



СОВРЕМЕННЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЛАСТОМ ШЕЙКИ МАТКИ

© Л. В. Покуль

Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер, Краснодар

■ Рак шейки матки (РШМ) — полиэтиологическое заболевание, факторами риска которого выступают раннее начало половой жизни, сексуальная активность, перенесенные травмы шейки матки, дисфункции яичников, урогенитальные инфекции, гиповитаминоз, курение; основная роль, безусловно, отводится ВПЧ. Остаются дискуссионными вопросы длительного приема оральных контрацептивных препаратов. В обзоре рассматриваются результаты современных исследований по проблемам РШМ. Несмотря на широкое распространение РШМ в мире и в нашей стране в частности, факторы риска его возникновения остаются предметами споров. Причины возникновения и развития заболеваний шейки матки окончательно не установлены, но ряд факторов внешней и внутренней среды имеет существенное значение в патогенезе патологических процессов слизистой оболочки шейки матки. Аналитический обзор публикаций по проблеме этиопатогенеза цервикальных неоплазий свидетельствует о важной роли в данном процессе экзогенных факторов, их совокупности и сочетаний с эндогенными факторами. В представленном обзоре приводятся данные и результаты современных исследований о наиболее значимых факторах риска в развитии бластом шейки матки.

■ **Ключевые слова:** рак шейки матки (РШМ); факторы риска; ВПЧ (вирус папилломы человека); КОК (комбинированные оральные контрацептивы).

RISK FACTORS FOR CERVICAL CANCER

© L. V. Pokul

Krasnodar regional clinical Oncology center, Krasnodar, Russia

■ Cervical cancer — poli-etiological disease risk factors which are early sexual debut, sexual activity, injure of the cervix, ovarian dysfunction, urogenital infections, vitamin deficiencies, Smoking; the main role, of course, given HPV. Remain controversial issues for a long period of taking oral contraceptive pills. The review presents the results of modern research on cervical cancer. Despite the prevalence of cervical cancer in the world and in our country in particular, the risk factors for its occurrence remain subjects of controversy. The reasons of occurrence and development of cervical disease has not been established, but a number of factors external and internal environment is essential in the pathogenesis of pathological processes of the mucous membrane of the cervix. Analytical review of publications on the problem of the etiopathogenesis of cervical neoplasia suggests an important role in this process, exogenous factors, their combination and the combination with endogenous factors. In the present review data and results of current research on the most significant risk factors in the development of cervix blastom.

■ **Keywords:** cervical cancer (cervical cancer); risk factors; HPV (human papilloma virus); COCS (combined oral contraceptives).

Ситуация в мире в сфере онкологии, к сожалению, далека от благоприятной. Заболеваемость раком шейки матки в России среди женщин детородного возраста составляет 11,2 случая на 100 000 населения, занимая 2-е место после рака молочной железы [9]. Представленные на сегодняшний день статистические показатели (12,7 миллиона) свидетельствуют о ежегодной регистрации новых случаев злокачественных новообразований, при этом на долю впервые выявленной патологии женской половой сферы приходится более миллиона [1]. В частности, по данным статистики, в Соединенных Штатах Америки за 2014 г. зарегистрировано

всего 1 658 370 новых случаев рака, и прогнозически возможно до 589 430 случаев смерти в 2015 г. [43]. Рак шейки матки (РШМ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием органов репродуктивной системы женщин. На долю РШМ приходится от 12 до 20% всех злокачественных новообразований женской половой сферы [8]. Оставаясь в тройке лидеров в структуре заболеваемости репродуктивных органов после рака молочной железы и эндометрия, РШМ продолжает наносить невосполнимый ущерб в наиболее активных слоях женского населения [23, 24], при этом не уступает и своих позиций в структуре смертности, занимая вто-

рое место. Удручающие показатели свидетельствуют о неуклонном росте распространенности данной патологии: если еще в 2011 г., по данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрировали 371 000 новых случаев РШМ и 190 000 смертей от него, то уже в 2012 г., по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире фиксируют 529,4 тыс. вновь выявленных эпизодов заболевания, 274,9 тыс. из них с летальным исходом [37].

Наиболее часто РШМ выявляют в старшей возрастной группе (60–70 лет и более), однако в последнее время появляется немало публикаций, описывающих случаи возникновения этой патологии у женщин репродуктивного возраста [16]. Так, отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ среди молодых женщин в возрасте 15–24 лет в 4 раза; в возрасте 25–34 лет — в 2,5 раза [18, 19]. С 1996 г. наблюдается снижение на 3,2 года среднего возраста женщин с первичным установлением диагноза РШМ [22]. К сожалению, приходится констатировать, что у значительной части пациенток РШМ обнаруживают уже на поздних стадиях заболевания (III–IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается [14].

Цель обзора: рассмотреть основные факторы риска развития РШМ и их обоснование в современных публикациях по данной проблеме.

Основными патогенетическими факторами риска развития РШМ являются раннее начало половой жизни, сексуальная активность, перенесенные травмы шейки матки, дисфункции яичников, инфекции, передаваемые половым путем, системные инфекции, гиповитаминоз, курение; основная роль, безусловно, отводится ВПЧ. Остаются дискуссионными вопросы длительного приема оральных контрацептивных препаратов.

Остановимся на общей характеристике факторов риска.

Значение вируса папилломы человека в возникновении рака шейки матки

Суть инфекционного процесса и жизненного цикла ВПЧ заключается в самовоспроизведении (образовании вирионов, обладающих инфекционной активностью). ВПЧ изменяет программу репликации клеточной ДНК и обеспечивает воспроизведение собственной ДНК и, как следствие, выработку большого числа новых вирионов, обладающих инфекционной активностью [4]. Вирус, попав в эпителиальную клетку через базальную мембрану, высвобождает геном из оболочечных структур, и происходит перемещение нуклеиновых кислот вируса в клеточное ядро.

