

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(33)

2025 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 26.03.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 8,33.
Зак. 50.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н.,
профессор), К.Н. Буздалькин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),
И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв.
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор),
А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор),
В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н.,
профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица
(к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин
(к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома
(д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец
(к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н.,
академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), К.В. Котенко
(д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор,
Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.А. Пиневиц (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 1(33)

2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- Е.Л. Боровиков, А.М. Дзядзько**
Особенности анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения пациентов при адrenaлэктомиях по поводу феохромоцитомы (обзор литературы) 5
- О.Г. Жариков, А.А. Литвин, А.В. Жарикова**
Реалии и перспективы развития искусственного интеллекта в медицине 15
- О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**
Лечение и профилактика дисфункции тазового дна (обзор литературы) 22
- М.В. Линков, Ж.М. Козич, Н.Н. Усова**
Парапротеинемические полиневропатии у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями 29
- О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, Е.Л. Гасич**
Факторы и причины развития рака шейки матки (обзор литературы) 38

Медико-биологические проблемы

- К.Н. Буздалькин, Е.К. Нилова**
Оценка объёмной активности приземного слоя атмосферы *in situ* 47
- И.В. Веялкин, В.А. Рожко, С.Н. Никонovich, О.И. Зубец, В.Б. Масыкин, В.Н. Бортовский**
Анализ динамик заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь до и после катастрофы на ЧАЭС 55
- М.А. Корнеева, И.А. Семёник, А.О. Чеботарь, С.Н. Рябцева, С.А. Гузов**
Характер воспалительной реакции в лёгочной паренхиме пациентов с разным клиническим течением COVID-19 66

Reviews and problem articles

- E.L. Borovikov, A.M. Dzyadzko**
The features of anesthetic management and perioperative care of patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma (literature review) 5
- O.G. Zharikov, A.A. Litvin, A.V. Zharikova**
Realities and prospects of development an artificial intelligence in medicine 15
- O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko**
Prevention and treatment of pelvic floor dysfunction (literature review) 22
- M.V. Linkou, Zh.M. Kozich, N.N. Usova**
Paraproteinemic polyneuropathies in patients with plasma cell neoplasms 29
- O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, E.L. Gasich**
Factors and causes of cervical cancer (literature review) 38

Medical-biological problems

- K.N. Buzdalkin, E.K. Nilova**
In situ estimation of the air volumetric activity 47
- I.V. Veyalkin, V.A. Rozhko, S.N. Nikonovich, O.I. Zubets, V.B. Masyakin, V.N. Bortnovsky**
Analysis of the dynamics of the incidence of malignant neoplasms in the Republic of Belarus before and after the Chernobyl disaster 55
- M.A. Korneeva, I.A. Siamionik, A.O. Chabatar, S.N. Rjabtseva, S.A. Guzov**
Character of inflammatory response in pulmonary parenchyma of patients with different clinical courses of COVID-19 66

С.П. Новицкая, Е.А. Щурова, Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев
 Содержание провоспалительных цитокинов в ткани тимуса мышей в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 73

В.И. Сильвистрович, А.А. Лычиков, Ю.И. Ярец
 Доклинический этап испытания новых раневых покрытий в эксперименте на животных: динамика раневого заживления и уровни факторов роста 79

Клиническая медицина

К.В. Левченко, В.М. Мицура
 Прогнозирование летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *Klebsiella pneumoniae* 89

Н.В. Матиевская, П.И. Абянова, Ю.П. Красько
 Гастроинтестинальные проявления и детекция РНК SARS-CoV-2 в ректальном мазке у детей с инфекцией COVID-19 95

Обмен опытом

А.В. Доманцевич, В.А. Доманцевич, С.В. Шиманец
 Случай двустороннего нетравматического заднего переломовывиха головок плечевых костей 101

S.P. Navitskaya, E.A. Shchurova, N.V. Chueshova, V.M. Schemelev

Content of pro-inflammatory cytokines in mice thymus tissue under conditions of chronic exposure to low-intensity electromagnetic field

V.I. Silvistrovich, A.A. Lyzikov, Yu.I. Yarets

Preclinical stage of testing new wound dressings in an animal experiment: dynamics of wound healing and the levels of growth factors

Clinical medicine

K.V. Levchenko, V.M. Mitsura
 Prediction of fatal outcome in patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

N.V. Matyeuskaya, P.I. Abianova, Y.P. Krasko
 Gastrointestinal manifestations and detection of SARS-CoV-2 rna in rectal swab in children with COVID-19

Experience exchange

A.V. Domantsevich, V.A. Domantsevich, S.V. Shimanets
 Case of bilateral non-traumatic posterior fracture-dislocation of humeral heads

УДК 618.146-006.6-036.22:578.827.1
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-1(33)-38-46

