Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

На правах рукопису

**КАМУЗ НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА**

УДК: 618.146–006.52–07–08

**СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ІНВЕРТОВАНОЇ ПАПІЛОМИ ШИЙКИ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук,

професор

Лакатош Володимир Павлович

**Київ–2009**

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 5

ВСТУП 6

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ТА

ПУХЛИННИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНИХ З

ПАПІЛОМА ВІРУСАМИ ЛЮДИНИ 12

* 1. Роль вірусів папілом людини у розвитку передпухлинних та

пухлинних захворювань слизової оболонки шийки матки 12

* 1. Біологія папілома вірусів 13
	2. Епідеміологічні аспекти папіломавірусної інфекції 15
	3. Фактори ризику розвитку папіломавірусної інфекції 18
	4. Імунна відповідь та функціональний стан системи інтерферону

при папіломавірусній інфекції та асоційованих з нею захворюваннях 19

* 1. Особливості клінічного перебігу, діагностика цервікальної

папіломавірусної інфекції та методичні підходи до лікування 28

РОЗДІЛ 2. МАТЕРИАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 42

2.1. Клінічні методи обстеження хворих на інвертовану папілому

шийки матки 42

2.2. Кольпоскопічні дослідження 44

2.3. Цитологічні дослідження 44

2.4. Гістолочні дослідження 44

2.5. Методика електронно–мікроскопічного дослідження 45

2.6. Методика постановки полімеразної ланцюгової реакції 45

2.7. Дослідження імунологічного статусу 46

2.7.1. Визначення показників інтерферонового статусу 46

2.7.2. Продукція та тестування фактору некрозу пухлин 47

2.7.3. Дослідження функціональної активності клітин фагоцитарної

системи (моноцитів та нейтрофілів) в периферійній крові 48

2.8. Методика визначення гормонів в крові радіоімунологічним методом 50

2.9. Статистична обробка даних 50

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ІНВЕРТОВАНУ ПАПІЛОМУ ШИЙКИ МАТКИ 51

3.1.Клінічна характеристика хворих на інвертовану папілому шийки

матки 51

3.2.Кольпоскопічна діагностика інвертованої папіломи шийки матки 59

3.3.Цитоморфологічна, ультраструктурна та молекулярно-

біологічна верифікація діагнозу: “Інвертована папілома шийки матки” 63

3.4.Стан гормонального гомеостазу у хворих на інвертовану папілому

шийки матки і динаміка його змін при лікуванні “Індинолом” 68

РОЗДІЛ 4 СТАН СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ІНВЕРТОВАНІЙ ПАПІЛОМІ ШИЙКИ МАТКИ 72

4.1. Характеристика показників інтерферонового статусу 72

4.2. Продукція фактора некрозу пухлин 76

4.3. Цитокінпродукуюча здатність мононуклеарних клітин

периферійної крові 78

4.4. Характеристика фунуціонального стану фагоцитів периферійної

крові 80

4.5. Характеристика показників гуморального імунітету 84

4.6. Характеристика показників клітинного імунітету 88

РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ІНВЕРТОВАНОЇ ПАПІЛОМИ ШИЙКИ МАТКИ 93

5.1. Результати електроконізації та комплексного лікування

інвертованої папіломи шийки матки 93

5.2. Стан системи імунітету у хворих на інвертовану папілому шийки

матки в динаміці лікування 96

5.2.1.Цитокінпродукуюча здатність мононуклеарних клітин

периферійної крові в динаміці лікування 99

5.3. Зміна показників місцевого імунітету цервікального каналу у хворих

на інвертовану папілому шийки матки в динаміці лікування 109

5.4. Спосіб визначення ризику малігнізації інвертованої папіломи 112

РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 120

ВИСНОВКИ 141

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 144

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АПК – антигенпредставляючі клітини

ВВС – вірус везикулярного стоматиту

ВПГ – вірус простого герпесу

ВПЛ – вірус папіломи людини

ВХН – вірус хвороби Ньюкасла

ЕФР – епідермальний фактор росту

ГКГС – головний комплекс гістосумісності

ІК – імунні комплекси

ІЛ – інтерлейкін

ІПШМ– інвертована папілома шийки матки

ІРІ – імунорегуляторний індекс

ІФН – сироватковий інтерферон

ІЦ – індекс цититоксичності

ЛПС– ліпополісахарид

Мц – моноцити

НСТ– нітросиній тетразолій

НСТ–тест – тест відновлення нітросинього тетразолію

Нф – нейтрофіли

ПВІ –папіломавірусна інфекція

ПЛР– полімеразно–ланцюгова реакція

ПФ – процент фагоцитозу

РІФ – реакція імунофлюоресценції

РШМ – рак шийки матки

ТАР-білки – білки-транспортери

УГМ – урогенітальний мікоплазмоз

ФГА – фітогемаглютинін

ФІ – фагоцитарний індекс

ФНП – фактор некрозу пухлин

ФР – функціональний резерв

ФЧ – фагоцитарне число

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦІН – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія

ШМ – шийка матки

IgА, IgМ, IgG – класи імуноглобулінів

LCR – Long Соntrol Region

**ВСТУП**

**Актуальність роботи.** Особливу увагу спеціалістів різних галузей медицини та біології привертають віруси папіломи людини які причетні до розвитку різноманітних хвороб генітальної області [3, 4, 34, 87]. За останні роки накопичено багаточисельні цитологічні, імуногістохімічні та молекулярно–біологічні дані про те, що ВПЛ є етіологічним фактором розвитку передраку та раку шийки матки, а також вульви, статевого члена, періанальних і анальних ділянок. Проблема ускладнюється тим, що папіломавірусні інфекції є сексуально–трансмісивною інфекцією, яка характеризується високою контагіозністю, прогресуючим зростанням частоти уражень статевих органів та високою онкогенністю[7, 8, 57, 58, 159, 168]. У більш ніж 95% випадків при інвазивному раку шийки матки виявляли ДНК ВПЛ. На основі зв`язку між ВПЛ та розвитком передпухлинних та пухлинних захворювань типи ВПЛ були умовно розділені на типи високого (ВПЛ –16, –18, –31, –33, –34, –36, –46, –51, –52, –56, –58, –59, –66, –68, –70) та низького (ВПЛ –6, –11, –42, –43, –44) онкогенного ризику[77, 82, 87, 157, 179]. У деяких дослідженнях запропоновано виділити третю групу типів ВПЛ – з середнім онкогенним ризиком, до яких відносять ВПЛ –31, –33, –35, –51, –52, –58[6, 34, 35, 58, 90, 93, 95, 113]

