

противовирусный
препарат
нового поколения

АЛЛОКИН-АЛЬФА®

цитокиноподобный пептид аллоферон

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР

АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



на правах рекламы

- активизирует систему естественных киллеров
- действует **ЛОКАЛЬНО** в очаге поражения
- восстанавливает функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета

ЭФФЕКТИВЕН в лечении

- герпетической инфекции
- папилломавирусной инфекции
- смешанных (вирусным + бактериальных) инфекций, в составе комплексной терапии
- острого вирусного гепатита В

НЕ ПРОИЗВОДИТ:

- токсического действия на организм;
- неспецифической (в отсутствие вируса) активации иммунной системы

Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:

BRAND-PHARM



ООО «Брэнд-фарм»
109316, Россия, Москва, Остаповский пр., 5, корп. 17
тел./факс: (495) 781-83-55; e-mail: info@brand-pharm.ru

www.allokin.ru

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

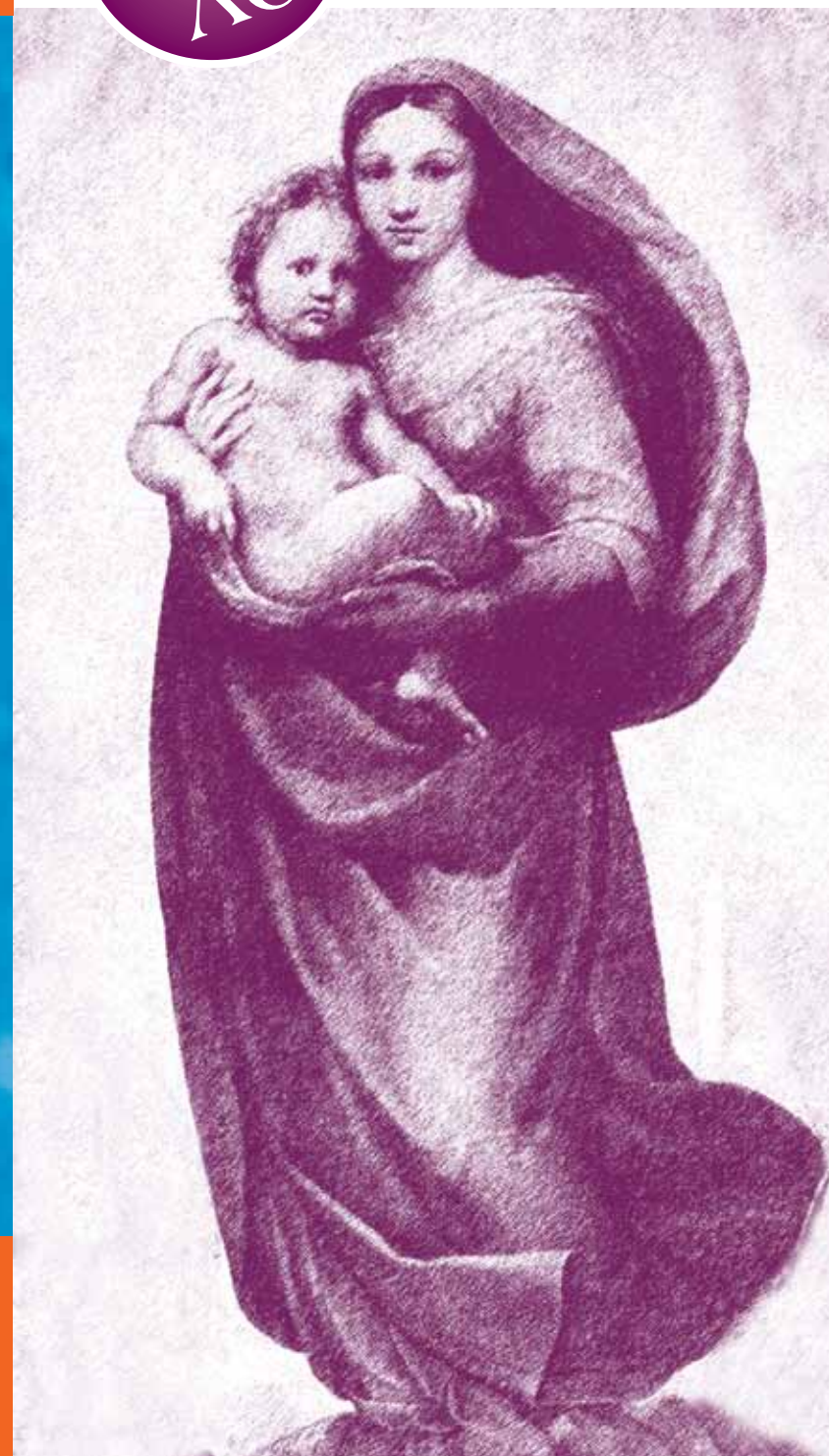
90
лет

4-2/2012

■ Л.И. КОРОЛЕНКОВА
Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной преэксцизионной терапии аллокином-альфа

