

Новые молекулярные возможности в диагностике и прогнозировании заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека в цервикальном отделяемом

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, С.П. Яручик³

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³Городской онкологический диспансер, г. Кривой Рог

В статье определена значимость систематического анализа данных, которые имеются в современных публикациях, о молекулярных маркерах цервикального отделяемого в диагностике различных заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Кроме того, представлены перспективы изучения белкового и метаболического профилей цервикагинального отделяемого для предвидения течения неопластических процессов шейки матки.

Описан ряд белковых маркеров в цервикальном отделяемом для своевременной диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL), цервикальное отделяемое, рак шейки матки, масс-спектрометрия, белковые маркеры.

Согласно данным М. Schiffman и соавторов [13], рак шейки матки (РШМ), инициированный папилломавирусной инфекцией, формируется с непосредственным участием воспалительных цитокинов. Большое значение в этом процессе имеет фактор некроза опухоли- α (TNF- α). TNF- α – это провоспалительный медиатор (цитокин) – играющий ключевую роль в апоптозе, дифференцировке и пролиферации клеток и, кроме того, в формировании противовирусного иммунного ответа организма. Ген TNF- α расположен на 6-й хромосоме в локусе 6p21.1-6p21.3 [14].

РШМ является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья в

экологически развитых странах. Нет сомнений, что сегодня имеющаяся совокупность эпидемиологических данных позволяет однозначно утверждать, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL) и РШМ относятся к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией (табл. 1). Главным фактором патогенеза считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ).

По данным Control and Prevention (CDC), США United States, 2004–2008, ежегодно диагностируют около 33 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака [15]. Каждый год регистрируют 21 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака среди женщин и примерно 12 100 – среди мужчин.

Согласно данным Европейского отделения международного общества по изучению инфекции в акушерстве и гинекологии [16] (I-IDSOG-EUROPE) ВПЧ подразделяются на следующие группы онкологического риска: высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-й типы) и низкого (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81-й типы) (табл. 2).

Исследования С. Wheeler и соавторов [17] свидетельствуют, что после инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27% женщин развивается HSIL. Наиболее опасным фактором прогрессии, как указывают исследователи [17], является длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ. Из исследований множества ученых явствует, что в большинстве случаев (85–90%) ВПЧ-инфекция спонтанно регрессирует в течение нескольких месяцев. Но в то же время, исследования G. Van Raemdonck и соавторов [18] иллюстрируют, что если ВПЧ высокоонкогенных типов не элиминируются, риск развития HSIL различной степени шейки матки

Таблица 1

Сравнение различных классификаций неопластических заболеваний шейки матки [49]

По Папаниколу	TBS	CIN	Дисплазия
Класс 1	Норма	Норма	Норма
Класс 2	ASC	Атипия	Атипия
Класс 3	LSIL	CIN I	Легкая дисплазия
	HSIL	CIN II	Умеренная дисплазия
		CIN III	Тяжелая дисплазия
Класс 4			Карцинома in situ
Класс 5	Инвазивный рак	Рак	Инвазивный рак

Таблица 2

Группы онкологического риска ВПЧ [16]

Риск	Типы
Низкий	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108
Высокий	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82

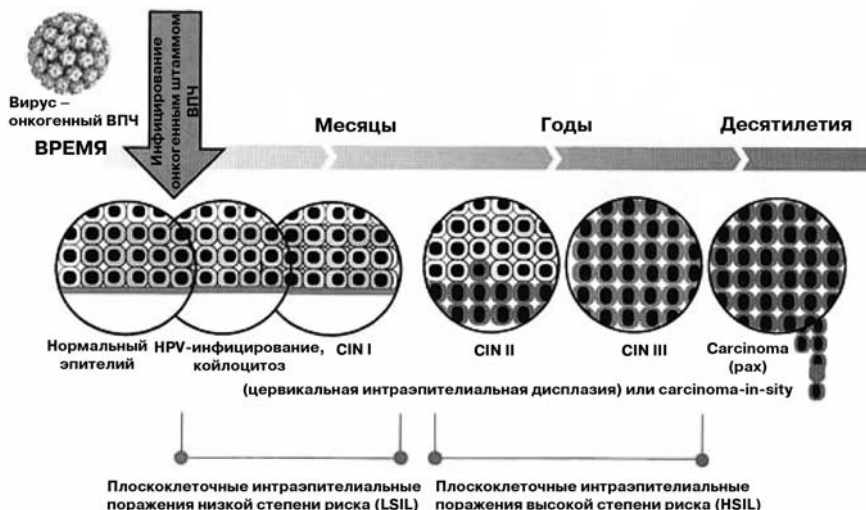


Рис. 1. Морфологическая классификация изменений цервикального эпителия (ВОЗ, Bethesda System, 2001) [50]

и, кроме того, инвазивной карциномы, увеличивается. Поэтому практический врач [18] должен помнить важность своевременной диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки на ранних этапах их развития (рис. 1).