Нещодавно була запропонована уніфікована модель, за допомогою якої генітальний рак людини з`являється як результат недостатнього внутріклітинного контролю персистуючих генів ВПЛ в інфікованих клітинах [179]. В такій моделі ВПЛ інфекція представляється необхідною, але недостатньою причиною генітального раку включаючи цервікальну неоплазію [179]. Передбачення, що ВПЛ є не єдиною причиною цервікального раку, ґрунтується на тому, що цервікальна ВПЛ інфекція виявляється у значної частини здорових жінок. До появи полімеразно-ланцьогової реакції частота виявлення віруса всіх типів в цервікальних пухлинах коливається від 0% до 40% в різних дослідженнях[145, 146]. Рівень інфікування, який ґрунтується на результатах ПЛР-метода, коливається від 5% до 70%. Більшість випадків інфікування ВПЛ закінчується спонтанним одужанням. Однак в деяких випадках розвивається персистуюча інфекція, яка запускає механізм трансформації епітеліальних клітин. За даними Dalred C. 2006 за результатами річних спостережень папіломавірусна інфекція в 15–20% випадків закінчується тою чи іншою онкологічною патологією генітальної сфери. Тому цілком стає зрозумілим, що крім широкого розповсюдження ВПЛ інфекції у здорових жінок, необхідно враховувати інші кофактори причинної моделі генітального рака [44, 45, 47, 104, 131]такі як імунний статус, гормональний статус, стан про- і антиоксидантної активності крові і тканин та інші фактори.

Перебіг ПВІ геніталій включає латентні періоди, субклінічні та клінічні форми [6, 10, 29, 48, 57]. В клінічній практиці умовно виділяють 2 форми папіломовірусних уражень – екзофітну та ендофітну. Екзофітні форми ПВІ – гострокінцеві папіломи є найбільш специфічним проявом ПВІ [108, 111]. Ендофітні папіломи ШМ гістологічно поділяються на плоскі, інвертуючі та атипові [26]. В структурі папіломовірусних уражень інвертуючі папіломи займають друге місце поступаючись плоским і діагностуються у 14,5– 18,6 % хворих [52, 54, 57].

Актуальність теми зумовлена і тим, що інвертовані папіломи характеризуються псевдоінвазивною пенетрацією у розташовану нижче строму. На думку Syrjanen S. (1982) за багатьма показниками росту, вона відповідає карциномі in situ.

Проте і досі залишається не вивчена частота інвертованих папілом, не розроблені критерії діагностики, не вивчені етіологічні чинники розвитку даної нозологічної форми, недостатньо вивчені імунологічні та гормональні механізми розвитку захворювання. Не вирішені питання тактики ведення цих хворих, їх лікування та диспансерного нагляду.

Вище наведене свідчить про актуальність вибраної теми і необхідність проведення самостійних комплексних досліджень, присвячених цьому колу питань.

**Мета дослідження:** Зменшення частоти озлоякіснення інвертованих папілом ШМ за рахунок розробки критеріїв діагностики, нових підходів до лікування на основі визначення ролі в патогенезі гормонального статусу, системної і локальної імунної відповіді.

**Завдання дослідження:**

1. За допомогою традиційних ендоскопічних і цитоморфологічних методів діагностики розробити діагностичні критерії інвертованих папілом ШМ.
2. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначити типи ВПЛ, які індукують інвертовані папіломи ШМ.
3. Визначити стан факторів неспецифічної резистентності організму (система інтерферону, клітин фагоцитарної системи, продукція фактору некрозу пухлин–ФНП) при інвертованій папіломі шийки матки.
4. Вивчити показники клітинної та гуморальної імунної відповіді, а також цитокінового статусу організму хворої при інвертованій папіломі шийки матки.
5. Дослідити і проаналізувати рівень гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ,), статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) у хворих на інвертовану папілому шийки матки.
6. Розробити етіопатогенетичний метод лікування інвертованої папіломи ШМ з використанням противірусних, антипроліферативних препаратів у комбінації з електроконізацією та імунотерапією.

**Методи дослідження.** У дисертаційній роботі використовували загальноклінічні, ендоскопічні, цитоморфологічні, молекулярно-біологічні, гормональні, імунологічні та електронно–мікроскопічні методи дослідження. З метою визначення особливостей клінічного перебігу інвертованої папіломи шийки матки використовували загальноклінічні методи. Цитоморфологічними методами вивчали критерії діагностики інвертованої папіломи. З метою ідентифікації папіломавірусної інфекції піхви застосовували молекулярно-біологічні методи діагностики. Оцінку функціонального стану системи інтерферону проводили, визначаючи показники інтерферонового статусу. Стан системи імунітету характеризували, визначаючи активність фагоцитів, продукцію протизапальних цитокінів, показники гуморальної та клітинної ланки імунітету.

Гормональними методами вивчали роль гормонів репродуктивної системи в активації папіломавірусної інфекції. Електронно–мікроскопічним методом вивчали особливості ультаструктурної організації інвертованої папіломи шийки матки. Всі отримані дані опрацьовувались за допомогою методу варіаційної статистики.

**Наукова новизна роботи.** Вперше на основі клінічних, цитоморфологічних, імунологічних, ультраструктурних та молекулярно–біологічних досліджень систематизовано критерії діагностики інвертованої папіломи шийки матки та визначено прогностичні критерії ризику малігнізації.

Вперше доведено етіологічну причетність ВПЛ типів 16 і 18 до розвитку інвертованої папіломи ШМ.

Вперше проведене імунологічне дослідження хворих на інвертовану папілому ШМ виявило особливості функціонування імунної системи, стану імунокомпетентних клітин, їхню здатность до продукції різних медіаторів. Встановлено дисбаланс про- та антизапальних цитокінів (зменшення продукції ІЛ–12 та підвищення продукції ІЛ–10), що свідчить про активацію Т–хелперів 2–го типу та пригнічення функціональної активності моноцитів, які опосередковано приймають участь у розвитку клітинної імунної відповіді.

