

Внутриклеточные процессы при цервикальной неоплазии в репродуктивном возрасте

О.И. Артёмова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка изменений внутриклеточных процессов у пациенток репродуктивного возраста при интраэпителиальных поражениях на фоне вируса папилломы человека.

Дизайн. Проспективное исследование.

Материалы и методы. В данном исследовании приняли участие 140 женщин репродуктивного возраста: в группу контроля вошли 42 условно здоровые женщины без патологии шейки матки и без вируса папилломы человека, в основную группу — 98 пациенток с патологией шейки матки (cervical intraepithelial neoplasia II (CIN II), подтвержденной гистологически) и вирусом папилломы человека. Проводилось обследование всех участниц, согласно нормативным документам, а для достижения поставленной цели — изучение и анализ апоптотических колебаний в цервиксе — уровней маркеров апоптоза при CIN II (каспаз 3, 8 и 9), а также вируса папилломы человека.

Результаты. Все исследуемые параметры значимо различались между собой — уровень каспазы 3 значимо отличался от содержания каспаз 9 и 8, а значения каспаз 8 и 9 значимо отличались друг от друга и внутри каждой группы и при сравнении групп исследования: апоптотические показатели были значимо выше у пациенток с CIN II на фоне ВПЧ. На следующем этапе все пациентки в группе с вирусной нагрузкой были случайным образом разделены на подгруппы: подгруппа А — 49 пациенток, которые проходили только хирургическое лечение CIN II, и подгруппа Б — 49 пациенток, которым назначили хирургическое лечение CIN II и лекарственную терапию. Исследуемые параметры, измеренные через 3, 9 и 12 месяцев от начала работы, значимо различались между собой, значимо отличались от значений группы контроля и исходных показателей. Минимальные показатели достигнуты только через 12 месяцев в подгруппе Б, в то время как у пациенток подгруппы А концентрации каспаз через 3 и 9 месяцев тоже снижались, но не так стремительно, как в подгруппе с комплексным лечением. Нужно отметить, что через 12 месяцев показатели каспаз 8 и 9 в подгруппе А имели тенденцию к повышению. В подгруппе А максимальный эффект лечения был достигнут через 9 месяцев наблюдения у 80% обследуемых, а в подгруппе Б снижение вирусной нагрузки менее клинически значимой зафиксировано у 94% участниц через 3 месяца, у 86% через 9 и у 84% через 1 год.

Заключение. Полученные результаты исследования подчеркивают необходимость расширенного подхода к лечению пациенток с вирусной нагрузкой и неоплазией средней степени, который должен включать в себя как хирургический этап, так и применение разрешенных препаратов с противовирусной активностью. Такой подход более успешен, он позволит обеспечить и отсроченные благоприятные результаты лечения.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, репродуктивная функция, апоптоз, патология шейки матки, каспаза 3, каспаза 8, каспаза 9, полимеразная цепная реакция, генотипирование.

Для цитирования: Артёмова О.И. Внутриклеточные процессы при цервикальной неоплазии в репродуктивном возрасте. Доктор.Ру. 2025;24(5):50–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-50-54

Intracellular Processes in Cervical Neoplasia in Women of Childbearing Potential

O.I. Artemova

Penza State University; Penza, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate changes in intracellular processes in reproductive-age patients with intraepithelial lesions against the background of human papillomavirus.

Design. Prospective study.

Materials and methods. This study involved 140 women of reproductive age: the control group included 42 conditionally healthy women without cervical pathology and without human papillomavirus, the main group — 98 patients with cervical pathology (cervical intraepithelial neoplasia II (CIN II), confirmed histologically) and human papillomavirus. All participants were examined in accordance with regulatory documents, and to achieve the stated goal — study and analysis of apoptotic fluctuations in the cervix — levels of apoptosis markers in CIN II (caspases 3, 8 and 9), as well as human papillomavirus.