В имеющихся публикациях, которые основываются на данных исследований [19], РШМ считается наиболее распространенной формой ВПЧ-ассоциированного рака среди женщин. ВПЧ является причиной более чем 91% случаев анального рака и РШМ, более 75% – рака влагалища и 69% – рака вульвы (результаты исследований международного агентства по исследованию рака) (табл. 3).

Своевременное определение ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Одной из основных причин заболевания, как указывалось ранее, является инфицированность ВПЧ базальных эпителиальных клеток шейки матки, сопровождающееся репликацией вирусной ДНК и синтезом ранних вирусных онкопротенинов E5, E6 и E7, способных подавить клеточную дифференцировку, нарушить нормальные процессы апоптоза и пролиферации, вызвать повреждение хромосом и инициировать гиперпластические процессы в пораженной ткани вплоть до РШМ (рис. 2) [20, 21].

В определении предраковых заболеваний и РШМ используют различные методы: цитологический; расширенную вульво-, вагино- и кольпоскопию; жидкостную цитологию; молекулярно-генетические (генотипирование вируса, диагностика вирусной нагрузки указанных выше онкопротенинов, метод «гибридного захвата» – Digene-Тест); морфологическое исследование; иммуногистохимическое исследование онкомаркеров p16 и Ki67; оптико-электронное сканирование ткани шейки матки (TruScreen).

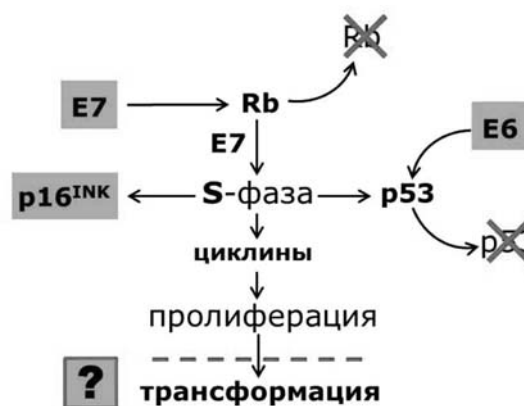


Рис. 2. Молекулярные биомаркеры вирусного и клеточного происхождения – взаимосвязь с механизмом развития РШМ (Ibeanu, 2011) [51]

А. Ullal и соавторы [22] отмечают, что проведение кольпоскопии с дальнейшей биопсией является, как известно, стандартом диагностики характера патологически измененного эпителия шейки матки. М. Zardiashvili, N. Nazarova и соавторы [11] информируют, что гистологическое заключение, как правило, сводится к анализу структуры тканей и не может быть маркером риска дальнейшего прогрессирования процесса или его регресса, что является очень важным для молодых женщин. К тому же ошибки, которые встречаются при гистологическом анализе HSIL различной степени тяжести, могут привести ли-

Таблица 3

ВПЧ-ассоциированные раки [19]

Локализация процесса	Количество обнаруживаемых ВПЧ-ассоциированных раков за год			% случаев рака, ассоциированных с ВПЧ	Количество случаев рака, возможно ассоциированных с ВПЧ		
	Мужчины	Женщины	Оба пола		Мужчины	Женщины	Оба пола
Анус	1687	3084	4771	91	1500	2800	4300
Шейка матки	0	11279	11279	91	0	10300	10300
Ротоглотка	9312	2317	11629	72	6700	1700	8400
Пенис	1003	0	1003	63	600	0	600
Влагалище	0	694	694	75	0	500	500
Вульва	0	3039	3039	69	0	2100	2100
Всего	12002	20413	32415	-	8800	17400	28200

бо к слишком интенсивному, иногда неоправданному лечению, либо, наоборот, к недостаточно радикальному лечению пациентов, что особенно опасно при дисплазии тяжелой степени.

В этой связи ученые [22] информируют, что особое значение приобретают молекулярно-генетические исследования и, кроме того, анализ молекулярного состава биологических сред и тканей канала шейки матки методами масс-спектрометрии (МС) и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР).