Вперше розроблена, науково обґрунтована і впроваджена схема лікування інвертованої папіломи ШМ, яка передбачає використання противірусної, антипроліферативної та імуномоделюючої терапії в поєднанні з електроконізацією залежно від показників імунної та гормональної систем, що дозволило досягти клінічного ефекту у 94,7 % хворих, знизити частоту рецидивів на 18,2 %.

**Практичне значення роботи.** Запропоновано діагностичні критерії інвертованої папіломи шийки матки і прогностичні критерії ризику малігнізації. У результаті вивчення параметрів системного й місцевого імунітету, рівня статевих і гонадотропних гормонів сироватки крові у жінок, хворих на інвертовану папілому ШМ, науково обґрунтовано необхідність оптимального застосування імунокорегуючих препаратів у комплексі з елетроконізацією та корекцією гормонального статусу, що дозволило підвищити ефективність лікування і знизити частоту рецидивів.

**Особистий внесок здобувача.** Представлені в дисертації дані є результатом самостійних наукових досліджень здобувачки, яка визначила мету і завдання дослідження за обраною темою, здійснила пошук і аналіз літератури, написала усі розділи дисертації, сформулювала висновки. Самостійно було проведено клінічні спостереження за хворими, їх лікування, проводився забір матеріалу для діагностики інвертованої папіломи ШМ, крові для імунологічних і гормональних досліджень, біоптатів для морфологічних й ультраструктурних досліджень. Проаналізовано результати загальноклінічних, інструментальних, цитоморфологічних, імунологічних, гормональних досліджень. Проведено статистичну обробку цифрових даних.

**Впровадження результатів дослідження.** Розроблені методи лікування хворих на інвертовану папілому шийки матки впроваджено у роботу гінекологічних відділень Шевченківського, Голосіївського, Оболонського районів м. Києва. Матеріали дисертації залучено в учбовий процес кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась згідно плану основного наукового дослідження кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця за комплесною темою: “Розробка і впровадження нових методів діагностики, лікування запальних і передракових захворювань жіночих статевих органів” ( номер державної реєстрації 0198V003086)

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них у провідних журналах, рекомендованих ВАК України – 4, матеріалах і тезах конференцій – 5, отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Структура дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи дослідження”, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, та списку використаних джерел, який включає 180 наукових праць, із них англомовних – 110. Дисертацію викладено на 170 сторінках машинопису, ілюстративний матеріал подано у таблицях і рисунках.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи викладено на V міжнародній конференції “Біоресурси та віруси” 10–13 вересня 2007 р., м. Київ; на міжнародній науково–практичній конференції присвяченій 60–річчю ВООЗ Всесвітньому дню здоров’я 2008 р., 7–8 квітня 2008 р., м. Київ; на 61–й, 62–й міжнародних науково–практичних конференціях студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми сучасної медицини”, 24–26 жовтня 2007 р., м. Київ; 5–7 листопада 2008 р., м. Київ; на 6–й міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених “Сьогодення і майбутнє медицини”, 8–10 квітня 2009 р., м. Вінниця; доповіді відзначено дипломами за найкращу наукову роботу.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення важливого наукового завдання щодо підвищення ефективності діагностики і лікування інвертованої папіломи ШМ шляхом удосконалення методів діагностики й комплексного лікування, які передбачають використання противірусної, антипроліферативної та імуномоделюючої терапії в комплексі з електроконізацією на основі визначення ролі гормонального статусу, системної та локальної імунної відповіді в патогенезі цього захворювання.

1. На підставі кольпоскопічних, цитоморфологічних і ультраструктурних досліджень визначено основні діагностичні критерії інвертованої папіломи ШМ. Верифікація діагнозу можлива лише з використанням морфологічного методу діагностики, який дає змогу не тільки встановити діагноз, а й визначити проліферативну активність патологічного процесу.
2. Молекулярно-біологічним методом діагностики підтверджено етіологічну причетність ВПЛ типів 16 і 18 до розвитку інвертованої папіломи ШМ, що обґрунтовує необхідність віднести її до групи високого ризику малігнізації і потребує проведення комплексу лікувально-діагностичних заходів з метою упередження розвитку неопластичного процесу ШМ.
3. Для більшості жінок, хворих на інвертовану папілому ШМ, характерним було пригнічення α- і γ-інтерфероногенезу, а також розвиток імунозапальної реакції, на що вказувало підвищення концентрації сироваткового ІФН, спонтанної та індукованої продукції лейкоцитарного ФНП за одночасного пригнічення функціонального резерву клітин-продуцентів цього цитокіну.
4. У хворих на інвертовану папілому ШМ спостерігали пригнічення фагоцитарної спроможності моноцитів і нейтрофілів, зростання їхньої киснезалежної бактерицидної активності на фоні зниження резервних можливостей фагоцитуючих клітин, більшою мірою ці особливості виявлялись у пацієнток зі значно підвищеним спонтанним синтезом ФНП і високим рівнем ЦІК. У жінок, хворих на інвертовану папілому ШМ, виявлено дисбаланс про- та антизапальних цитокінів (зменшення продукції ІЛ-12р40 мононуклеарами крові і підвищення продукції ІЛ-10), що засвідчує активацію Т-хелперів 2-го типу і пригнічення функціональної активності моноцитів, тим самим впливаючи на розвиток клітинної імунної відповіді.
5. Хворим на інвертовану папілому ШМ властиві риси вторинного імунодефіциту: зменшення величини імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ за рахунок зменшення кількості Т-хелперів на фоні незначного зростання кількості цитотоксичних (CD8+), а також і природних кілерів (CD16+). Крім того, виявлено істотне зниження відносної кількості Т-лімфоцитів з ознаками активації (СD3+/HLA-DR+), яке супроводжувалось значним пригніченням продукції γ-ІФН клітинами периферійної крові.
6. У хворих на інвертовану папілому ШМ спостерігали підвищення рівня естрадіолу на 7-му добу менструального циклу в 1,5 раза порівняно з групою здорових жінок на фоні нормальних показників ФСГ і ЛГ. Поряд з цим виявлено зниження рівня прогестерону в 1,4 раза порівняно з контрольною групою на 21-шу добу менструального циклу.
7. Застосування методу комплексної терапії, який передбачав використання імуномодулятора “Ербісолу®”, через місяць лікування сприяло нормалізації процесів інтерфероноутворення, зниженню продукції лейкоцитами крові ФНП. У жінок, які отримували комплексне лікування, поліпшувались показники фагоцитарної та ферментно-метаболічної активності фагоцитуючих клітин, клітинного і гуморального імунітету. Спостерігали позитивну динаміку гуморальних факторів місцевого імунітету статевих шляхів хворих на інвертовану папілому ШМ (нормалізація рівня секреторного IgA і ФНП). У жінок контрольної групи відмічали лише тенденцію до нормалізації імунологічних показників, а деякі показники так і не досягали нормальних величин.
8. Використання запропонованого комплексного методу лікування препаратами “Індинол”, “Ербісол®” в поєднанні з електроконізацією привело до клініко-цитоморфологічної виліковності у 94,7 % хворих і зменшило частоту рецидивів на 18,2 %.

