



© Е. Л. Веснина

Военно-медицинская академия:
кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красовского,
Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

■ **Необходимость ранней диагностики неоплазий шейки матки на сегодняшний день диктует поиск принципиально новых методов. В статье даны краткие представления о морфологических методах диагностики: цитологическом, компьютерной морфометрии, плоидометрии; с использованием моноклональных антител в иммуногистохимии для определения онкомаркеров плоскоклеточного рака. Совокупность морфологических и современных молекулярно-генетических методов (ПЦР-диагностика ВПЧ, определение физического статуса вируса и вирусной нагрузки) определяет профилактику и прогноз заболевания.**

■ **Ключевые слова:** рак шейки матки; неоплазии; скрининг; цитологическое исследование; методы диагностики

В России с 2001 года ежегодно регистрируется более 450 тысяч вновь выявленных злокачественных новообразований. При этом отмечается рост онкологической заболеваемости среди лиц молодого возраста. Наблюдается увеличение частоты встречаемости рака шейки матки (**РШМ**) почти на 8 %, в значительной степени за счет женщин репродуктивного возраста. Прирост показателя заболеваемости в возрастной группе 15–29 лет составил за 10 лет более 100 %, а в группе 30–45 лет — 50 % [10]. Кроме того, отмечается существенный рост запущенных форм РШМ. Удельный вес больных III–IV стадией в 1990 году составлял 34,2 %; в 1992 году — 37,1 %; в 1995 году — 38,8 %; в 2003 году — 39,7 %. В некоторых регионах России отмечено заметное превышение этих показателей [4, 12, 13].

Свертывание программ по профилактике и раннему выявлению РШМ привело к росту заболеваемости, снижению 5-летней выживаемости. Среди задач противораковой борьбы, сформулированных ВОЗ, профилактика и раннее выявление онкологических заболеваний стоят в ряду приоритетных. Именно раннее выявление онкологических заболеваний определяет продолжительность жизни больного, успех или неуспех проводимого лечения. Скрининг сегодня является основным путем диагностики доклинического рака. Во всех развитых странах уделяется всевозрастающее внимание как первичной, так и вторичной профилактике онкологических заболеваний. В мировой практике на профилактику выделяется 30 % финансовых средств.

По материалам VI съезда онкологов (Ростов-на-Дону, 11–14 октября 2005 года) в России из средств обязательного медицинского страхования на профилактику расходуется 6 % [10].

Поиск новых диагностических возможностей для более раннего выявления предраковых процессов является реальной профилактикой инвазивного РШМ [4]. Цитологическое исследование является наиболее эффективным в диагностике цервикальных неоплазий (рис. 1 и рис. 2). Однако известно, что частота расхождения заключений при анализе цитологических препаратов колеблется от 2 до 28 % и более [11].

В 1980-е годы в разных странах применялись различные классификации цервикальных неоплазий, что приводило к разноречивости результатов. Результатом этой работы явилась Terminology Bethesda Systems (TBS) для цервико-вагинальной цитологии (1988) [17]. В это же время была установлена роль вируса папилломы человека (human papillomavirus — HPV) как этиологического фактора в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии и РШМ [16, 35, 36].

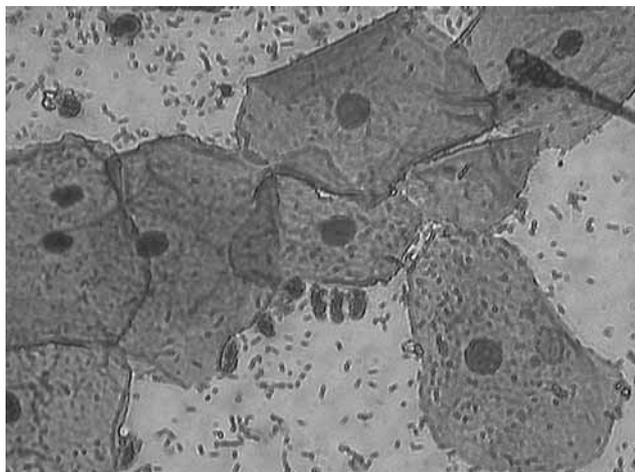


Рис. 1. Плоский эпителий нормального строения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$