Значение цервикального отделяемого (ЦВО) в определении различных состояний репродуктивного тракта женщин

Исследователи [18] указывают, что ЦВО имеет особо важное значение в поддержании гомеостаза и иммунитете полового тракта женщин. Автор [18] сообщает, что ЦВО можно рассматривать как источник биомаркеров гинекологической патологии, так как молекулярный состав ЦВО диагностируется состоянием органов женской репродуктивной системы.

В проведенных исследованиях ряд авторов – P. Pereira и соавторы, A. Quayle, D. Ochiel [23–25] – отмечают, что репродуктивный тракт у женщин обладает уникальной иммунологической средой, обеспечивающей выполнение генеративной функции. Слизистая оболочка влагалища и шейки матки создает механический и функциональный барьер для вторжения патогенных микроорганизмов путем выделения слизистого секрета, который увлажняет поверхность и препятствует адгезии бактерий на эпителиальных клетках. Слизистые оболочки одновременно являются иммунологическим фильтром, в котором можно выделить клеточное (макрофаги, нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты) и гуморальное звено (иммуноглобулины, эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены), лизоцим, лактоферрин, пропердин, белки системы комплемента, цитокины и др.).

Нижний отдел слизистой оболочки нижних отделов женских половых путей заселен синантропными микроорганизмами, которые являются важным защитным фактором. Кроме нормальной влагалищной флоры, которая состоит в основном из лактобацилл, могут присутствовать и облигатно-анаэробные виды бактерий, но в существенно более низких концентрациях. Ряд исследователей [26–28] указывают, что из отслоившихся эпителиальных клеток гликоген сначала метаболизируется до глюкозы, которая затем используется флорой влагалища для выработки лактатной кислоты, поддерживающей pH среды влагалища на низком уровне (3,8–4,5). А также некоторые лактобациллы (например *L. crispatus*) вырабатывают перекись водорода в смертельной для патогенных микроорганизмов концентрации. Во множественных публикациях исследователи [28–30] иллюстрируют, что комменсалы могут конкурировать с нерезидентными бактериями за доступность питательных веществ, а некоторые микроорганизмы производят широкий спектр антимикробных пептидов (бактериоцинов), лизоцим и аминокислоты. Представленные факторы подавляют рост чужеродных бактерий и оказывают совместно селективное антибактериальное действие, способствующее сохранению нормальной микрофлоры влагалища (рис. 3).

В настоящее время адаптационные механизмы локального иммунитета влагалищного пейзажа известны. Так, дендритные клетки (клетки Лангерганса) слизистой оболочки влагалищной трубки, как указывают исследователи [26, 31], способны представлять антигены Т-лимфоцитам и в результате запускать адаптивный иммунный ответ. А также плазматические клетки, находящиеся в соединительной ткани слизистой оболочки, выделяют иммуноглобулины и секреторные IgA в ЦВО. Исследователи [29] сообщают, что эти иммуноглобулины способствуют активации смежных клеток иммунной системы, препятствуя микробной адгезии и опсонизации патогенов.

В литературе рядом исследователей [32, 33] показано, что следующим компонентом локального иммунитета системы на-



Рис. 3. Механизм биологической защиты [52]

ружных и внутренних половых органов является ЦВО, которое состоит из выделений сальных, потовых, бартолиновых желез и желез Скене, трансудата плазмы, отслоившихся эпителиальных клеток, микробных продуктов, шеечной слизи, секрета желез эндометрия и маточных труб. ЦВО состоит в основном из воды и содержит муцин, белки, углеводы, липиды, холестерин, аминокислоты и неорганические ионы. Авторы [32, 33] информируют, что в составе ЦВО были определены возможные белки-маркеры различной патологии полового тракта (бактериальный вагиноз, вагиниты, цервициты).

Исследователи [34] в своих работах за последние 10 лет показали, что обнаружение изменений протеомного состава ЦВО может дать важную информацию о патогенезе различных гинекологических заболеваний, в первую очередь – хронических воспалительных процессов влагалищной трубки. Данное исследование [34] подтверждает высокий потенциал диагностики и прогнозирования многих заболеваний при помощи биологических отделяемых организма, что, кроме того, справедливо и для ЦВО.

Ряд ученых [35–37] указывают, что низкая стоимость (особенно сегодня в нашей стране) и простота сбора образца, отсутствие риска осложнений, связанных с биопсией, кроме того, возможность наблюдения большого числа пациенток с применением множества образцов являются очевидными преимуществами использования ЦВО для диагностики различных состояний полового тракта пациенток.