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ Korolenkova L.I.
Effective preexcision allokine-alpha therapy-induced reduction in the viral load determined by the hybrid capture assay in patients with severe cervical intraepithelial neoplasias



©Л.И. Короленкова, 2012

Л.И. КОРОЛЕНКОВА

СНИЖЕНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ, ОПРЕДЕЛЕННОЙ МЕТОДОМ ГИБРИДНОГО ЗАХВАТА, У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ, КАК РЕЗУЛЬТАТ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРЕЭКЦИЗИОННОЙ ТЕРАПИИ АЛЛОКИНОМ-АЛЬФА

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель исследования. Оценить эффективность предэксцизионной противовирусной и иммуномодулирующей терапии аллокином-альфа в комбинированном лечении больных CIN2–3/CIS по изменению вирусной нагрузки (ВН) HC2.

Материал и методы. В исследование вошли 60 больных CIN2–3/CIS с положительным HC2-тестом и ВН более 20 RLU. Из них 32 получали перед эксцизией зоны трансформации (конизацией) лечение препаратом аллокин-альфа и 28 больных контрольной группы до эксцизии не получали лечения иммуномодуляторами. Через 40–60 дней всем больным повторно определяли ВН.

Результаты исследования. После лечения аллокином-альфа отмечено снижение ВН у большинства больных (71,9%), отрицательным тест был у 9,4% больных. Медиана значений HC2-теста достоверно снизилась с 340 до 68 ед ($p=0,035$). Выявлена тенденция к меньшей частоте эффекта при высоких значениях ВН ($p=0,058$). При этом в группе без лечения ВН не снизилась ни у одной больной, у 26 из 28 отмечен ее рост ($p<0,0001$).

Заключение. Лечение аллокином-альфа может быть эффективно в предоперационной подготовке больных CIN2–3/CIS перед процедурой эксцизии зоны трансформации или конизации и приводит к снижению ВН у большинства больных. Аллокин-альфа также может применяться для лечения больных продуктивной папилломавирусной инфекцией и CIN легкой степени с контролем ВН HC2-теста.

Ключевые слова: CIN, ВПЧ-инфекция, вирусная нагрузка, HC2-тест, иммуномодулирующая терапия, аллоферон.

L.I. KOROLENKOVA

EFFECTIVE PREEXCISION ALLOKINE-ALPHA THERAPY-INDUCED REDUCTION IN THE VIRAL LOAD DETERMINED BY THE HYBRID CAPTURE ASSAY IN PATIENTS WITH SEVERE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective. To evaluate the efficiency of pre-excision antiviral and immunomodulatory therapy with allokine-alpha in the combination treatment of patients with CIN2-3/CIS from the change in the viral load (VL) measured by hybrid capture 2 (HC2) assay.

Subjects and methods. The study enrolled 60 patients with CIN2-3/CIS having a positive HC2 assay and a VL of more than 20 RLU. Of them 32 patients received immunomodulatory therapy with allokine-alpha before Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) (conization) and 28 control patients did not been treated with immunomodulators before the excision. Following 40-60 days, VL was measured again in all the patients.

Results. After allokine-alfa treatment, the viral load decreased in the majority of patients (71.9%) and the negative assay was noted in 9.4% of cases. The median HP2 values dropped significantly from 340 to 68 RLU ($p = 0.035$). There was a tendency for lower effect rates with high VL values ($p = 0.058$). In the control group, the viral load did not decrease; 26 of the 28 showed its increase ($p < 0.0001$).

Conclusion. Allokine-alfa treatment may be efficient in the preoperative preparation of patients with CIN2–3/CIS before LLETZ or conization and results in a VL reduction in the majority of patients. Allokine-alpha may be also used to treat patients with productive papillomavirus infection and mild CIN under guidance of VL measured by HC2 assay.