В ядре клетки геном вируса существует в виде интегрированной кольцевидной эписомы, реплицирующейся до 100 копий в каждой клетке. По мере того как делятся инфицированные базальные клетки, осуществляется репликация вирусного генома и его распределение поровну между двумя дочерними клетками, вследствие чего число ВПЧ-инфицированных клеток в данном клеточном слое увеличивается. Необходимо отметить, что выработка новых вирусных частиц в уже инфицированных клетках ингибируется и процесс становится продуктивным только при перемещении данных клеток в вышерасположенные слои, в первую очередь в супрабазальные. При перемещении инфицированных базальных клеток в восходящем направлении происходит нарушение клеточного цикла нормальных эпителиоцитов и перестройка их клеточных циклов по типу терминальной дифференцировки. Проходя все стадии эпителиальной дифференцировки, геном папилломавируса претерпевает все стадии продуктивной инфекции, и завершается процесс в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам, проявляющимся в форме койлоцитоза, остроконечных кондилом и т. д. [3, 47].

В дальнейшем в зависимости от иммунологического статуса пациентки, ее преморбидного фона ВПЧ-инфекция может либо регрессировать, либо, наоборот, прогрессировать. ВПЧ-ДНК встраивается в клеточный геном, и появляются характерные для злокачественной трансформации морфологические изменения эпителия. С практической точки зрения этот процесс реализуется в клиническую, субклиническую и латентную формы генитальной ВПЧ-инфекции [47]. Ее клиническая форма характеризуется четко выраженной картиной поражения эпителия генитального тракта и легко диагностируется при простом визуальном осмотре. К типичным морфологическим проявлениям ВПЧ-инфекции относят злокачественные новообразования, а также остроконечные и гладкие кондиломы, расположенные в области шейки матки, вагины, вульвы или ануса [53]. Субклиническая ВПЧ-инфекция, как правило, не выявляется при визуальном обследовании, однако соответствующие изменения эпителия обнаруживаются посредством цитологического и гистологического обследований [33]. И наконец, латентная форма ВПЧ-инфекции выявляется только с помощью молекулярно-генетических методов [49].

Из тех ВПЧ, которые являются предикторами возникновения рака аногенитальной зоны, наибольшим онкогенным потенциалом характеризуются ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (примерно 70% всех

случаев РШМ). Высоким и средним потенциалом онкогенности обладают также типы 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 68 ВПЧ. При плоскоклеточном РШМ наиболее часто идентифицируются ВПЧ-16 (более 50% случаев) и ВПЧ-18 (от 15 до 20% случаев). Однако прослеживается четкая взаимосвязь между инфицированием ВПЧ-18 и вероятностью развития аденокарциномы шейки матки [20, 53].

Поиск прогностической значимости влияния ВПЧ на многослойный плоский эпителий шейки матки позволил отечественным и зарубежным ученым определить его строение и жизненный цикл. В частности, по мнению П. Л. Стерна и соавт., ВПЧ имеет диаметр 55 нм и представлен двухцепочечной кольцевидной молекулой ДНК, состоящей примерно из 8000 нуклеотидных оснований [20]. Оболочечные структуры вируса представлены двумя белковыми молекулами, более крупная из которых имеет название субъединицы L1, а менее крупная — субъединицы L2. Оболочечные протеины формируют структуры, известные под названием капсомеров; сферическая оболочка ВПЧ образована в общей сложности 72 капсомерами. При отсутствии субъединицы L2 субъединица L1 обладает способностью к экспрессии и самопроизвольной организации в виде частиц, напоминающих по структуре и свойствам вирионы [20].

Геном ВПЧ кодируются 8 белков: Первичные белки E5, E6 и E7 принимают участие в процессах пролиферации и жизнедеятельности клеток, кроме того, белки E6 и E7 играют ключевую роль в ВПЧ-ассоциированном канцерогенезе. Три других первичных белка (E1, E2 и E4) имеют большое значение в системе контроля транскрипции вирусных генов, а также в процессе репликации вирусной ДНК. Два вторичных белка L1 и L2 принимают участие в образовании новых вирусных частиц [4].

Ведущая роль в канцерогенном процессе принадлежит белкам E1, E2, E6 и E7. По-видимому, процесс реализации опухолевого потенциала ВПЧ включает несколько последовательных генетических событий. Вероятно, в качестве иницирующего фактора выступают мутации в различных участках вирусного гена E1, который в норме отвечает за эписомальный статус ВПЧ-ДНК. В результате повреждения E1 происходит интеграция генома ВПЧ в хромосомы клетки-хозяина. Процесс встраивания генома ВПЧ может сопровождаться инактивацией еще одного вирусного гена — E2. В результате потери функциональной активности гена E2 увеличивается экспрессия генов E6 и E7, которые непосредственно запускают процессы опухолевой трансформации. Онкогенные свойства продуктов E6 и E7 обуслов-

лены их способностью образовывать комплексы с негативными регуляторами клеточного роста — белками p53 (для E6) и Rb (для E7) [5, 20, 47].

Существенно, что онкобелки E6 и E7 разных типов ВПЧ могут отличаться друг от друга по своим биохимическим свойствам и трансформирующему потенциалу. Остановимся несколько более подробно на характеристике белков ВПЧ и их роли в канцерогенном действии на клетки эпителия шейки матки [40]. Белок E6 ВПЧ-16 состоит из 151 аминокислоты и инициирует ряд важных процессов, способствующих клеточной иммортализации. Поскольку E6 является одним из наиболее ранних генов, экспрессирующихся в ходе ВПЧ-инфекции, он создает условия для более интенсивной продукции вирусных частиц в клетке. Эти изменения внутриклеточной среды включают подавление апоптоза вследствие деградации белка p53, ингибирование транскрипции ряда клеточных генов, а также удлинение продолжительности жизни клеток за счет активации теломеразы [5, 20].

