**Баграмова Гаянэ Эрнстовна. Клинико-морфологическое обоснование лечебно-диагностических алгоритмов при папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.10 / Баграмова Гаянэ Эрнстовна;[Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова - ГОУВПО].- Москва, 2014.- 157 с.**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов»

Министерства образования и науки Российской Федерации

На правах рукописи

**ВАГРАМОВА ГАЯНЭ ЭРНСТОВНА**

Клинико-морфологическое обоснование лечебно-диагностических алгоритмов при папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек

1. - кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискания ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант д.м.н., профессор Молочков Антон Владимирович

Москва 2014

**Оглавление**

**Список сокращений 4**

**Введение 5**

**Глава 1. Обзор литературы 12**

1. [**Этиология 12**](#bookmark4)
2. [**Роль системы иммунитета при ВПЧ-инфекции 16**](#bookmark3)
3. **Эпидемиология 18**
4. [**Клиническая картина 21**](#bookmark5)
5. [**Течение 29**](#bookmark7)
6. [**Прогноз 30**](#bookmark9)
7. [**Диагностика 30**](#bookmark10)
8. **Методы оценки злокачественной трансформации клетки, информативные при ВПЧ- инфекции 31**
9. **Роль протеина Ki-67 в неопластической трансформации**

**Протеин КІ-67: строение и функция 32**

1. **Пролиферативная активность клеток при генитальных бородавках и**

**CIN 36**

**к 1.8. Лечение проявлений папилломавирусной инфекции 37**

1. **Лечение бородавок 37**
2. **Лечение генитальных бородавок 38**
3. [**Наблюдение 47**](#bookmark12)
4. [**Профилактика 47**](#bookmark13)
5. [**Консультирование 51**](#bookmark14)

**Глава 2. Материалы и методы 52**

1. **Клиническая характеристика больных 52**
2. **Метод ПЦР 58**
3. **Методика изучения иммунного статуса 60**
4. **Подсчет числа лейкоцитов и анализ формулы крови 60**
5. **Выделение суспензии лейкоцитов из периферической крови 61**
6. **Анализ жизнеспособности клеток 62**
7. **Анализ фенотипа клеток методом проточной цитофлуориметрии 63**
8. **Определение иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител 66**

*і*

*І*

1. **Определение содержания в сыворотке крови IgG, IgM и IgA 67**

з

1. **Методика изучения интерферонового статуса 68**
2. **Иммуногистохимический метод исследования (ИГХ) 70**
3. [**Статистические методы исследования 72**](#bookmark15)

**Глава 3. Молекулярно-биологическая и клинико-морфологическая характеристика различных клинических вариантов папилломавирусной инфекции 73**

1. **Молекулярно-биологические сопоставления при различных клинических вариантах папилломавирусной инфекции 73**
2. **Пролиферативная активность клеток различных клинических вариантов папилломавирусной инфекции 77**
3. **Формирование групп пациентов, результаты лечения не осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек...85 Глава 4. Результаты лечения осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек 90**
4. **Иммунологическая характеристика пациентов с осложненными формами клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек...92**
5. **Клиническая эффективность лечения осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек с применением иммунотропных препаратов панавир и виферон 95**
6. **Оценка иммунологической эффективности лечения осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек с применением**

**иммунотропных препаратов панавир и виферон 103**

**Глава 5. Внутриочаговая интерферонотерапия устойчивых к терапии форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений инфекции ВПЧ с признаками инвазивного**

**роста 112**

1. **Клиническая эффективность внутриочаговой интерферонотерапии устойчивых к терапии форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений инфекции ВПЧ с признаками инвазивного роста 113**
2. **Иммунологическая эффективность внутриочаговой интерферонотерапии устойчивых к терапии форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений инфекции ВПЧ с признаками инвазивного роста 119**
3. **Динамика пролиферативной активности клеток в процессе интерферонотерапии...124**

**137**

**139**

**142**

**Заключение**

**Выводы**

**Практические рекомендации Список литературы**

**Список сокращений**

ВПЧ - Вирус папилломы человека

И111II1 - инфекции передаваемые половым путем

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

VIAN - вагинальная интраэпителиальная неоплазия

VIN - вульварная интраэпителиальная неоплазия

ПА - пролиферативная активность

АЯПК - антиген ядер пролиферирующих клеток

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза МКАТ - моноклональные антитела ИФН - интерферон

ИГХ - иммуногистохимический метод исследования

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является инфекционным агентом, около 35 типов которого вызывают поражения покровного эпителия и слизистых оболочек.

Доказана этиологическая роль различных типов вирусов папилломы человека в развитии вульгарных бородавок, плоских бородавок, подошвенных бородавок, остроконечных кондилом, гигантской кондиломы Бушке-Левенштейна, дисплазии шейки матки (CIN I, И, III), рака шейки матки, возвратного (рецидивирующего) папилломатоза гортани [53].

На сегодняшний день ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространенных и важных ИППП, которой инфицирована большая часть сексуально активного населения планеты [131]. Пик ВПЧ-инфекции приходится на возраст 18-25 лет и снижается после 30 лет, когда существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, причем пик последнего приходится на 45 лет.

В России официально регистрируются лишь случаи аногенитальных (венерических) бородавок, интенсивный показатель заболеваемости ими, составивший в 2004-2005 гг. 32,9 случая на 100 тысяч населения, свидетельствует об эпидемическом характере распространенности этой категории ПВИ [149]. В то же время даже с учетом 10-кратного роста регистрируемой за последние 10 лет заболеваемости ПВИ [145] эти цифры не отражают масштабов ее истинной распространенности. Во многом это связано со сложностью диагностики субклинических и латентных форм инфекции.