# **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Айзятулин Р.Ф. Современные подходы и принципы лечения вирусной инфекции мочеполовой сферы ⁄ Р.Ф. Айзятулин, А.Е. Нагорный ⁄⁄ Здоровье мужчины.– Київ,2006.–№1.–С.90–92.
2. Айламазян Э.К. Кольпоскопия (Учебное пособие) /Айламазян Э.К., Орлова О.О., Михнина Е.А., Партыка В.М., Иванова Г.Ф. // Санкт–Петербург, 2007. – 24с.
3. Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин: Монграфия. / Аполихина И. А. // М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. – 112с.
4. Башмакова М. А. Папилломавирусная инфекция: Монография / Башмакова М. А., Савичева А. М. // Н. Новгород: НГМА, 2002. – 21с.
5. Берестова О.А. Местное лечение папилломатоза в гинекологической практике ⁄ О.А.Берестова ⁄⁄ Здоровье женщины. –К. ,2005.–№1.–С.157–160.
6. Биткина О.А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека ⁄ О.А. Биткина, Р.Д.Овсяникова. //–М.: Мед. книга,2004.–С.11–15.
7. Болгова Л.С. Цитологический скрининг рака шейки матки: Пособие для врачей./ Болгова Л.С., Туганова Т.Н,, Воробьева Л.И., Жилка Н.Я., Махортова М. Т. //– К., 2007. – 148с.
8. Бондаренко С.Г. Трихомонадная и папилломавирусная инфекции в генезе предраковых состояний шейки матки ⁄ С.Г.Бондаренко , Н.Ф.Щепанкова, И.А.Циркунова и др. ⁄⁄ Медико – соціальні проблеми сім׳Ї.– Донецк, 2006,–Т.11.– №1.–С.106–109.
9. Буданов П.В. Принципы лечения папилломавирусной инфекции./ Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– М. 2005 №4. с 70–75.
10. Вакуленко Г.А. Етіопатогенетичний підхід до лікування початкових форм раку шийки матки: автореф. на пошук вч. ступеня д–ра мед. наук.⁄ Вакуленко Г.А.; // Київ. НМУ ім.О.О. Богомольця.–К.,2001.–32арк.
11. Веропотвелян П.Н. Иммунологические и гормональне аспекты папилломавирусной инфекции шейки матки и эффективность противовирусной терапии препаратом изопринозин у женщин детородного возраст ⁄ П.Н.Веропотвелян, Н.П.Веропотвелян, Н.А.Гриценко , А.С.Шевченко ⁄⁄ Репродуктивное здоровье.– К. ,2007.–№4(33).–С.141–144.
12. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства: Монография/ Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. // – К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.
13. Волошина Н.Н. Комбинированное лечение преинвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста. ⁄ Н.Н.Волошина, О.Ю.Петрова, Ю.А.Шатовский ⁄⁄ Репродуктивное здоровье женщины.–2005.–№1(21). –С.86–88.
14. Воробйова Л.І. Окремі аспекти поширеності папіломавірусної (HPV) інфекції серед пацієнток, які звернулись в жіночу консультацію. Склад високо онкогенної групи і сполучення з іншими інфекційними агентами в асоціаті. ⁄ Л.І.Воробйова ⁄⁄ Імунологія та алергологія .–Вінниця.,2003.–№4.–С.61–63.
15. Воробйова Л.І. Вакцинопрофілактика раку шийки матки: світовий досвід та перспективи в Україні.⁄ Л.І.Воробйова, Н.Я.Жилка. ⁄⁄ Здоровье женщины.–2008.–3(35).–С.21–24.
16. Воробйова Л.І. Роль противірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня. ⁄ Л.І.Воробйова, Н.Ф.Лигирда ⁄⁄ Здоровье женщины.–2009.–№2(38).–С.125–130.
17. Воробйова Л.І. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтранеоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток: Методичні рекомендації./ Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф., Воронцова А.Л., Галахін К.О.,Ковальчук Е.М., Логінова Е.О., Кудрявець Ю.Й. //– К., 2002.
18. Воробйова Л.І. Організація проведення цитологічного скринінгу передраку та ранніх форм раку шийки матки: Методичні рекомендації./ Воробйова Л.І., Лобода В.І., Собко Н.В., Олійніченко Г.П. // – К., 2002. – 24с.
19. Гаспарян М.Г. Генитальный герпес и иммунные нарушения в патогенезе рака шейки матки, индуцированного папилломавирусами и подходы к лечению: автореф. на соиск. учен. степени канд. мед. наук :код спец.14.00.08. ⁄ Маргарита Гайковна Гаспарян; Национальный ин–т здравоохранения им. С.Х. Абдалбекяна. // –Ереван, 2005.–43с.
20. Гилягузидинов Е.М. Онкология: Монография./ Гилягузидинов Е.М., Михайлов М.К. – // М.:Медпресс, 2002. – 384 с.
21. Громова А.М. Патоморфологічна характеристика фонових і передракових захворювань шийки матки, асоційованих з папілома вірусною інфекцією ⁄ А.М.Громова ⁄⁄ Педіатрія, акушерство та гинекологія. –К.,2002.–№6.–С.86–91.
22. Джонсон К. Скрининг на выявление инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека ⁄ К.Джонсон ⁄⁄ Инфекционный контроль.–Одесса.,2004.– №2⁄3 .–С.45–48.
23. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Монография./ Дранник Г.Н. // – М.: ООО “Мед. информац. аг–во”, 2003.– 604 с.
24. Дранник Г.Н. Введение в клиническую иммунологию и алергологию. Методическое пособие для студентов. НМУ им. А.А. Богомольца, кафедра клинической иммунологии и аллергологии./ Дранник Г.Н. // – К., 2004–2008. – 88с.
25. Дубенский В.В. Клинические формы папилломавирусной инфекции и их комплексное лечение ⁄ В.В.Дубенский ⁄⁄ Российский журнал кожних и венерических болезней.– М.,2003.–№1.–С.44–50.
26. Ежова Л.С. Папилломавирусная инфекция гениталий. Морфологические особенности и диагностика заболеваний шейки матки. Клинические лекции./ Ежова Л.С., Роговская С.И. // – М.: Медиа Сфера, 1997. – С.43–45.
27. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии: Монография./ Ершов Ф.И. – М: Мед., 1996. – 240с.
28. Ершов Ф.И. Нарушение в системе интерферона у пациентов с вирусассоциированной и хламидийной инфекцией / Ершов Ф.И., Антонова Л.В., Григорян С.С. и др.// Вопр. вирусологии. – 2001. – № 6. – С. 38–46.
29. Зотиков Л.О. Клініко–морфологічні особливості ураження шийки матки при папілома вірусній інфекції. / О.Л.Зотиков, І.Б.Вовк, А.О.Калюта // Репродуктивное здоровье женщины.–2007.–№3(32).–С.104–109.
30. Зубова С.Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста β в процессе ответа макрофага на активацию / Зубова С.Г., Окулов В.Б. // Иммунология. – 2001. – №2. – С.18–22.
31. Ісакова Л.М. Оцінка ендогенних та екзогенних факторів ризику передпухлин та раку шийки матки: автореф. на пошук вч. ступеня д–ра мед. Наук .⁄ Ісакова Л.М. // –К.,1996.–31c.
32. Кедрова А.Г. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки ⁄ А.Г.Кедрова. Ю.И.Подиетов, В.В.Кузнецов, В.В.Брюзгин и др. ⁄⁄ Акушерство и гинекология.– М.,2006.–С.27–30.
33. Киселев В.И. Патогенетическая терапия рецидивирующей папилломавирусной инфекции: [ Тези доп. I(VIII) з ׳їзду Укр. асоц. лікарів – дерматовенерологів і косметологів, 20–23 верес.2005 р., м.Київ ] / В.И Киселев, И.В.Рудых, В.А.Молочков, Ю.Л.Солдатский // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.–2005.–№3.–С.181–182.