В настоящее время для сбора ЦВО наиболее часто применяются четыре метода: цервиковагинальный смыв (влагалище и влагалищную часть шейки матки промывают буферным раствором – 5% уксусной кислотой или физиологическим раствором, после чего собирают полученное отделяемое); цервиковагинальные тампоны (тампоны или губки, поглощающие ЦВО); устройства мембранного типа (специальная чашечка для сбора ЦВО).

Исследователи A. Schmidt и соавторы [38] считают, что биомаркеры, определяемые в ЦВО, окажутся более специфичными и чувствительными для раннего распознавания патологических процессов репродуктивной функции женщин по сравнению с биомаркерами в крови. Такие исследователи, как R. Novak и соавторы, H. Wiesenfeld и соавторы, J. Xu и соавторы [39–41], проиллюстрировали данные белковых (протеомных) исследований: образцы ЦВО пациенток с бактериальным вагинозом имеют дефицит антимикробной активности в связи с низкими уровнями экспрессии нескольких антибактериальных пептидов, таких, как: секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов (SLP1), дефензины, лизоцим и лактоферрин. А также были выявлены различия в уровнях экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов, коррелирующие с бактериальным вагинозом.

По мнению ряда исследователей [42, 43], бактериальный вагиноз приводит к нарушению нормального врожденного и адаптивного иммунного ответа и индуцирует воспалительные изменения в нижних отделах половых путей, что может приве-

сти к повышенной восприимчивости к инфекциям, передающимся половым путем, в том числе к ВИЧ-инфекции.

Как сообщают некоторые авторы [25, 44, 45], анализ ЦВО с использованием этих методов способен дать новую информацию о нарушениях реакций иммунитета женских половых органов и их связи с развитием бактериального вагиноза, хронического цервицита, вагинита и более глубоко изучить этиологию и патогенез указанной патологии у пациенток. Но в то же время, K. Shimoya и соавторы, T. Shimoya и соавторы, A. Pdruben и соавторы [46–48] информируют – необходимо иметь в виду, что ряд факторов оказывает влияние на протеиновый состав ЦВО, например, колебания содержания эстрогенов и прогестерона в течение менструального цикла, сопутствующие заболевания, возраст, применение контрацептивных средств.

Белковый анализ ЦВО

Впервые в 2005 году N. Venkataraman и соавторы [1] исследовали белковый состав ЦВО и доказали роль ЦВО в защите организма от ВИЧ. Ученые [1] продемонстрировали, что в ЦВО проявляется анти-ВИЧ-активность, формирование которой обеспечивается синергичным действием множества белков и пептидов, в частности, кальгранулина А/В, лизоцима, человеческого нейтрофильного пептида, елафина и некоторых гистонов.

Группа исследователей [2] изучала фракции белков ЦВО 5 пациенток в III триместре гестации с целью прогнозирования начала предстоящих родов. Исследователи выделили 15 белков, присутствующих во всех образцах ЦВО. Y. Heng и соавторы [3] проводили исследование этих белков, функции которых связаны с процессами кровообращения, структурной целостности, метаболизма жирных кислот, связыванием кальция, воспалительного ответа. Авторы [3], основываясь на результатах исследования, создали панель белков-маркеров преждевременного разрыва плодных оболочек. Затем во время анализа фракций белков ЦВО весом 25–45 кДа у беременных пациенток за 14–17, 7–10 и 0–3 дня до родов и во время родов были выявлены изменения в экспрессии пяти белков (серпин Б3, серпин Б1, аннексин А3, коллаген альфа-2 IV типа и альбумин), которые коррелируют с естественными изменениями, характерными для преждевременных родов.

В литературе имеется ряд публикаций, особенно представляет интерес исследование S. Dasari и соавторов, P. Pereira [4, 23], в которых описан полный белковый анализ ЦВО. В результате идентифицировано 150 протеом, большинство из которых выполняют иммунные, защитные или метаболические функции, из них 77 белков оказались уникальными по сравнению с белками крови и амниотическим содержимым. Обнаружено, что экспрессия 28 белков ЦВО отличается у пациенток с угрожающими преждевременными родами. Из них 17, которые были подтверждены методом дифференциального двухмерного электрофореза (2D-DIGE), могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров спонтанных преждевременных родов.

Группа ученых [5] провела крупный белковый скрининг ЦВО высокочувствительным методом двухмерной хромато-масс-спектрометрии, при котором было выявлено более 680 белков в ЦВО, причем представленность белков калликреиновой группы была ассоциирована с риском преждевременного разрыва оболочек плодного пузыря. Эти белки принимают участие в отшелушивании вагинальных эпителиальных клеток и активации цервиковагинальных антибактерицидных белков. Представленный механизм экспрессии цервиковагинального калликреина связан с преждевременным разрывом оболочек плодного пузыря.