К числу важных в эпидемиологическом и клиническом отношении особенностей ПВИ-инфекции, наряду с ее нередким субклиническим течением, являются длительность инкубационного периода (от нескольких месяцев до нескольких лет), что также существенно затрудняет ее диагностику и лечение. [51]

Выделяют следующие этапы инфекционного процесса:

* Первичная инфекция.
* Персистенция вирусного генома в эписомальной форме с продукцией вирусных частиц.
* Поликлональная интеграция вирусной ДНК в клеточный геном
* Индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность генома.
* Селекция клона клеток с мутагенной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК.
* Активное размножение клона клеток и рост опухоли.

Иммунный ответ хозяина играет важную роль в предотвращении клинической манифестации ВПЧ-инфекции. ВПЧ вызывает как гуморальный, так и клеточный типы иммунного ответа. Клеточный иммунитет, особенно Т- клеточная система, играет основную роль как в персистенции, так и спонтанном регрессе проявлений ВПЧ-инфекции, который может наступить через 6-8 мес после их возникновения. Роль Т-клеточного иммунитета в течении ВПЧ- инфекции подтверждается также данными о более высокой частоте ВПЧ- ассоциированных заболеваний у реципиентов трансплантата внутренних органов **[50]** и ВИЧ-инфицированных **[79],** нарушении Т-клеточного иммунитета у больных с генитальными бородавками, снижении количества клеток Лангерганса в очагах цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также большим количеством CD4+ **и** CD8+ Т-лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих генитальных бородавок **[65, 51]** предотвращении ВПЧ-инфицирования

экспериментальных животных и развития у них опухолевого процесса после иммунизации неструктурными белками ВПЧ **(Е6** и **Е7) [16].**

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе ВПЧ-инфекции также подтверждается данными В.И. Киселева и О.И. Киселева (2003) о полной ремиссии ВПЧ-ассоциированных заболеваний после специфической стимуляции Т-клеточного иммунного ответа на **Е6** и **Е7** (суперэкспрессия которых на клеточной поверхности возникает при интеграции ВПЧ в геном клетки) [146]. В этой связи важно отметить, что онкобелки Е6 и Е7 довольно иммуногенны и хорошо распознаются Т-лимфоцитами. Они проявляют свой эффект через формирование комплексов со специальными белками р53 и Rb, которые обычно выполняют в клетке противоопухолевую функцию.

Уровень пролиферативной активности клеток считают одним из наиболее показательных маркеров роста новообразования. Оценку пролиферативной активности клеток используют в определении прогноза опухолевого роста, который диктует выбор стратегии и тактики лечения **[39].** Кроме того, ряд исследователей использовали изменение показателей пролиферативной активности в качестве маркера, свидетельствующего об эффективности противоопухолевого лечения **[162].** Наиболее информативным способом визуализации и оценки пролиферативной активности клеток является иммуногистохимическое исследование, поскольку маркеры выявляют не только клетки собственно в митозе, но и находящиеся в процессе подготовки к делению и, следовательно, свидетельствуют о пролиферативном потенциале **[150].** В настоящее время широко используют маркер Ki-67 - ядерный негистоновый белок, представленный двумя различными формами с молекулярными массами 320 и 359 кДа, экспрессия которого строго связана с клеточной пролиферацией и определяется в клетках, находящихся в Gl, S, М, G2 стадиях клеточного цикла **[87].**

Высокая иммуногенность опухоли служит обоснованием применения различных методов иммунотропного лечения как метода монотерапии неоплазии, так и в комплексном лечении клинических проявлений папилломавирусной инфекции. Несмотря на значительное количество разнообразных препаратов и схем использования иммунотропных средств, в настоящее время эффективность различных методов лечения клинических проявлений папилломавирусной инфекции, даже с учетом проведения повторных курсов лечения, составляет 60-

80% [44, 129, 153]. Чаще всего рецидивы обусловлены реактивацией вируса и в 25-50% случаев наступают в первые 3 месяца после лечения [74].

Недостаточная эффективность применяющихся методов терапии, а также высокое количество рецидивов после лечения различных форм папилломавирусной инфекции являются основанием для разработки новых методов иммунотропного лечения этой инфекции, а также создания лечебно­диагностических алгоритмов, позволяющих оптимизировать лечебную тактику в каждом случае.

**Цель:**

Разработка патогенетически обоснованного алгоритма лечения папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек с возможностью прогнозирования вероятности рецидивирования патологического процесса.

**Задачи:**

1. Изучить клинические особенности течения папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек в Московском регионе.
2. Оценить иммунологический статус пациентов с различными клиническими формами папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.
3. Оценить пролиферативную активность клеток очага поражения при различных клинических проявлениях папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.
4. Разработать методы комплексной терапии различных клинических форм папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек с применением методов деструкции и патогенетически обоснованных иммунотропных препаратов. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность предложенных методов.
5. Разработать метод заместительной иммунотерапии устойчивых к лечению форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений папилломавирусной инфекции с признаками инвазивного роста. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность предложенного метода.
6. Оценить пролиферативную активность клеток очагов поражения устойчивых к лечению форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений папилломавирусной инфекции с признаками инвазивного роста как прогностического критерия рецидивирования патологического процесса.
7. Разработать патогенетически обоснованный алгоритм тактики выбора методов терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.

**Положения, выносимые на защиту**

1. В настоящее время в популяции жителей региона Московской области увеличивается количество осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции, растет процент рецидивирования после применения метода деструкции как монотерапии.
2. Пациенты с осложненными формами клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек имеют признаки выраженного дефицита клеточного звена механизма иммунологической толерантности.
3. По уровню пролиферативной активности клеток ВПЧ- ассоциированные новообразования кожи представляют гетерогенную группу, с возрастанием пролиферативной активности в новообразованиях с признаками инвазивного роста.
4. Включение в курс терапии пациентов с осложненными формами клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек иммунотропных препаратов наряду с методами локальной

деструкции патогенетически обосновано и позволит значительно повысить клиническую эффективность терапии.