О.П. Логинова¹, Н.И. Шевченко¹,
Е.Л. Гасич²

ФАКТОРЫ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²ГУ «РЦ гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Беларусь

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространённых опухолей женской репродуктивной системы. В статье рассмотрены факторы возникновения рака шейки матки. Безусловно, основная этиологическая роль в развитии РШМ принадлежит вирусу папилломы человека высокого канцерогенного риска. Однако есть данные авторов, что 5–7% рака шейки матки являются ВПЧ-отрицательными. В связи с этим в обзоре представлены невирусные ко-факторы возникновения РШМ. К таковым относятся: состояние микробиоты влагалищного биотопа, функции резидентной микрофлоры влагалища и состояние локального иммунитета влагалища. Показано, что при РШМ происходят изменения количественного состава микробиоты влагалища, диспластическим процессам предшествует хроническое воспаление и дисрегуляция иммунного ответа.

Ключевые слова: рак шейки матки, этиология, вирус папилломы человека, невирусные ко-факторы, микробиота влагалища

Распространённость РШМ в мире

Рак шейки матки является одной из наиболее распространённых опухолей женской репродуктивной системы. В настоящее время РШМ остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения во всём мире и в Республике Беларусь и имеет серьёзные экономические и демографические последствия. По общемировым данным, РШМ находится на 4 месте по значимости среди причин смерти от злокачественных новообразований у женщин. В 2020 году в базе данных GLOBOCAN сообщалось о 604 000 новых случаев РШМ и о 342 000 смертей от данного заболевания по всему миру [1].

Большинство случаев РШМ (78%) встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% от всех форм злокачественных новообразований у женщин, тогда как в экономически развитых странах составляет только 4,4% от всех вновь диагностированных случаев рака. Наиболее высокая распространённость РШМ наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. Очень низ-

кая распространённость РШМ отмечается в Китае и странах Западной Азии. Это может быть связано со многими факторами, такими как социально-экономические условия, национальные традиции, образовательный уровень населения, степень развития системы здравоохранения, проведение программ скрининга и др. [2].

Ежегодно в США около 100 000 человек проходят лечение от предраковых заболеваний шейки матки, у 14 000 жителей страны диагностируется РШМ, а 4 000 умирают от этого заболевания [3]. По результатам, представленным Barchuk A. и соавторами (2018 г.), в России за последние десятилетия смертность от РШМ стала основной причиной ухода из жизни молодых женщин и главной среди всех онкологических заболеваний: в 2000 году было выявлено 12 342 случая, в 2010-м — 14 719, в 2021-м — 15 364. В группе женщин до 40 лет рост составил более 64%, а в группе моложе 29 лет — 150 процентов. Почти каждый второй случай привёл к смерти [4].

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная тенденция роста заболева-

емости РШМ у женщин репродуктивного возраста, а также среди женщин, проживающих в сельской местности, при снижении заболеваемости и смертности в среднем и пожилом возрасте, сокращение периодов канцерогенеза РШМ [5, 6]. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2022 г. в Республике Беларусь составил 10,8 (10–11,7) ‰, а в Гомельской области — 11,1 (9,1–13,9) ‰ и по-прежнему находится на высоком уровне [6].

Вирус папилломы человека — основной инфекционный фактор РШМ

В настоящее время хорошо известно, что вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) является основным этиологическим фактором развития РШМ [7]. ВПЧ может оказывать про-дуктивное и трансформирующее воздействие на слизистую оболочку шейки матки. Важным моментом в патогенезе неопластических изменений эпителия шейки матки является проникновение вируса в клетки через микроповреждения в эпителиальной базальной мембране. Благоприятным фоном для формирования дисплазии шейки матки являются длительная персистенция ВПЧ, изменения в составе резидентной микрофлоры влагалища, состоянии местного иммунитета влагалища. Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ является переходная цервикальная зона, где и развиваются предраковые изменения. К предраку шейки матки относятся интраэпителиальные дисплазии различных степеней выраженности.

ВПЧ-инфекция считается основным фактором онкогенеза в шейке матки. ВПЧ — это безоболочечный ДНК-содержащий вирус с двухцепочечным геномом, содержащим около 8000 пар оснований. На сегодня идентифицировано более 400 генотипов ВПЧ в семействе *Papillomaviridae*, которые разделены на пять родов: *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Mu* и *Nu*. Особый интерес представляют ВПЧ *Alpha* из-за их значительного вклада в онкогенез, в котором онкогенность варьируется в зависимости от генотипа [8].

