

Роль определения молекулярно-генетических маркеров в диагностике и прогнозировании течения заболеваний шейки матки

Е.А. Свидинская, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев

Кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Контакты: Евгения Александровна Свидинская svidinskaya@gmail.com

Проведено обследование и лечение 46 пациенток с различной патологией шейки матки (ШМ). Возраст обследованных варьировался от 21 до 72 лет, в среднем составил $37,4 \pm 1,1$ года.

У 16 пациенток определена частота гиперметилирования генов N33, MLH1, p16 в образцах тканей ШМ при различных ее заболеваниях: при лейкоплакии выявлено гиперметилирование генов p16 (83% наблюдений), MLH1 (66%), N33 (33%), при дисплазии ШМ – p16 (100%), MLH1 (100%), N33 (62%), при плоскоклеточном раке ШМ – p16 (100%), MLH1 (50%), N33 (50%). В ходе наблюдения за больными с установленным гиперметилированием генов развитие рецидива заболевания при лейкоплакии ШМ зафиксировано в 50% случаев, при дисплазиях ШМ – в 37,5%. В группе, состоявшей из 30 пациенток, у которых не было определено аномального метилирования генов в тканях ШМ, за время наблюдения рецидивов заболевания не обнаружено.

Ключевые слова: заболевания шейки матки, методы диагностики, гены-супрессоры опухолевого роста, гиперметилирование

Role of determination of molecular genetic markers in the diagnosis and prediction of the course of cervix uteri diseases

E.A. Svidinskaya, T.A. Dzhibladze, V.M. Zuyev

Obstetrics and Gynecology Department One, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Forty-six patients with various cervix uteri (CU) diseases were examined and treated. The examinees' age was 21 to 72 years (mean age 37.4 ± 1.1 years).

In 16 patients, the rate of N33, MLH1, p16 gene hypermethylation was determined in the tissue samples of the CU in its various diseases: there was hypermethylation of the p16 (83%) and MLH1 (66%), and N33 (33%) genes in CU leukoplakia; the p16 (100%) and MLH1 (100%), and N33 (62%) genes in CU dysplasia, and the p16 (100%) and MLH1 (50%), and N33 (50%) genes in squamous cell carcinoma of the CU.

A follow-up of patients with established gene hypermethylation revealed a recurrence in 50% of cases of CU leukoplasia and in 37.5% of cases of CU dysplasias. No recurrences were observed in a group of 30 patients without abnormal gene methylation in CU tissues during the follow-up.

Key words: cervix uteri diseases, diagnostic methods, tumor growth suppressor genes, hypermethylation

Введение

Проблема заболеваний шейки матки (ШМ) является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии и имеет важное значение с точки зрения возникновения и развития злокачественных новообразований.

Среди гинекологических заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, патология ШМ составляет от 10 до 15% и является фоном для развития предраковых изменений и рака ШМ (РШМ).

Ежегодно в мире регистрируется около 500 000 первичных больных РШМ, который, будучи в боль-

шинстве случаев предотвратимым, является причиной смерти 250 000 женщин в год.

Многие авторы отмечают определенную этапность и стадийность патологических процессов ШМ в процессе канцерогенеза. Выделяют фоновые и предраковые заболевания, рак *in situ* и распространенный РШМ. Фоновые заболевания ШМ, особенно рецидивирующие, служат предрасполагающими факторами в развитии предраковых изменений и РШМ.

В связи с этим изучение как доброкачественных, так и предраковых заболеваний имеет большое значение для профилактики РШМ [1].

С учетом постоянного роста заболеваемости и уменьшения возраста манифестации все большее значение приобретает проведение проспективной диагностики РШМ в рамках ежегодных диспансеризаций и в группах риска. Мониторинг молекулярных маркеров, которые обнаруживаются задолго до клинических признаков, позволяет вовремя начать проведение более тщательной диагностики и превентивной терапии, а также выявить группу риска развития предраковых заболеваний и РШМ.

В настоящее время одна из главных проблем диагностики дисплазии эпителия и микроинвазивного РШМ — отсутствие достоверных критериев, позволяющих объективизировать полученные патоморфологические данные [2, 3].

Одним из основных направлений по улучшению результатов лечения является индивидуальное прогнозирование развития РШМ. На сегодняшний день имеется достаточно данных, подтверждающих наличие причинной связи между папилломавирусной инфекцией и предопухолевыми заболеваниями ШМ.