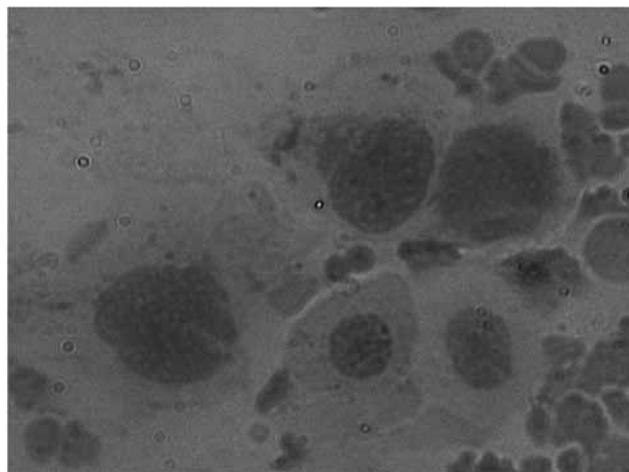


Рис. 2. Тяжелая дисплазия плоского эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$

Объединение и анализ этих двух групп исследований позволили представить всего две категории внутриэпителиального поражения: низкая степень — **LSIL** (low grade squamous intraepithelial lesion), что соответствует CIN 1 (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), и высокая степень внутриэпителиального поражения — **HSIL** (high grade squamous intraepithelial lesion), что соответствует CIN 2–3. Кроме того, было введено такое понятие, как атипичные плоскоэпителиальные клетки неопределенного типа (atypical squamous cell of undetermined significans — ASCUS) [32]. Эта классификация также не является идеальной. Различные исследования показали, что ошибки в дифференциальной диагностике между HSIL и LSIL очень велики. Поэтому ведение больных, основанное лишь на цитологических данных, может иметь неудовлетворительные результаты. Вследствие вышеизложенного по-прежнему актуальным является поиск надежных методов скрининга дисплазий и РШМ, мониторинга выявления доклинических рецидивов, оценки радикальности хирургического вмешательства, чувствительности к консервативной терапии.

Одним из таких методов является компьютерная морфометрия в цитологической диагностике. При изучении морфологических параметров у пациенток с дисплазией шейки матки выявлены увеличения площади ядер до 695 мкм^2 , площади клеток до 3881 мкм^2 . Ядерно-цитоплазматическое соотношение повысилось в 2 раза. При РШМ площадь ядер увеличилась до 1345 мкм^2 , клеток — до 4105 мкм^2 . В неизменном эпителии площадь ядер составляет до 212 мкм^2 , площадь клеток — от 442 до 3628 мкм^2 . Биометрические данные объективизируют изменения эпителия шейки матки

при различной патологии, позволяя уточнить степень атипичности ядер и клеток. По мере повышения степени выраженности патологического процесса прогрессирующе увеличиваются размеры ядер клеток, и усиливается гетерогенность клеточной популяции. Морфометрическая оценка клеток в цитологических препаратах соответствует результатам гистологических исследований биоптатов [11, 18, 21, 41].

При диагностике процесса малигнизации эпителия шейки матки перспективным является изучение количества генетического материала эпителиоцитов. При дисплазии ядра эпителиоцитов имеют нормальный или диплоидный набор хромосом, который меняется в процессе канцерогенеза. Способ исследования ядер клеток, при котором изучают ploidy интерфазных ядер доминирующей популяции клеток, назван ploidy метрией. При микроспектрофотометрическом анализе содержание ДНК определяют в ядрах клеток, окрашенных по методу Фельгена. На основании получаемой фотометрической информации о количестве ковалентно связанных молекул красителя с молекулами ДНК судят об изменении общего количества генетического материала в клетках опухолей. В 1972 году был открыт закон экспоненциального накопления ДНК в ядрах клеток ростковых зон малигнизирующихся тканей и обоснована гипотеза о гиперпродукции ДНК в ядрах этих клеток в процессе канцерогенеза. В процессе канцерогенеза в многослойном плоском эпителии происходит увеличение среднего содержания ДНК ядер в 2,6 раза. Важным показателем озлокачивания ткани является анеуплоидия ядер клеток новообразования. Она возрастает в 5,5 раза при карциноме по сравнению с нормой. Полученные цитологические данные объективно

