

УДК 618.14-006.6-02:578.827.1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ВИРУСА ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ГЕНЕЗЕ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР)

Л.Д. Андосова, К.Н. Конторшикова, О.В. Качалина,
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Андосова Лариса Дмитриевна – e-mail: larisa-andosova@yandex.ru

Диагностика и лечение заболеваний, ассоциируемых с вирусом папилломы человека (ВПЧ), привлекают внимание различных специалистов в связи с резким ростом инфицированности населения данным возбудителем и его способностью трансформировать эпителиальные клетки, вызывая злокачественную патологию. Рак шейки матки представляет собой позднее осложнение персистирующей ВПЧ-инфекции и является результатом длинной цепи патологических изменений, которые могут происходить в течение многих лет. Решающее значение для развития неопластического процесса имеет персистенция чужеродной генетической информации, при этом вирусная ДНК способна находиться в эписомальной и интегрированной формах. Изучение вопросов этиологии, патогенеза, клиники ПВИ, заставляют искать новые пути решения проблемы диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, рак шейки матки.

Diagnostics and treatment of diseases which associated with infectious warts virus attracted attention of different specialists in connection with the growth of human infection by above mentioned causative agent and its ability to transform epithelial cells bringing on the malignant pathology. The cervical carcinoma is a delayed sequel of long-lasting infectious warts virus and arises from long chain of abnormal changes which may take place for many years. The persistence of foreign genetic information is of decisive importance in the development of neoplastic process, at the same time, the viral DNA is able to be in episomal and integrated forms. The analysis of etiology, pathogenesis, clinic of papilloma virus infection bring to search the new problem solving ways of diagnostics and prevention infectious warts virus.

Key words: papilloma virus, papilloma virus infection, cervical carcinoma.

Папилломавирусы человека составляют своеобразную группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию и вызывающих субклинические формы инфекции, которая, однако, может приводить к такому серьезному последствию, как рак шейки матки (РШМ) [1, 2, 3]. Поэтому неслучайно одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинной связи между вирусом папилломы человека (ВПЧ), папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и раком шейки матки.

Характеристика ВПЧ. Вирусы папилломы человека – широко распространенная и гетерогенная группа вирусов [4]. В настоящее время идентифицировано 120 генотипов ВПЧ, 40 из которых ассоциированы с аногенитальным трактом человека [5, 6]. Вирус папилломы относится к семейству паповирусов (Papoviridae). Филогенетически ВПЧ разделяют на роды (α , β , γ), роды на виды, которые обозначаются цифрами (1, 2, 3 и т. д.), а каждый вид, в свою очередь, содержит несколько типов вируса. Генитальные серотипы ВПЧ отнесены к роду α , видам $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, $\alpha 11$ (45 серотипов) [7]. ВПЧ обладают видовой и тканевой специфичностью, способны инфицировать клетки эпидермиса, многослойного эпителия (кератиноциты) и в них размножаться. Кератиноцит является клеткой-хозяином для ВПЧ. Вирусы проникают через микроскопические порезы и потертости кожи и зачастую приводят к появлению доброкачественных новообразований, известных как бородавки или папилломы. В подавляющем большинстве случаев инфицирование не сопровождается появлением каких-либо серьезных патологических проявлений и в конечном итоге наблюдается самопроизвольное регрессирование папиллом [8, 9]. Тем не менее, в ряде случаев ВПЧ-инфекция может персистировать, в конечном итоге приводя к возникновению рака [10, 11]. По степени канцерогенного потенциала ВПЧ подразделяются на генотипы высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 и др.) и генотипы низкого риска (6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89 и др.) [12]. Из тех ВПЧ, которые, как считается, сопровождаются высоким риском возникновения рака аногенитальной зоны, наибольшим онкогенным потенциалом характеризуются ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (примерно 70% всех случаев РШМ) [13, 14]. При плоскоклеточном раке шейки матки наиболее часто идентифицируются ВПЧ-16 (более 50% случаев РШМ) и ВПЧ-18 (от 15 до 20% случаев РШМ) [15]. В свою очередь, прослеживается четкая взаимосвязь между инфекционным процессом, вызванным ВПЧ-18, и вероятностью развития аденокарциномы шейки матки [16, 17].