Большинство образцов тканей с дисплазией содержат вирус папилломы человека (ВПЧ) — в виде либо инфекционных вирионов, либо эписомальной или интегрированной ДНК. Одно из основных генетических событий, необходимых для развития опухоли, — инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Самым распространенным механизмом подобной инактивации является метилирование CpG-островков в промоторных и регуляторных областях этих генов. Гиперметилирование генов, вовлеченных в канцерогенез, происходит на ранних стадиях образования опухоли и часто обнаруживается во многих предраковых состояниях. Гиперметилирование может служить молекулярным маркером для ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза опухолей [1, 4]. Ниже приведены наиболее изученные в настоящий момент гены.

p16 (CDKN2A, MTS1, INK4A) — ядерный белок, являющийся одним из регуляторов активности белка RB1. В результате нормального функционирования p16 RB1 обладает способностью связывать регуляторы транскрипции и препятствует переходу клетки в S-фазу клеточного цикла.

Отсутствие экспрессии белка p16 или его инактивация приводят к тому, что клетка теряет контроль над клеточным циклом. Повреждения или делеции этого гена так часто регистрируются в опухолях самого разного происхождения, что возникло представление о нем, как о наиболее часто поражаемом при канцерогенезе гене-супрессоре. Кроме того, экспрессия p16 стимулируется ВПЧ. Определение p16 способствует выявлению подозрительных на наличие дис- или неопластических изменений участков в визуально не измененном эпителии и установлению

отличия диспластических изменений клетки от дистрофических [3, 5, 6].

MLH1. Продукт этого гена участвует в репарации неспаренных оснований, возникающих вследствие ошибок репликации ДНК. Его мутации обнаруживают у больных наследственным неполипозным раком толстой и прямой кишки, а также спорадической формой рака этой локализации. Инактивация **MLH1** приводит к накоплению мутаций в микросателлитных последовательностях, к так называемой микросателлитной нестабильности. Потеря функциональной активности этого гена часто вызвана метилированием его CpG-островка [7].

N33 (8q22) — новый малоизученный ген, проявляющий супрессорные функции и демонстрирующий высокий уровень метилирования в различных типах опухолей.

ДНК-метилирование — физиологический процесс, который контролирует эпигенетическое наследование и экспрессию генов. Однако этот процесс может быть нарушен, и aberrантное метилирование CpG-островков является одной из причин, лежащих в основе изменений, наблюдаемых при старении и образовании раковых клеток.

В настоящее время ключевой концепцией этиопатогенеза РШМ признана вирусная гипотеза, согласно которой основной экзогенный фактор цервикального канцерогенеза — ВПЧ. Действие вирусных генов лишь инициирует опухолевый процесс, но является недостаточным для его прогрессии. Инфицирование ВПЧ — ключевой момент ранних стадий канцерогенеза в ШМ и определяющий фактор для запуска последующих генетических процессов, приводящих к формированию моноклональной популяции опухолевых клеток.

Опухолевому росту может предшествовать появление диффузных изменений в виде дистрофий, атрофии, гиперплазии и дисплазий, которые приводят к перестройке органных структур и нарушают секреторные и другие функции эпителия. Маркером начальных стадий злокачественного процесса признана дисплазия эпителия. Диспластический эпителий характеризуется неспособностью клеток осуществлять нормальный процесс созревания [3, 8, 9].

Цель исследования — установить роль определения молекулярно-генетических онкологических маркеров в диагностике и прогнозировании течения доброкачественных и предраковых заболеваний ШМ.

Материалы и методы

Для определения роли молекулярно-генетических онкологических маркеров в диагностике и прогнозировании течения доброкачественных и предраковых заболеваний ШМ нами было проведено обследование и лечение 46 пациенток. Возраст

обследованных варьировал от 21 до 72 лет, в среднем составив $37,4 \pm 1,1$ года.

Для уточнения состояния ШМ всем больным выполняли расширенную кольпоскопию на бинокулярных кольпоскопах фирм «Kaps» или «Zeiss» (Германия) при 5–25-кратном увеличении. В начале исследования осуществляли простую (обзорную) кольпоскопию, а для выявления более четких кольпоскопических картин проводили пробу Шиллера. При отклонении от нормальной кольпоскопической картины выполняли цитологическое исследование соскобов с поверхности ШМ и цервикального канала.

Всем больным было проведено полное клинико-лабораторное обследование, включавшее клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму.

Ножевую биопсию ШМ и выскабливание цервикального канала осуществляли в условиях стационара под внутривенной анестезией на 5–7-й день менструального цикла с обязательным гистологическим исследованием полученного операционного материала.