Белок E7 играет наиболее важную роль в трансформации клеток. E7 представляет собой ядерный белок, состоящий из 98 аминокислот и содержащий два казеинкиназных сайта фосфорилирования сериновых остатков (в 31-м и 32-м положениях). Молекула белка разделена на три домена, различающихся по степени родства к аденовирусному белку E1 A. Описаны различные пути взаимодействия E7 с клеточными белками. Многие из этих белков относятся к факторам, регулирующим клеточное деление. E7 ускоряет переход в интерфазе с промежутка G1 (период до начала деления ДНК) до S (период репликации ДНК) и взаимодействует с белками семейства гена — супрессора ретинобластомы: Rb-супрессора и его гомологов (Rb, p107, p130), деацетилазами гистонов, транскрипционным фактором (активирующий протеин-1) AP-1, циклинзависимыми киназами и CDK-ингибиторами. Эти взаимодействия объясняют способность E7 стимулировать пролиферацию клеток, а также вызывать их иммортализацию [5, 20, 42, 47].

Белок E5 ВПЧ-16 невелик по размеру (84 аминокислоты) и представляет собой гидрофосфатную молекулу, локализованную в клеточной мембране. Белки E5, выделенные из клеток человека и животных, различаются по своей трансформирующей активности. Вследствие гидрофобной природы E5 его очистка весьма затруднительна, и это свойство ограничивает возможности создания эффективного антигена против данного белка [5, 20, 42].

Белки E1 и E2 играют существенную роль в репликации вирусных частиц. Именно они определяют число копий вируса в клетке хозяина. Однако механизм транскрипционного контроля

синтеза самих E1 и E2 остается невыясненным. Итак, биологические свойства и молекулярная структура ВПЧ-белков изучены достаточно полно, тем не менее конкретные пути реализации канцерогенного эффекта вируса требуют дальнейшего уточнения [5, 20].

Известно, что как канцерогенные, так и неканцерогенные типы ВПЧ стимулируют клеточную пролиферацию, причем этот эффект осуществляется по весьма сходным, но не идентичным механизмам. Кроме того, степень сродства E7 к Rb и E6 в отношении p53 значительно выше у белков, выделенных из канцерогенных типов ВПЧ. Углубленное изучение различий между двумя принципиально различными типами ВПЧ может дать ключ к разгадке механизма канцерогенного действия вирусов данной группы, а также к разрешению проблемы вирусного канцерогенеза в целом [4, 42, 47].

Инфекционный фактор и герпесвирусная инфекция

Многолетние исследования влияния герпесвирусной инфекции (ВПГ) на канцерогенез РШМ не позволяют на сегодняшний день однозначно ответить на вопрос, является ли она самостоятельным либо сочетанным фактором риска РШМ. В 70-х г. прошлого столетия было догмой положение об участии герпесвирусной инфекции в генезе РШМ. Однако в дальнейшем исследования в этой области не позволили прийти к позитивному заключению. По мнению В.И. Новик, вирус в ассоциации с простейшими, бактериями может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие интраэпителиальных неоплазий и РШМ [13]. При этом, по мнению других исследователей, у респондентов с герпесвирусной инфекцией возможно повышение риска развития РШМ в 2–4 раза. Имеются работы, характеризующие ВПГ-2, наряду с ВПЧ, как индуктор плоскоклеточной карциномы. Присутствие геномного материала ВПЧ и ВПГ-2 предполагает, что оба эти вируса могут являться сочетанными онкогенными факторами [2].

У женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) по сравнению с контрольной группой наиболее часто встречаются *Gardnerella vaginalis*, *Candida species*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamydia trachomatis* (серотип G). По данным литературы, у 28% пациенток с перечисленными инфекциями выявляются клеточные атипии. Ассоциацию между бактериальным вагинозом и CIN можно объяснить тем, что бактерии продуцируют нитрозамины, которые при взаимодействии с ВПЧ становятся кофакторами неопластической трансформации [2, 7].

В отдельных исследованиях предполагается, что некоторые серотипы *Chlamydia trachomatis* повышают риск возникновения сквамозно-клеточной карциномы. Так, учеными Хельсинского университета при обследовании 181 женщины, страдающей распространенным РШМ, было установлено, что риск развития сквамозно-клеточной карциномы шейки матки наиболее вероятно был связан с *Ch. trachomatis* серотипом G [25]. Диагностически подтверждено, что у женщин с РШМ хламидийная инфекция обнаруживается примерно в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин [25].

Однако заметим: результаты других исследований, например, А. Ferrera и соавт. (1997), напротив, демонстрируют отсутствие такой связи. Показано, что наличие антител ко всем инфекционным агентам, кроме ВПЧ, не связано с риском развития цервикальных неоплазий [31].

Ранний сексуальный дебют и мужской фактор

В связи с этим фактором риска стоит отметить особенности строения экзо- и эндоцервикса шейки матки. Границу между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием называют зоной стыка (зоной трансформации, превращения). В норме зона стыка у девочки до полового созревания расположена на эктоцервиксе. Участок стыка эпителиев — зона трансформации, или переходная зона. Она является наиболее «опасной» с точки зрения развития неопластических изменений. Здесь находится резервный эпителий, который в процессе дифференцировки способен развиваться как в плоский эпителий эктоцервикса, так и в призматический эпителий цервикального канала. Менее дифференцированные клетки более подвержены мутациям, а значит, и злокачественному перерождению [17, 18]. В возрасте до 18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки и малодифференцированный резервный эпителий зоны трансформации более подвержены действию канцерогенных и коканцерогенных активаторов [13].