Ряд исследователей [6] проиллюстрировали возможность активации полиморфноядерных клеток (нейтрофильных гранулоцитов и эозинофилов) белками ЦВО, отделяемых во влагалище. В результате чего в 47% случаев состав ЦВО представлен белками, которые могут влиять на проницаемость слизис-

той оболочки половых путей. В связи с тем что проницаемость часто повышается в случае воспалительной патологии шейки матки (эндоцервициты, цервициты, вагиниты, вульвиты и др.), эти плазменные белки в конечном счете могут быть использованы вместе с секретируемыми белками активированных нейтрофильных гранулоцитов и эозинофилов (например, лактоферрин, миелопероксидаза, липокалин и эозинофильные белки) в качестве маркеров для ранней диагностики воспаления нижних отделов полового тракта.

Практическому врачу целесообразно не забывать, что белковый состав ЦВО отражает не только изменения, связанные с беременностью, но и ранние изменения, появляющиеся при поражении эпителия шейки матки во время заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Значит, развитие цервикальных неоплазий и, впоследствии, РШМ находит свое отражение в белковом составе ЦВО. Белковый анализ ЦВО выявил 16 возможных биомаркеров, из которых α -актинин-4 ($p=0,001$) и изозим пируваткиназы М1/М2 ($p=0,014$) оказались наиболее перспективными у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

В скрупулезно разработанных исследованиях G. Van Raemdonck и соавторов [18] методом ELISA ($n=28$) было продемонстрировано, что содержание альфа-актинина-4 достоверно отличается в образцах ЦВО здоровых женщин и пациенток с ВПЧ-инфекцией ($p=0,009$). Дополнительно был измерен уровень α -актинин-4 в ЦВО 29 женщин ($n=29$) при неоднократном заборе образцов и было обнаружено, что α -актинин-4 коррелирует с временем персистенции ВПЧ. *Следовательно, альфа-актинин-4 является перспективным биомаркером для выявления предракловых заболеваний шейки матки.*

Другая группа исследователей [7] при изучении белкового состава ЦВО при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки обнаружила белок S100A9 в качестве маркера патологического процесса. Белок S100A9 образует с S100A8 гетеродимер кальпротектин и обладает мощным антибактериальным действием. В аналогичных проведенных исследованиях авторы [8] обнаружили 178 белков цервикальной слизи. Результаты белкового исследования учеными [8, 9] проиллюстрировали, что состав цервикальной слизи был похож до и после овуляции, но, тем не менее, отличался во время овуляции, что проявилось в изменении степени гликозилирования компонентов слизи.

Исследования, проведенные T. Ding и соавторами [10], доказательно свидетельствуют, что при персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ возникает экспрессия онкобелков (E6/E7), в том числе в ЦВО. Онкобелки E6 и E7 взаимодействуют с генами, отвечающими за локальный иммунитет. Затем в период, длительность которого может составлять до нескольких лет, иммунные клетки вызывают лизис атипичных клеток многослойного плоского эпителия при одновременном противодействии со стороны ВПЧ.

По мнению исследователей X. Van Ostade и соавторов [12], в 80% случаев поражение эпителия шейки матки легкой степени указывает на активность иммунной системы. В связи с этим авторы предполагают, что иммунный ответ при интраэпителиальных поражениях шейки матки достаточен для эффективного лизиса атипичных клеток и содержание белков-биомаркеров в ЦВО, определенном методами иммуноферментного анализа или масс-спектрометрии, может быть потенциальным прогностическим фактором развития РШМ.

Опираясь на данные многочисленных публикаций, в которых анализировалось исследование специфических генетических, эпигенетических, белковых изменений, практически врачи в дальнейшем могут использовать их в многокомпонентной тестовой системе для диагностики и прогноза возникновения HSIL и начальной стадии рака. И, кроме того, возможно определение нового подхода в таргетной терапии РШМ.

Нові молекулярні можливості в діагностиці та прогнозуванні захворювань, асоційованих з вірусом папіломи людини у цервікальному виділенні

П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, С.П. Яручик

У статті визначена значущість систематичного аналізу даних, які є в сучасних публікаціях, про молекулярні маркери цервікального виділення у діагностиці різних захворювань шийки матки, асоційованих з вірусом папіломи людини (ВПЛ). Крім того, представлені перспективи вивчення білкового та метаболічного профілів цервіковагінального виділення для передбачення перебігу неопластичних процесів шийки матки.