1. Применение внутриочаговых инъекций интерферона альфа как метода монотерапии устойчивых к лечению форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений папилломавирусной инфекции с признаками инвазивного роста патогенетически обосновано и позволит значительно повысить клиническую эффективность терапии.
2. В процессе интерферонотерапии происходит выраженное снижение уровня пролиферативной активности клеток устойчивых к лечению форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.
3. Проведение клинико-иммунологического и морфологического

обследования позволит разработать патогенетически обоснованный алгоритм тактики выбора методов терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.

**Научная новизна**

1. Изучены клинические особенности течения папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек в регионе Московской области.
2. Выявлены иммуноморфологические признаки, позволяющие

прогнозировать течение папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.

1. Оценен иммунологический статус пациентов с различными клиническими формами папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.
2. Разработан патогенетически обоснованный алгоритм комплексной терапии различных клинических форм папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек с оценкой клинической и иммунологической эффективности предложенных методов лечения.
3. Исследована пролиферативная активность клеток очагов поражения клинических проявлений папилломавирусной инфекции на фоне заместительной иммунотерапии.

**Научно-практическая значимость работы**

Проведенный клинико-статистический анализ заболеваемости различными клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек позволил определить тенденции и особенности изменений уровня заболеваемости на территории Московской области. Получены данные, позволяющие оценить иммунологический статус пациентов с различными проявлениями папилломавирусной инфекции, предполагается зависимость тяжести течения неопластического процесса в зависимости от степени супрессии клеточного звена иммунитета. Разработаны иммуногистохимические критерии, позволяющие прогнозировать течение папилломавирусной инфекции как в отношении скорости пролиферации неопластической ткани, так и в отношении вероятности рецидивирования патологического процесса после проведенной деструкции новообразований. Разработан лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий выбрать тактику иммунотропного лечения папилломавирусной инфекции в зависимости от иммунологического статуса пациента и морфологической картины патологического процесса, что позволит значительно повысить эффективность терапии и сократить количество рецидивов клинических проявлений папилломавирусной инфекции.

Выводы

1. При обследовании 468 пациентов с различными клиническими формами папилломавирусной инфекции было диагностировано 193 случая (41,2%) остроконечных кондилом, 163 случая (34,8%) вульгарных бородавок, 52 случая (11,1%) плоских бородавок, 46 случаев (9,8%) подошвенных бородавок, 14 случаев (2,9%) гигантской кондиломы Бушке-Левенштейна. При этом в 116 (34,4%) случаев регистрировались не осложненные формы, в 14 (2,9%) - с признаками инвазивного роста, в 76 (16,23%) - распространенные формы, в 262 (55,98%) - рецидивные. При деструкции не осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции как монотерапии процент рецидивирования составил 55,17%, при этом максимальная частота рецидивирования (87,5% случаев) отмечалась в течение 1 месяца после деструкции новообразований.
2. При иммунологическом обследовании 402 пациентов с осложненными формами клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек выявлено статистически достоверное (р<0,05) снижение иммунорегуляторного индекса, статистически достоверное (р<0,05) снижение относительного количества клеток с маркерами активации (CD 25 на лимфоцитах и моноцитах, CD 71 на лимфоцитах), статистически достоверное (р<0,05) увеличение относительного количества лимфоцитов с маркерами адгезии (CD3/HLADr) и нейтрофилов с экспрессией антигена апоптоза (CD 95) по сравнению с лицами группы контроля. Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у пациентов этой группы признаков выраженного дефицита клеточного звена механизма иммунологической толерантности.
3. По уровню пролиферативной активности клеток ВПЧ- ассоциированные новообразования кожи представляют гетерогенную группу. Вульгарные бородавки и остроконечные кондиломы характеризовались низким уровнем пролиферации 14,3±5,1 и 26,7±4,2% соответственно. В гигантской кондиломе Бушке-Левенштейна пролиферативная активность клеток была значительно выше и составляла 46,4±5,4%. Пролиферирующие клетки в вульгарных бородавках располагались преимущественно в базальном слое, в остроконечных кондиломах и гигантской кондиломе Бушке-Левенштейна отмечали равномерное распределение по эпидермису.
4. Включение в курс терапии пациентов с осложненными формами клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек иммунотропных препаратов (заместительная - виферон и стимулирующая с противовирусным эффектом - панавир иммунотерапия) позволило добиться хороших ближайших клинических результатов и значительного сокращения частоты рецидивирования патологического процесса (до 25,87 и 31,42% соответственно). Хорошие клинические результаты коррелировали с иммунокоррекцией: в обеих подгруппах получены статистически достоверные (р<0,05) признаки активации клеточного звена иммунитета в сочетании с выраженным увеличением интерферонпродуцирующей активности клеток.
5. Применение внутриочаговых инъекций интерферона альфа как метода монотерапии устойчивых к лечению форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений папилломавирусной инфекции с признаками инвазивного роста позволило добиться хороших клинических результатов: общая клиническая эффективность в отношении вульгарных бородавок - 100%, остроконечных кондилом - 90,16%, гигантской кондиломы Бушке-Левенштейна - 92,85%, подошвенных бородавок - 78,94%. Хорошие клинические результаты были достигнуты на фоне нормализации большинства изначально измененных иммунологических показателей.
6. В процессе интерферонотерапии отмечено снижение уровня пролиферативной активности клеток устойчивых к лечению форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек. При вульгарных бородавках индекс Ki-67 снижался в 4 раза, при остроконечных кондиломах - в 5 раз, при гигантской кондиломе Бушке- Левенштейна - в 3,3 раза.
7. Разработан патогенетически обоснованный алгоритм тактики выбора методов терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек.