По мнению В.И. Новик (2008), факторами риска развития неоплазий является и частая смена половых партнеров. В частности, при числе партнеров более или равно пяти риск развития blastom шейки матки возрастает. Повышение сексуальной активности молодежи привело к широкому распространению папилломавирусной инфекции [13]. Данный факт подтвержден в работе А.С. Вишневецкого и Н.Р. Сафронникова (2008): промискуитет, незащищенный половой акт и половой акт с партнером, имеющим генитальные

кандиломы, — это факторы риска как инфицирования ВПЧ, так и развития РШМ [6].

Фактором риска, связанным с половым партнером, может быть, по мнению ряда исследователей, возможное действие смегмы на эпителий шейки матки. В доказательство этой теории предоставляют данные, полученные на основании проведенных клинико-статистических исследований. В частности, X. Castellsague и др. (2002) пишут о снижении распространенности РШМ у женщин, чьи половые партнеры были подвергнуты циркумизации [27]. При этом существует иное мнение, отводящее роль в канцерогенезе РШМ не смегме, а непосредственно сперме, так как ее белковое содержимое (гистон и протамин) в культуре тканей вызывает атипичию многослойного плоского эпителия шейки матки [11].

Курение и риск развития рака шейки матки

В ряде эпидемиологических исследований придают значение курению как этиологическому фактору развития неоплазий шейки матки. Влияние табачного дыма исследователи связывают с его возможностью снижать иммунную защиту организма, а также являться ко-канцерогеном в реализации эффекта вирусной инфекции, поскольку никотин и котинин обладают способностью превращаться в канцерогенные агенты — нитрозамины — в присутствии специфической бактериальной инфекции [35]. Никотин и другие компоненты дыма (3–4-бензопирен, антрацен) были найдены в цервикальной слизи активных и пассивных курильщиц. Под действием этих веществ в шейке матки уменьшается число клеток Лангерганса, являющихся важнейшей частью Т-лимфоцитарного клеточно-опосредованного иммунитета. Л. М. Берштейн не исключает, что сочетание эстрогенного компонента КОК с влиянием табачного дыма способно (в том числе за счет генотоксического действия) повышать риск развития РШМ [5]. Возможность влияния сочетания курения с гормональным воздействием оральных контрацептивов подтвердили М. М. King и др., показавшие, что в тканях шейки матки содержание аддуктов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) у курильщиц, применявших оральные контрацептивы, было статистически значимо более высоким, чем у курильщиц, не использующих эти препараты [38]. Полагают, что смертность от РШМ возрастает как от прямого контакта составляющих оральных контрацептивов с клетками цервикального эпителия, так и от сочетания эффекта этих препаратов с влиянием других факторов риска, в частности ВПЧ и табачного дыма [2, 7].

Роль акушерского травматизма в риске развития рака шейки матки и гиповитаминоза

Остаются предметами спора посттравматические изменения на шейке матки, перенесенные ранее на ней операции, которые, в свою очередь, обуславливают трофические изменения в строме и эпителии шейки матки и могут явиться предикторами РШМ. В ряде зарубежных исследований показано, что относительный риск развития РШМ статистически значимо выше у многократно рожавших женщин [42]. При этом противники данной теории не обнаружили прямой корреляционной зависимости частых родов, травмы шейки матки и риска цервикальных неоплазий [10]. На сегодняшний день не существует также и единого мнения о роли диеты в развитии бластом и цервикальных неоплазий шейки матки. Интересным и до конца не изученным остается вопрос гипотиреоза в канцерогенезе бластом вообще и РШМ в частности. Так, еще D. A. Grimes и K. E. Economy в 1995 г. выдвинули концепцию, согласно которой диета с повышенным содержанием витамина С снижает риск развития РШМ [34]. При этом стоит отметить, спустя почти 20 лет, уже в 2011 г. остаются сторонники защитного действия витаминов на рост и малигнизацию клеток: W. William, W. Vincent и др. также высказали мнение о благоприятном влиянии диетотерапии, обогащенной витаминами на торможение канцерогенеза как минимум на этапе промоции [50].

Оппоненты данной теории как в прошлом столетии, так и на сегодняшний день, напротив, обращают внимание на неоднозначность данной проблемы, которая требует дальнейшего изучения [39]. При этом протекторный эффект витаминов в наблюдении S. Fortmann et al. (2013) вообще наблюдался только у мужчин [32].

Комбинированные оральные контрацептивы и рак шейки матки

Обобщая накопленный в настоящее время обширный мировой опыт по данной проблеме, стоит отметить, что единого мнения нет. Еще в 1992 г. эксперты ВОЗ пришли к выводу, что длительное (5 лет и более) применение оральных контрацептивов может приводить к некоторому увеличению риска РШМ [52]. Спустя семь лет, публикации выводов исследования V. Bergal и др. (1999) подтвердили эту гипотезу [26]. Позже, в 2000 г., группа экспертов ВОЗ по вопросам медицинских критериев приемлемости методов контрацепции свидетельствовала, что длительное применение оральной контрацепции увеличивает возможность перехода CIN в микроинвазивную карциному [51].

Так, знакомство с результатами исследований Оксфордской ассоциации планирования семьи, с серией публикаций, посвященных взаимосвязи РШМ с приемом оральных контрацептивов, позволяет прийти к заключению о потенциальном увеличении риска развития цервикальных неоплазий при приеме КОК [44, 48]. При этом особо выделяется как негативный фактор сочетание ВПЧ с длительным использованием КОК. Отмечают также прямую взаимосвязь между частотой РШМ и продолжительностью применения КОК. J.S. Smith и др. (2003), обобщившие клинические наблюдения за 12 531 женщиной с верифицированными бластомами шейки матки, доказали, что суммарный относительный риск (ОР) для ВПЧ-положительных женщин составил 0,9 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,7–1,2) в случае применения КОК не более 5 лет; 1,3 (95%-й ДИ: 1,0–1,9) и 2,5 (95%-й ДИ: 1,6–3,9) при приеме КОК на протяжении 5–9 лет и более [44].