Results. All test parameters significantly differed from one another: caspase 3 levels significantly differed from caspase 9 and 8 levels, while caspase 8 and 9 levels significantly differed from one another as well as within each group and when study groups were compared with one another: apoptotic indices were significantly higher in patients with CIN II against the background of HPV. At the next stage, all patients in the group with viral load were randomly divided into subgroups: subgroup A — 49 patients who underwent only surgical treatment of CIN II, and subgroup B — 49 patients who were prescribed surgical treatment of CIN II and drug therapy. The studied parameters measured 3, 9 and 12 months after the start of the work differed significantly from each other, significantly differed from the values of the control group and the baseline indices. The minimum values were achieved only after 12 months in subgroup B, while in patients of subgroup A, caspase concentrations after 3 and 9 months also decreased, but not as rapidly as in the subgroup with complex treatment. It should be noted that after 12 months, the values of the studied caspase 8 and caspase 9 within the subgroup with one stage of treatment began to have a tendency to increase. In subgroup A, the maximum treatment effect was achieved after 9 months of observation in 80% of the subjects, and

✉ Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — E-mail: artyomovaolg@gmail.com

in subgroup B, a decrease in viral load less than clinically significant was recorded in 94% of participants after 3 months, in 86% after 9 and in 84% after 1 year.

Conclusion. The obtained results of the study emphasize the need for an expanded approach to the treatment of patients with viral load and moderate neoplasia, which should include both the surgical stage and the use of approved drugs with antiviral activity. This approach is more successful and will ensure delayed favorable treatment results.

Keywords: reproductive age, reproductive function, apoptosis, cervical pathology, caspase 3, caspase 8, caspase 9, polymerase chain reaction, genotyping.

For citation: Artemova O.I. Intracellular processes in cervical neoplasia in women of childbearing potential. Doctor.Ru. 2025;24(5):50–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-50-54

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день продолжает обсуждаться поиск диагностических критериев для уменьшения показателей смертности от рака шейки матки (РШМ). Данная онкопатология из года в год занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований у женщин (например, в 2022 году — 128,1 случая на 100 тыс. населения России).

Однако течение РШМ не является быстрым: в 98% случаев раку цервикальной зоны предшествуют многолетние интраэпителиальные поражения шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1–3], поэтому верно подобранные диагностическая тактика и терапия позволили бы существенно уменьшить потери от цервикального канцерогенеза.

Сейчас в арсенале каждого практикующего врача акушера-гинеколога есть средства первичной и вторичной профилактики РШМ [3–6]. Вакцинация, которая традиционно является основой первичной профилактики, недоступна во многих регионах и имеет относительно невысокую эффективность [6, 7]. Поэтому вся борьба с РШМ осуществляется с помощью вторичных профилактических мероприятий: ВПЧ-типирования, цитологического и кольпоскопического исследований. Конечно, «золотым стандартом» является именно ПАП-тест, однако наиболее высока эффективность комплексного подхода, то есть сочетания цитологического исследования и определения наличия ВПЧ и его концентрации [8–10].

Главное направление для подбора диагностических мероприятий на сегодняшний день — анализ иммунологических и апоптотических изменений. Понимание патогенетических процессов внутри клетки, которые приводят к малигнизации, даст возможность сформировать эффективный диагностический критерий с высокими чувствительностью и специфичностью.

Цель данного исследования — оценка изменений внутриклеточных процессов у пациенток репродуктивного возраста при интраэпителиальных поражениях на фоне ВПЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследовательской работы проведено обследование 140 женщин репродуктивного возраста, которые обратились на поликлинический прием врача акушера-гинеколога в период с 2020 по 2023 год. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на публикацию результатов исследования без упоминания фамилии и иных уточняющих данных.

Обследуемые разделены на группу контроля ($n = 42$, средний возраст — $34,8 \pm 1,6$ года), которую составили условно здоровые женщины без патологии шейки матки и без ВПЧ, и на основную группу ($n = 98$) с гистологически подтвержденным диагнозом cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II (средний возраст — $32,2 \pm 0,3$ года) и с ВПЧ.