34. Киселев В.И. Вирусы папилломы человка в развитии рака шейки матки: Монография. / Киселев В.И. // – М: Димитрейд График Групп, 2004. – 184 с.
35. Киселев В.И. Вирусы папиллом человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения / Киселев Ф.Л. // Вирусология. – 1997. – №6. – С. 248–251
36. Киселев В.И. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. / Киселев В.И., Ляшенко А.А. // Ин–т молекулярной медицины московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. – М., 2005. – 48с.
37. Кишакевич І.Т. Удосконалення лікування фонових захворювань шийки матки у жінок з папіломавірусною та герпетичною інфекціями:дис. … канд. мед. наук: код спец.14.01.01. ⁄ Ірина Тарасівна Кишакевич; Івано–Франківська держ. медична академія. // –Івано–Франківськ.,2004.–170 арк.
38. Кишакевич І.Т. Цитокіновий профіль у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального інфікування ⁄ І.Т. Кишакевич ⁄⁄ Інфекційні хвороби .–2004.–№2.–С.50–52.
39. Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папілома вірусною інфекцією ⁄ І.Т.Кишакевич ⁄⁄ Педиатрія, акушерство та гінекологія.–2004.–№2.–С.116–118.
40. Коломиец Л.А. Клинико–морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции. / Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севостьянова Н.В. // Вопросы онкологии – 2002. – 48, № 1. – С. 43–46.
41. Коханевич Е.В. Кольпоцервикоскопия.– атлас./ Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. //– К., 2004. – 116с.
42. Кубанов А.А. Содержание интерферона–гамма, фактора некроза опухоли–альфа, интерлейкинов–4 и–12 в цервикальном секрете у пациенток с папилломавирусной инфекцией ⁄ А.А.Кубанов ⁄⁄ Весник дерматологи и венерологи.–2005.–№2.–С.36–39.
43. Лазаренко Л.М. Роль системи інтерферону в імунопатогенезі папіломавірусної інфекції : автореф. на соиск. уч. ступеня д–ра біол. наук: код спец.03.00.09.⁄ Л.М.Лазаренко; Київ. нац. ун–т ім. Т.Шевченка. //–К.,2006.–34арк.
44. Лазаренко Л.М. Папіломавірусна інфекція та система інтерферону: Монографія / Лазаренко Л.М., Співак М.Я., Михайленко О.М., Сухих Г.Т.,Лакатош В.П. // – К.:Фітосоціоцентр, 2008. – 288 с
45. Лазаренко Л.М. Функціональна активність моноцитів та нейтрофілів при папіломавірусній інфекції шийки матки, що ускладнена хламідіозом./ Лазаренко Л.М., Михайленко О.М., Лакатош В.П., Руденко А.В., Співак М.Я. // Імунологія та алергологія. – 2004. – №2. – С. 45–49.
46. Лазаренко Л.М. Продукція фактора некрозу пухлин при папіломавірусній інфекції шийки матки./ Лазаренко Л.М., Співак М.Я., Михайленко О.М., Лакатош В.П, Руденко А.В. // Імунологія та алергологія. – 2004. – №.3 – С. 46–51.
47. Лакатош В.П Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозуваня захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: автореф. на пошук вч. ступеня д–ра мед. наук.⁄ Лакатош В.П.; Київ. НМУ ім.О.О. Богомольця. // –К.,2001.–36 c.
48. Лакатош В.П. Порушення системи інтерферону при папіломавірусних захворюваннях статевих органів жінок / Лакатош В.П., Лазаренко Л.М., Михайленко О.М., Співак М.Я., Ляненко Л.А. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 3. – С. 93–98.
49. Лакатош В.П. Сучасні уявлення про папіломавірусну інфекцію та її роль в патогенезі передпухлинних та пухлинних процесів у шийці матки. / Лакатош В.П., Лазаренко Л.М.. Ляненко Л.О, Дубчак В.Є. // Лікарська справа. – 1999. – №2. – С. 22–31.
50. Лигирда Н.Ф. Обгрунтування комплексного органозберігаючого лікування цервікальних інтранеоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток: автореф. на пошук вч. ступеня канд. мед. наук. ⁄ Лигирда Н.Ф. // –К.,2006.–20 c.
51. Михайленко О.М. Клінічне лікування хворих з ЦІН асоційованих з ВПЛ: автореф. на пошук вч. ступеня канд. мед. наук. ⁄ Михайленко О.М. // –К.,2006.–20 c.
52. Молочков В.А. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение./ Пособие для врачей / Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. // –К.– Студия „ Мириада Вива ” .–2005.–32с.
53. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях / Пальцев М.А. // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 6. – С. 3–7.
54. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (обзор литературы) / Подистов Ю.И. // Клиническая лабораторная диагностика. –2003. – №.5. – С. 44–50.
55. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: Клинические лекции. / Прилепская В.Н. // – М, 2005. – 427с.
56. Проценко Т.В. Иммунотерапия при папилломавирусной инфекции / Т.В.Проценко, Я.А.Гончарова, И.В.Корчак // Журнал дерматовенерологии и косметологи им. Н.А. Торсуева.–2006.–№1/2.–С.251–252.
57. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: автореф. на соиск. учен. степени д–ра. мед. наук/ Роговская С.И. // – 2003. – 38 с.
58. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении / Роговская С.И. // Гинекология. – Том 5.– №5.
59. Ройт А. Иммунология / Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Пер. с англ. В.И. Кандора, А.Н. Маца, Л.А. Певницкого, М.А. Серовой. // – М.:Мир. – 2000. – 581с.
60. Рудых И.В. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение / И.В.Рудых, С.Н.Щербо // Пособие для врачей.–М.:Студия „Мирада Вива ”.–2005.–32с.
61. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки у беременных / П.С.Русакевич, Т.М. Литвинова // М.:МИА.,2006.–С.62–78.
62. Сафронникова Н.Р. Профилактика вирусзависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции / Н.Р. Сафронникова, В.М.Мерабишвили // Пособие для врачей.–2005.–С.355–357.
63. Симонова А.В. Фенотип лимфоцитов крови при инфекционных заболеваниях человека / Симонова А.В. // Иммунология. – 2002. – №5. – С. 310–313.
64. Соколовский Е.В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. / Соколовский Е.В., Игнатовский А.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– Санкт–Петербург 2005 №4. с 27–30.
65. Спивак Н.Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов: Монография. / Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. // – К.:Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.
66. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии./ Таранов А.Г. // Справочник. – М. – 2006. – 79с.
67. Шабалова И.П. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. / Шабалова И.П. // Цитологический атлас. – М.:Губернская медицина. – 2001. – 117с.
68. Фрейдлин И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. // Вестн. РАМН.– 1999.– № 5.– С. 28–32.
69. Чайка В.К. Врожденные инфеции / В.К.Чайка, Н.Я. Жилка, Н.В.Сурина и др. // Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство;