Однако надо признать, что в исследованиях не учитывался исходный гинекологический статус пациенток, не оценивалась их сексуальная активность, и, как следствие, авторы не предоставили результаты использования барьерной презервации, а главное, данные об исходном инфицировании ВПЧ, что обуславливает не только статистическую разнородность, но и сложность однозначной интерпретации итоговых данных [15]. Когортное исследование 3187 женщин за период с 1998 по 2002 г., результаты которого были опубликованы в 2006 г. K. Surjnen и др., напротив, подчеркивают, что применение КОК не является независимым фактором. В исследовании все респонденты были разделены на три группы: не использующие контрацепцию; не использующие гормональную контрацепцию; использующие КОК. Анализ данных показал, что сексуальное поведение женщин, применявших негормональные методы контрацепции и КОК, имело принципиальные различия. И эти различия, независимо от использования КОК, предрасполагают к развитию ВПЧ-инфекций, цервикальных интраэпителиальных неоплазий и РШМ [15, 45].

В ноябре 2007 г. Международное общество эпидемиологических исследований рака шейки матки опубликовало результаты анализа данных о взаимосвязи РШМ и использования оральной контрацепции [36].

На основании результатов 24 эпидемиологических исследований, в которых были проанализированы показатели 35 509 здоровых женщин и 16 573 больных РШМ, установлено следующее. ОР РШМ повышается по мере увеличения про-

должительности использования оральных контрацептивов: при их приеме более 5 лет он составлял 1,90 (95%-й ДИ: 1,69–2,13). Риск снижается после прекращения применения КОК. Через 10 лет показатели возвращаются к значениям, характерным для женщин, никогда не использовавшим эти препараты [15, 19].

Также по мнению А. В. De Gonzalez и др., прием оральных контрацептивов приводит к повышению риска как аденокарциномы шейки матки, так и РШМ [28]. По результатам 10 исследований риска РШМ у ВПЧ-инфицированных пациенток, принимавших КОК в течение 5–9 лет, было установлено, что риск РШМ у них в 4 раза выше, чем у инфицированных ВПЧ женщин, никогда не принимавших данные препараты [41]. Показано, что оральные контрацептивы действуют как промоторы ВПЧ-индуцированного канцерогенеза [30]. Этот вывод подтверждается результатами исследований Е. М. de Villiers (2003), показавшими, что при длительном применении КОК пациентками, инфицированными ВПЧ высокоонкогенных типов, повышается 16- α -гидроксилирование эстрогенов с образованием агрессивного метаболита 16- α -ОН, участвующего в цервикальном канцерогенезе. Кроме того, многочисленные исследования *in vitro* продемонстрировали, что стероидные гормоны (эстрогены и прогестерон) повышают уровень экспрессии генов Е6 и Е7 ВПЧ, а изучение действия КОК *in vitro* выявило их связь с увеличением частоты обнаружения ВПЧ [15, 21, 29].

Вместе с тем имеются как отечественные, так и зарубежные клинические и эпидемиологические исследования, в которых связь между приемом КОК и риском развития цервикальных неоплазий не определена [21, 46]. Результаты проспективного исследования 1070 женщин репродуктивного возраста, проведенного в Таиланде, позволяют сделать вывод, что использование КОК может влиять на увеличение риска ВПЧ-инфекции любого типа (ОР=1,88; 95%-й ДИ: 1,21–2,90). При этом использование монопрогестагенных контрацептивов, как энтеральных, так и парентеральных, не ведет к повышению риска развития цервикального рака [12].

Проведенный обзор показывает, что разнородность имеющихся данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований влияния оральных контрацептивов на многослойный плоский и цилиндрический эпителий шейки матки. В то же время необходимо более широкое и стандартизированное внедрение скрининговых программ для раннего выявления РШМ у женщин, использующих и не использующих оральные контрацептивы, что заключается в расширении возрастного ценза, более широко-

го внедрения жидкостной цитологии в сочетании с молекулярно-биологическими исследованиями [15, 19].

Заключение

Несмотря на широкое распространение рака шейки матки в мире и в нашей в стране в частности факторы риска его развития остаются предметами споров, что обусловлено не только разумным консерватизмом, но и часто недостаточным обсуждением состояния проблемы. Причины возникновения и развития заболеваний шейки матки окончательно не установлены, но ряд факторов внешней и внутренней среды имеет существенное значение в патогенезе патологических процессов слизистой оболочки шейки матки. Аналитический обзор публикаций по проблеме этиопатогенеза цервикальных неоплазий свидетельствует о важной роли в данном процессе экзогенных факторов, их совокупности и сочетании с эндогенными факторами. В представленном обзоре приводятся данные и результаты современных исследований о наиболее значимых факторах риска в развитии бластом шейки матки.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

- Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18–23
- Андреева Е. Н., Григорян О. Р., Ужегова Ж. А. Современные аспекты этиологии и патогенеза фоновых, предраковых процессов и рака шейки матки. Проблемы репродукции. 2006; 5: 17–24.
- Апгар Б. С., Броцман Г. Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство. Пер. с англ. Ред. В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева. М.: Медицина; 2015.
- Бакшеев С. Н., Руднева О. Д. Распространенность ВПЧ в мире и России. Status Praesens. 2012; 5 (11): 74.
- Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука; 2000.
- Вишневский А. С., Сафронникова А. С. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки. Практическая онкология: избранные лекции под редакцией А. Ф. Урманчевой, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. СПб.: Изд «Центр ТОММ». 2008: 127–35.
- Григорян О. Р., Ужегова Ж. А., Андреева Е. Н. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях. Проблемы эндокринологии. 2007; 53 (2): 15–94.
- Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010; 21 (2) (приложение 1).
- Данилова Н. В., Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э. и др. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство. 2-е изд. М.: Практическая медицина; 2014.
- Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Гью Дж. Инфекции половых органов и неопластические изменения шейки матки. Репродуктивное здоровье. Т. 2. Пер. с англ. Ред. Л. Кейт, Г. Бергер, Д. М. Эдельман. Медицина; 1998: 390–402.
- Киселев Ф. Л., Ашрафян Л. А. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Гинекология. 2004; 6 (4): 174–80.
- Минкина Г. Н. Цервикальный рак и гормональные контрацептивы. ДокторРу. Специальный выпуск. 2004; 1: 56–8.
- Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. Практическая онкология: избранные лекции. Ред. А. Ф. Урманчеева, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. СПб.: Изд «Центр ТОММ». 2008: 115–27.
- Паяниди Ю. Г., Жордания К. И., Толокнов Б. О. Рак шейки матки. Онкология для практических врачей. М.; 2009.
- Подзолкова Н. М., Роговская С. И. и др. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. М.; 2012.
- Покуль Л. В. Постовариоэктомический синдром: особенности патогенеза, диагностики и прогнозирования у больных раком тела и шейки матки после противоракового лечения. дис. ... д-ра. мед наук. Ростов н/Д.; 2010.
- Радзинский В. Е., Покуль Л. В., Семятов С. М., Бебнева Т. Н. Цитологическая диагностика заболеваний шейки матки. Возможности и перспективы (основы жидкостной цитологии). Учебное пособие. М.: РУДН; 2015.
- Радзинский В. Е., Соловьева А. В. Цервикальный скрининг: клинический протокол. М.; 2012.
- Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М.; 2014.
- Стерн П. Л., Китченер Г. С. пер. с англ. Вакцины для профилактики шейки матки. 2-е изд. М.; 2011.
- Фролова И. И., Бабиченко И. И., Местергази Г. М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки. М.: Издательский дом «Династия»; 2004.
- Чиссов В. В., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.; 2013.
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Ковалев Б. Н., Петрова Г. В. Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению. Сибирский онкологический журнал. 2002; 3(4): 109–14.
- Antonsson A., Karanfilovska S., Lindqvist P. G., Hansson B. G. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. J. Clin. Microbiol. 2003; 41: 2509–14.
- Anttila T. et al. Serotypes of Chlamidia trachomatis and risk for cervical squamous cell carcinoma. J. Am. Med. Association 2001; 285: 47–51.

26. Beral V., Hermon C., Kay C. et al. Mortality associated with oral contraceptives use: 25 year follow up of cohort of 46000. *Brit. J. Med.* 1999; 318: 96–101.
27. Castellsagué X., Bosch F. X., Muñoz N. et al. Male circumcision, penile human papilloma virus infection, and cervical cancer in female partners. *Engl. J. Med.* 2002; 346 (15): 1105–12
28. De Gonzalez A. B., Sweetland S., Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinoma of the cervix: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2004; 90 (9): 1784–91.
29. De Villiers E. M. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2003; 103 (6): 705–8.
30. Deligeorgiou E., Michalidis E., Creatsas G. Oral Contraceptives and Reproductive System Cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 997: 199–208.
31. Ferrera A., Bay M. F., Herbrink P. et al. A sero-epidemiological study of the relationship between transmitted agents and cervical cancer in Honduras. *Int. J. Cancer.* 1997; 73 (6): 781–5.
32. Fortmann S. P., Burda B. U., Senger C. A., Lin J. S., Whitlock E. P. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159 (12): 824–34.
33. Goodman A. Role of routine human papillomavirus subtyping in cervical screening. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2000; 12:11–4.
34. Grimes D. A., Economy K. E. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am. J. Obst. Gynec.* 1995; 172: 227–35.
35. Ho G. Y. F., Kadish A. S., Burk R. D. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factor for high-grade cervical intraepithelial dysplasia. *Int. J. Cancer.* 1998; 78: 281–5.
36. International Collaboration of Epidemiological Studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008; 371: 303–14.
37. Jemal A. F., Bray F., Cote T. M. M. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
38. King M. M., Hollingsworth A., Cuzick J., Garner R. C. The detection of adducts in human cervix tissue DNA using 32P-postlabelling: a study of the relationship with smoking history and oral contraceptive use. *Carcinogenesis.* 1994; 15: 1097–100.
39. Kjellberg L. et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br. J. Cancer.* 2000; 82: 1332–8.
40. Li W. W., Li V. W., Hutnik M., Chiou A. S. The Tumor Angiogenesis as a Target for Dietary Cancer Prevention Angiogenesis Foundation. *J. Oncology.* 2011; 2012: 1–23. doi:10.1155/2012/879623.
41. McMurray H. R., Nguyen D., Westbrook T. F., McAnce D. J. Biology of human papillomaviruses. *Int. J. Exp. Pathol.* 2001; 82: 15–33.
42. Moreno V., Bosch F. X., Munoz N. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359 (9312): 1085–92.
43. Munoz N. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359: 1093–1101.
44. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *A Cancer J. Clinicians.* 2015; 65 (1): 5–29
45. Smith J. S., de Gonzalez A. B., Beral V. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003; 361: 1159–67.
46. Syrjanen K. et al. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4729–40.
47. Thomas D. B., Ray R. M., Qin Q. et al. Risk factors for progression of squamous cell carcinoma in situ to invasive cervical cancer: The multinational study. *Canc. Caus. Contr.* 2002; 13(7): 683–90.
48. Tyring S. K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 18–26.
49. Vessey M. et al. Oral contraceptive use and cancer: Findings in a large cohort study 1968–2004. *Br. J. Cancer.* 2006; 95: 385–89.
50. Wick M. J. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections. *Clin. Lab. Med.* 2000; 20: 271–7.
51. World Health Organization (WHO). Improving Access to Quality Care in Family Planning. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Second edition — WHO. RHR; 2000.
52. World Health Organization (WHO). Oral Contraceptives and Neoplasia: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 817. Geneva: WHO; 1992.
53. Zur Hausen H. Papillomaviruses — to Vaccination and Beyond. *Biochemistry.* 2008; 73 (5): 498–503.