Структура ВПЧ. ВПЧ представляет собой мелкие, сферические формы, с диаметром 52–55 нм, просто устроенные вирусы, лишенные суперкапсида. Геном вируса представлен кольцевидной замкнутой 2-цепочечной ДНК, содержит ранние (англ. early, E) и поздние (англ. late, L) гены. Поздние гены контролируют образование капсида. Ранние гены ответственны за репликацию, регуляцию транскрипции вирусного генома и трансформацию клеток. Классификация типов ВПЧ основана на различиях в последовательности генов E6 и L1 вируса [18, 19].

Жизненный цикл ВПЧ. Репликация ВПЧ в организме человека. Суть инфекционного процесса и жизненного цикла ВПЧ заключается в самовоспроизведении (образова-

нии вирионов, обладающих инфекционной активностью). При ингибировании процесса репликации имеется вероятность видоизменения жизненного цикла и развития злокачественной трансформации (рака). При прерванном (абортивном) инфекционном процессе жизненный цикл нарушается, поскольку в изменившихся условиях выработка вирионов в клетках человеческого организма становится невозможной. При нормальном течении инфекционного процесса между циклом репликации вируса и жизненным циклом инфицированной эпителиальной клетки существует четкая взаимосвязь. ВПЧ изменяет программу репликации клеточной ДНК и обеспечивает воспроизведение собственной ДНК и, как следствие, выработку большого числа новых вирионов, обладающих инфекционной активностью [20]. В зараженной клетке вирус может существовать в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интегрированной (ДНК вируса встраивается в хромосому клетки), которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса [21]. В зависимости от внутриклеточной формы существования ВПЧ возможно развитие следующих форм инфекционного процесса:

- персистенция папилломавируса в организме (или латентное течение) – вирус существует в эписомальной форме, не вызывая патологических изменений в клетках; клинических проявлений нет, определить его существование возможно только методами, позволяющими выявлять ДНК вируса, например, методом ПЦР;

- папилломы – вирус существует в эписомальной форме, однако происходит усиленное размножение клеток базального слоя, что ведет к появлению разрастаний, которые клинически определяются как бородавки или папилломы на коже лица, конечностей, половых органов. Можно рассценивать это как защитную реакцию организма, который пытается локализовать размножение вируса путем создания своеобразного «саркофага» из ороговевающих клеток;

- дисплазия (неоплазия) – вирус существует в эписомальной и интегрированной форме;

- карцинома – вирус существует в интегрированной форме; появляются измененные «атипичные» клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса (инвазивная опухоль). Наиболее частая локализация – шейка матки (хотя возможны процессы озлокачествления на любом инфицированном вирусом участке кожи и слизистой) [22, 23, 24].

Роль протеинов E6 и E7 в процессах пролиферации и поддержания жизнедеятельности клетки. Процесс клеточного роста можно подразделить на несколько стадий, входящих в состав клеточного цикла. В S-фазе происходит репликация (удвоение) генома клетки, тогда как M-фаза характеризуется митотическим делением материнской клетки на две дочерние. Между S- и M-фазами имеются промежуточные фазы G1 и G2. Завершение одной фазы клеточного цикла и наступление следующей контролируется сложной системой белков-регуляторов, обеспечивающих реализацию процессов репликации ДНК и деления клетки только в условиях, благоприятных для клеточного роста [25]. Ключевую роль в системе контроля процессов клеточной пролиферации играет ретинобластомный белок (РБ), регулирующий функциональную активность целого ряда факторов транскрипции (например, E2F). Факторы транскрипции,