Нами проанализированы данные, полученные при обработке медицинской документации: осуществлены комплекс-

ная оценка результатов общеклинического обследования, анализ и интерпретация результатов лабораторных и функциональных исследований, проведенных в соответствии с действующими нормативными актами.

Критерии включения в группу контроля: возраст от 18 до 39 лет, отсутствие ВПЧ и патологии шейки матки. В группу исследования включали пациенток от 18 до 39 лет при гистологически верифицированном диагнозе CIN II и при наличии ВПЧ (определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени); при оценке нижних отделов родового тракта обязательным было заключение «нормоценоз», а также использование барьерного метода контрацепции на протяжении всего исследования.

В исследование не брали или исключали пациенток, которые не могли следовать условиям протокола, а также женщин с положительным тестом на беременность и в период лактации, с экстрагенитальными заболеваниями, способными повлиять на результаты работы.

Нами принимались во внимание данные анамнеза и клинические параметры; результаты цитологического исследования интерпретировались, согласно классификации Бетесда (1998), производились кольпоскопическое исследование и мультифокусная биопсия с последующим гистологическим заключением CIN II. Для определения и верификации типа ВПЧ методом полимеразной цепной реакции использовали соскоб отделяемого цервикального канала.

Для изучения процессов внутри клетки при интраэпителиальном поражении оценивали степень выраженности апоптотических процессов за счет изменений показателей каспаз 3, 8 и 9 с помощью реактивов от компании Clone, возможных к применению методом иммуноферментного анализа в гомогенатах тканей и клеточных лизатах. Осуществлялся сбор клеток слизистого слоя цервикального канала с последующим помещением в фосфатно-солевой буфер, а полученный результат выражался в нг/мл.

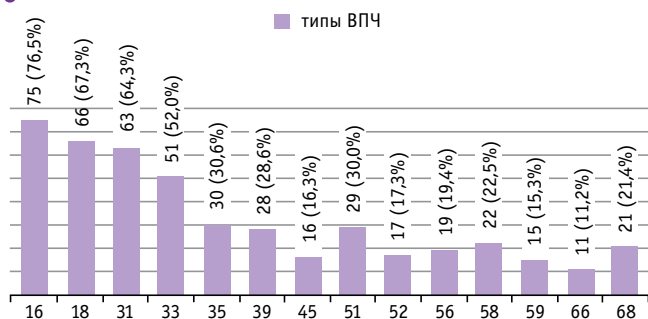
Статистические показатели анализировали на персональном компьютере с использованием программного набора Microsoft, а именно Excel, а также программы Statistica. Качественные числовые показатели выражались в абсолютных и относительных значениях (%), а количественные — как медиана (Me). Для оценки и проверки полученных результатов применялся тест Фишера (различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проведено исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения типа вируса и его нагрузки (рис. 1).

Среди пациенток с CIN II у всех диагностирован папилломавирус в клинически значимой вирусной нагрузке (то есть более 5 lg), наиболее часто определялись 16, 18, 31 и 33 типы ВПЧ. Такое распределение позволяет сделать вывод о значимости и преобладании нескольких типов вируса

Рис. 1. Частота типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией второй степени
Fig. 1. Incidence of types of human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia, grade 2



именно в клинически высокой концентрации для формирования неопластического процесса у пациенток репродуктивного возраста.

Для оценки внутриклеточных процессов у женщин репродуктивного возраста предложено исследовать процессы апоптоза посредством определения уровней каспаз 3, 8 и 9. В доступных литературных источниках отсутствует какая-либо информация о значениях нормы для исследуемых параметров, что стало основанием для обследования группы условно здоровых женщин без вируса и без патологии шейки матки (табл. 1).