References

1. Aksel' E. M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhen'skoy polovoy sfery [Statistics of malignant neoplasms of female genital area]. *Onkologiya.* 2012; 1:18–23. (in Russian).
2. Andreeva E. N., Grigoryan O. R., Uzhegova Zh. A. Sovremennye aspekty etiologii i patogeneza fonovykh, predrakovykh protsessov i raka sheyki matki [Modern aspects of the etiology and pathogenesis of background, precancerous processes and cervical cancer]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny.* 2006; 5: 17–24. (in Russian).
3. Apgar B. S., Brotsman G. L., Shpitser M. Klinicheskaya kol'poskopiya [Clinical colposcopy]. *Prakticheskoe rukovodstvo. Per. s angl. Red. V. N. Prilepskaya, T. N. Bebeva. M: Meditsina.* 2015. (in Russian).
4. Baksheev S. N., Rudneva O. D. Rasprostranennost' HPV v mire i Rossii [The prevalence of HPV in the world and Russia]. *Status Praesens.* 2012; 5 (11): 74. (in Russian).
5. Bershteyn L. M. Gormonal'nyy kantserogenez [Hormonal carcinogenesis]. SPb.: Nauka; 2000. (in Russian).
6. Vishnevskij A. S., Safronnikova A. S. Diskussionnyye voprosy lecheniya papillo-movirusnoj infekcii sheyki matki [Controversial issues of treatment of human papillomavirus infection]

- of the cervix]. *Prakticheskaja onkologija: izbrannye lekci* Pod redakciej A.F. Urmancheevoy, S.A. Tjuljandina, V.M. Moiseenko. Spb.: Izd «Centr TOMM»: 2008: S.127–135. (in Russian).
7. Grigoryan O.R., Uzhegova Zh.A., Andreeva E.N. Rol' endogennykh polovykh steroidov v geneze predrakovykh zabolovaniy i raka sheyki matki pri endokrinopatiyakh [The role of endogenous sex steroids in the Genesis of precancerous diseases and cervical cancer in the endocrinopathy]. *Problemy endokrinologii*. 2007; 53 (2): 15–94. (in Russian).
 8. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Ros-sii i v stranakh SNG v 2008 g [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008]. *Vestnik RONTs im. H.H. Blokhina RAMN*. 2010; 21 (2) (prilozhenie 1). (in Russian).
 9. Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. i dr. Morfolo-gicheskaya diagno-stika i genetika [Morphological diagnostics and genetics]. *Rukovodstvo*. 2-e izd. M: Prakticheskaya meditsina; 2014. (in Russian).
 10. Iglesias-Kortit L., Iglesias-G'yu Dzh. Infektsii polovykh organov i neoplasti-cheskie izmeneniya sheyki matki [Infection of the genitals and neoplastic changes of the cervix]. *Reproduktivnoe zdorov'e*. T.2. Per. s angl. Red. L. Keyt, G. Berger, D.M. Edel'man. *Meditsina*. 1998: 390–402. (in Russian).
 11. Kiselev F.L., Ashrafyan L.A. i dr. Etiologicheskaya rol' virusa papillomy chelo-veka v razvitii raka sheyki matki: geneticheskie i patogeneticheskie mekhanizmy, vozmozhnosti terapii i profilaktiki [The aetiological role of human papillomavirus in cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, treatment options and prevent] *Ginekologiya*. 2004; 6(4): 174–80. (in Russian).
 12. Minkina G.N. Tservikal'nyy rak i gormonal'nye kontratseptivy [Cervical cancer and hormonal contraceptives]. *DoktorRu*. Spetsial'nyy vypusk. 2004; 1: 56–8. (in Russian).
 13. Novik V.I. Epidemiologiya raka sheyki matki, faktory riska, skrining [Epidemiology of cervical cancer, risk factors, screening]. *Prakti-cheskaya onkologiya: izbrannye lektsii*. Red. A.F. Urmancheeva, S.A. Tyulyandin, V.M. Moiseenko. SPb.: Izd «Tsentr TOMM»; 2008. (in Russian).
 14. Payanidi Yu.G., Zhordaniya K.I., Toloknov B.O. Rak sheyki matki [Cancer of cervix uteri]. *Onkologiya dlya prakticheskikh vrachey*. M.; 2009. (in Russian).
 15. Podzolkova N.M., Rogovskaya S.I. i dr. Papillomavirusnaya infektsiya v akusherstve i ginekologii [Human papillomavirus infection in obstetrics and gynecology]. *Rukovodstvo dlya vrachey*. M.; 2012. (in Russian).
 16. Pokul' L.V. Postovarioektomicheskiy sindrom: osobennosti patogenez, diagnostiki i prognozirovaniya u bol'nykh rakom tela i sheyki matki posle protivopukholevogo lecheniya [Postovariectomy syndrome: pathogenesis, diagnosis and forecasting in patients with cancer of the body and cervix neoplasm after of treatment.]. *dis. ... d-ra. med nauk. Rostov n/D.*; 2010. (in Russian).
 17. Radzinskiy V.E., Pokul' L.V., Semyatov S.M., Bebneva T.N. Tsitologicheskaya dia-gnostika zabolovaniy sheyki matki. Vozmozhnosti i perspektivy (osnovy zhid-kostnoy tsitologii) [Cytological diagnosis of cervical disease. Opportunities and prospects the assets (the basics of liquid-based Cytology)]. *Uchebnoe posobie*. M.: RUDN; 2015. (in Russian).
 18. Radzinskiy V.E., Solov'eva A.V. Tservikal'nyy skrining: klinicheskiy proto-kol [Cervical screening: a clinical Protocol]. M.; 2012. (in Russian).
 19. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Sheyka matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, pato-logiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya [The cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic sky correction]. *Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey*. M.; 2014. (in Russian).
 20. Stern P.L., Kitchener G.S. per. s angl. Vaksiny dlya profilaktiki sheyki matki [Vaccine to prevent cervical cancer]. 2-e izd. M.; 2011. (in Russian).
 21. Frolova I.I., Babichenko I.I., Mestergazi G.M. Tservikal'nye intraepitelial'-nye neoplazii i diskeratozy sheyki matki [Cervical intraepithelial neoplasia and cervical dyskeratosis] M.: Izdatel'skiy Dom «Dinastiya»; 2004. (in Russian).
 22. Chissov V.V., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality)]. M.; 2013. (in Russian).
 23. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Kovalev B.N., Petrova G.V. Epidemiologiya gormo-nozavisimykh novoobrazovaniy v Rossii i rezul'taty nauchnykh issledovaniy po ikh diagnostike i lecheniyu. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal [Epidemiology of hormone-dependent neoplasms in Russia and the results of scientific research on their diagnosis and treatment]. 2002; 3(4):109–14. (in Russian).
 24. Antonsson A., Karanfilovska S., Lindqvist P.G., Hansson B.G. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *J. Clin. Microbiol*. 2003; 41: 2509–14.
 25. Anttila T. et al. Serotypes of Chlamidia trachomatis and risk for cervical squamous cell carcinoma. *J. Am. Med.Association* 2001; 285: 47–51.
 26. Beral V., Hermon C., Kay C. et al. Mortality associated with oral contraceptives use: 25 year follow up of cohort of 46000. *Brit. J. Med*. 1999; 318: 96–101.
 27. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papilloma vi-rus infection, and cervical cancer in female partners. *Engl. J. Med*. 2002; 346 (15): 1105–12
 28. De Gonzalez A. B., Sweetland S., Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinoma of the cervix: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*. 2004; 90 (9): 1784–91.
 29. De Villiers E.M. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int. J. Cancer*. 2003; 103 (6): 705–8.
 30. Deligeoroglou E., Michalidis E., Creatsas G. Oral Contraceptives and Reproductive Sys-tem Cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2003; 997: 199–208.
 31. Ferrera A., Bay M.F., Herbrink P. et al. A sero-epidemiological study of the relationship between transmitted agents and cervical cancer in Honduras. *Int. J. Cancer*. 1997; 73 (6): 781–5.
 32. Fortmann S.P., Burda B.U., Senger C.A., Lin J.S., Whitlock E.P. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated

- systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159 (12): 824–34.
33. Goodman A. Role of routine human papillomavirus subtyping in cervical screening. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2000; 12: 11–4.
34. Grimes D.A., Economy K.E. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am. J. Obst. Gynec.* 1995; 172: 227–35.
35. Ho G.Y.F., Kadish A.S., Burk R.D. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factor for high-grade cervical intraepithelial dysplasia. *Int. J. Cancer.* 1998; 78: 281–5.
36. International Collaboration of Epidemiological Studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008; 371: 303–14.
37. Jemal A.F., Bray F., Cote T.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
38. King M.M., Hollingsworth A., Cuzick J., Garner R.C. The detection of adducts in human cervix tissue DNA using 32P-postlabelling: a study of the relationship with smoking history and oral contraceptive use. *Carcinogenesis.* 1994; 15: 1097–100.
39. Kjellberg L. et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br. J. Cancer.* 2000; 82: 1332–8.
40. Li W.W., Li V.W., Hutnik M., Chiou A.S. The Tumor Angiogenesis as a Target for Dietary Cancer Prevention. *Angiogenesis Foundation. J. Oncology.* 2011; 2012: 1–23. doi:10.1155/2012/879623.
41. McMurray H.R., Nguyen D., Westbrook T.F., McAnce D.J. Biology of human papillomaviruses. *Int. J. Exp. Pathol.* 2001; 82: 15–33.
42. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359 (9312): 1085–92.
43. Munoz N. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359: 1093–101.
44. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clinicians.* 2015; 65 (1): 5–29
45. Smith J.S., de Gonzalez A.B., Beral V. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003; 361: 1159–67.
46. Syrjanen K. et al. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4729–40.
47. Thomas D.B., Ray R.M., Qin Q. et al. Risk factors for progression of squamous cell carcinoma in situ to invasive cervical cancer: The multinational study. *Canc. Caus. Contr.* 2002; 13(7): 683–90.
48. Tyring S.K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2000; 43:18–26.
49. Vessey M. et al. Oral contraceptive use and cancer: Findings in a large cohort study 1968–2004. *Br. J. Cancer.* 2006; 95: 385–89.
50. Wick M.J. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections. *Clin. Lab. Med.* 2000; 20: 271–7.
51. World Health Organization (WHO). Improving Access to Quality Care in Family Planning. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Second edition — WHO. RHR; 2000.
52. World Health Organization (WHO). Oral Contraceptives and Neoplasia: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 817. Geneva: WHO; 1992.
53. Zur Hausen H. Papillomaviruses — to Vaccination and Beyond. *Biochemistry.* 2008; 73 (5): 498–503.

■ Адреса авторов для переписки

Покуль Лилиана Викторовна — д.м.н., профессор гуманитарного института К.В. Россинского; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН. 350000, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146. **E-mail:** Liliana_v_p@mail.ru.

Pokul Liliana Viktorovna — Doctor of medical Sciences, Professor of the humanitarian Institute after K. V. Rossinsky, associate Professor in the Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine The faculty of advanced training of medical workers PFUR. 350000, Krasnodar, Dimitrova St., 146, Russia. **E-mail:** Liliana_v_p@mail.ru.