Геном ВПЧ кодирует три основные функциональные области — длинный контролирующий участок или восходящая регуляторная область (LCR) и гены, кодирующие ранние (E) и поздние (L) белки (рисунки 1). Геном ВПЧ имеет восемь открывающихся рамок считывания и две поздние области — L1 и L2. Рамки считывания облегчают репликацию и транскрипцию, процессы, завершаемые белками хозяина. Гены E1 и E2 являются факторами репликации, в то время как гены E1, E4, E5, E6 и E7 — вспомогательные белки. Кроме того, L1 и L2 кодируют вирусные капсидные белки и принимают непосредственное участие в образовании икосаэдрического капсида вновь образующихся вирионов [9]. В настоящее время исследования в основном сосредоточены на рамках E6 и E7, которые играют ключевую роль в нарушении роста и дифференцировки клеток.

В большинстве случаев происходит спонтанная элиминация ВПЧ, особенно у молодых женщин [11]. Однако персистенция некоторых штаммов ВПЧ высокого риска способствует развитию предраковых поражений шейки матки, а их хроническое течение вызывает прогрессирование до стадии инвазивного РШМ [12]. Прогрессирование предраковых поражений, связанных с папилломавирусами, является результатом способности определённых ВПЧ интегрировать свой геном в клетку-хозяина и существовать в виде провируса [13]. Эти интеграционные события вызывают структурные изменения в геноме клетки-хозяина, которые впоследствии могут вызвать экспрессию вирусных онкопротеинов, таких как E6 и E7, влияя на функцию некоторых генов-супрессоров опухолей и протоонкогенов, которые напрямую коррелируют с прогрессированием поражений шейки матки [14]. Нарушение регуляции экспрессии E6 и E7 в клетках-хозяевах является критическим событием в злокачественной прогрессии, стимулируемой ВПЧ [15]. Интеграция онкогенного вируса оказывает прямое влияние на апоптоз, уклонение от иммунного ответа, метаболическую