под редакцией проф. Владимира Кирилловича Чайки.– Донецк: ООО„Алматео”.–2006.–гл.5.10.–С.209–224.

1. Чернишов П.В. Лікування та профілактика захворювань, спричинених папіломавірусами людини / П.В.Чернишов // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.–К.,2004.–№1.–С.71–72.
2. Aggarval R. Prevalence of high–risk human papillimavirus infections in women with benign cervical cytology: A hospital dased study from North India/ Aggarval R., Gupta S., Nijhavan R. et al. // Indian Journal of Cancer./– 2006. – Vol.43.I.3. – P. 111–117.
3. Arany I. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5% / Tyring S.K., Stanley M.A. et al. // Antiviral Res. – 1999. – 43, №1. – P.55–63.
4. Baccala R. Interferons as pathogenic effectors in autoimmunity / Baccala R., Kono D.H., Theofilopoulos A.N. // Immunol. Rew. – 2005. – 204. – P. 9–26.
5. Bachmann A. Disturbance of tumor necrosis factor alpha–mediated beta interferon signaling in cervical carcinoma cells / Bachmann A., Hanke B., Zawatzky R. et al. // J. Virol. – 2002. – 76, № 1 – P. 280–91.
6. Barnard P. The human papillomavirus E7 oncoprotein abrogets signaling mediated by interferon–alpha / Barnard P., McMillan N.A.J. // Virol. – 1999. – 259, № 2. – P. 305–313.
7. Barnett A.A. A randomized, double–blind, placebo–controlled trial of photodynamic therapy using 5–aminolaevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia/ Barnett A.A., Haller J.C., Cairnduff F. et al // Int J Cancer. – 2003. – Vol.103. – P.829–832.
8. Barrasso R. Les papillomavirus en pathologic genitale / Barrasso R. // Gynecol. Obstet. – 1998. – N 385. – P. 9–10.
9. Bjgras G. Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid–based cervical cytologic sampling./ Bjgras G., Malgorzata A.R., Lambercy J.M. et al // J Lower Genital Tract Dis. – 2003. – Vol. 7(3). – P.168–174
10. Brestovac B. Human papillomavirus genotypes and their association with cervical neoplasia in a cohort of Western Australian women/ Brestovac B, Harnett GB, Smith DW et al // J Med Virol. – 2005. – Vol.76. – P.106–110.
11. Brown DR. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent Women / Brown DR, Shew ML, Qadadri B. et al // J Infect Dis.– 2005. – Vol.191(2). – P.182–192.
12. Bonder K. Cold–knife conization versus photodynamic therapy with topical 5–aminolevulinic acid (5–ALA) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II with associated human papillomavirus infection: a comparison of preliminary results/ Bonder K., Bonder–Adler B., Wierran A. et al. // Anticancer Res. – 2003. – Vol.23. – P.1785–1788.
13. Bosch A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia / Bosch A // Book of abstracts HPV conference.–Hannover.–2005.–P.234–235.
14. Bosch FX. The viral etiology of cervical cancer./ Bosch FX, Munoz N. Virus Res. //–2002. – Vol.89. – P.183–190.
15. Bousarghin L. Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells/ Bousarghin L., Touze A., Sizaret P. et al. // J Virol. – 2003. – Vol. 77. – P.3846–50.
16. Bulkmans N.W. Prevalence of types 16 and 33 is increased in high–risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse / N.W.Bulkmans, M.C. Bleeker, J.Berkhov et al. // Int J.Cancer.–2005.–Vol,117.–P.177–181.
17. Bundrick J.B. Screening for cervical cancer and initial treatment of patients with abnormal results from Papanicolau test/ Bundrick J.B., Cook D.A., Gostout B.S. // Mayo Clin Proc. – 2005. – Vol. 80(8). – P.1063–1068.
18. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer / Burd E.M. // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – 16, № 1. – P.1–17
19. Cardamakis E. Treatment of penile intraepithelial neoplasia (PIN) wirh interferon alpha–2A, CO2–laser (vaporization) and 5–fluorouracil 5–percent (5–FU) / Cardamakis E., Relakis K., Ginopoulos P. et al // Eur. J. Gyn. O. – 1997. –18, № 5. – P. 410–413.
20. Carrington M. Hierarchy of resistance of cervical neoplasia mediated by combinations of killer immunoglobulin–like receptor and human leukocyte antigen loci./ Carrington M., Wang S, MartinMP. et al. I Exp Med. // – 2005. – Vol.201. –P.1069–1075.
21. Cavalcanti S.M.V. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil / Cavalcanti S.M.V., Zardo L.G., Pasos M.R.L. et al. // J. Infect. – 2000. – 40, № 1. – P. 80–87.
22. Cavalcanti S.M.V. Human papillomavirus infection correlation of colposcopy, cytology, histopathology and in situ hybridizations / Cavalcanti S.M.V., Zarbo L.G., Olivera L.H.S.// J. Bras. Patol. –1997. – 33, № 2. – P. 62–69.
23. Chang Y.E. Long–term effect of interferon on keratinocytes that maintain human papillomavirus type 31 / Chang Y.E., Pena L., Sen G C. et al. // J. Virol. – 2002. – 76, № 17. – P. 8864–8874.