Описано низку білкових маркерів у цервікальному виділенні для своєчасної діагностики передракових захворювань та раку шийки матки.

Ключові слова: вірус папіломи людини, інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL), цервікальне виділення, рак шийки матки, мас-спектрометрія, білкові маркери.

New possibilities in molecular diagnosis and prognosis of diseases associated with human papilloma virus in cervical secretion

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, M.P. Veropotvelyan, S.P. Yaruchik

У статті визначено важливість систематичного аналізу даних, які є в сучасних публікаціях – молекулярні маркери цервікального виділення у діагностиці різних захворювань шийки матки, асоційованих з вірусом папіломи людини (HPV). Крім того, представлені перспективи вивчення білкового та метаболічного профілів цервіковагінального виділення для передбачення перебігу неопластичних процесів шийки матки.

Стаття описує низку білкових маркерів у цервікальному виділенні для своєчасної діагностики передракових захворювань та раку шийки матки.

Key words: human papillomavirus, intraepithelial lesion high grade (HSIL), cervical discharge, cervical cancer, mass spectrometry, protein markers.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмістренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Яручик Сергей Павлович – Городской онкологический диспансер, 50048, г. Кривой Рог, Днепропетровское шоссе, 1; тел.: (0564) 72-05-32. E-mail: onko@riad.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Venkataraman N. Cationic polypeptides are required for anti-HIV-1 activity of human vaginal fluid / A.L. Cole, P. Svoboda, J. Pohl, A.M. Cole // *J. Immunol.* – 2005. – V. 175 (11). – P. 7560–7.
- Di Quinzio M.K. Proteomic analysis and characterisation of human cervicovaginal fluid proteins / K. Oliva, S.J. Holdsworth, M. Ayhan, S.P. Walker, G.E. Rice et al. // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – V. 47 (1). – P. 9–15.
- Heng Y.J. Interleukin-1 receptor antagonist in human cervicovaginal fluid in term pregnancy and labor / M.K. Di Quinzio, M. Permezel, G.E. Rice, H.M. Georgiou // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – V. 199 (6). – P. 656–73. e1-7.
- Dasari S. Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid // L. Pereira, A.P. Reddy, J.E. Michaels, X. Lu, T. Jacob et al. // *J. Proteome Res.* – 2007. – V. 6 (4). – P. 1258–68.
- Shaw J.L. Proteomic analysis of human cervico-vaginal fluid / C.R. Smith, E.P. Diamandis // *J. Proteome Res.* – 2007. – V. 6 (7). – P. 2859–65.
- Tang L.J. Proteomic analysis of human cervical-vaginal fluids / S.F. De, F. Odreman, P. Venge, C. Piva, S. Guaschino, R.C. Garcia // *J. Proteome Res.* – 2007. – V. 6 (7). – P. 2874–83.
- Zegels G. Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid using colposcopy samples / G.A. Van Raemdonck, E.P. Coen, W.A. Tjalma, X.W. Van Ostade // *Proteome Sci.* – 2009. – V. 7. – P. 17.
- Andersch-Bjorkman Y. Large scale identification of proteins, mucins, and their O-glycosylation in the endocervical mucus during the menstrual cycle / K.A. Thomsson, J.M. Holmen Larsson, E. Ekerhovd, G.C. Hansson // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2007. – V. 6 (4). – P. 708–16.