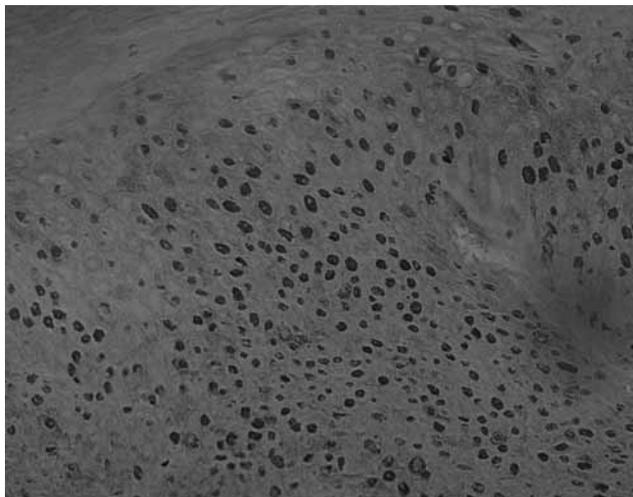


Рис. 3. Экспрессия PCNA при тяжелой цервикальной дисплазии. Стрептавидин-биотиновый метод, хромоген-диаминобензидин, $\times 400$ [2]

демонстрируют возможности совершенствования дифференциальной диагностики стадий канцерогенеза в шейке матки [1, 18, 31].

Другим из перспективных направлений неинвазивной диагностики и мониторинга при РШМ может стать оценка уровней соответствующих опухолюассоциированных антигенов в сыворотке крови. В последние годы в литературе появились сообщения о целесообразности использования в этих целях опухолюассоциированного маркера SCC (squamous cell carcinoma antigen). У взрослых здоровых людей гликопротеид SCC экспрессируется нормальным плоским эпителием в незначительных концентрациях. Уровень SCC может повышаться при злокачественных плоскоклеточных новообразованиях разных локализаций — головы и шеи, пищевода, легких, уретры, переходноклеточном раке мочевого пузыря. При железистоплоскоклеточном РШМ уровень SCC превышает допустимый уровень более чем в половине случаев (56 %), при аденокарциноме шейки матки — в 21–25 % случаев. При цервикальной интраэпителиальной неоплазии уровень антигена, превышающий допустимый уровень, отмечен в 7,0–14,3 % случаев, преинвазивном РШМ 1-й стадии доля SCC-положительных случаев составляет 24,0–53,8 %, 2-й стадии — 33,0–85,8 %, при 3-й стадии — 67,0–96,5 %. В отдельных работах отмечена зависимость между исходным уровнем антигена и степенью дифференцировки плоскоклеточного РШМ: при высококодифференцированном раке уровень антигена повышен в 78 % случаев, при умереннокодифференцированном — в 67 % случаев, при низкокодифференцированном — в 38 % случаев. Повышение продукции SCC ассоцииро-

вано с возникновением различных патологических процессов. Представляется перспективным использование его для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов плоскоклеточных раков, в первую очередь РШМ [6, 22].

Для увеличения чувствительности метода и снижения количества ложноотрицательных ответов при цитологической диагностике внедряются современные технологии, такие как новые системы обработки мазков, включая ThinPrep-систему или жидкостно-основанную цитологию с использованием иглы для взятия материала. В литературе не встречается данных о возможном распространении опухоли вдоль иглы. В то же время стоимость как ThinPrep метода, так и компьютерной технологии еще очень высока [44, 48].

Иммуногистохимический метод используется для дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых повреждений эндоцервикального железистого эпителия, аденокарцином цервикального канала и эндометрия [19, 28, 33].

Исследователями Московского института онкологии им. П. А. Герцена проведена работа по изучению агрессивности и злокачественности неплоскоклеточных опухолей шейки матки методом иммуногистохимии с использованием моноклональных антител к ядерному белку пролиферирующих клеток (PCNA), онкопротеину c-erbB-2, циклину D1, мутантному белку p53. Свидетельством биологической агрессивности серозной аденокарциномы и малокодифференцированного аденоплоскоклеточного рака является наличие положительной реакции с антителами к онкопротеинам c-erbB-2 и p53 в большей части наблюдений. Кроме того, в прогностически неблагоприятных светлоклеточном и стекловидноклеточном вариантах аденокарцином отмечена выраженная цитоплазматическая и ядерная реакция с антителами к циклину D1. В то же время высокий показатель пролиферативной активности (реакция с PCNA) был обнаружен в разных вариантах аденогенного рака, во всех наблюдениях, где клиническая стадия заболевания выше 16 (3) (рис. 3).