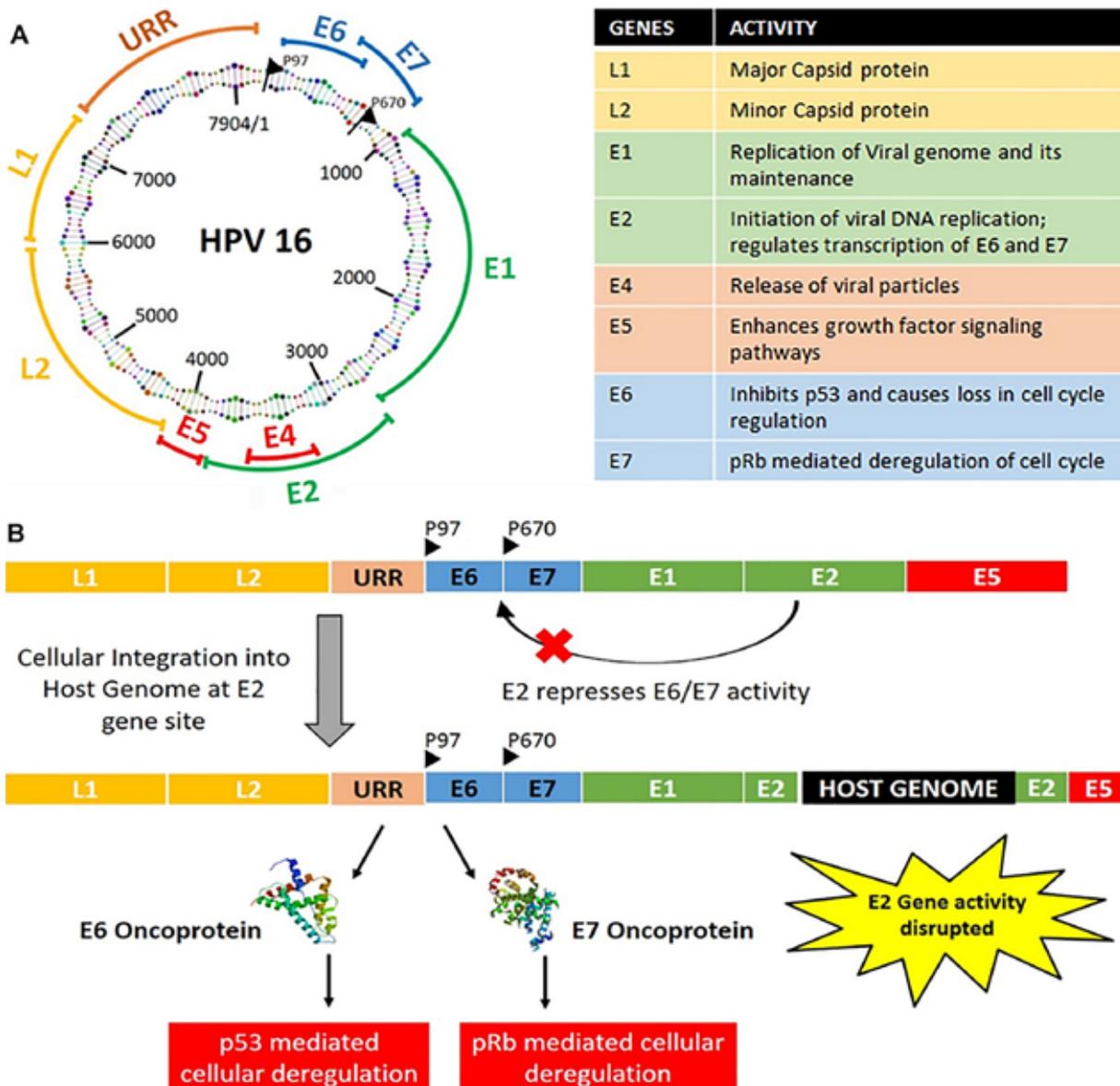


Рисунок 1 — А) Структура и организация генома вируса HPV16. В) Интеграция генома ВПЧ в геном хозяина путём нарушения работы гена E2, что приводит к экспрессии онкогенов E6 и E7 [10]

пластичность, клональную экспансию, пролиферацию клеток, инвазию и метастазирование — признаки рака, связанные с прогрессированием опухоли [16].

Генотипы ВПЧ разделены на группы высокого онкогенного риска (ВПЧ ВКР) и низкого онкогенного риска (ВПЧ НКР). Эта классификация основана на их онкогенном потенциале или ассоциации с заболеванием. ВПЧ ВКР связаны с раком, в то время как ВПЧ НКР вызывают доброкачественные поражения. Генотипы ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 определе-

ны Всемирной организацией здравоохранения как типы, вызывающие рак [17].

ВПЧ 16 и 18 являются наиболее частыми генотипами при РШМ. Однако по результатам исследований, проведённых китайскими учёными, у женщин репродуктивного возраста отмечается увеличение заболеваемости РШМ, спровоцированной ВПЧ 33, 45, 58, 53 и 52 генотипов [18]. С этими же генотипами связывают и прогрессирование CIN I (дисплазия слабой степени). Множественное инфицирование несколькими генотипами ВПЧ ВКР повы-

шает уровень персистенции вирусной инфекции, тем самым влияя на онкогенный потенциал вируса, последующее развитие и прогрессирование предраковых поражений [19]. Длительная персистенция ВПЧ ВКР в эпителиальном слое генитального тракта в течение 6 месяцев — 3 лет может привести к развитию CIN средней (II) или тяжёлой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10–15 лет CIN II–III может с высокой долей вероятности развиться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ* (AIS), которая составляет до 20% всех инвазивных вариантов РШМ и имеет наиболее агрессивное течение в молодом возрасте [20].

ВПЧ-негативный рак шейки матки

Несмотря на то, что ВПЧ является основной причиной РШМ, в литературе имеются данные о ВПЧ-отрицательном РШМ. ВПЧ-отрицательный РШМ составляет примерно 3–8% всех случаев. Исследования по проблеме РШМ преимущественно сосредоточены на ВПЧ-положительном РШМ из-за его наиболее частой распространённости и наличия доказательной базы, а ВПЧ-негативному РШМ и причинам его возникновения уделяется значительно меньше внимания. ВПЧ-негативный РШМ плохо изучен, его этиология остаётся неясной [21]. В 2001–2008 гг. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки, по данным авторов (W.A. Tjalma, X.B. Trinh, M. Rosenlund, 2015), составил до 7,1% [22]. Исследование Cancer Genome Atlas показало, что около 5% первичных случаев рака шейки матки являются ВПЧ-отрицательными [23]. В последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей женских половых органов (2020 г., 5-е изд.) карциномы шейки матки подразделяются на основе их связи с инфекцией ВПЧ. Опухоли шейки матки классифицируются как ассоциированные с ВПЧ и независимые от ВПЧ [24].

Даже при использовании самых чувствительных методов обнаружения ВПЧ около 5–7% всех случаев цервикального рака являются ВПЧ-отрицательными, а клинические, макроскопические и микроскопические признаки неотличимы от признаков ВПЧ-ассоциированного РШМ [25]. Существуют случаи ВПЧ-отрицательного РШМ, прогноз которых хуже, чем у ВПЧ-положительного рака шейки матки [26]. Сообщается, что ВПЧ-отрицательный РШМ показал худшую выживаемость, чем ВПЧ-положительный РШМ. Поскольку вакцины против ВПЧ стали более доступными, количество смертей от ВПЧ-положительного РШМ неуклонно снижается [27]. Однако ожидается, что ВПЧ-отрицательный РШМ сохранится в эпоху после вакцинации, что требует интенсивных исследований о причинах развития, канцерогенеза и возможностях терапии ВПЧ-негативного РШМ [28].

Факторы риска развития РШМ

К основным доказанным факторам риска инфицирования ВПЧ и дальнейшего развития РШМ относятся: длительное применение оральных контрацептивов, большое число родов, курение, ко-инфекция другими возбудителями, передающимися половым путём, а также отдельные факторы образа жизни: наличие нескольких сексуальных партнёров, более молодой возраст при первом половом акте, иммуносупрессия и диета [29].