в свою очередь, запускают процессы экспрессии белков, необходимых для осуществления перехода клетки из фазы G1 в S-фазу и для репликации клеточного генома. Продолжительность фазы репликации генома зависит от степени фосфорилирования РБ. При благоприятных условиях в клеточном матриксе происходит гиперфосфорилирование РБ и высвобождение E2F для активации процессов экспрессии белков, которые обеспечат переход клетки в S-фазу клеточного цикла. При неблагоприятных условиях РБ остается в гипофосфорилированном состоянии и E2F сохраняет прочную связь с РБ; как следствие, репликации клеточного генома не происходит. Клетки, инфицированные ВПЧ, переходят в S-фазу клеточного цикла за счет того, что E7 связывается с РБ и высвобождает фактор E2F, причем данный процесс происходит вне зависимости от условий для роста клетки. Дальнейшее нарушение функции РБ также происходит под влиянием E7, который провоцирует деградацию РБ. Патологическая активация процессов S-фазы в норме приводит к апоптозу клетки, однако в условиях ВПЧ-инфицирования данный механизм не работает по причине воздействия E6 на проапоптозные белки, такие как p53 и Bax. Белок E6 запускает процесс деградации факторов, стимулирующих апоптоз, путем образования комплекса с клеточным протеином E6AP. Данный комплекс участвует в процессах образования фермента, который, в свою очередь, напрямую активирует механизм деградации p53 и Bax [26]. В условиях одновременной функциональной активности факторов E6 и E7 в клетках человеческого организма возникают нарушения в системе контроля клеточного цикла, а также замедление процессов дифференцировки эпителиоцитов.

Онкогенный потенциал ВПЧ осуществляется за счет нарушений в двух основных системах регуляции онкогенов. Нарушения в системе p53 под влиянием протеина E6 в ВПЧ-инфицированных клетках приводит к возникновению, накоплению и персистированию вторичных мутаций ДНК в геноме человека. Как следствие, мутационные изменения, обладающие онкогенным потенциалом, не устраняются, что в конечном итоге приводит к «бессмертию» клеток и к возникновению их злокачественных трансформаций [27]. Функциональная активность протеина E7 также может способствовать возникновению состояния генетической нестабильности в ВПЧ-инфицированных клетках путем нарушения процесса репликации центросом (данные структуры необходимы для завершения фазы деления диплоидных хромосом). При наличии персистирующей экспрессии протеинов E6 и E7 в ВПЧ-инфицированных клетках зачастую происходят структурные хромосомные изменения, такие как транслокация, делеция и амплификация, что приводит к многочисленным хромосомным патологиям (анеуплоидии) [28, 29].

Интеграция генома ВПЧ в хромосомы клеток организма-хозяина. Важным молекулярным процессом, лежащим в основе прогрессирования цитопатологических изменений на фоне ЦИН, является интеграция генома ВПЧ в геном клетки организма человека. При интеграции вирусной ДНК прекращается выработка всех вирусных белков, за исключением E6 и E7, что приводит к увеличению пролиферативной активности клеток. Онкобелок E7 является перспективным онкомаркером развития неопластических процессов шейки матки. Характерной особенностью является

то, что в норме E7 в шейке матки не синтезируется. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом интегративной стадии ВПЧ-инфекции. Поэтому тестирование E7 позволяет определять процессы малигнизации в ВПЧ-инфицированных эпителиальных клетках [30]. Интеграция генома ВПЧ в геном человеческой клетки обеспечивает преимущество роста и постоянной неконтролируемой пролиферации генетически измененных клеток. Все это увеличивает вероятность возникновения онкогенных мутаций [31]. Из многочисленных типов ВПЧ лишь часть обладают онкогенным потенциалом. Различия онкогенного потенциала ВПЧ не могут быть объяснены особенностями структуры данных вирусов, поскольку они не настолько выражены. Суть заключается в различиях функций протеинов E6 и E7 вирусов, обладающих высоким и низким онкогенным потенциалом. В зависимости от активности вируса блокада противоопухолевых свойств белков происходит с разной силой: у вирусов с высоким потенциалом развития опухолей комплексы E6 – p53 и E7 – pRb более стабильны, а инфицированные клетки необратимо становятся раковыми [32, 33]. Биологические свойства и молекулярная структура ВПЧ-белков изучены достаточно полно, тем не менее конкретные пути реализации канцерогенного эффекта вируса требуют дальнейшего уточнения. У пациентов, инфицированных наиболее агрессивными вариантами ВПЧ, а также имеющих генетические, гормональные, иммунные и другие ко-факторы, ПВИ будет развиваться до предраковых состояний и может прогрессировать в рак [34, 35].