Инфицирование HPV — обязательное условие для развития РШМ. По данным некоторых авторов, в 99 % случаев цервикального рака обнаружена HPV-инфекция [34, 47]. У 50 % женщин, ведущих активную половую жизнь, имеется контакт с папилломовирусом в течение двух лет. Из них 80 % имеют высокий риск инфицирования, но только у нескольких развивается цервикальная карцинома [17, 36, 43].

Большинство злокачественных опухолей шейки матки являются плоскоклеточными или аденокарциномами по своей гистологической структуре и связаны этиологически с HPV-инфекцией. Другие гистологические формы составляют менее 5 % от всех злокачественных опухолей шейки матки. Это — аденосквамозный, папиллярный, анапластический, резервногенный, виллогляндлярный, коллоидный, нейроэндокринный раки. В литературе опубликованы данные об обнаружении различных типов HPV в редких опухолях шейки матки, влагалища. В результате выяснилось, что различий в обнаружении 16 и 18 типов HPV в опухолях частых и редких гистотипов нет (71 и 66 % соответственно). Хотя редкие гистотипы опухолей имели большую тенденцию в обнаружении редких вирусов, HPV, обнаруженные только в редких опухолях, включили 52, 84, 26, 35, 58 типы. Таким образом, редкие гистотипы цервикального и вагинального рака также связаны с папилломавирусом, больше всего с теми типами, которые чаще всего являются причиной неоплазий шейки матки [15, 25].

Поэтому одним из путей повышения диагностических возможностей является тестирование на HPV. Для выявления HPV-инфекции наиболее часто применяют две методики: полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и метод гибридизации [8, 29, 30].

В качестве факторов, способствующих неопластическим изменениям в эпителии шейки матки, рассматриваются:

- инфицирование онкогенными типами и молекулярными вариантами вируса;
- персистенция папилломавирусной инфекции;
- высокая вирусная нагрузка;
- инфицирование несколькими онкогенными типами папилломавируса;
- интеграция вирусной ДНК в клеточный геном [5, 14].

HPV может присутствовать в клетке в виде эписомы (эписомная форма) и может интегрироваться в геном (интегрированная форма). Полагают, что только интегрированные формы могут вызвать злокачественную трансформацию клетки, потому что HPV-ДНК берет под контроль генетический материал клетки хозяйина для выработки HPV-кодированных протеинов [7, 8, 26, 37]. Эписомальная инфекция продуцирует неповрежденные вирусные частицы и очень инфекционна, называется продуктивной. Интегрированная инфекция называется непродуктивной и связана с типами HPV высокого онкогенного риска.

ПЦР в реальном времени — один из методов определения статуса ДНК HPV. Определение типа

ВПЧ, вирусной нагрузки и статуса вирусной ДНК может служить инструментом прогноза неопластической прогрессии. [9]. Скрининг HPV у пациенток с отклонениями в цитологических мазках позволит выделить группу, инфицированную HPV высокого риска, среди которой наиболее вероятно обнаружение дисплазии 2–3-й степени тяжести или инвазивной карциномы.

Инфицирование вирусом является необходимым, но недостаточным условием в развитии злокачественных новообразований. Наряду с этим существуют дополнительные факторы, в том числе генетические, задействованные в процессе трансформации нормальных клеток. Изучение генетических и клеточных процессов может быть использовано для прогноза и диагностики цервикального рака [26, 27, 34, 40].

