of GM2 Gangliosidosis through Activator-Protein Deficiency./ Brackmann F1, Kehrer C2, Kustermann W1, Böhringer J2, Krügeloh-Mann I2, Trollmann R1. // *Neuropediatrics*. 2017 Apr;48(2):127-130.
10. Differentially expressed proteins among normal cervix, cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma. / Zhao Q1, He Y, Wang XL, Zhang YX, Wu YM.// *Clin Transl Oncol*. 2015 Aug;17(8):620-31
11. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China/ Zhang H1, Zhang Y1, Zhao H1, Niyaz H1, Liu P1, Zhang L1, Zhang S1, Reheman Y1, Bao Y1, Chen X2.// *Biochem Res Int*. 2016;2016:7498706. doi: 10.1155/2016/7498706
12. Identification of proteomic and metabolic signatures associated with chemoresistance of human epithelial ovarian cancer./ Wu W, Wang Q, Yin F, Yang Z, Zhang W, Gabra H, Li L.// *Int J Oncol*. 2016 Oct;49(4):1651-65
13. Gene signature based on degradome-related genes can predict distal metastasis in cervical cancer patients./ Fernandez-Retana J, Zamudio-Meza H, Rodriguez-Morales M, Pedroza-Torres A, Isla-Ortiz D, Herrera L, Jacobo-Herrera N, Peralta-Zaragoza O, López-Camarillo C, Morales-Gonzalez F, Cantu de Leon D, Pérez-Plasencia C.// *Tumour Biol*. 2017 Jun;39(6):1010428317711895
14. Cell cycle- and cancer-associated gene networks activated by Dsg2: evidence of cystatin A deregulation and a potential role in cell-cell adhesion./ Gupta A, Nitou D, Brennan-Crispi D, Addya S, Riobo NA, Kelsell DP, Mahoney MG.// *PLoS One*. 2015 Mar 18;10(3):e0120091.