В последнее время всё чаще рассматривается роль невирусных ко-факторов в развитии РШМ. К ним относят состояние резидентной микробиоты влагалищного биотопа, выработку лактобактериями различных бактериоцинов, поддержание кислой среды влагалищного отделяемого, состояние локальной иммунной системы влагалища, наличие хронического воспаления. Научные результаты различных авторов (Klein C., 2020, Fong Amaris W.M., 2024, Wei L.Q., 2021) о роли невирусных факторов неоднозначны и порой противоречивы, что делает необходимым проводить дальнейшие исследования в этой об-

ласти. Изучение всех вышеперечисленных факторов, оценка их вклада в патологический процесс при ВПЧ-инфекции позволят своевременно проводить диагностику и персонализированную терапию, способную повлиять на благоприятный исход заболевания [30, 31, 32].

Слизистая влагалища и цервикального канала в норме создаёт защитный физиологический и иммунологический барьеры, которые способствуют предотвращению инфицирования верхних отделов генитальной области вирусами и бактериями. Важная роль в этом процессе принадлежит эндогенной микробиоте влагалища. Резидентная микробиота влагалища представлена на 95–98% лактобактериями. Одним из основных свойств, которым характеризуются лактобактерии, является продукция молочной кислоты, что способствует поддержанию кислой среды влагалищного отделяемого. Активное кислотообразование рассматривается как важный фактор антагонистической активности в отношении многих условно-патогенных микроорганизмов. Лактобактерии формируют колонизационную резистентность.

К факторам, влияющим на формирование колонизационной резистентности нормальной микрофлоры влагалища, относят:

- низкое значение рН влагалищной среды (рН в пределах 3,8–4,5);
- адгезивную конкурентность, обеспечивающую активное взаимодействие микроорганизмов с рецепторами вагинальных эпителиоцитов;
- выработку перекиси водорода, обеспечивающую механизмы бактериального антагонизма;
- антимикробные агенты, к которым относятся бактериоцины, являющиеся сильными ингибиторами белковой природы;
- неспецифические и специфические гуморальные и клеточные бактерицидные факторы защиты [33].

Лактобактерии, обладая преимущественной конкурентной адгезией, абсорбируются на эпителиальных клетках влагали-

ща, блокируют рецепторы, предотвращая возможность адгезии бактерий, способных инфицировать эпителиальные клетки. Дисбиоз влагалища — часто возникающее состояние, которое влияет на иммунный гомеостаз, вызывая нарушение целостности эпителиального барьера и способствуя проникновению патогенных микроорганизмов и вирусов [34]. Лактобациллы проявляют антагонистическую активность в отношении грамотрицательных, грамположительных, аэробных, анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов. Наиболее выражена эта активность у представителей видов *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*.

Важную роль в механизмах антимикробной и противовирусной активности у лактобактерий играет способность продуцировать перекись водорода.

Имеются многочисленные сведения о способности лактобактерий влиять на иммунную систему, которая проявляется в стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов, образования интерферонов, интерлейкинов и фактора некроза опухолей [35].

Как видно из рисунка 2, при нормоценозе влагалищного биотопа доминирующие виды *Lactobacillus* могут поддерживать здоровье репродуктивного тракта с помощью различных пробиотических механизмов. Эти механизмы включают поддержание локального низкого рН за счёт продукции молочной кислоты, секреции бактериоцинов и конкурентного исключения для сопротивления колонизации патогенными бактериями. Когда ВПЧ ВКР проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки и подвергается вирусной трансформации, цитотоксические Т-клетки распознают рецептор Т-клеток на поверхности инфицированных клеток, впоследствии активируются, секретируют и экспрессируют различные эффекторные молекулы, например, интерферон-гамма (IFN- γ), которые нацеливаются на инфицированные ВПЧ клетки и устраняют их, тем самым предотвращая выживание и репликацию ВПЧ ВКР. Ана-