Главными вирусными преобразующими генами являются гены E6, E7. Один из механизмов их действия — способность активировать клеточную теломеразу. Теломераза является важным ферментом для поддержания стабильности теломер хромосом во время множественных циклов клеточной пролиферации. Повышенный уровень теломеразы наблюдается при тяжелых интраэпителиальных повреждениях (high-grade squamous intraepithelial lesions), при инвазивном раке. Экспрессия теломеразной РНК и вирусных онкогенов коррелирует с гистологическим утяжелением повреждений. Исследование теломеразной активности может быть использовано в качестве маркера при мониторинге и предсказании CIN в клинической практике [7, 20, 39, 42].

Другой точкой воздействия генов E6 и E7 являются белки — супрессоры p53, Rb (ген ретинобластомы), которые индуцируют апоптоз. Воздействие вируса проявляется в инактивации белков супрессоров [3, 7, 34, 46] и торможении апоптоза. Повышенная экспрессия гена p53 при CIN 1, по сравнению с более выраженными повреждениями, указывает на его защитную роль в процессе канцерогенеза и может являться одним из диагностических критериев в оценке степени повреждения и прогрессии заболевания [45].

В процессе канцерогенеза возникают другие генетические повреждения, изученные и описанные в литературе. На-gas мутации обнаружены в CIN 2–3. В мутировавших случаях развитие повреждений было менее, чем за 2 года. Можно сделать вывод, что На-gas мутацию можно расценивать как маркер быстрой прогрессии ракового процесса [23]. Повышение экспрессии p16-опухолевого гена супрессора ассоциируется с канцерогенезом цервикального эпителия. P27Kip1 — ген циклин-зависимого киназного семейства, экспрес-

сия его снижается по мере развития некоторых эпителиальных опухолей, при появлении метастазов РШМ экспрессия p27 прекращается совсем. Следовательно, p27 может служить маркером неопластической трансформации и агрессивности процесса [24, 33, 38].