Практические рекомендации

1. При лечении не осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек возможно применение методов локальной деструкции новообразований как монотерапии.
2. При лечении осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек применение методов локальной деструкции новообразований необходимо сочетать с методами иммунокоррекции (заместительная - виферон и стимулирующая с противовирусным эффектом - панавир иммунотерапия).
3. Схема комплексной терапии с применением препарата панавир: на первом этапе проводятся 2 внутривенные инъекции препарата панавир по 5,0 мл с интервалом 24 часа. На втором этапе проводится локальная деструкция новообразований методами химической деструкции, электрокоагуляции или радиоволновой терапии. На следующий день после деструкции начинают третий этап терапии - проводится три внутривенные инъекции препарата панавир по 5,0 мл с интервалом 72 часа. В дальнейшем рекомендуется продолжить применение ректальных суппозиториев панавир №10 в течение еще 10 дней.
4. Схема комплексной терапии с применением препарата виферон: на первом этапе пациентам проводится 14-дневный курс терапии

ректальными суппозиториями виферон по 3 млн ME в сутки, местно применяется гель виферон. На 15 день проводится локальная деструкция новообразований методами химической деструкции, электрокоагуляции или радиоволновой терапии. На следующий день после деструкции начинают третий этап терапии - рекомендуется продолжить применение ректальных суппозиториев виферон по 1 млн ME в сутки в течение еще 15 дней.

1. При лечении осложненных форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек статистически достоверно большая комплаентность и тенденция к уменьшению количества рецидивов позволяют рекомендовать в качестве метода выбора схему комплексной терапии с применением препарата виферон.
2. При лечении устойчивых к терапии форм клинических проявлений папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек, а также вариантов клинических проявлений папилломавирусной инфекции с признаками инвазивного роста необходимо применение внутриочаговых инъекций интерферона альфа как метода монотерапии.

а. Схема монотерапии внутриочаговыми инъекциями интерферона альфа: для лечения используют инъекционные препараты

рекомбинантного интерферона альфа (Интрон А, реаферон). Препарат вводят через день внутриочагово (на границе здоровой кожи и очага поражения, вкол - внутрикожный или подкожный) в дозе 2 млн ME. При множественных очагах поражения дозу препарата вводят под 2-3 очага, последующие инъекции выполняют под разные очаги. Курс лечения при клинических проявлениях папилломавирусной инфекции без признаков инвазивного роста составляет 18 млн ME, при наличии признаков инвазивного роста курс составляет 90 млн ME. Эффект терапии оценивают через 30 дней после окончания курса (при

подошвенных бородавках - через 60 дней), при неполном клиническом эффекте курсы повторяют.

Список литературы:

1. Aaltomaa S., Lipponen P., Vesalainen S., Ala-Opas М., Eskelinen М., Syrja 'nen K. Value of Ki-67 immunolabelling as a prognostic factor in prostate cancer. // Eur. Urol. 1997; 32:410-415
2. Aksakal A.B., Ozden M.G., Atahan C., Onder M. Successful treatment of verruca plantaris with a single sublesional injection of interferon-alpha2a. // Clin. Exp. Dermatol. 2009; 34:16-19
3. Allam J.P., Hagemann Т., Bieber Т., Novak N. Successful treatment of therapy- resistant plantar verrucae vulgares with systemic interferon-beta. // J. Dermatol. 2004;31:582-583
4. Almudevar E., Puras A., De Miguel C., et al. Applicacion de las oncoproteinas P21ras, P53, bcl-2 у del factor de proliferacion celular Ki-67 (MIB-1) en el diagnostico de tumores tiroideos. // Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2000;Vol. 23. Issue 2. P.247-255
5. Aynaud O, Buffet M, Roman P et al. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after C02 laser treatment. //Eur. J. Dermatol 2008; 18 (2): 153-8.
6. Barnard P., Payne E. & McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon. // Virology, 2000; Vol 277.411^19
7. Barrett TJ. et al. Genital warts-a venereal disease // JAMA-1954; Vol.154. -P.333
8. Bauer H., Ting Y., Greer C. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based methyod // JAMA-1992: Vol.265. -472-477;
9. Bedell M.A., Jones K.H., Laimins LA. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cells. // J. Virol. 1987; 61:3635^0;
10. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG et al. The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five and ten years. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 157(2): 268-273
11. Benton C., Shahidullah H., Hunter J.A.A. Human papillomavirus in the immunosuppressed. //Papillomavirus Rep, 1992; 3:23-26
12. Berman B., Ramires C.C. Anogenital warts. Treatment of Skin Disease. Compehansive therapeutic strategies. Eds. M.G. Lebwohl et al. 2 ed. 2006; 47^9
13. Berth-Jones J., Hutchinson P.E. Modem treatment of warts: cure rates at 3 and 6 months. // Br. J. Dermatol. 1992; 127 (3): 262-5
14. Bosch F.X. et al and International Biology Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group: Prevalence of human papilomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective // J. Natl. Cancer Inst.-1995; Vol.87.-P.796
15. Bourke J.F., Berth-Jones J., Hutchinson P.E. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. // Br. J. Dermatol. 1995; 132: 433^36
16. Brandsma J.L. Animal models of human-papillomavirus-associated oncogenesis. // Intervirology. 1994; 37 (3-4): 189-200.
17. Brandsma J.L. Animal models for HPV vaccine development // Papillomavirus Rep.- 1994; Vol. 5. - P.105-111
18. Braun N., Papadopoulos Т., Muller-Hermelink H.K. Cell cycle dependent distribution of the proliferation-associated Ki-67 antigen in human embryonic lung cells. // Virchows Arch. В Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. 1988; 56: 25-33
19. Breitburd F., Kimbauer R., Hubbert N.L., et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papilomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection // J. Virol. 1995; 69: 3959-3963
20. Bubendorf L., Tapia C., Gasser T.C., et al. Ki-67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor-specific survival in prostate cancer // Hum. Pathol. 1998; 29: 949-954
21. Bubendorf L., Sauter G., Moch H., Schmid H.P., Gasser T.C., Jordan P., Mihatsch M.J. Ki-67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy // J. Pathol. 1996; 178: 437-441
22. Bui M.H., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki-67 as predictors of survival for renal cell carcinoma // J. Urol. 2004; 171(6): 2461-6
23. Burk R.D. et al. Sexual behavior and partner characteristics ore the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women // J. Infect. Dis.- 1996; Vol.174-P.679
24. Cao Y., Zhao J., Lei Z. et al. Local accumulation of FOXP3+ regulatory T cells: evidence for an immuneevasion mechanism in patients with large condylomata acuminata. //J. Immunol. 2008; 180 (11): 7681-6
25. Chaichamnan K., Satayasoontom K., Puttanupaab S., Attainsee A. Malignant proliferating trichilemmal tumors with CD34 expression. // J. Med. Assoc. Thai. 2010 Nov;93 Suppl 6: S28-34
26. Chen S.L. Characterization and anaysis of human papillomaviruses of skin warts // Arch. Dermatol.-1993;Vol. 285. -P.460
27. Chuang T.Y. Condiloma acuminatum in Rochester, Minnesota -1950-1978 // Arch. Dermatol.; 1984; Vol. 120-P.469
28. Cockayne S., Hewitt C., Hicks K. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. // Br. Med. J. 2011;342: 327-331
29. Cohen P.R., Hebert A.A., Adler-Storthz K. Focal epithelial hyperplasia. Heck disease // Pediatr. Dermatol. 1993;10:245-251
30. Cohen S.R. Papilloma of the larynx and trchiobronchial tree in children: A retrospective study // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 1980; Vol.89. -P.497
31. Dallenbach-Helhveg C., Poulsen H. Atlas of histopathology of the cervix uteri. Berlin, Heidelberg.: Springer-Verlag, 1990
32. Delius H., Saegling В., Bergmann К. The genomes of three of four novel HPV types, defined by differences of their LI genes, show high conservation of the E7 gene and the URR. // Virology 1998; 240: 359-365
33. Donovan B., Minichiello V., Hart G. STDs in Asia and the Pacific . Eds: Brown Т.; Chen R.; Murgrotitchian D. et al. Genitourinare Med.-1992.-ol.68. - 50-54
34. Van Doomum Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners : a prospedtive study // Genitourin.Med.-1994; Vol.70. P.240
35. Drach J., Gattringer C., Glassl H., Drach D., Huber H. The biological and clinical significance of the KI-67 growth fraction in multiple myeloma. // Hematol. Oncol. 1992; 10:125-134
36. Duchrow М., Schluter C., Wohlenberg C., Flad H-D., Gerdes J. Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67. // Cell Prolif. 1996; 29:1-12
37. Dunne E.F., Unger E.R., Sternberg M. et al. Prevalence of HPV infection among females in the Unated States // JAMA.-2007; 297 - 813-819
38. Dyson N., Howley P.M., Munger K., Harlow E. The human papillomavirus -16 E7oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product // Science-1986; Vol.243. - P.934-937
39. Ertoy D., Ayhan A., Sarac E. et al. Clinicopathological implication of cripto expression in early stage invasive cervical carcinomas. // Eur. J. Cancer 2000; 36: 1002-1007
40. Euvrard S., Kanitakis J., Chardonnet Y. et al. External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopatologic and virologic assessment //Arch. Dermatol.- 1997; Vol.133.-P.175-178
41. Ewin D.M. Hypnotherapy for warts (verruca vulgaris). 41 consecutive cases with 33 cures. // Am. J. Clin. Hypn. - 1992; 35:1-10
42. Fenton J. Double blind study of the effect of Isoprinosine upon immunity tests in patients with pelvic radiation. // Bull. Cancer 1981; 68: 200
43. Fox H. Obstetrical and gynaecological pathology-London, 1987-Vol.l
44. Frega A., Stentella P., Villani C. et al. Correlation between cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections: a longitudinal study // Eur. J. Gynaecol. Oncol.- 1999; 20(3).- 228-230
45. Gavrieli Y., Sherman Y., Ben-Sasson S.A. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. // J. Cell Biol. 1992; 119 (3): 493-501.
46. Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. // Int. J. Cancer 1983; 31:13-20
47. Gibbs S., Harvey I., Sterling J., Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. // Br. Med. J. 2002; 325: 461-470
48. Gladsjo J.A., Alio Saenz A.B., Bergman J., Krikorian G., Cunninghan B.B. 5% 5- fluorouracil cream for treatment of verruca vulgaris in children. // Pediat. Dermatol. 2009; 26: 279-285