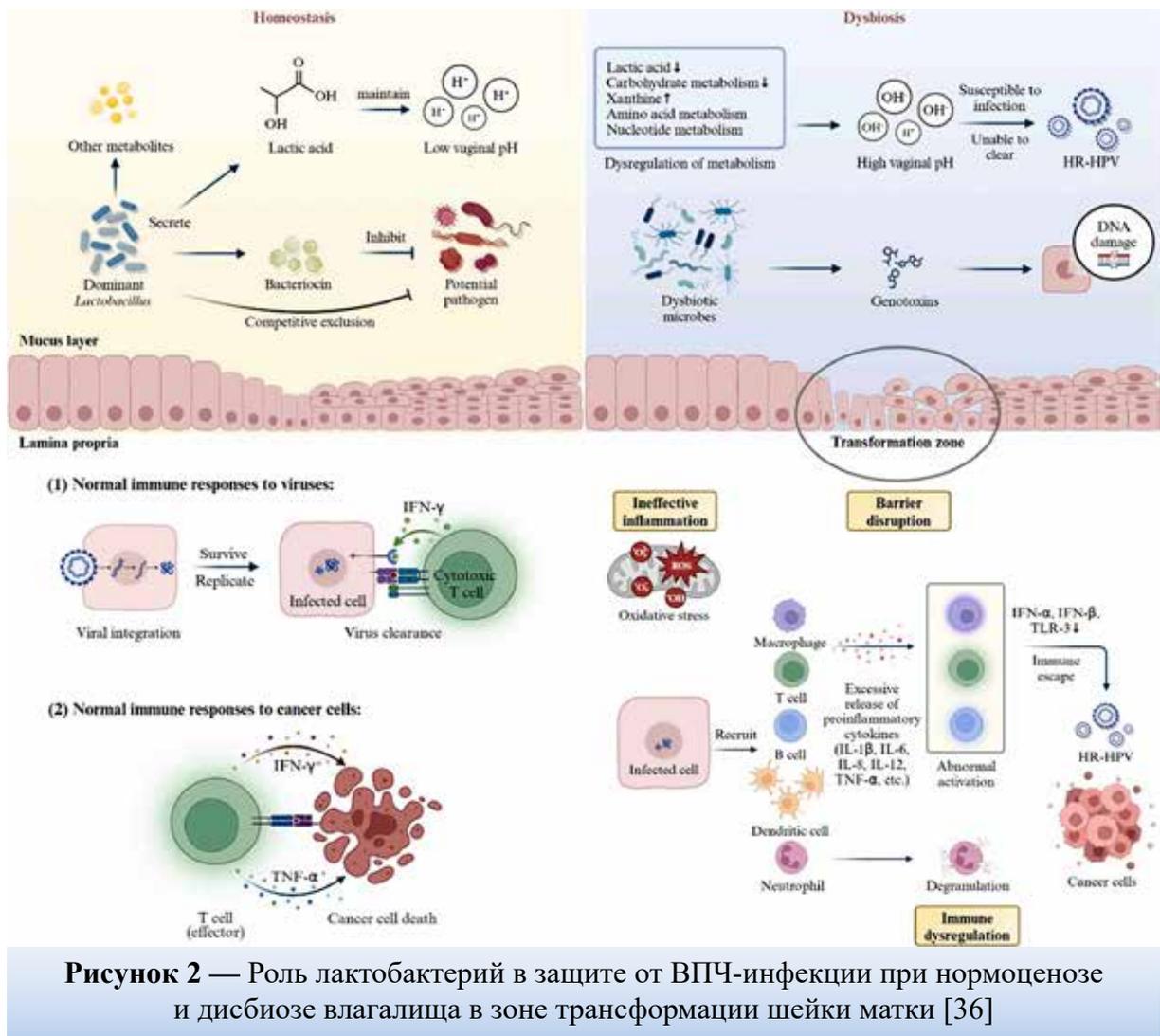


Рисунок 2 — Роль лактобактерий в защите от ВПЧ-инфекции при нормоценозе и дисбиозе влагалища в зоне трансформации шейки матки [36]

логичным образом эффекторные Т-клетки могут вызывать гибель опухолевых клеток в организме. У женщин с дисбиозом шейки матки и влагалища возникает снижение выработки молочной кислоты. Влагалищная среда с высоким рН делает организм восприимчивым к инфекции ВПЧ ВКР и снижает возможность элиминации ВПЧ. Дисбиотическая микробиота (анаэробная) может напрямую вызывать повреждение ДНК эпителиальных клеток, вырабатывая генотоксины, тем самым увеличивая риск канцерогенеза [36].

Инфицирование ВПЧ ВКР и дисбиоз связаны с хроническим воспалением в цервикаловлагалищной области, характеризующимся окислительным стрессом и чрезмерным высвобождением провоспалительных цитокинов. Воспаление шейки

матки и влагалища, характеризующееся повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, может привести к увеличению протеолитических ферментов, вызывая нарушение эпителиального барьера в репродуктивном тракте и способствуя инфильтрации и активации иммунных клеток. Это считается пусковым механизмом канцерогенеза шейки матки [36].