Таким образом, в скрининге и диагностике неоплазий шейки матки наряду с морфологическими методами все чаще используются молекулярно-биологические методы, приобретающие все большее значение в профилактике и прогнозировании заболевания.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Плоидометрическая диагностика предраковых процессов и рака шейки матки по цитологическим препаратам / Автандилов Г. Г., Глухова Ю. К., Шабалова И. П. // *Клин. лаб. диагн.* — 2004. — № 11. — С. 45–47.
2. Белокриницкая Т. Е. Некоторые клинико-морфологические особенности цервикальных дисплазий / Белокриницкая Т. Е., Пономарева Ю. Н., Бунина Е. Н., Ломнева Г. М. // *Ж. акуш. жен. болезн.* — 2006. — Т. LV, Вып. 2. — С. 71–75.
3. Ваганова И. Г. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов экзоцервикса у больных папилломовирусным и хламидийным цервицитом / Ваганова И. Г. // *Вопросы онкологии.* — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 578–582.
4. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / Новик В. И. // *Практическая онкология.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 156–165.
5. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени / Шипицына Е. В., Оржесковская Е. А., Бабкина К. А. [и др.] // *Ж. акуш. жен. болезн.* — 2004. — Т. LIII, Вып. 4. — С. 26–32.
6. Опухольассоциированный серологический маркер SCC на этапах лечения и в мониторинге больных раком шейки матки // Сергеева Н. С., Дубовецкая О. Б., Маршутина Н. В. [и др.] // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 4. — С. 12–14.
7. Подистов Ю. И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки / Подистов Ю. И. // *Клин. лаб. диагностика.* — 2003. — № 5. — С. 44–49.
8. Подистов Ю. И. Современные диагностические возможности в определении предрака и рака шейки матки / Подистов Ю. И., Лактионов К. П., Петровичев Н. Н. // *Клин. лаб. диагностика.* — 2003. — № 3. — С. 15–24.
9. Савичева А. М. Научно-исследовательская работа лаборатории за последние 5 лет / Савичева А. М. // *Ж. акуш. жен. болезн.* — 2006. — Т. LV. — С. 13–21.
10. Старинский В. В. Стратегия и тактика онкослужбы России на современном этапе / Старинский В. В. // *Материалы VI съезда онкологов РФ.* — Ростов н/Д, 2005.
11. Трунова Т. В. Компьютерная морфометрия в цитологической диагностике дисплазии эпителия и рака шейки матки / Трунова Т. В. // *Онкология.* — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 271–274.
12. Харитонова Т. В. Возможности лекарственной терапии рака шейки матки / Харитонова Т. В. // *Клиническая онкология.* — 2005. — Т. 7, № 3.
13. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 1999 г. (заболеваемость и смертность) / Чиссов В. И., Старинский В. В. — М., 2000. — С. 200–221.
14. Шипицына Е. В. Папилломовирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии / Шипицына Е. В., Бабкина К. А., Оржесковская Е. А., Савичева А. М. // *Ж. акуш. жен. болезн.* — 2004. — Т. LIII, Вып. 3. — С. 34–41.
15. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors / Daling J. R., Madeleine M. M., Schwartz S. M. [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 84, N 2. — P. 263–270.
16. Bekkers R. L. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer / Bekkers R. L., Massuger L. F., Bulten J., Melchers W. J. // *Rev. Med. Virol.* — 2004. — Vol. 14, N 2. — P. 95–105.
17. Berek J. S. Simplification of the new Bethesda 2001 classification system / Berek J. S. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188, N 2–5. — P. 6–7.
18. Bocking A. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma / Bocking A., Nguyen V. Q. // *Cancer.* — 2004. — Vol. 102, N 1. — P. 41–54.
19. Brychtova S. Proto-oncogene c-myc in uterine cervix carcinogenesis / Brychtova S., Brychta T., Sedlakova E., Kolar Z. // *Neoplasma.* — 2004. — Vol. 51, N 2. — P. 84–89.
20. Clonal expansion and HPV-induced immortalization are early molecular alterations in cervical carcinogenesis / Park T. W., Riethdorf S., Schulz G. [et al.] // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, N 1A. — P. 155–160.
21. Exploratory analysis of quantitative histopathology of cervical intraepithelial neoplasia: objectivity, reproducibility, malignancy-associated changes, and human papillomavirus / Guillaud M., Cox D., Adler-Storzh K. [et al.] // *Cytometry A.* — 2004. — Vol. 60, N 1. — P. 81–89.
22. Fukasawa I. Tumor markers in uterine cancers / Fukasawa I., Kousaka N., Kun Z., Inaba N. // *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* — 2002. — Vol. 29, N 2. — P. 333–340.
23. Ha-ras oncogene mutation associated to progression of papillomavirus induced lesions of uterine cervix / Alonio L. V., Picconi M. A., Dalbert D. [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2003. — Vol. 27, N 3. — P. 263–269.
24. Huang L. W. Down-regulation of p27 is associated with malignant transformation and aggressive phenotype of cervical neoplasms / Huang L. W., Chao S. L., Hwang J. L., Chou Y. Y. // *J. Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 85, N 3. — P. 524–528.
25. Human papillomavirus detection: verification with cervical cytology / Matthews-Greer J., Rivette D., Reyes R. [et al.] // *Clin. Lab. Sci.* — 2004. — Vol. 17, N 1. — P. 8–11.