24. ChewG.K. Human papoillomavirus 16 infection un adenocarcinoma on the cervix/ ChewG.K. Cruickshank M.E., RooneyP.H. et al. // Br J Cancer. – 2005. – Vol.93. – P.1301–1304.
25. Clerici M. Cytokine production pattern in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection / Clerici M., Merola M., Ferrario E. et al. // J.Natl.Cancer.Inst. – 1997. – 89. – P. 245–250.
26. Clifford G.M. Comparison of HPV type distribution in high grade lesions and cervical cancer: a meta–analysis/ Clifford G.M., Smith J.S., Aguado et al. // British Journal of Cancer. – 2003. – Vol.89. – P.101–105.
27. Combita A.L. Identification of two cross–neutralizing linear epitopes with in the LI major capsid protein of human papillomavirus / Combita A.L., Tuoze A., Bousarghin L. et al. // J Virol. – 2002. – Vol.76. – P.6480–6486.
28. de Cremoux P. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology/ de Cremoux P., Coste J., Sastre–Garau X. et al. //Am J Clin Pathol. – 2003. – Vol. 120(4). – P.492–499
29. Czelusta A.J. A guide to immunotherapy of genital warts – Focus on interferon and imiquimod / Czelusta A.J., Evans T., Arany I. et al. // Biodrugs. – 1999. – 11, № 5. – P.319–332.
30. Dalred C. Cervical cancer screening in older women/ Dalred C. // Clinical Journal of oncology nursing . – 2006. – Vol.10 – P 31–33.
31. Dalstein V. Persistence and load of high–risk HPV are predictors for development of high–grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. / Dalstein V., Reithmuller D, Pretet JL. et al. // Int J Cancer. – 2003. – Vol.106. – P.396–403.
32. De Jong A. Frequent detection of human papillomavirus 16 E2–specific T–helper immunity in healthy subjects / De Jong A., van der Burg S. H., Kwappenberg K. M. et al // Cancer Res. – 2002. – 62, № 2. – P. 472–479.
33. De Jong A. Human papillomavirus type 16–positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T–cell immunity against early antigens E2 and E6 / De Jong A., van Poelgeest M.I., van der Hulst J.M. et al. // Cancer Res. – 2004. – 64, № 15. – P. 5449–5455.
34. Derchain S. Association of oncogenic human papilomavirus DNA with high grade cervical intraepithelial neoplasia: Role of cigarette smoking / Derchain S., Francoise M., Roteli–Martins C.M., Syrjanen K.J. et al. // Sex. Transmit. Infect. – 1999. – 75, № 6. – P. 406–408.
35. Franconi R. Plant–derived human papillomavirus 16 E7 oncoprotein induces immune response and specific tumor protection. / Franconi R., Di B. P., Dibello F. et al. // Cancer Res. – 2002. – 62, № 13. – P. 3654–3658.
36. Gage J.R. Effects of human papillomavirus–associated cells on human immunodeficiency vitrus gene expression / Gage J.R., Sandhu A.K., Nihira M. et al.// Obstet. Gynecol. – 2000. – 96. № 6. – P. 879–885.
37. Gaiotti D. Tumor necrosis factor–alpha promotes human papillomavirus (HPV) E6/E7 RNA expression and cyclin–dependent kinase activity in HPV–immortalazed keratinocytes by a ras–depend pathway / Gaiotti D., Chung J., Iglesias M. et al. // Mol. Carcinog. – 2000. – 27, №. 2. – P. 97–109.
38. GliffordG.M. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the Internarional Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: A pooled analysis/ GliffordG.M., Gallus S., Herrero R. et al. // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.991–998.
39. Grainge M.J. Human papillomavirus infection in women who develop high – grade cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer: a case–control study in the UK/ Grainge M.J., Seth R., Coupland C. // Br J Cancer. – 2005. – Vol.92. – P.1794–1799.
40. Grassegger A. Spontaneous or interferon–gama–induced T–cell infiltration / Grassegger A., Rollinger Holzinger I., Zelger B.W.H. et al. // Arch. Dermatol. Res. – 1997. – 289, № 5. – P. 243–250.
41. Gravitt PE. A comparison between real–time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation./ Gravitt PE, Burk RD, Lorincz A. et al.// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2003. – Vol.12. – P. 477–484
42. Grce M. Human papillomavirus, cytomegalovirus and adeno–associated virus infections in pregnant and nonpregnant women with cervical intraepithelial neoplasia /M.Grce, K.Husnjak, M,Matovina, N.Milutin, I.Magdic et al. // J.of Clinical Microbiology.–2004.–Vol.42.–№3.–P.142–145.
43. Harper D.M. Efficacy of a bivalent LI virus–like particle vaccine in prevention of infection with human pap­illomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled, trial/ Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C. et al // Lancet. – 2004. – Vol.364. – P.1757–1765.
44. Haverkos H. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial / Haverkos H., Rohrer M., Pickworth W. // Biomed. Pharmacother. – 2000. – 54, № 1. – Р. 54–59.