- Panicker G. Characterization of the human cervical mucous proteome / Y. Ye, D. Wang, E.R. Unger // *Clin. Proteomics.* – 2010. – V. 6 (1–2). – P. 18–28.
- Ding T. Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women / X. Wang, F. Ye, X. Cheng, D. Ma, W. Lu, X. Xie // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – V. 119 (3). – P. 436–43.
- Zardiashvili M.D. Molecular markers of cervicovaginal fluid: a new in the diagnosis and prognosis of diseases associated with human papilloma virus / N.M. Nazarova, N.L. Starodubtseva, A.E. Bugrova, E. Frankevich, V.N. Prilepskaya // *Obstetrics and gynecology.* – 2016. – V. 1. – P. 16–21.
- Van Ostade X. Analysis of cervicovaginal fluid from precancerous women points to the presence of biomarkers for the precancerous state of cervical carcinoma / D. Martin, G. Raemdonck // *Proteomes.* – 2014. – V. 2 (3). – P. 426–50. doi: 10.3390/proteomes2030426.
- Schiffman M. Human papillomavirus and cervical cancer // P.E. Castle, J. Jeronimo, A.C. Rodriguez, S. Wacholder // *Lancet.* – 2007. – V. 370 (9590). – P. 890–907.
- Kroeger K.M. The 308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription / K.S. Carville, L.J. Abraham // *Mol. Immunol.* – 1997. – V. 34 (5). – P. 391–9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004–2008 // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* – V. 61 (15). – P. 258–61.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections of the female genital tract. The official publication of the European Society for infectious diseases in obstetrics and gynecology // *European J. Inr. Immunol. Dis. Obstet. Gynaecol.* – 2001. – V. 4, 5. – Suppl. 21.
- Wheeler C.M. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer / W.C. Hunt, M. Schiffman, P.E. Castle // *J. Infect. Dis.* – 2006. – V. 194 (9). – P. 1291–9.
- Van Raemdonck G.A. Identification of protein biomarkers for cervical cancer using human cervicovaginal fluid / W.A. Tjalma, E.P. Coen, C.E. Depuydt, X.W. Van Ostade // *PLoS One.* – 2014. – V. 9 (9). – P.e106488.
- <http://www.cdc.gov/hpv>
- Scheffner M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 // M. Scheffner, B.A. Werness, J.M. Huibregtse, A.J. Levine, P.M. Howley // *Cell.* – 1990. – V. 63 (6). – P. 1129–36.
- Roman A. The papillomavirus E7 proteins // A. Roman, K. Munger // *Virology.* – 2013. – V. 445 (1–2). – P. 138–68.
- Ullal A. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia // M. Roberts, J.N. Bulmer, M.E. Mathers, V. Wadehra // *Cytopathology.* – 2008. – V. 20 (6). – P. 359–66.
- Pereira P.M. MicroRNA expression variability in human cervical tissues // J.P. Marques, A.R. Soares, L. Carreto, M.A. Santos // *PLoS One.* – 2010. – V. 5 (7). – P.e11780.
- Quayle A.J. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *J. Reprod. Immunol.* – 2002. – V. 57(1–2). – P. 61–79.
- Ochiel D.O. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens // J.V. Fahey, M. Ghosh, S.N. Haddad, C.R. Wira // *Cur.r Womens Health Rev.* – 2008. – V. 4 (2). – P. 102–17.
- Iijima N. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract // J.M. Thompson, A. Iwasaki // *Mucosal Immunol.* – 2008. – V. 1 (6). – P. 451–9.