26. Human papillomavirus type 16 status in cervical carcinoma cell DNA assayed by multiplex PCR / Lukaszuk K., Liss J., Wozniak I. [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41, N 2. — P. 608–612.
27. *Lathion S.* Notch1 can contribute to viral-induced transformation of primary human keratinocytes / Lathion S., Schaper J., Beard P., Raj K. // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, N. 24. — P. 8687–8694.
28. *McCluggage W. G.* Endocervical glandular lesions: controversial aspects and ancillary techniques / McCluggage W. G. // *J. Clin. Pathol.* — 2003. — Vol. 56, N. 3. — P. 164–173.
29. Measurements of human papillomavirus transcripts by real time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction in samples collected for cervical cancer screening / Lamarcq L., Deeds J., Ginzinger D. [et al.] // *J. Mol. Diagn.* — 2002. — Vol. 4, N 2. — P. 97–102.
30. *Midle-Langosch K.* Natural course of HPV infection. Usefulness of HPV analysis in cervix diagnosis / Midle-Langosch K., Riethdorf S., Park T. W. // *Pathology.* — 1999. — Vol. 20. — P. 15–24.
31. *Milojkovic M.* Influence of cytology development on frequency of pre-cancerous lesions and cervical cancer in east Croatia, 1978–2001 / Milojkovic M., Pajtler M. // *Coll. Antropol.* — 2004. — Vol. 28, N 1. — P. 293–300.
32. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnosis // *JAMA.* — 1989. — Vol. 262. — P. 931–934.
33. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations / Negri G., Egarter-Vigl E., Kasal A. [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27, N. 2. — P. 187–193.
34. Papillomavirus-mediated neoplastic progression is associated with reciprocal changes in JAGGED 1 and manic fringe expression linked to notch activation / Veeraraghavalu K., Pett M., Kumar R. V. [et al.] // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, N 16. — P. 8687–8700.
35. *Paraskevaidis E.* The natural history of HPV infection of the uterine cervix. Long-term observational and histological data / Paraskevaidis E., Kaponis A. // *Anticancer Res.* — 2002. — Vol. 22, N. 2B. — P. 1177–1181.
36. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study / Dalstein V., Riethmuller D., Pretet J. L. [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 106, N 3. — P. 396–403.
37. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade / Hudelist G., Manavi M., Pischinger K. I. [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92, N 3. — P. 873–880.
38. Protein p16 as marker of dysplastic and neoplastic alteration in cervical epithelial cells / Volgareva G., Zavalishina L., Andreeva Y. [et al.] // *BMS Cancer.* — 2004. — Vol. 4, N 1. — P. 58.
39. Relationship between telomerase activation and HPV 16/18 oncogene expression in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the uterine cervix / Riethdorf S., Riethdorf L., Schulz G. [et al.] // *J. Gynecol. Pathol.* — 2001. — Vol. 20, N. 2. — P. 177–185.
40. Searching for pathogenic gene functions to cervical cancer / Ahn W. S., Bae S. M., Lee J. M. [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 93, N 1. — P. 41–48.
41. *Szamera A.* Karyometric features differentiate early invasive cervical squamous cell carcinoma from preinvasive carcinoma / Szamera A., Okon K. // *Pol. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 52, N 4. — P. 193–197.
42. Telomere attrition predominantly occurs in precursor lesions during in vivo carcinogenic process of the uterine cervix / Zhang A., Wang J., Zheng B. [et al.] // *Oncogen.* — 2004. — Vol. 23, N 44. — P. 7441–7447.
43. *Tornig P. L.* Decreased expression of human papillomavirus E2 protein and transforming growth factor-beta1 in human cervical neoplasia as an early marker in carcinogenesis / Tornig P. L., Chan W. Y., Lin C. T., Huang S. C. // *J. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 84, N 1. — P. 17–23.
44. *Vassilakos P.* Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing / Vassilakos P., Petignat P., Boulvain M., Campana A. // *Br. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 86, N 3. — P. 382–388.
45. *Wallace J.* Centrosome abnormalities and chromosome instability occur together in pre-invasive carcinomas / Wallace J., Pihan G. A., Zhou Y., Doxsey S. J. // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, N 6. — P. 1398–1404.
46. *Wentzensen N.* Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract / Wentzensen N., Vinokuruva S., von Knebel Doeberitz M. // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 11. — P. 3878–3884.
47. *Wright J. D.* Human papillomavirus: emerging trends in detection and management / Wright J. D., Herzog T. J. // *Curr. Womens Health. Rep.* — 2002. — Vol. 2, N. 4. — P. 259–265.
48. *Xu L. Z.* Retrospect and prospect of clinical oncocytological research / Xu L. Z. // *Ai Zheng.* — 2004. — Vol. 23, N 12. — P. 1717–1720.

Статья представлена М. А. Тарасовой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

MODERN DIAGNOSTIC IN DETERMINATION OF CERVICAL NEOPLASIA

Vesnina E. L.

■ **Summary:** Nowadays the necessity of early diagnosis of cervical neoplasia leads to development of new diagnostic. Present article includes brief descriptions of morphological methods of diagnostics: cytological, computer-aided tom-

ography, ploidy; using monoclonal antibodies in immunohistochemistry in defining markers of squamous cell cancer.

Totality of morphological and contemporary molecular-genetic methods (PCR-diagnostics of HPV, physical status of

HPV and its load) determines prophylaxy and prognosis of the disease.

■ **Key words:** cytology; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; screening; human papillomavirus