Определение молекулярных онкологических маркеров в биоптатах ШМ и соскобах эндоцервикса проводили в Лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии ЦПАО.

Геномную ДНК выделяли посредством фенол-хлороформной экстракции. Метилирование CpG-островков промоторных областей генов определяли при помощи метилчувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Микросателлитный анализ проводили с использованием праймеров, фланкирующих микросателлитные районы. Продукты ПЦР разделяли в 8% полиакриламидном геле и окрашивали нитратом серебра.

Исследование выполняли в течение 3–5 рабочих дней с момента получения материала.

Гистологическое исследование тканей, полученных во время операции, проводилось в Лаборатории патоморфологии им. И.М. Сеченова.

В качестве основного метода лечения патологических изменений ШМ была выбрана **лазервапоризация**. Основными свойствами лазерного излучения являются высокая точность проводимых вмешательств, возможность регулировки глубины воздействия, абластичность, асептичность производимых вмешательств, бескровность операций, способность к стимуляции репаративных процессов. Эффективность лазерной вапоризации составляет, по данным ряда авторов, от 70 до 98% [7, 10, 11].

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования было установлено, что у 30 пациенток гиперметилирования генов не обнаружено, и ни у одной из них

также не выявлено предраковых изменений и РШМ. У 16 больных в материалах биопсии определено аномальное метилирование генов: *p16* – в 94, *N33* – в 50, *MLH1* – в 81% случаев.

В зависимости от гистологического диагноза наблюдалась следующая частота распределения аномального метилирования генов. При лейкоплакии ШМ в 83% случаев отмечено метилирование гена *p16* и в 66% – *MLH1*, в образцах дисплазии ШМ зафиксирована одинаковая частота метилирования данных генов – в 100% случаев, при плоскоклеточном РШМ у 100% пациенток имело место метилирование гена *p16* (табл. 1).

Таблица 1. Частота гиперметилирования генов *p16*, *N33*, *MLH1* в тканях ШМ в соответствии с данными гистологического диагноза

Диагноз	Число больных (%)			Всего
	<i>p16</i>	<i>N33</i>	<i>MLH1</i>	
Лейкоплакия	5 (83)	2 (33)	4 (66)	6 (100)
Дисплазия ШМ	8 (100)	5 (62)	8 (100)	8 (100)
РШМ	2 (100)	1 (50)	1 (50)	2 (100)

У всех пациенток выполнено цитологическое исследование соскобов с поверхности ШМ и цервикального канала.

При цитологическом исследовании у больных с цервикальной эктопией обнаружены промежуточные и парабазальные клетки многослойного плоского эпителия, клетки железистого эпителия, а также отдельно расположенные ядра, лейкоциты, эритроциты. У пациенток с лейкоплакией выявлено большое число безъядерных клеток плоского эпителия, отдельно лежащих чешуек и их скоплений, которые покрывали все поля зрения, а также метаплазированные клетки, признаки дискариноза.

Для дисплазии ШМ характерна следующая картина: ядра клеток значительно увеличены, выражена гиперхромия ядер, поражение занимает половину эпителиального пласта, межклеточные связи ослаблены, нарушено созревание клеток. Цитоплазма клеток – различной степени зрелости.

По результатам проведенной цитологической диагностики, в мазках, взятых с ШМ, у пациенток без аномального метилирования генов чаще всего обнаруживали клетки цилиндрического эпителия ($n=11$), наблюдали признаки лейкоплакии ($n=7$) и явления дисплазии ($n=9$). Клетки нормального многослойного эпителия выявлены у 3 пациенток (табл. 2).

В группе больных с установленным аномальным метилированием генов получены следующие результаты: клетки цилиндрического эпителия обнару-

жены у 2 пациенток, признаки лейкоплакии — у 6 и дисплазии — у 8.

Следует отметить, что при наличии цитологических признаков дисплазии ШМ метилирование генов было зарегистрировано в 47% случаев, при лейкоплакии — в 46%. В то же время при цервикальной эктопии аномальное метилирование генов не было определено в 85% наблюдений (см. табл. 2).