Таблица 1. Значения апоптотического профиля в группах исследования, нг/мл

Table 1. Apoptotic profile values in study groups, ng/mL

Группа	Каспаза 3	Каспаза 9	Каспаза 8
Группа контроля	0,15 ± 0,04	0,66 ± 0,05	1,29 ± 0,05
Основная группа	3,64 ± 0,05*	2,98 ± 0,05*	4,01 ± 0,05*

* Отличия от группы контроля статистически значимы ($p \leq 0,05$).

* Statistically significant differences vs. controls ($p \leq 0.05$)

Таблица 2. Изменения апоптотического профиля при цервикальной интраэпителиальной неоплазии второй степени, нг/мл

Table 2. Changes in apoptotic profile of patients with cervical intraepithelial neoplasia, grade 2, ng/mL

Каспаза	Группа контроля	До лечения	Через 3 месяца		Через 9 месяцев		Через 12 месяцев	
			подгруппа А	подгруппа Б	подгруппа А	подгруппа Б	подгруппа А	подгруппа Б
Каспаза 3	0,15 ± 0,03	3,64 ± 0,05	2,67 ± 0,05*	2,24 ± 0,04	2,51 ± 0,04*	1,64 ± 0,05	2,03 ± 0,04*	1,05 ± 0,04
			p = 0,05		p = 0,04		p = 0,05	
Каспаза 9	0,66 ± 0,05	2,98 ± 0,05	2,4 ± 0,05*	2,16 ± 0,04	2,0 ± 0,04*	1,6 ± 0,05	2,48 ± 0,04*	1,2 ± 0,04
			p = 0,05		p = 0,04		p = 0,04	
Каспаза 8	1,29 ± 0,05	4,01 ± 0,05	2,91 ± 0,05*	2,69 ± 0,05	2,67 ± 0,05*	1,9 ± 0,05	3,1 ± 0,05*	1,46 ± 0,04
			p = 0,05		p = 0,05		p = 0,04	

* Отличия от значений до лечения статистически значимы ($p = 0,05$).

* Differences vs. pre-therapy values are statistically significant ($p = 0.05$).

В таблице 1 приведены показатели апоптотического профиля в обеих группах. Все исследуемые параметры значительно различались между собой — уровень каспазы 3 значительно отличался от содержания каспаз 9 и 8, а значения каспаз 8 и 9 значительно отличались друг от друга и внутри каждой группы и при сравнении групп исследования: апоптотические показатели были значительно выше у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией средней тяжести на фоне ВПЧ.

Согласно дизайну исследования, на следующем этапе все пациентки в группе с вирусной нагрузкой были случайным образом разделены на подгруппы:

- подгруппа А — 49 пациенток, которые проходили хирургическое лечение CIN II, в соответствии с действующими нормативными актами (клиническими рекомендациями «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки»);
- подгруппа Б — 49 пациенток, которым назначили хирургическое лечение CIN II, согласно тем же клиническим рекомендациям, а также лекарственную терапию, регламентированную и разрешенную нормативными документами.

Динамическое наблюдение, контроль эффективности терапии, по общепринятым правилам, проводили через 3, 9 и 12 месяцев: цитологическое исследование, динамическое определение вирусной нагрузки. Для контроля апоптотического профиля измеряли уровни каспаз 3, 8 и 9 через аналогичные временные промежутки. Качество выбранного направления оценивали по динамике результатов цитологического исследования и по снижению вирусной нагрузки до клинически незначимой (менее 3 lg).

Согласно предложенному и разработанному дизайну исследования, в рамках лекарственной терапии применяли препарат, который, по официальной инструкции, активен против ВПЧ и может использоваться в дополнение к хирургическому вмешательству (клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки»). Воздействие на папилломавирусную инфекцию осуществляется за счет повышения активности НК-киллеров и других эффекторов клеточного иммунитета.