Особая роль в иммунологической защите слизистой репродуктивного тракта женщины принадлежит иммуноглобулинам. Одним из них является секреторный иммуноглобулин А (sIgA). sIgA — это иммуноглобулин, существующий в виде димера. Установлено, что IgA и секреторный компонент синтезируются в разных клетках: IgA — в плазматических клетках слизистой оболочки, а секреторный компонент — в

эпителиальных клетках влагалища. sIgA обладает способностью нейтрализовать вирусы и бактерии, т.е. является первой линией противовирусной и противомикробной защиты. В проведённых ранее исследованиях показано, что уровень sIgA повышается при воспалении, и чем более выражен воспалительный процесс, тем больше вырабатывается секреторного иммуноглобулина А. При хроническом воспалении, наоборот, уровень sIgA снижен, что указывает на резкое угнетение местного иммунитета в хронической стадии воспаления влагалища [37]. Секреторный иммуноглобулин А является маркером состояния локального иммунитета влагалища, снижение его выработки указывает на снижение локальной иммунной защиты слизистой влагалища в отношении бактерий и вирусов, в том числе и в отношении ВПЧ.

По мнению ряда авторов (А. Molina, А. Pumpe, N. Kenyon, 2024), при изучении факторов возникновения и прогрессии предопухолевых заболеваний шейки матки остаётся большое количество нерешённых вопросов: какие специфические факторы, связанные с хозяином и вирусом, способствуют сохранению инфекции ВПЧ и вирусной интеграции? как эти знания могут помочь в разработке мер по предотвращению онкогенной трансформации? почему у одних женщин вирус элиминируется, не вызывая опухолевой трансформации, а у других происходит интеграция ВПЧ и развитие РШМ? [38].

Таким образом, ВПЧ ВКР является важным, но не единственным фактором развития РШМ. Необходимо учитывать вклад в канцерогенез РШМ невирусных ко-факторов. Только применение комплексного подхода изучения роли вирусных и невирусных ко-факторов развития дисплазии и РШМ позволит понять механизмы канцерогенеза. Оценка вклада всех этих факторов составляет важную основу для профилактической, предиктивной и персонализированной медицинской тактики ведения каждой пациентки с предраковыми заболеваниями шейки матки и РШМ.

Библиографический список

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – № 71(3). – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Карпова, Ю.В. Рак шейки матки: современное состояние проблемы / Ю.В. Карпова, М.Г. Вершинина, Л.В. Кудрявцева // *Лабораторная служба.* – 2012. – №1. – С.24–35.
3. Cervical Cancer Screening: A Review / R.B. Perkins, N. Wentzensen, R.S. Guido, M. Schiffman // *JAMA.* – 2023. – № 330(6). – P. 547–558. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>.
4. Barchuk, A. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013 / A. Barchuk, A. Bepalov, H. Huhtala // *Cancer Epidemiology.* – 2018. – № 55. – P. 73–80.
5. Эпидемиологические аспекты генитальной папилломавирусной инфекции и рака шейки матки в Республике Беларусь и Гомельской области (1995–2014 гг.) / В.Н. Беляковский, Е.В. Воропаев, А.Н. Волченко, С.В. Стасенкова // *Мед. новости.* – 2016. – № 7. – С. 61–66.
6. Эпидемиологические аспекты распространенности рака шейки матки в Гомельской области / О.П. Логинова Н.И. Шевченко, И.В. Веялкин, Е.Л. Гасич // *Здоровье и окружающая среда.* – 2024. – №34. – С. 340–346.
7. Zur Hausen, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account / H. Zur Hausen // *Virology.* – 2009. – № 384. – P. 260–265.
8. Gheit, T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology / T. Gheit // *Front Oncol.* – 2019. – № 9(355) – P. 1–22. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00355>.
9. McBride, A.A. Oncogenic human papillomaviruses / A.A. McBride // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. – № 372(1732):20160273. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0273>.
10. Pal, A. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy / A. Pal, R. Kundu // *Front Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 3116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116>.
11. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT / C. Gilham, A. Sargent, G. Kitchener, J.Peto // *Health Technol Assess.* – 2019. – № 23(28). – P. 1–44. <https://doi.org/10.3310/hta23280>.
12. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis / J. Koshiol, L. Lindsay, J. Pimenta [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2008. – № 168(2). – P. 123–137. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn036>.
13. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade / G. Hudelist, M. Manavi, K. Pischinger [et al.] // *Gy-*