Таблица 2. Частота определения аномального метилирования генов в образцах тканей ШМ в зависимости от результатов цитологической диагностики

Данные цитологической диагностики	всего	Число больных (%)	
		гиперметилирование нет	есть
Нормальные клетки цилиндрического эпителия	13	11 (85)	2 (15)
Признаки дисплазии	17	9 (53)	8 (47)
Признаки лейкоплакии	13	7 (54)	6 (46)
Нормальные клетки многослойного плоского эпителия	3	3 (100)	—
Всего...	46	30 (65)	16 (35)

При гистологическом исследовании биоптатов ШМ у пациенток с установленным аномальным метилированием генов имели место картина простой лейкоплакии ($n=2$), признаки хронического воспаления ($n=2$), плоскоклеточный рак ($n=2$), дисплазия II–III степени ($n=7$), явления койлоцитоза ($n=2$), цервикальная эктопия ($n=1$). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота определения аномального метилирования генов в образцах тканей ШМ при различной ее патологии

Гистологический диагноз	всего	Число больных (%)	
		гиперметилирование нет	есть
Лейкоплакия	7	5 (71,5)	2 (28,5)
РШМ	2	—	2 (100)
Дисплазия ШМ	10	3 (30)	7 (70)
Явления воспаления, цервицит	11	9 (82)	2 (18)
Явления койлоцитоза	8	6 (75)	2 (25)
Цервикальная эктопия	6	5 (83)	1 (17)
Плоские папилломы ШМ	2	2 (100)	—
Всего...	46	30 (65)	16 (35)

Таким образом, самыми распространенными гистологическими диагнозами стали хронический цервицит ($n=11$) и дисплазия ШМ ($n=10$), гистологическая картина койлоцитоза наблюдалась в 8 случаях, лейкоплакия ШМ диагностирована у 7 пациенток, цервикальная эктопия цилиндрического эпителия — у 6, плоские папилломы ШМ — у 2.

Необходимо отметить, что при подтвержденном диагнозе дисплазии ШМ аномальное метилирование генов обнаружено в 70% случаев, при плоскоклеточном РШМ — в 100%. В то же время гиперметилирование генов при гистологической картине цервикальной эктопии определено в 17% наблюдений, при явлениях воспаления — в 18%, при лейкоплакии — в 28%. У пациенток с плоскими папилломами ШМ метилирование генов не выявлено.

После получения результатов гистологического исследования 2 больным РШМ выполнены радикальные операции в онкологических стационарах, 10 пациенткам с дисплазией II–III степени — лазерная конизация ШМ, остальным ($n=34$) — лазервапоризация патологических участков.

Лазервапоризация патологических участков ШМ проводилась в амбулаторных условиях без предварительного обезболивания в первую фазу менструального цикла (на 5–9-й день).

Параметры лазерного воздействия составили: мощность $25,2 \pm 0,86$ Вт, плотность мощности $340\text{--}850$ Вт/см². Время экспозиции равнялось $4,9 \pm 0,36$ мин, площадь коагулируемой поверхности $7,08 \pm 0,25$ см². Глубина испарения тканей на неизменной ШМ составила 1–2,5 мм, по мере удаления от периферии к центру происходило ее увеличение. При наличии грубых рубцовых деформаций ШМ и мощности 30–35 Вт диаметр пятна увеличивался до 3 мм.

Непосредственно после лазервапоризации область воздействия CO₂ лазером представляла дефект в виде ниш различной глубины (от 1 до 15 мм), имеющих резкие границы с окружающей тканью. На 2–3-е сутки на коагулированной поверхности формировалась тонкая пленка серого цвета, рыхло соединенная с подлежащей тканью. Толщина пленки не превышала 1 мм независимо от глубины испарения призматического эпителия. Очищение поверхности ШМ начиналось с 4–5-х суток после лечения и заканчивалось к 7–8-му дню. При этом поверхность, обработанная лазерным лучом, приобретала красно-розовую окраску, граница между зоной воздействия и здоровой тканью сглаживалась и становилась менее заметной.

К 14–15-му дню дефект на ШМ становился менее выраженным, уровень регенерирующих тканей в области воздействия практически достигал уровня здоровых тканей, граница между ними была едва заметной.

На поверхности регенерирующей ткани определялись белесоватые участки формирующегося эпителия,

которые равномерно распределились как на периферии, так и в центре эктоцервикса.

Это свидетельствовало о том, что эпителизация ШМ осуществлялась не только за счет распространенного плоского эпителия с периферии, но и за счет резервно-клеточной метаплазии призматического эпителия. У большинства больных эпителизация заканчивалась к 28–30-м суткам, в результате область воздействия лазером покрывалась плоским многослойным эпителием.

Несмотря на то, что средняя продолжительность эпителизации составила $27,01 \pm 0,72$ дня, продолжительность репаративного процесса имела существенные различия – от 18 до 48 дней. Выявлена зависимость длительности процесса от площади, глубины воздействия, возраста и инфекционного индекса.