Немаловажной является и оценка отдаленных результатов выбранного лечения (хирургического или сочетания его с терапевтическим этапом), поэтому апоптотический профиль определяли через 9 и 12 месяцев (табл. 2). Исследуемые

параметры, измеренные через 3, 9 и 12 месяцев от начала работы, значительно различались между собой, значительно отличались от значений группы контроля и исходных показателей.

Уровни каспаз 3, 8 и 9 были максимально высоки до начала лечения в обеих подгруппах. Минимальные показатели достигнуты только через 12 месяцев в подгруппе Б, в то время как у пациенток подгруппы А концентрации каспаз через 3 и 9 месяцев тоже снижались, но не так стремительно, как в подгруппе с комплексным лечением. Нужно отметить, что через 12 месяцев показатели каспаз 8 и 9 в подгруппе А имели тенденцию к повышению.

Снижение апоптотических показателей в выбранные временные интервалы, а именно уровней каспаз 3, 8 и 9, на фоне комплексного лечения осуществляется посредством лизиса пораженной вирусом клетки [11–13], который активируется при внедрении папилломавирусной инфекции в клетку за счет повышения активности системы естественных киллеров при использовании терапии, регламентированной клиническими рекомендациями.

Согласно действующим нормативным документам, для оценки эффективности выбранного направления терапии необходимым условием стало определение концентрации ВПЧ у пациенток основной группы. Благоприятным признаком является снижение вирусной нагрузки менее клинически значимой (менее 3 lg) и/или полное отсутствие ВПЧ по результату типирования и заключение NILM (злокачественные и интраэпителиальные процессы не определены) по результату цитологического исследования в указанные временные промежутки.

Женщины подгруппы А получали только хирургическое лечение, которое заключалось в эксцизии шейки матки, и максимальный эффект был достигнут через 9 месяцев наблюдения у 80% обследуемых. Как показано на рисунке 2, в подгруппе Б, где применена лекарственная терапия в сочетании с хирургическим вмешательством, снижение вирусной нагрузки менее клинически значимой зафиксировано у 94% участниц через 3 месяца, у 86% через 9 и у 84% через 1 год.

Полученные динамические изменения цитогаммы и вирусной нагрузки связаны с назначением в подгруппе Б дополнительного терапевтического этапа лечения, при кото-

ром производилась активация лизиса зараженных клеток макрофагами, что способствовало стимуляции пролиферации клеточных Т-лимфоцитов и повышению выработки каспаз как ответной реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день у практикующего врача-гинеколога есть возможность комбинированного подхода к терапии некоторых заболеваний, в том числе, согласно нормативным документам, возможно добавление лекарственной терапии к хирургическому лечению цервикальной интраэпителиальной неоплазии средней тяжести [1, 7, 10]. В ходе статистической и аналитической оценки эффективности подходов к ведению женщин с диагнозом CIN II и колебаний апоптотического профиля нами получены статистически значимые различия между значениями внутри подгрупп исследования и отличия от группы контроля в разные временные промежутки (3, 9 и 12 месяцев).

При комбинированном лечении, которое включало в себя эксцизию в сочетании с терапией препаратом, возможным для применения при клинически значимой вирусной нагрузке, уровни каспаз 3, 8 и 9 стали статистически значимо ниже, чем в подгруппе только с хирургическим вмешательством. Таким образом, показатели апоптоза в подгруппе Б были значимо ниже показателей подгруппы А за аналогичный временной промежуток и стремились к значениям группы контроля, состоявшей из условно здоровых женщин без патологических изменений цервикальной зоны и без вирусной нагрузки.

Полученные данные объясняются вероятной активацией клеточного иммунитета с помощью НК-клеток за счет применения препарата, поэтапно стимулирующего лизис клеток, пораженных ВПЧ [7, 9, 10]. Поэтому у женщин, у которых применялся только хирургический подход, то есть только эксцизия шейки матки, клетки были «сокрыты» от Т-клеточного звена иммунитета из-за блокирования вирусом НК-клеток [5, 9].