Key words: CIN, papillomavirus infection, viral load, hybrid capture 2 assay, immunomodulatory therapy, alloferon.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) являются главным этиологическим фактором рака шейки матки (РШМ) [21]. ВПЧ ВКР обнаруживают в 96,4–99,7% образцов опухолевой ткани шейки матки [7, 15, 19]. Возникновению РШМ предшествуют в течение многих лет предраковые эпителиальные повреждения – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), отражающие этапы вирусного канцерогенеза. Условно выделяют три степени CIN, соответствующие легкой (CIN1), умеренной (CIN2), тяжелой дисплазии и преинвазивному раку (CIN3).

Если CIN1, относящиеся к легким эпителиальным повреждениям, имеют высокую вероятность спонтанной регрессии (до 60%), то тяжелые повреждения – CIN2–3, включая преинвазивный рак (carcinoma *in situ*, CIS), – регрессируют редко, имеют высокую вероятность исхода в инвазивный рак (до 37,5%) и требуют хирургического лечения в виде деструкции или эксцизии зоны трансформации [10, 18].

ВПЧ ВКР использует природный пролиферативный потенциал естественного метапластического процесса в зоне трансформации, чаще в сторону плоскоэпителиальной дифференцировки [2]. Длительно персистируя и размножаясь в стволовых и амплифицирующихся резервных клетках зоны трансформации шейки матки, ВПЧ ВКР стимулирует чрезмерную пролиферацию, генетическую нестабильность, нарушает репарацию ДНК и апоптоз, имморализирует незрелые эпителиальные клетки, формируя CIN [8, 12].

Таким образом, ВПЧ ВКР не только инициирует CIN, но и поддерживает прогрессию неоплазии до инвазивного рака.

Существуют иммунологические проблемы, специфичные для ВПЧ-инфекции, ассоциированной с CIN, такие как:

- 1) нейтрализация белком E7 противовирусной и противоопухолевой активности интерферона- α 2;
- 2) низкая антиген-презентация вирусов, отсутствие вирусемии;
- 3) ингибирование белком E7 экспрессии генов основного комплекса гистосовместимости;
- 4) медленный и в малом количестве синтез капсидных белков, обеспечивающих иммуногенность;
- 5) нарушение продукции интерлейкинов [13].

В связи с этим разрабатываются варианты консервативного лечения ВПЧ-инфекции – иммуномодулирующей терапии [5, 17].

Основным диагностическим и лечебным мероприятием при CIN2–3/CIS является адекватное изъятие зоны трансформации с очагами

неоплазии, в частности, в виде различных вариантов петлевой эксцизии – электро- или радиохирургической (loop electrosurgical excision procedure – LEEP/large loop excision of the transformation zone – LLETZ). Максимальным вариантом LLETZ является конизация, глубина которой все же может оказаться недостаточной для изъятия всех очагов CIN [5], так как объем вмешательства определяется эмпирически по размерам поражения эктоцервикса, не всегда отражающим большую глубину распространения по эндоцервикальным криптам [2, 3]. Очаги персистирующей ВПЧ-инфекции находятся и вне иссекаемой зоны трансформации (в том числе в эпителии влажных стенок), являясь источником новых вирионов [2].

Все это патогенетически оправдывает применение иммуномодуляторов не только для лечения продуктивной ВПЧ-инфекции, но и в комплексной терапии CIN тяжелой степени. Применение иммуномодуляторов оправдано с целью уменьшения количества реплицирующегося вируса.

Аллокин-альфа – отечественный противовирусный препарат нового типа с локальным иммуномодулирующим действием (фармакотерапевтическая группа: противовирусное, иммуномодулирующее средство). Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон, представитель нового семейства противовирусных пептидов природного происхождения. [1, 6] Его действие направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Препарат усиливает антиген-презентацию вируса.

В отличие от известных индукторов интерферона (ИФН) аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИФН- α лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген. Анализ изменений иммунного ответа после лечения аллокином-альфа больных гепатитом С выявил нормализацию титров циркулирующего в сыворотке крови (90%) и спонтанно вырабатываемого ИФН (80%), увеличение продукции ИФН- α и ИФН- γ , появление мРНК фактора некроза опухоли- α , интерлейкина (ИЛ)-12, ИЛ-4 и снижение встречаемости ИЛ-6 и ИЛ-10, увеличение или восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов с нормализацией ответа по Th1-типу [1].