РШМ является многоэтапным заболеванием. ВПЧ играет немаловажную роль в генезе неопластических процессов и рака шейки матки. У некоторых женщин на фоне ВПЧ-инфекции может развиваться ЦИН, имеющая онкогенный потенциал. Решающее значение для развития неопластического процесса имеет персистенция чужеродной генетической информации [36, 37]. РШМ является поздним и редким осложнением персистирующей ВПЧ-инфекции и возникает в результате цепи взаимосвязанных патологических процессов, в большинстве случаев протекающих в течение более 10 лет. Патогенез рака шейки матки отличается длительностью и стадийностью развития патологии. На первых этапах развивается первичная инфекция пролиферирующих клеток базального слоя многослойного плоского эпителия. Если клетки заражаются онкогенными ВПЧ из группы высокого онкогенного риска, и присутствуют нарушения в работе иммунной системы, а также некоторые ко-факторы, организм не справляется с размножающимся вирусом. Развивается персистентная инфекция, которая приводит к неопластической трансформации эпителия. Наиболее частое проявление потенциально прогрессирующего состояния, при котором может произойти трансформация инфицированного, но еще нормального эпителия, при котором иммунная система еще контролирует инфекционный процесс – это ЦИН I. На следующем этапе, в зависимости от индивидуальных особенностей организма-хозяина, в течение 2–3 лет развивается ЦИН II/ЦИН III. Это означает, что благодаря активности онкогенных вирусных белков E6 и E7 аннулируется контроль над клеточным циклом и механизмами апоптоза, что, в свою очередь, является сигналом перехода вирусной инфекции в процесс малигнизации. Затем следуют генетические изменения клетки, необратимые нарушения в

регуляции клеточного цикла деления, что и приводит к перерождению ЦИН II/III в злокачественную раковую опухоль. Инфицирование эпителиальных клеток вирусом является необходимым, но недостаточным условием для их ракового перерождения. Для этого, помимо активной экспрессии онкогенов E6 и E7, необходима индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в канцерогенный 16- α -гидроксиэстрон. Последний, индуцируя дальнейший процесс малигнизации, вызывает множественные повреждения хромосомной ДНК в инфицированной клетке. Формируется порочный круг, при котором вирус через образование агрессивной формы эстрадиола создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. В свою очередь, E7 активирует механизмы клеточной пролиферации и малигнизации (и, как следствие, еще больше увеличивает выработку агрессивного метаболита 16- α -гидроксиэстрон), а с другой – блокирует механизмы иммунологической защиты [38].

Роль ко-факторов в развитии рака шейки матки.

Остается до конца не выясненным, почему наблюдается диаметрально противоположный исход ВПЧ-инфекции у разных индивидуумов. Очевидно, что, кроме высокоонкогенных свойств вируса, решающее значение принадлежит индивидуальной восприимчивости и другим факторам. Как показывают исследования, для развития рака шейки матки необходимо определенное сочетание ко-факторов. К ним относят:

- эндогенные – гормональный фон, состояние неспецифической резистентности, сила специфического иммунного ответа, генетические факторы;
- экзогенные – раннее начало половой жизни с многочисленными половыми партнерами, наличие других инфекций, передающихся половым путем, хронические воспалительные заболевания половых органов, курение табака [39, 40].

Проблема ВПЧ-инфекции далека от окончательного решения, и многие вопросы составляют предмет проводимых в настоящее время исследований. Сложность проблемы обусловлена значительной распространенностью инфекции, появлением новых генотипов ВПЧ и существенными различиями в их злокачественной потенции, изменениями напряженности противовирусного иммунитета организма пациента, который, в конечном счете, определяет стабильность излечения или время наступления рецидива. Накопленные сведения о механизме вирусного канцерогенеза в развитии дисплазии и рака шейки матки определяют необходимость дальнейших исследований для разработки наиболее эффективных методов диагностики, этиопатогенетических схем лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И., Дмитриев Г.А., Кубанова А.А. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологические заболевания урогенитального тракта. Вестник дерматологии и венерологии. 2000. № 6. С. 20–28.
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review. 1975–2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2004.
3. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J.Clin. 2005. № 55 (2). P. 74–108.
4. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция. С.-Пб.: Диалект, 2008. С. 84.
5. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. и др. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей. М.: Мирада Вива, 2008. С. 32.

6. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A. et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. J.Pathol. 2006. № 208 (2). P. 152–164.
7. De Villiers E.M., Fauquet C, Broker T.R. et al. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004. № 324. P. 17–27.
8. Киселев Ф.Л. Вирусассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папиллом. Биохимия. 2000. 65:1:79–91.9.
9. Longworth M.S., Laimins L.A. Pathogenesis of human Papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol.Mol.Biol.Rev. 2004. № 68. P. 362–372.
10. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы. Цитокина и воспаление. 2003. Т. 2. № 4. С. 31–38.
11. Rousseau M.C., Pereira J.S., Prado J.C.M. et al. Cervical coinfection with human papillomavirus types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. J. Infect. Dis. 2001. № 184. P. 1508–1517.
12. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl.J.Med. 2003. № 348 (6). P. 552–518.
13. Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J.Natl.Cancer Inst. 2005. № 97. P. 1072–1079.
14. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: скрининг (обзор литературы). Научно-практический медицинский журнал «Доктор.Ру». 2009. № 6 (50). С. 11–17.
15. Castle P.E., Lorincz A.T., Scott D.R. et al. Hybrid Capture 3 (HC3) measurements of HPV16, HPV18 and oncogenic cocktail HPV. In: Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference. 2004. 386 p.
16. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br.J.Cancer. 2003. № 88 (1). P. 63–73.
17. Castellsagué X., Diaz M., de Sanjose S. et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J.Natl.Cancer.Inst. 2006. № 98. P. 303–315.
18. Cricca M., Morselli-Labate A.M., Venturoli S. et al. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. Gynecologic Oncology. 2007. № 106. P. 549–557.
19. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.: Промоушн Микс, 2011. С. 6–11.
20. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J.Clin.Virol. 2005. № 32. P. 7–15.
21. Говорун В.М., Шкарулета М.М., Портнова Н.И., Байцур М.В. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей. М.: НПФ «Литех», 2009. С. 55.
22. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 56–60.
23. Фoliaк Е.В., Соколова Т.М., Макаров К.Ю. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин. Новосибирск: Вектор-Бест, 2010. С. 60.
24. Ferenczy A., Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. Lancet Oncol. 2002. № 3 (1). P. 11–16.
25. Питер Л. Стерн, Китченер Генри С. Вакцины для профилактики рака шейки матки. Перевод с английского под общей редакцией акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф., В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 49–57.
26. Thomas M., Pirn D., Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. Oncogene. 1999. № 18. P. 7690–700.
27. Киселев Ф.Л., Мазуренко Н.Н., Волгарева Г.М., Киселев Н.П. Взаимодействие вирусных и клеточных генов при раке шейки матки. Молекулярная Биология. 2004. № 38 (2). С. 224–232.
28. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп, 2004. С. 184.
29. Munger K., Basile J.R., Duensing S., Eichten A. et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. Oncogene. 2001. № 20 (54). P. 7888–7898.
30. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 192.
31. Munger K., Baldwin A., Edwards K.M. et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J.Virol. 2004. № 78. P. 11451–11460.
32. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.: Промоушн Микс, 2011. С. 6–13.

- 33.** Кубанов А.А. Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека и молекулярные механизмы злокачественной трансформации инфицированных тканей. Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 3. С. 21–23.
- 34.** Минкина Г.М., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Арограф – Медиа, 2001. С. 120.
- 35.** Hildesheim A., Hadjimichael O., Schwartz P.E. et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. Amer. J. Obstet Gynecol. 1999. № 180. P. 571–577.
- 36.** Schlecht N.F., Trevisan A., Duarte-Franco E. et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. Int.J.Cancer. 2003. № 103. P. 519–524.
- 37.** Van der Graaf Y., Molijn A.C., Doornewaard H. et al. Human papillomavirus and the long-term risk for cervical neoplasia. Am.J.Epidemiol. 2002. № 156 (2). P. 158–164.
- 38.** Клиническая онкогинекология. Перевод с английского под ред. Е.Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011. С. 73–98.
- 39.** Castle P.E., Giuliano A.R. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients-assessing their roles as human papillomavirus cofactors. J.N Natl. Cancer Inst. Monogr. 2003. № 31. P. 29–34.
- 40.** Smith J.S., Herrero R., Bosetti C et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. J.Natl.Cancer Inst. 2002. № 94. P. 1604–1613.