- necol Oncol. – 2004. – № 92(3). – P. 873–880. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.035>.
14. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract / N. Wentzensen, S. Vinokurova, M. von Knebel Doeberitz // *Cancer Res.* – 2004. – № 64(11). – P. 3878–3884. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0009>.
15. The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets / K. Hoppe-Seyler, F. Bossler, J.A. Braun, A.L. Herrmann [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2018. – № 26(2). – P. 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.007>.
16. The role of HR-HPV integration in the progression of premalignant lesions into different cancer types / O. Catalán-Castorena, O. Garibay-Cerdenares, B. Illades-Aguilar [et al.] // *Heliyon* – 2024. – № 10(15). – P. 34999. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34999>.
17. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV / D. Stelzle, L.F. Tanaka, K.K. Lee [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2021. – № 9(2). – P. 161–169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9).
18. The prevalence and genotype distribution of human papilloma virus in cervical squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma in Taizhou, China / R. Jin, X. Yang, J. Bao [et al.] // *Medicine.* – 2021. – T. 100. – № 28. – P. 26593. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026593>.
19. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit / P. Dursun, S.S. Senger, H. Arslan [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2009. – № 9. – P. 191. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-191>.
20. Вакцины против вируса папилломы человека. Документ по позиции ВОЗ // *Wkly Epidemiol Rec.* – 2009. – T. 84(15). – С. 117-132.
21. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer / J.E. Lee, Y. Chung, S. Rhee, T.H. Kim // *BMB Rep.* – 2022. – № 55(9). – P. 429–438. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.9.042>.
22. A cross-sectional, multicentre, epidemiological study on human papillomavirus (HPV) type distribution in adult women diagnosed with invasive cervical cancer in Belgium / W.A. Tjalma, X.B. Trinh, M. Rosenland [et al.] // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2015. – 7(2). – P. 101-108.
23. Cancer Genome Atlas Research Network; Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services; Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature.* – 2017. – № 543(7645). – P. 378–384. <https://doi.org/10.1038/nature21386>.
24. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours.* 5th ed. Volume 4 WHO Classification of Tumours; Geneva, Switzerland: 2020.
25. HPV-negative tumors of the uterine cervix / I. Nicolás, L. Marimont, E. Barnadas [et al.] // *Mod Pathol.* – 2019. – № 32(8). – P. 1189–1196. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0249-1>.
26. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results / X. Tao, B. Zheng, F. Yin [et al.] // *Am J Clin Pathol.* – 2017. – № 147(5). – P. 477–483. <https://doi.org/10.1093/ajcp/axq027>.
27. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors / M. Arbyn, L. Xu, C. Simoons, P. Martin-Hirsch // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – № 5(5). – P. 1–180. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>.
28. Molecular Pathology of Human Papilloma Virus-Negative Cervical Cancers / H. Yoshida, K. Shiraishi, T. Kato [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – № 13(24). – P. 6351. <https://doi.org/10.3390/cancers13246351>.
29. Schaff, Z. Screening for cervical cancer, human papillomavirus (HPV) vaccination / Z. Schaff, B. Járay // *Magy Onkology.* – 2022. – Vol. 31. – № 66(4). – P. 325–330.
30. How the Cervical Microbiota Contributes to Cervical Cancer Risk in Sub-Saharan Africa / C. Klein, C. Kahesa, J. Mwaiselage, J.T. West [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 23. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00023>.
31. Microbiota changes: the unseen players in cervical cancer progression / W.M. Fong Amaris, P.P. de Assumpção, L. J. Valadares, F. C. Moreira // *Front Microbiol.* – 2024. – № 15:1352778. – P. 1-17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1352778>.
32. The Application of High-Throughput Technologies for the Study of Microbiome and Cancer / L.Q. Wei, I.H. Cheong, G.H. Yang [et al.] // *Front Genet.* – 2021. – № 12. – P. 699793. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.699793>.
33. Фофанова, И.Ю. Возможности регуляции микрофлоры влагалища / И.Ю. Фофанова // *Фарматека.* – 2011. – № 12. – С. 71–74.
34. Дрожжина, М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной экосистемы / М.Б. Дрожжина // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2020. – № 19(6). – С. 926–933.
35. Глушанова, Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2003. – № 4. – С. 50-58.
36. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: Mechanisms and therapeutic potential / R. Huang, Z. Liu, T. Sun, L. Zhu // *Microbiol Res.* – 2024. – № 287. – P. 127857. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127857>.
37. Секреция sIgA в цервикальной слизи у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки / Л.И.

Трубникова, Н.В. Вознесенская, И.В. Кожемятова // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 134-136.
38. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait Molina / A. Molina, R. Steen-

bergen, A. Pumpe, A.N. Kenyon [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2024. – № 30(9). – P. 890–902
<https://doi.org/doi:10.1016/j.molmed.2024.05.009>.

О.П. Lohinava, N.I. Shevchenko, E.L. Gasich

FACTORS AND CAUSES OF CERVICAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

The article discusses the factors of cervical cancer. Of course, the main role belongs to the human papillomavirus of high carcinogenic risk. However, there is evidence from the authors that 5-7% of cervical cancer is HPV-negative. In this regard, the review presents non-viral co-factors of the occurrence of cervical cancer. These factors include: the state of the microbiota of the vaginal biotope, the functions of the resident vaginal microflora, and the state of local vaginal immunity. It has been shown that changes in the quantitative composition of the vaginal microbiota occur in cervical cancer, and dysplastic processes are preceded by chronic inflammation and dysregulation of the immune response.

Key words: *cervical cancer, etiology, human papillomavirus, non-viral co-factors, vaginal microbiota*

Поступила 09.01.25