Характеристики общего иммунитета, безусловно, отражающие улучшение иммунного статуса, показательны в случае гепатитов В и С, сопровождающихся вирусемией. Однако инфекция ВПЧ ВКР развивается в пределах эпителиального пласта, и вирусемия отсутствует, поэтому эффективность лечения CIN целесообразно оценивать по динамике вирусной нагрузки (ВН), определяемой с помощью методики гибридного

Для корреспонденции:

Короленкова Любовь Ивановна, канд. мед. наук, старш. науч. сотр. поликлиники НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24
Телефон: (8-903) 235-42-81, 8 (495) 324-44-06
E-mail: l.korolenkova@mail.ru

захвата ДНК ВПЧ ВКР (Hybride capture 2 DNA HPR-HR, HC2, Digene/Qiagen). HC2 ВПЧ-тест получил признание во многих развитых странах [9, 14, 16, 20]. HC2 – полуколичественный метод, материал для которого забирают именно из зоны трансформации шейки матки или ее остатков после эксцизии. Результат отображается в относительных световых единицах (relative light units, RLU), определяются только клинически значимые концентрации вируса [11]. В отличие от легких эпителиальных повреждений, при которых в процессе спонтанной элиминации можно ожидать снижения ВН без лечения, тяжелым CIN не свойственна регрессия и нет оснований для изменений ВН без лечения. Показателем эффективности иммуномодулирующей терапии у больных CIN2–3/CIS будет снижение ВН в зоне трансформации до эксцизионных манипуляций на шейке матки. Короткая отсрочка эксцизии на один – два менструальных цикла, вполне обычная для лечения таких пациенток на фоне многолетнего существования CIN2–3/CIS, не может сказаться на прогнозе заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность предэксцизионной противовирусной и иммуномодулирующей терапии аллокином-альфа в комбинированном лечении больных CIN2–3/CIS по изменению вирусной нагрузки HC2.

Материал и методы исследования

В исследование с информированного согласия были включены 32 больные CIN2–3/CIS (8 больных CIN2, 24 – CIN3/CIS), получавшие предэксцизионную терапию аллокином-альфа, а также 28 больных контрольной группы (6 – CIN2, 22 – CIN3/CIS), у которых конизация была отсрочена на 40–60 дней по личным обстоятельствам. У всех пациенток процесс был гистологически верифицирован. Все больные были дважды обследованы цитологически, кольпоскопически и вирусологически методом гибридного захвата (HC2) – в момент первичного осмотра и через 40–60 дней перед выполнением радиохирургической конизации после лечения аллокином-альфа в основной группе или без иммуномодулирующего лечения в контрольной группе. Все больные были ВПЧ ВКР-позитивны, и основным критерием включения в исследование была вирусная нагрузка не менее 20 RLU. В основной группе средний возраст больных составил $33,4 \pm 1,7$ года. Преобладающим типом ВПЧ был 16 – у 26 пациенток из 32.

Аллокин-альфа вводили по 1 ампуле на 1 мл физиологического раствора для инъекций подкожно 1 раз в 48 ч – всего 6 инъекций.

Группа контроля – 28 больных CIN2–3/CIS, не получивших перед радиохирургической конизацией лечения иммуномодуляторами, была сравнима по возрасту ($32,8 \pm 1,6$ года), степени неоплазии (6 больных – CIN2, 22 – CIN3/CIS), типу вируса, состоянию репродуктивной функции и другим факторам с группой больных, которым было выполнено предоперационное лечение аллокином-альфа ($p > 0,05$).

Статистический анализ результатов проводили непараметрическим методом (парный критерий Wilcoxon), в качестве центральной характеристики HC2-теста применяли медиану, в качестве меры разброса значений – квартили.

Результаты исследования и обсуждение

Побочных эффектов, аллергических реакций и осложнений от введения препарата аллокин-альфа не наблюдалось.

Исходные значения HC2 у больных CIN2–3/CIS до лечения колебались от 24 до 2047 RLU. Медиана составила 340 RLU. При этом у 4 (12,5%) больных значения были менее 50, у 5 (15,6%) – 51–100, у 6 (18,8%) – 101–300, у 11 (34,4%) – 301–1000 и у 6 (18,8%) более 1000 RLU.