При динамическом кольпоскопическом наблюдении больных после лазервапоризации обнаружено, что у 32 пациенток полная эпителизация наступила после однократного лазерного воздействия. У 2 больных при выполнении расширенной кольпоскопии через 4–6 нед зафиксировано возникновение эктопии цилиндрического эпителия с зоной трансформации, в связи с чем им была проведена повторная лазервапоризация.

При контрольном цитологическом исследовании, выполненном после завершения эпителизации, в мазках были выявлены клетки промежуточного и поверхностного слоев плоского эпителия.

При микробиологическом исследовании у пациенток отмечен нормальный состав влагалищной флоры.

Лазерная конизация ШМ проводилась больным с подтвержденным гистологическим диагнозом дисплазия II–III степени.

Процедуру осуществляли в условиях стационара под внутривенной анестезией на 5–7-й день менструального цикла с обязательным гистологическим исследованием полученного операционного материала.

Конизацию выполняли при помощи твердотельного лазера на алюмоиттриевом гранате с неодимом (Nd-YAG) с длиной волны 1,064 мкм и проникающей способностью 4–6 мм. Лазерную энергию получали с помощью установки Medilas 4060 Fibertom фирмы «Dornier» (Германия). Лазерное излучение подводилось к области воздействия с помощью гибких волоконных систем – световодов со свободным наконечником диаметром 600 мкм. Воздействие осуществлялось в контактном режущем режиме. Средняя мощность излучения составила $43,04 \pm 1,07$ Вт, время воздействия 8,15 ± 1,7 мин. Глубина иссечения тканей в области цервикального канала достигала 20 мм.

При необходимости с помощью гемостатической губки проводили дополнительный гемостаз.

В некоторых случаях для выполнения конизации использовали CO²-лазер. CO²-лазерную энергию по-

лучали с помощью хирургической лазерной системы SHARPLAN 40C (Израиль).

Во время оперативного вмешательства определяли границы патологической зоны превращения, лучом лазера обводили основание будущего конуса. Диаметр луча не превышал 1 мм. Для снижения риска возникновения термического повреждения тканей применяли импульсный режим работы. Разрез углубляли поступательными движениями, постепенно продвигаясь по направлению к каналу ШМ.

В послеоперационном периоде за пациентками осуществлялось всестороннее динамическое наблюдение. Проводилась комплексная противовоспалительная антиоксидантная терапия, при необходимости лечение дополняли антибактериальными, противовирусными и иммуномоделирующими препаратами.

После выполнения лазерной конизации пациентки находились в стационаре 3–4 сут. Средняя продолжительность эпителизации составила $39,08 \pm 0,82$ дня. При гистологическом исследовании биоптатов во всех случаях был подтвержден диагноз цервикальной интраэпителиальной дисплазии II–III степени. Динамическое кольпоскопическое и цитологическое наблюдение больных с дисплазией ШМ осуществлялось через 1,5; 6 и 12 мес после выполнения вмешательства. После завершения эпителизации (в среднем через 1,5 мес) всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее расширенную кольпоскопию, цитологическое и микробиологическое исследование.

При расширенной кольпоскопии патологии слизистой влагалищной части ШМ не обнаружено. При контрольном цитологическом исследовании в мазках выявлены клетки промежуточного и поверхностного слоев плоского эпителия. При микробиологическом исследовании отмечен нормальный состав влагалищной флоры.

После проведенного лечения наблюдение за пациентками осуществлялось в течение 2 лет. Контрольное обследование включало выполнение расширенной кольпоскопии и цитологического исследования и было проведено через 6, 12 и 24 мес всем пациенткам, не подвергавшимся радикальному вмешательству по поводу РШМ.

В ходе наблюдения больных с гистологически подтвержденным диагнозом лейкоплакии ШМ и установленным гиперметилением генов *MLH1*, *N33*, *p16* рецидив лейкоплакии выявлен в 50% случаев, тогда как у пациенток с тем же диагнозом, но без гиперметиления указанных генов ни одного рецидива не зафиксировано (табл. 4).

В группе женщин с гистологически подтвержденным диагнозом дисплазии ШМ и установленным гиперметилением генов *MLH1*, *N33*, *p16* в 37,5% случаях при проведении кольпоскопии были обнару-

жены участки лейкоплакии ШМ, что может быть расценено как рецидив заболевания (см. табл. 4).