49. Gloster H.M, Roenigk R.K. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. // J. Am. Acad. Dermatol. 1995; 32: 436-441
50. Halpert R., Fruchter R.G., Sedlis A. et al Human Papillomavirus infection and lower genital neoplasia in renal transplant patients. // Obstetrics. Gynecol. 1986; 68: 251- 258
51. Handley J. М., Maw R. D., Homer T. et al A placebo controlled observer blind immunocytochemical and histologic study of epithelium adjacent to anogenital warts in patients treated with systemic interferon alpha in combination with cryotherapy or cryotherapy alone // Genitourin. Med. 1992 April; 68(2): 100-105.
52. zur Hausen H. Intracellular surveillance of persisting viral infections: human genital cancer results from deficient cellular control of papillomavirus gene expression. // Lancet 1986; 2: 489-91.
53. zur Hauzen H. 1996 Papillomavirus infections - a major cause of human cancers Biochim. Biophys. Acta. 1996 Oct 9; 1288(2): 55-78.
54. Herrmann C., Muller Cl., Schumm-Draeger P.-M. et al. Immunohistochemical Quantification of Tumour Cell Proliferation in Different Types of Thyroid Carcinoma. // Clin. Endjcrinol.- 1993; 101- P. 23-27
55. Ho G. Natural history of cervicovaginal papilomavirus infection in young women // N. Engl. J. Med.-1998; Vol.338. -P.423^28
56. Holland T.T., Weber C.B., James W.D. Tender periungual nodules. Myrmecia (deep palmoplantar warts). // Arch. Dermatol. 1992;128:105-108
57. Hording U., Daugaard S., Junge J. et al. Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia//Int. J. Gynecol. Pathol.-1996;Vol.l5.- P.230-234
58. Horn T.D., Johnson S.M., Helm R.M., Roberson P.K. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: a single­blinded, randomized, and controlled trial. // Arch. Dermatol. 2005; 141: 589-594
59. Howley P.M., Schlegel R. The human papillomaviruses. As overview. // Am. J. Med. 1988; 85: 155-158
60. Hughes P.S., Hughes A.P. Absence of human papillomavirus DNA in the plume of erbium: YAG laser-treated warts. // J. Am. Acad. Dermatol. 1998; 38: 426^128
61. Huuhtanen R.L., Blomqvist C.P., Wiklund T.A., et al. Comparison of the Ki-67 score and S-phase fraction as prognostic variables in soft-tissue sarcoma. // Br. J. Cancer 1999; 79: 945-951
62. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillonavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. // BMC Infect Dis. - 2009; 9: 119-126
63. Isola J., Helin H., Kallioniemi O.P. Immunoelectron-microscopic localization of a proliferation-associated antigen Ki-67 in MCF-7 cells // Histochem. J. 1990 Sep; 22(9): 498-506
64. Jensen V., Prasad A.R., Smith A., Raju М., et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin. // J. Surg. Res. 2010 Mar; 159(1): 509-16. Epub 2009 Jan 1
65. Jones W.B., Mercer G.O., Lewis J.L. jr, et al. Early invasive carcinoma of the cervix. // Gynecol Oncol 1993; 51 (1): 26-32
66. Judson F.N. Condilomata acuminatumof the oral cavity: a case report // Sex. Transm. Dis.-1981; Vol.8. -P.218
67. Katon R., Suzuki K., Hemmi A. et al. Growth Activity in Hyperplastic and Neoplastic Human Thyroid Determined by an Immunohstochemical Staining Procedure Using Monoclonal Antibody MIB-1. // Human Pathlogy: 1995; Vol. 26:
68. -P.139-146.
69. Keshgegian A.A., Johnston E., Cnaan A. Bcl-2 oncoprotein positivity and high MIB-1 (Ki-67) proliferative rate are independent predictive markers for recurrence in prostate carcinoma. // Am. J. Clin. Pathol. 1998; 110:443-449
70. KienzlerJ., Lemoine М., Orth G. et al. Humoral and cell-mediated immunity to human papillomavirus type I (HPV-I) in human warts // Br. J. Dermatol.- 1983; Vol. 108 .-P.665-666
71. Kodner C.M., Nasraty S. Management of genital warts. // Am. Fam. Physician 2004; 70 (12): 2335^2
72. Von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. // Dis. Markers 2001; 17: 8-13
73. Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. // Eur. J. Cancer 2002; 38: 29
74. Kokawa K., Shikone Т., Otani Т., Nakano R. Apoptosis and the expression of Bax and bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. // Cancer 1999; 85 (8): 809
75. Koutsky L.A., Kiviar N.B. Genital human papilomavirus. In: Sexual Transmitted Diseases/ Ed. К. K. Holmes et al. -3rd ed.- Mc.GrowhilL, 1999.
76. Kwok C.S., Holland R., Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. // Br. J. Dermatol. 2011; 165: 233-246
77. Laga М., Icenogle J.P., Marsella R., et al. Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia - Opportunistic complications of HIV infection. Int.
78. Lewis T.G., Nydorf E.D. Intralesional bleomycin for warts: a review. // J. Drugs Dermatol. 2006; 5: 499-504
79. Lowy D.R., Schiller J.T. Papillomaviruses: Prophylactic vaccine prospects. // Biochim. Biophys. Acta 1999; 1423:M 1-8
80. Maiman М., Fruchter R.G., Guy L. et al. Human deficiency virus infection and invasive cervical carcinoma // Cancer 1993; 71: 402-406
81. du Manoir S., Guillaud P., Camus E., Seigneurin D., Brugal G. Ki-67 labeling in postmitotic cells defines different Ki-67 pathways within the 2c compartment. // Cytometry 1991; 12:455-^463
82. Mascaro J. M. and Mascaro J. M. Jr. Бородавки и кондиломы. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней под редакцией А.Д. Кацамбаса, Т.М Лотти, пер с анг., М., МЕДпресс 2008. - С. 84-88
83. Mate J.L.; Ariza A.; Roca X., Lopez D.; Ferrandiz С.; Perez Piteira J.; Navas Palacios J.J. Department of Pathology, Hospital Germans Trias і Pujol, Spain Expression patterns of cyclins D1 and E in condyloma acuminatum in comparison with psoriatic proliferative lesions. // J. Pathol. 1998 Jan; 184(1): 83-88
84. Maw R.D., Reitano М., Roy M. An International survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle // Int. J. STD AIDS- 1998; Vol.9.-P.571-578
85. Meijer C.J., Nobbenhuis M.A.E., Helmer-Horst T.J.M. et al. Human papillomavirus amd cervical lesions in a prospectus study of 353 women with abnormal cytology // Proceedings of the 17th International Papillomavirus Conference -January 9-15, Charleston SC-1999; -P.34
86. Milde-Langosch К., Riethdorf S., Kraus-Poppinghaus A. et al. Expression of cydin- dependent kinase inbihitors pl6 ft751, p21 WAF1, and p27 wpl in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. // Virchows Arch. 2001; 439: 55-61
87. Miguel-Garcia A., Matutes E., Tarin F., Garcia-Talavera J., Miguel-Sosa A., Carbonell F., Catovsky D. Circulating КІ67 positive lymphocytes in multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy. // J. Clin. Pathol. 1995; 48:835-839
88. Molino A., Micciolo R., Turazza M, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. // Int. J. Cancer 1997; 74, 433-437
89. Munn S.E., Higgins E., Marshall М., Clement M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. // Br. J. Dermatol. 1996;135:969-971
90. Muir C., Waterhouse J., Mack T. Powell J., Whelan S., eds. Cancer incidence in five continents. // Lyon, France: International Agency for on Cancer, 1987; Vol. 5: 88.
91. Nair P., Nair K.M., Jayaprakash P.G., Pillai M.R. Decreased programmed cell death in the uterine cervix associated with high risk human papillomavirus infection. // Pathol. Oncol. Res. 1999; 5 (2): 95-103
92. Nam E.J., Kim J.W., Hong J.W. et al. Expression of the pl6 and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. //J. Gynecol. Oncol. 2008 Sep;19(3): 162-8.
93. Nazarian R.M., Kapur P., Rakheja D., Piris A., et al. Atypical and malignant hidradenomas: a histological and immunohistochemical study. // Mod. Pathol. 2009 Apr; 22(4): 600-10
94. Negri G., Egarter-Vigl E., Kasai A. et al. pl6 INK4A is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: An immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. // Am. J. Surg. Pathol. 2003; 27: 187-93