После лечения аллокином-альфа значения HC2 значимо снизились ($p=0,035$), при этом наблюдали снижение медианы в 5 раз (340 и 68 ед. соответственно), снижение нижней квартили в 9 раз (91,5 и 10 единиц соответственно), в то же время верхняя квартиль до и после лечения не изменилась (905 и 909 ед. соответственно). HC2 после лечения аллокином-альфа стал отрицательным у 3 (9,4%) больных, у 8 (25%) больных значения стали низкими – менее 50 RLU, у 6 (18,8%) значения теста были в пределах от 51 до 100 RLU, по 5 (15,6%) больных было со значениями теста 101–300, 301–1000 и >1000 RLU. Таким образом, частота выявления значений HC2 менее 50 RLU после лечения увеличилась с 12,5 до 34,4%, а более 300 RLU уменьшилась с 53,2 до 31,2%, различия значимы ($p=0,018$) (рис. 1).

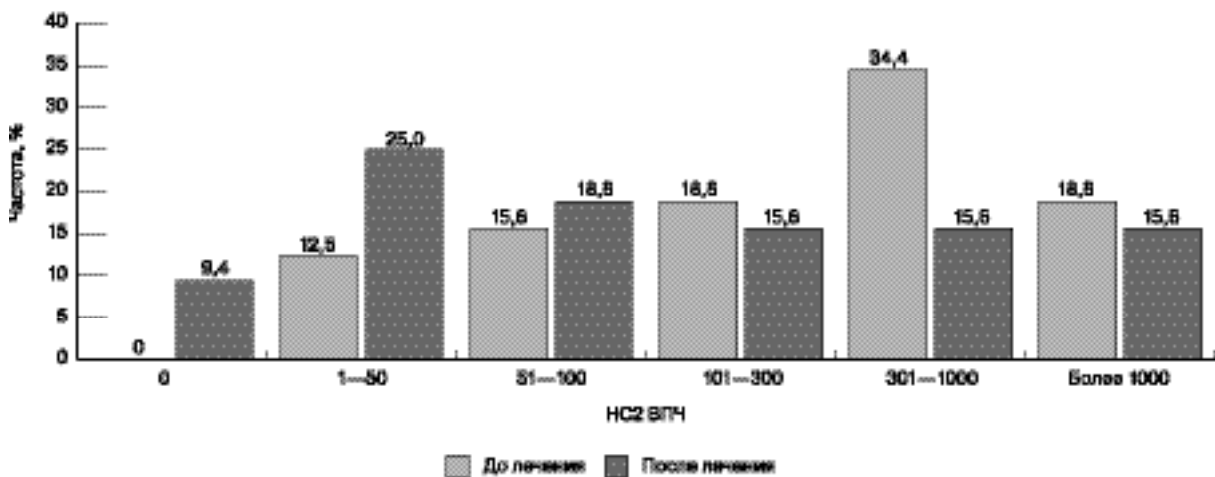
ВН до лечения в группе больных, ответивших снижением ВН, колебалась от 24 до 2047, а после лечения – от 0 до 1570. До лечения в этой группе ВН до 100 RLU имели 8 больных, от 101 до 500 RLU – 7 больных и более 501 RLU – 8 больных. После лечения в первой подгруппе число больных увеличилось до 16, во второй и третьей уменьшилось до 3 и 4 соответственно, то есть после лечения аллокином-альфа больные «перешли» из группы с высокой и средней ВН в группу с низкой ВН. Изменение числа больных с уменьшением вирусной нагрузки статистически значимо ($p < 0,05$).

У больных CIN2–3/CIS выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость между исходными уровнями HC2 и таковыми после лечения ($r_s=0,64$; $p=0,0001$; рис. 2, см. на вклейке, значения HC2 представлены в логарифмах для наглядности).

При этом важно отметить, что у 23 (71,9%) из 32 больных CIN2–3/CIS через 2 мес после лечения аллокином-альфа выявлено снижение ВН, у 1 больной значение HC2 не изменилось, у 8 – выросло. Частота снижения ВН (71,9%) значимо превысила частоту отсутствия эффекта (28,1%) ($p < 0,001$).