Таблица 4. Частота развития рецидивов в группе пациенток с метилированием генов в тканях ШМ

Гистологический диагноз	Число больных (%)	
	всего	с рецидивом
Лейкоплакия ШМ	6 (100)	3 (50)
Дисплазия ШМ	8 (100)	3 (37,5)

Таким образом, установлена высокая частота гиперметилирования генов *p16* (100%), *N33* (62%) и *MLH1* (100%) в образцах тканей ШМ с подтвержденным гистологическим диагнозом дисплазии и рецидивом заболевания в виде лейкоплакии.

Всем пациенткам проведена повторная лазервапоризация патологических участков ШМ.

В группе, состоявшей из 30 больных, у которых не было определено аномального метилирования генов в тканях ШМ, полученных при биопсии, при осуществлении контрольной кольпоскопии патологии слизистой влагалищной части ШМ не обнаружено.

Выводы

На основании полученных данных можно предположить, что выявление аномального метилирования генов *p16*, *N33* и *MLH1* в образцах тканей ШМ может свидетельствовать о наличии потенциального риска развития предраковых изменений и РШМ. Определение гиперметилирования генов в материалах биопсии ШМ ассоциируется с вероятным риском возникновения рецидива заболеваний ШМ. В то же время отсутствие метилирования может служить благоприятным прогностическим признаком относительно риска развития рецидива заболеваний ШМ.

Введение данной системы маркеров в широкую клиническую практику, возможно, позволит значительно улучшить качество диагностики и прогнозирования предраковых изменений и РШМ. Отмечен высокий уровень гиперметилирования генов *p16*, *MLH1* и *N33* при диспластических процессах и РШМ по сравнению с таковым при фоновых заболеваниях ШМ. Можно предположить, что инактивация данных генов, возникшая в результате аномального метилирования, играет существенную роль в переходе обратимых фоновых заболеваний и диспластических изменений ШМ в необратимые злокачественные. Кроме того, эпигенетические изменения, характерные для опухолей, начнутся на стадии диспластических процессов.

Широкая распространенность, разнообразие патологических состояний и потенциальный риск злокачественной трансформации эпителия ШМ определяют высокую значимость прогностических критериев возникновения и развития патологических процессов.

В дальнейшем внедрение в широкую клиническую практику данного метода диагностики позволит значительно снизить заболеваемость РШМ за счет раннего обнаружения и своевременного лечения предраковых изменений.

Установление наличия аномального метилирования генов в тканях ШМ позволяет выявить пациенток с повышенным риском развития рецидива как фоновых, так и предраковых заболеваний ШМ. Следовательно, обнаружение молекулярно-генетических маркеров опухолевой трансформации в тканях ШМ до появления клинических признаков способствует совершенствованию алгоритма обследования и ведения женщин с патологическими процессами ШМ, выявлению группы риска развития онкологических процессов и определению тактики ведения таких пациенток.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: клинические лекции. Под ред. В.Н. Прилепской. 3-е изд. М.: Медпресс-информ, 2003.
2. Кекеева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и микросателлитная нестабильность в предраковых состояниях шейки матки. Мол биол 2006;(2):224–30.
3. Козаченко А.В. Новые направления в диагностике и лечении микрокарциномы шейки матки. Акуш гинекол 2006;(1):56–9.
4. Кекеева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки. Клиническая диагностика 2006;(3):46.
5. Baylin S.B., Herman J.G., Graff J.R. et al. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. Adv Cancer Res 1998;72:141–96.
6. Jones P.A. DNA methylation errors and cancer. Cancer Res 1996;56:2463–7.
7. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки. Диагностика и лечение: руководство для врачей. М.: Гэотар, 2006.
8. Vermulen C., Sordanova E.S., Hoar N.I. Expression and genetic analysis of transporter associated with antigen processing in cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2007;105:593–600.
9. Темишева Я.А., Адамян Л.В., Козаченко А.В. Белок P16 INK4A в мазках с шейки матки больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией. В кн.: Тезисы докладов 9-го Всероссийского форума «Мать и Дитя». М., 2007.
10. Джибладзе Т.А. Применение лазерных технологий для диагностики и лечения заболеваний органов репродуктивной системы женщин: Автореф. дис. ... д-р мед. наук. М., 2004.
11. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. и др. Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях. Мол биол 2004;38(2):213–23.
12. Зуев В.М. Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы с помощью CO₂-лазера. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.
13. Козаченко В.П. Рак шейки матки. Совр онкол 2001;2(2):2–4.