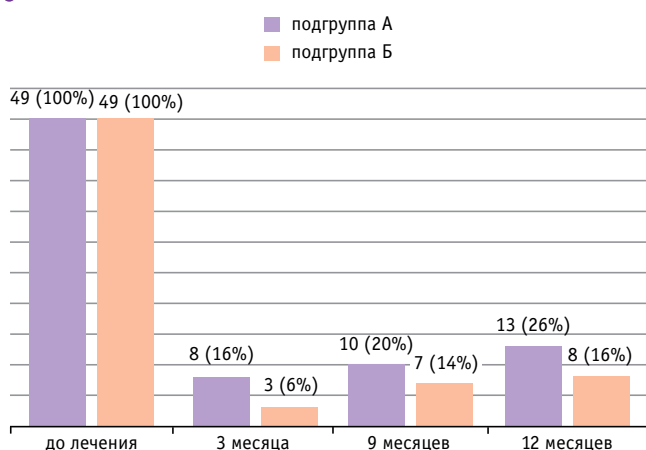
Программированная клеточная гибель — это естественно протекающий этап жизненного цикла клетки [12]. Повышение концентраций каспаз 3, 8 и 9 в группе условно здоровых женщин без ВПЧ подтверждает, что апоптоз — в первую очередь физиологический процесс, в том числе и для клеток цервикальной зоны.

Анализируя колебания уровней маркеров апоптоза при цервикальной интраэпителиальной неоплазии средней тяжести, мы выявили значимые различия между участницами с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки и условно здоровыми женщинами по содержанию каспаз 3, 8 и 9. Полученные результаты позволяют сделать вывод о стимуляции апоптотических защитных механизмов под воздействием на эпителиоциты вирусных агентов. Формирование апоптоз-резистентного фенотипа происходит посредством стимуляции рецепторного аппарата, тесно связанного с программированной клеточной гибелью, локализованного на поверхности эпителиальной клетки [5, 13, 14].

Можно также отметить, что процесс апоптотических взаимодействий, формирующийся при неопластических процессах средней тяжести, подтверждается повышением показателей каспаз 3, 8 и 9 по сравнению с таковыми в группе контроля и свидетельствует о поэтапном ответе от локальных защитных механизмов. При внедрении ВПЧ в клеточные процессы начинается стимуляция центров апоптоза, активация которых необходима для ликвидации зараженного участка [3, 10, 15, 16].

Рис. 2. Количество пациенток с вирусом папилломы человека в подгруппах А и Б основной группы до и в ходе лечения

Fig. 2. Number of patients with human papilloma virus in sub-groups A and B of the study group before and after therapy



Оценивая полученные результаты при обследовании пациенток с цервикальной неоплазией на фоне ВПЧ через 3, 9 и 12 месяцев, можно предположить, что клеточные процессы, вовлеченные в реализацию вирусологических механизмов, тесно взаимодействуют и влияют на апоптотические программы. Стартом каскада реакций клеточной программированной гибели будет момент интеграции вируса в клетку. Колебания уровней каспаз 3, 8 и 9 говорят о поэтапно формирующемся иммунном ответе через процесс апоптоза.

По литературным данным, активация апоптотического пути тесно взаимосвязана с ингибированием активности онкопротеина Е6: постепенное взаимодействие вирусного агента с системой клетки приводит к блокированию иммунного локального ответа [2, 10, 11, 16].

Нами определены колебания концентраций апоптотических маркеров, которые коррелировали с вирусной нагрузкой и непосредственно с результатом гистологического исследования, что подтверждает воздействие данных механизмов

на становление неопластического процесса в цервикальной зоне под влиянием ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов исследовательской работы определена тенденция к снижению концентрации вируса или полное отсутствие ВПЧ у пациенток подгруппы, получавшей противовирусное лечение в дополнение к хирургическому, по сравнению с показателями подгруппы только с хирургическим вмешательством.