В группе контроля из 28 больных, не получивших лечение аллокином-альфа, у 26 выявлено повышение HC2, у 2 – значения теста не изменились, снижение ВН не отмечено ни у одной больной (рис. 3, см. на вклейке). Таким образом, частота снижения HC2 в группе больных CIN2–3/CIS,

Рис. 1. Частота выявления различных значений HC2 у больных CIN2–3/CIS до и после лечения аллокином-альфа



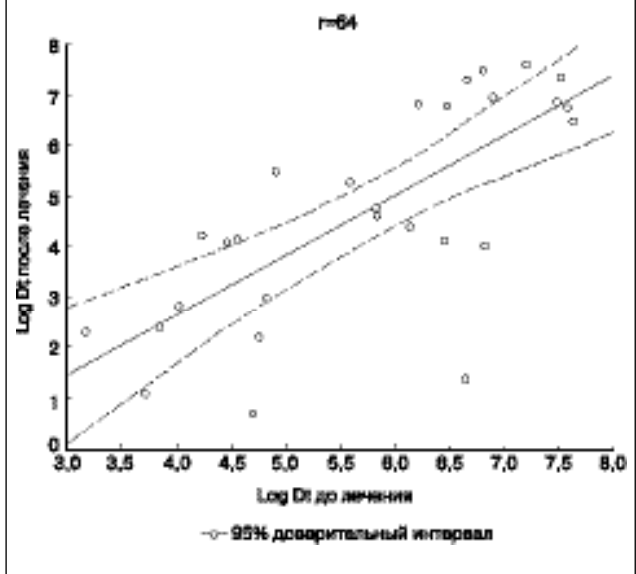
получавших аллокин-альфа, составила 71,9% (95% ДИ 53,2–86,2%), а в группе контроля – 0% (95% ДИ 0–15,9%), различия высоко значимы ($p < 0,0001$).

Следует отметить, что медиана величины снижения HC2 у 23 больных CIN2–3/CIS, ответивших на лечение аллокином-альфа до конизации, составила 107 RLU (абсолютная величина снижения) или в 3,3 раза от исходного уровня. Медиана повышения HC2 у 7 больных, не ответивших на аллокин-альфа, составила 421 RLU (абсолютная величина повышения) или в 1,7 раза, различия значимы ($p > 0,05$), то есть снижение ВН было более выраженным, чем повышение.

Не выявлено связи частоты эффекта с такими факторами, как возраст, длительность заболевания, число половых партнеров, родов, аборт, курение, прием оральных контрацептивов, степень CIN. При анализе связи частоты наступления эффекта с исходными уровнями HC2 обнаружено, что в группе с низкими значениями HC2 менее 100 RLU эффект наступал наиболее часто – у 88,9% больных (8 из 9). Частота наступления эффекта у больных с исходными значениями HC2 до 300 RLU снизилась до 80% (4 из 5) и была наименьшей у больных с исходными значениями более 300 RLU – 64,7% (11 из 17 больных). Имеется тенденция к меньшей частоте эффекта при высоких значениях ВН ($p = 0,058$). Медиана значений теста у больных с отсутствием эффекта была более чем в 3 раза больше по сравнению с группой больных, имевших эффект.

У 9 больных основной группы при кольпоскопии после лечения аллокином-альфа наблюдалось некоторое уменьшение площади поражения и толщины ацетобелого эпителия. У 5 из 8 больных, имевших кондиломы вульвы, отмечено их исчезновение. У 7 больных отмечено изменение результатов цитологического исследования – уменьшение тяжести повреждений от HSIL/LSIL до ASCUS или нормы. У больных контрольной группы изменений площади поражения, улуч-

Рис. 2. Значения HC2 до и после лечения аллокином-альфа у больных CIN2–3/CIS (в логарифмах)



шения результатов цитологических исследований не наблюдалось.

В то же время не обнаружено корреляционной зависимости между видимой площадью поражения шейки матки и значением HC2 до лечения аллокином-альфа ($r = 0,16$). Это связано с тем, что при небольшой видимой площади поражения шейки высокая ВН HC2 отражает возможное поражение CIN канала шейки матки.

У всех больных, независимо от величины ВН перед операцией, через два мес после экцизии HC2-тест был отрицательным. Таким образом, решающее значение в лечении CIN имеет адекватное изъятие зоны трансформации, однако противовирусное и иммуномодулирующее лечение оправдано патогенетически для воздействия на очаги репликации вируса

и даже фокусы CIN, которые могут сохраняться в остатках зоны трансформации после эксцизии.