27. Eschenbach D.A. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora /S.S. Thwin, D.L. Patton, T.M. Hooton, A.E. Stapleton, K. Agnew et al. //Clin. Infect. Dis. – 2000. – 30 (6). – P. 901–7.
28. Valore E.V. Antimicrobial components of vaginal fluid /C.H. Park, S.L. Igteti, T. Ganz //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – V. 187 (3). – P. 561–8.
29. Cole A.M. Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae /Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2006. – V. 306. – P. 199–230.
30. Rohan L.C. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention /A.B. Sassi //AAPS J. – 2009. – V. 11 (1). – P. 78–87.
31. Wira C.R. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection /K.S. Grant-Tschudy, M.A. Crane-Godreau //Am. J. Reprod. Immunol. – 2005. – V. 53 (1). – P. 65–76.
32. Klein L.L. Shotgun proteomic analysis of vaginal fluid from women in late pregnancy /K.R. Jonscher, M.J. Heerwagen, R.S. Gibbs, J.L. McManaman //Reprod. Sci. – 2008. – V. 15 (3). – P. 263–73.
33. Zegels G. Use of cervicovaginal fluid for the identification of biomarkers for pathologies of the female genital tract /G.A. Van Raemdonck, W.A. Tjalma, X.W. Van Ostade //Proteome Sci. – 2010. – V. 8. – P. 63.
34. Thomas P.D., PANTHER: a library of protein families and subfamilies indexed by function / M.J. Campbell, A. Kejariwal, H. Mi, B. Karlak, R. Daverman et al. // Genome Res. 2003. – V. 13 (9). – P. 2129–41.
35. Good D.M. Body fluid proteomics for biomarker discovery: lessons from the past hold the key to success in the future /V. Thongboonkerd, J. Novak, J.L. Bascands, J.P. Schanstra, J.J. Coon et al. //J. Proteome Res. – 2007. – V. 6 (12). – P. 4549–55.
36. Veenstra T.D. Biomarkers: mining the biofluid proteome /T.P. Conrads, B.L. Hood, A.M. Avellino, R.G. Ellenbogen, R.S. Morrison //Mol. Cell. Proteomics. – 2005. – V. 4 (4). – P. 409–18.
37. Hu S. Human body fluid proteome analysis /J.A. Loo, D.T. Wong //Proteomics. – 2006. – V. 6 (23). – P. 6326–53.
38. Schmidt A. High-accuracy proteome maps of human body fluids /R. Aebersold //Genome Biol. – 2006. – V. 7 (11). – P. 242.
39. Novak R.M. Cervicovaginal levels of lactoferrin, secretory leukocyte protease inhibitor, and RANTES and the effects of coexisting vaginosis in human immunodeficiency virus (HIV)-seronegative women with a high risk of heterosexual acquisition of HIV infection /B.A. Donoval, P.J. Graham, L.A. Boksa, G. Spear, R.C. Hershow et al. //Clin. Vaccine Immunol. – 2007. – V. 14 (9). – P. 1102–7.
40. Wiesenfeld H.C. Association between elevated neutrophil defensin levels and endometritis /R.P. Heine, M.A. Krohn, S.L. Hillier, A.A. Amortegui, M. Nicolazzo, R.L. Sweet //J. Infect. Dis. – 2002. – V. 186 (6). – P. 792–7.
41. Xu J. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery /C.B. Holzman, C.G. Arvidson, H. Chung, A.R. Goepfert //Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 112 (3). – P. 524–31.
42. St John E. Bacterial vaginosis and host immunity /D. Mares, G.T. Spear //Curr. HIV/AIDS Rep. – 2007. – V. 4 (1). – P. 22–8.
43. Spear G.T. Bacterial vaginosis and human immunodeficiency virus infection /E. St John, M.R. Zariffard //AIDS Res. Ther. – 2007. – V. 4. – P. 25.
44. Wira C.R. A new strategy to understand how HIV infects women: identification of a window of vulnerability during the menstrual cycle /J.V. Fahey //AIDS. – 2008. – V. 22 (15). – P. 1909–17.
45. Meng W. Human α -defensin messenger RNA is overexpressed in the cervical epithelia of patients with non-gonococcal cervicitis /R. Du, Y. Wang, Z. Chen, Y. Ding //J. Low Genit. Tract. Dis. – 2013. – V. 17 (4). – P. 440–5.
46. Shimoya K. Secretory leukocyte protease inhibitor levels in cervicovaginal secretion of elderly women /Q. Zhang, K. Temma, T. Kimura, T. Tsujie, T. Tsutsui et al. //Maturitas. – 2006. – V. 54 (2). – P. 141–8.
47. Ildgruben A. Steroid receptor expression in vaginal epithelium of healthy fertile women and influences of hormonal contraceptive usage /I. Sjöberg, M.L. Hammarström, T. Вдкструм //Contraception. – 2005. – V. 72 (5). – P. 383–92.
48. Ildgruben A.K. Influence of hormonal contraceptives on the immune cells and thickness of human vaginal epithelium /I.M. Sjöberg, M.L. Hammarström //Obstet. Gynecol. – 2003. – V. 102 (3). – P. 571–82.
49. Prevention of cervical cancer: a Guide for physicians. – M.: Medpress-inform. – 2007. – P. 56.
50. Solomon D. The 2001 Bethesda System. Terminaligy for reporting results of cervical cytology /D. Davey, R. Kurman et al. //JAMA. – 2002. – V. 16. – P. 2114–2118.
51. Ibeanu O.A. Molecular pathogenesis of cervical cancer. Cancer Biology and Therapy. – 2011. – V. 11 (3). – P. 295–306.
52. http://megaslides.com/doc/794253/lekciya-vospalitel._nye-zabolevaniya-zhenskih-polovyh-organov

Статья поступила в редакцию 30.05.2016

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДОКАЗАНА СВЯЗЬ МЕЖДУ ТОШНОТой И НИЗКИМ РИСКОМ ВЫКИДЫША У БЕРЕМЕННЫХ

Считается, что обычная для большинства беременных женщин тошнота и рвота по утрам – признак здорового протекания беременности. «Наше исследование оценило симптомы ранних недель беременности сразу после зачатия и подтвердило поло-

жительную связь между возникновением тошноты и низкой вероятности прерывания беременности», – пояснила автор работы Стефани Хинкл.

Исследовав анкеты 797 беременных женщин, 188 из которых потеряли ребенка, ученые устано-

вили, что женщины с наличием описанных симптомов имеют на 50–75% ниже риск выкидыша, чем те женщины, что их не испытывают.

Статья об этом вышла в журнале JAMA Internal Medicine.

Источник: <http://www.gazeta.ru>