Полученные результаты исследования подчеркивают необходимость расширенного подхода к лечению пациенток с вирусной нагрузкой и неоплазией средней степени, который должен включать в себя как хирургический этап, так и применение разрешенных препаратов с противовирусной активностью. Такой подход более успешен, он позволит обеспечить и отсроченные благоприятные результаты лечения.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета (протокол заседания № 5 от 24.04.2018 г., протокол заседания № 7 от 14.11.2019 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study protocol was approved at the meeting of the ethics committee (protocol No. 5 dated 24.04.2018, protocol No. 7 dated 14.11.2019). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Об авторе / About the author

Артёмов Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — к. м. н., доцент ВАК, доцент кафедры Медицинского института ФГБОУ ВО «ПГУ». eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akbari E., Milani A., Seyedinkhorasani M., Bolhassani A. HPV co-infections with other pathogens in cancer development: a comprehensive review. *J. Med. Virol.* 2023;95(11):e29236. DOI: 10.1002/jmv.29236
2. Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res.* 2023;15:200258. DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200258
3. Зарочентева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):68–77. Zarochentseva N.V., Dzidzhikhiya L.K., Nabieva V.N. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after excisional treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(2):68–77. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-68-77
4. Артёмова О.И. Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки. *Доктор.Ру.* 2023;22(5):75–80. Artemova O.I. Factors in the formation of neoplastic processes in the cervix. *Doctor.Ru.* 2023;22(5):75–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-75-80
5. Yuan J., Ofengeim D. A guide to cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2024;25(5):379–95. DOI: 10.1038/s41580-023-00689-6
6. Xia S., Lu A.C., Tobin V., Luo K., et al. Synthetic protein circuits for programmable control of mammalian cell death. *Cell.* 2024;187(11):2785–800.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2024.03.031
7. Tkachenko A. Apoptosis and eryptosis: similarities and differences. *Apoptosis.* 2024;29(3–4):482–502. DOI: 10.1007/s10495-023-01915-4
8. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Енифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. *Доктор.Ру.* 2022;21(1):54–8. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Cervical stage II intraepithelial neoplasia: antiviral efficacy. *Doctor.Ru.* 2022;21(1):54–8. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
9. Perkins R.B., Wentzensen N., Guido R.S., Schiffman M. Cervical cancer screening: a review. *JAMA.* 2023;330(6):547–58. DOI: 10.1001/jama.2023.13174
10. Kusakabe M., Taguchi A., Sone K., Mori M. et al. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2023;28(8):965–74. DOI: 10.1007/s10147-023-02337-7
11. Egawa N. Papillomaviruses and cancer: commonalities and differences in HPV carcinogenesis at different sites of the body. *Int. J. Clin. Oncol.* 2023;28(8):956–64. DOI: 10.1007/s10147-023-02340-y
12. Rodriguez D.A., Quarato G., Liedmann S., Tummers B. et al. Caspase-8 and FADD prevent spontaneous ZBP1 expression and necroptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2022;119(41):e2207240119. DOI: 10.1073/pnas.2207240119
13. Wu J., Lin S., Chen W., Lian G. et al. TNF- α contributes to sarcopenia through caspase-8/caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis. *Cell Death Discov.* 2023;9(1):76. DOI: 10.1038/s41420-023-01365-6
14. Voelker R.A. Cervical cancer screening. *JAMA.* 2023;330(20):2030. DOI: 10.1001/jama.2023.21987
15. Srivastava N., Saxena A.K. Caspase-3 activators as anticancer agents. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2023;24(10):783–804. DOI: 10.2174/1389203724666230227115305
16. Sahasrabuddhe V.V. Cervical cancer: precursors and prevention. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2024;38(4):771–81. DOI: 10.1016/j.hoc.2024.03.005

Поступила / Received: 25.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 15.03.2025