Исследование контрольной группы больных CIN2–3/CIS показало, что тяжелые CIN, которым не свойственна регрессия, отличаются стабильной или прогрессивно растущей ВН. Снижение ВН в зоне трансформации после лечения аллокином-альфа у большинства больных CIN2–3/CIS свидетельствует об эффективности иммуномодулирующего лечения продуктивной вирусной инфекции, вызванной ВПЧ ВКР. Если эффект от лечения получен у больных CIN тяжелых степеней, то тем более его можно ожидать у пациенток с легкими повреждениями, персистирующей и транзитной папилломавирусной инфекцией.

Таким образом, проведенное исследование по изменению показателей HC2-теста у больных CIN2–3/CIS под влиянием аллокина-альфа показало снижение ВН у большинства пациенток (71,9%). При этом в группе без лечения ВН не снизилась ни у одной больной, у 26 из 28 отмечен ее рост.

Лечение аллокином-альфа может быть эффективно в предоперационной подготовке больных CIN2–3/CIS перед процедурой эксцизии зоны трансформации или конизации и приводит к снижению ВН у большинства больных. Фактически, уменьшение ВН является отражением лечебного действия на продуктивную папилломавирусную инфекцию, инициирующую, сопровождающую и поддерживающую CIN. Возможно также применение препарата с целью уменьшения ВН, индукции элиминации вируса у больных с ВПЧ-инфекцией и CIN легкой степени. Планируется дальнейшее исследование с увеличением числа больных CIN разной степени.

Литература

1. *Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Беккер Г.П.* Аллокин-альфа – новый отечественный препарат для терапии острого вирусного гепатита С // *Terra Medica Nova.* – 2007. – № 1. – С. 40–43.
2. *Короленкова Л.И., Ермилова В.Д.* Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака – отражение в клинике // *Арх. пат.* – 2011. – Т. 73, № 6. – С. 33–37.
3. *Короленкова Л.И., Ермилова В.Д.* Вовлеченность эндоцервикальных крипт как негативный фактор прогноза интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака шейки матки // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* – 2011. – Т. 22, № 3. – С. 70–76.
4. *Минкина Г.Н., Калинина В.С., Гаврикова М.В.* и др. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2011. – Т. 60, № 1. – С. 109–113.
5. *Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н.* и др. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени // *Акуш. и гин.* – 2009. – № 2. – С. 48–52.
6. *Черныш С.И.* Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // *Rus. J. Immunol.* – 2004. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 36.
7. *Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N.* et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 244–265.
8. *Duggan M.A., Akbari M., Magliocco A.M.* Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome // *Hum. Pathol.* – 2006. – Vol. 37, № 11. – P. 1473–1481.
9. *Herbert A., Bergeron C., Wiener H.* et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology // *Cytopathology.* – 2007. – Vol. 18. – P. 213–219.
10. *McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C.* et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 425–434.
11. *Meijer C.J., Berkhof H., Heideman D.A.* et al. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 46 (Suppl. 3). – P. 1–4.
12. *Miyatake T., Ueda Y., Yoshino K.* et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 180–187.
13. *Molecular pathology of gynecologic cancer / Ed. A. Giordano, A. Bovicelli, R.J. Kurman.* – New Jersey: Humana Press Inc., 2007.
14. *Prato B., Ghelardi A., Gaducci A., Marchetti I.* Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 90–94.
15. *Préret J.L., Jacquard A.C., Carcopino X., Monnier-Benoit S.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 122, № 2. – P. 424–427.
16. *Sarian L.O., Derchain S.F., Pitta Dda R.* et al. Factors associated with HPV persistence after treatment for high high-grade cervical intraepithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ) // *J. Clin. Virol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 270–274.
17. *Stern P.L.* Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination // *J. Clin. Virol.* – 2005. – Vol. 32 (Suppl. 1). – P.72–81.
18. *Tranbaloc P.* Natural history of precursor lesions of cervical cancer // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2008. – Vol. 36, № 6. – P. 650–655.
19. *Tropé A., Sjöborg K., Eskild A.* et al. Performance of human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing strategies for women with and without cervical neoplasia // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, № 8. – P. 2458–2464.
20. *Verguts J., Bronselaer B., Donders G.* et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation // *Br.J.Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1303–1307.
21. *Zur Hausen H.* Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92. – P. 690–698.