95. O’Neill B.B., Robins D.S. Isoprinosine in the treatment of genital warts. // Cancer Detect. Prev.-1988; 12(1-6): 497-501
96. Oriel J.D. Natural history of genital warts // Br. J. Dermatol.-1971; Vol.47.-P.l
97. Palefski J.M. Anal sguamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.-1999; Vol.21(Suppl. ): 42-48;
98. Park J.S. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-medated immune evasion macharism in cervical carcinogenesis. // J. Biol. Chem., 2000; 275, 6764-6769.
99. Perrett C.M., Harwood C., Brown V. Topical 5% imiquimod treatment for refractory cutaneous warts. // J. Am. Acad. Dermatol. 2004; 5: 41^4-5
100. Pfister H., Fuchs P.G. Anatomy, taxonomy and evoluion of papillomaviruses // Intervirology-1994; Vol.37.-P.143-147
101. Pim D., Banks L. HPV-18 E6 I protein modulates the E6-directed degradation of p53 by binding to full-length HPV-18 E6. // Oncogene 1999; 18 (52): 8.
102. Queiroz C., Silva T.C., Alves V.A., et al. Comparative study of the expression of cellular cycle proteins in cervical intraepithelial lesions. // Pathol. Res. Pract. 2006; 202(10):731-7.
103. Rapp L., Chen JJ. The papillomavirus E6 proteins. // Biochim. Biophys. Acta 1998; 1378 (1): 1-19
104. Rioux-Leclercq N., Turlin B., Bansard J. et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. // Urology 2000; 55: 501-5
105. Ross J.S. DNA Ploidy and Cell Cycle Analysis in Pathology. // 1996. IGAKU- SHOIN. NTW YORK-TOKYO. Medical Publishers, Inc
106. Rous P., Beard J.W. Carcinomatous changes in virus-induced papillomas of the skin of the rabbit// Proc. Soc. Exp. Biol. Med.-1935; Vol.32.-P.578
107. Rudolph P., Kellner U., Chassevent A., et al. Prognostic relevance of a novel proliferation marker, Ki-Sll, for soft-tissue sarcoma: a multivariate study. // Am. J. Pathol. 1997; 150:1997-2007
108. Seavey S.E., Holubar М., Saucedo L.J., Perry M.E. The E7 oncoprotein of human papillomavirus type 16 stabilizes p53 through a mechanism independent of pl9 (ARF). // J. Virol. 1999; 73 (9): 8
109. Sedlacek T.V. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection // Clin. Obstet. Gynnecol.-1999; Jun.- 42(2).- 206-220
110. Schafer A., Friedmann W., Mieike M. et al. The increased freouency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodificiency virus is related to the degree of immunosuppression //Am. J. Obstet. Gynecol.- 1991; Vol. 164.-P.593-599
111. Schneider A., Olterdorf Т., Schneider V., Gissmann L. Distribution pattern of human virus 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridization of tissue sections. // Int. J. Cancer 1987; 39:717-21
112. Scholzen Т., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. // J. Cell Physiol. 2000;152(3):311-22
113. Schwarz E., Freese U.K., Gissmann L., et al. Structure and transcription of human papilloma-virus sequences in cervical carcinoma cell. // Nature 1985; 314:111-4.
114. Schwartz S.M., Daling J.R., Shera K.A. et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. // J. Clin. Oncol. - 2001; 19(7). - P.1906-1915
115. Shamanin V. et al. Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin of immunosupressed patients // Cancer. Res.-1994; Vol.54.-P.4610
116. Shimizu Т., Usuda N., Yamanda Т., et al. Proliferative Activity of Human Thyroid Tumors Evaluated by Proliferating Cell Nuclear Antigen/Cyclin Immunohistochemical Studies. // Cancer. -1993; Vol.71. №9.-P 2807-2811
117. Shai M.M., Yin R.T., Xie C., Kang D.Y., Tang X.L. The expression of RhoC and КІ67 in cervical intraepithelial neoplasia and squamous carcinoma of cervix. // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2009 Mar; 40(2): 236-9.
118. Sloan К., Haberman H., Lynde C.W. Carbon dioxide laser-treatment of resistant verrucae vulgaris: retrospective analysis. *III.* Cutan. Med. Surg. 1998; 2: 142-145
119. Sonnex C., Schof[eld J.H., Kocjan G. et al. Anal human papilomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behaviour // Brit. Med. J. -1991; Vol.303.-P.1243
120. Stattin P., Damber J-E., Karlberg L., Bergh A. Cell proliferation assessed by Ki- 67 immunoreactivity on formalin fixed tissues is a predictive factor for survival in prostate cancer. //J. Urol. 1997; 157:219-222
121. Steben M. Duarte-Fnmco E. Human papillomavirus: pathophysiology. // Gymanlogic. Oncology 2007; 107 (6): 2-5.
122. Syrjanen K.J. Long-term consequences of genital HPV infections in women //Ann. Med.-1992; Vol.24.-P.233-245
123. Syrjanen K., Martyjarvi R., Saarikovski S . et al. Factors associated with progression of cervical human papilllomavirus (HPV) infections into carcinoma in situ during a lomg-term prospective follou-up // Br. J. Obstet. Gynecol.- 1988;Vol.95.-P. 1096-1102
124. Tagami H. Regression phenomenon of numerous Hat wars - An experiment on the nature of tumor immunity in man // Int. J. Dermatol.-1983; Vol. 22.-P.570-571
125. Taylor A., Gaston K., Webster K. Oestrogen and progesterone increase the levels of apoptosis induced by the human papillomavirus type 16 E2 and E7 proteins // J. Gen. Virol-2001; Vol. 82, 201-213
126. Verheijen R., Kuijpers H.J., Schlingemann R.O., et al. Ki-67 detects a nuclear matrix-associated proliferation-related antigen. I. Intracellular localization during interphase. // J. Cell Sci. 1989; 92:123-130
127. deVilliers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zurHausen H. Classificat ion of papillomaviruses. // Virology 2004; 324:17-27
128. Walboomers J.M. et al. Human papillomavirus is a necessary couse of invasive cerxical cancer worldwide// J. Pathol.-1999; Vol.l89-P.12-19
129. Wemess B.A., Levine A.J., Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and E6 proteins with p53. // Science 1990; 248:76-9.
130. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. // Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl 2):S210-S224
131. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. Genital warts // Clin. Infect. Dis. 2004; 42: 148-51
132. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.-Geneva: WHO 2006; Centers for Disease Control and Prevention. STD Guidelines, 2006. MMWR 2006; 55: 97
133. World Health Organization Press Release WHO, 1996; 47
134. Xu S. Clinical observation on vertical trabsmition of human papillomavirus // Chung-Hua-Fu Chan Ко Tsa Chih -1995; Vol.30.-p.457
135. Yang F., Chen D.Z., Liu K. et al. Anti-estrogenic activites of indol-3-carbinol in cervical cells: implication for prevention of cervical cancer // Cancer Research- 1999;Vol.l9.-P. 1673-1680
136. Баткаев Э.А., Кицак В .Я., Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: -Учеб. пособие; М: 2001
137. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Папилломавирусная инфекция кожи и слизистых оболочек. // Фарматека, - 2010; №1, 32-36
138. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. // 2000. Киев «Чернобыльинтеринформ»
139. Варламов С.А., Дорошенко B.C., Лазарев А.Ф. Ядерный антиген Ki-67 как фактор прогноза при почечно-клеточном раке. // Алтайский филиал ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул
140. Волченко Н.Н., Завалишина Л.Э. Шимбирева И.Б., Франк Г.А. Иммуноморфологическая характеристика первичных и рецидивных опухолей молочной железы. // Арх. пат.- 1998; № 4: 4-7
141. Гомберг М.А., Соловьев М.А. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений. // Мед. Совет. 2009; 3: 12-8
142. Деленян Н.В., Ариненко Е.Н., Мешкова Е.Н. и др. Виферон // Руководство для врачей под ред. В.В. Малиновской М. 1997
143. Джуминго П.А. Интерферонообразование и продукция специфических антител в процессе комбинированной терапии реафероном и антиоксидантами у больных простым рецидивирующим герпесом // Дис... канд. мед. наук М. 1990
144. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности

папилломавирусной инфекции и методы лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней-2001; №1. - 51-56

1. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии М., Медицина 1996
2. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. - М., компания «Дмитрейд график групп», 2004.
3. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папиломы человека в развитии рака шейки матки С.-Пб.-М., 2003
4. Киселев В.И., Ашрафян JI.A., Бударина СО. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики, Гинекология, 2004, том 6: 174-179.
5. Коршунов А.Г., Сычева Р.В. // Иммуногистохимическое изучение экспрессии антигена ядер пролиферирующих клеток в астроцитарных глиомах больших полушарий головного мозга. Арх. пат.- 1996; №2.- 32-37
6. Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П., Обоскалова Т.А. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта // Российский вестник акушера-гинеколога, 2011; N 6. - С.84-88
7. Кушлинский Е.Н, Герштейн С.А. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2002; N 6.-С.604-61.
8. Мавров И.И. Половые болезни - М.: ACT-ПРЕСС КНИГ А, 2002
9. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папилломы в канцерогеезе шейки матки // Современная онкология -2003; №1: 7-10
10. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция // Пособие для врачей. - М. - 2004; 43
11. Молочков В.А. Папилломавирусы и новообразования полового члена // Российский журнал кожных и венерических болезней - 2000; №1.-С.4-9
12. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции. // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2009; 8 (3): 69-79
13. Пальцев М. А., Коган Е. А., Тунцова О. И. и др. Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика рака, аденом и окружающей ткани щитовидной железы. // Арх. пат.- 1998; 3. - С.5-10
14. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии - 2010; 1: 46-8
15. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. // Арх. пат.- 2000; № 5, С. 3-11
16. Прилепская В.Н. Вирус папилломы человека: современный взгляд на проблему. // Мед. вестн. 2007; 29: 414
17. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Руководство для практикующего врача. М., -2005; ГЕОТАР- Медиа, - 193
18. Упоров А.В., Семилазов В.Ф.,ТІожарисский К.М. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием разных маркеров пролиферации. //Арх. пат. 2000; 2: 26-30
19. Хлебникова А.Н. Клинико-иммунологические и иммуногистохимические особенности различных форм базальноклеточного рака кожи и комплексный метод его лечения // Дис. докт. мед. наук М 2007 - 170