45. Hewitt E. W. Virus subversion of protective immunity / Hewitt E. W., Dugan G. E.// Curr. Allergy Asthma Rep. – 2004. – 4, № 5. – P. 365–370.
46. Hildesheim A. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. / Hildesheim A, Wang SS. // Virus Res. – 2002. – Vol.8. – P. 229–40.
47. Hohn H. Definition of the HLA–A2 restricted peptides recognized by human CD8+ effector T cells by flow–assisted sorting of the CD8+ CD45RA+ CD28– T cell subpopulation / Hohn H., Julch M., Pilch H. et al.// Clin. Exp. Immunol. – 2003. – 131, № 1. – P. 102–110.
48. Ichimura H. Eradication and reinfection of human papillomavirus after pholodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia/ Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A. et al // lnt J Clin Onciol. – 2003. – Vol.8. – P.322–325.
49. Johnson J. A. IFN–tau exhibit potent suppression of human papillomavirus E6/E7 oncoprotein expression / Johnson J. A., Hochkeppel H. K., Gangemi J. D. // J. Interferon Cytokine Res.– 1999. – 19, № 10. – P. 1107–1116.
50. Kadish A.S. Lymphoproliferative responses to human papillomavirus (HPV) type 16 protein E6 and E7: outcome of HPV infection and associated neoplasia / Kadish A.S., Gloria Y.F. Ho, Robert D.B. et al.// J. Natl. Cancer Instit. – 1997. – 89, № 17. – P.1285–1293.
51. Kang M. Evaluating the role of human papillomavirus vaccine in cervical cancer prevention/ Kang M., Lagakos S. //Statistical Methods in Medical Research. – 2004. – Vol.13. – P.139–156.
52. Keefe K.A. Photodynamic therapy of high–grade cervical intraepithelial neoplasia with 5–aminolevulinic acid/ Keefe K.A., Tadir Y., Tromberg B. et al // Lasers Surg Med. – 2002. – Vol.31. – P.289–293.
53. Kibur M. Attack rates of human papillomavitus type 16 and cervical neoplasia in primiparous women and field trial designs for HPV16 vaccination / Kibur M., af Geijerstamm V., Pukkala E. et al. // Sex. Transm. Infect. – 2000. – 76, № 1. – P. 13–17.
54. Kim K.Y. The effects of interferon on expression of human papillomavirus / Kim K.Y., Blatt L., Taylor M.W. // J. Gen. Vitol. – 2000. – 81. – P. 695–700.
55. Koutsky L.A. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine/ Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. //N Engl J Med. – 2002. – Vol.347. – P.1645–1651.
56. Kulasingam S.L. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral/ Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. // JAMA. – 2002. – Vol. 288(14). – P.1749–1757.
57. Lai H.C. Genetic polymorphism of the interferon–gamma gene in cervical carcinogenesis / Lai H.C., Chang C.C., Lin Y.W. et al. // Int. J. Cancer. – 2005. – 113, № 5. – Р. 712–718.
58. Lazarenko L. Production of interferons and change of the lymphocyte subpopulation phenotype in peripheral blood at cervical papillomavirus infection / Lazarenko L., Spivak N., Lakatosh V. et al. // Folia Microbiol. – 2002. – 47, № 3. – P. 747–752.
59. Lee B.N. Depressed type 1 cytokine synthesis by superantigen–activated CD4+ T cells of women with human papillomavirus–related high–grade squamous intraepithelial lesions / Lee B.N., Follen M., Shen D.Y. et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2004. – 11, № 2. – Р. 239–244.
60. Lee K.A. Protein profiling and identification of modulators regulated by the E7 oncogene in the C33A cell line by proteomics and genomics / Lee K.A., Shim J.H., Kho C.W. et al // Proteomics. – 2004. – 4, № 3. – P. 839–848.
61. Lee S.H. Interferon regulatory factor–1 (IRF–1) is a mediator for interferon–gamma induced attenuation of telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression / Lee S.H., Kim J.W., Lee H.W. et al. // Oncogene. – 2003. – 22, № 3. – P. 381–391.
62. Lee S.H. Human papillomavitus (HPV) genotyping by HPV DNA chip in cervical cancer and precancerous lesions / Lee S.H., Kim J.W., Rim S.Y.//Int J Gynecol Cancer. – 2005. – Vol. 15. – P.81–87.
63. Leydem W.A. Cervical cancer in women with I comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. / Leydem W.A., Manos M.M., Geiger A.M. et al //J Natl Cancer Inst. – 2005. – Vol.97(9). – P.676–683.
64. Li Q. Human papillomavirus–induced carcinigenesis with p53 deficiency in mouse: Novel lymphomagenesis in HPV16E6E7 transgenic mice mimicking p53 defect / Li Q., Yoshioka N., Yutsudo M. et al. // Virol. – 1998. – 252, № 1. – P. 28–33.
65. Lindel K., Human papillomavirus in advanced cervical cancer: predictive and prognostic significance for curative radiation treatment/ Lindel K., Burri P., Studer H.U. et al. // Int J Gynecol Cancer. – 2005. – Vol.15. – P.278–284.
66. Madeleine MM. Human leucocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population based study/ Madeleine MM, Brumback B, Cushing–Hailgen KL el al. // J Infect Dis. – 2002. – Vol.186. – P.1565–1574.
67. Meenagh A. Frequency of cytokine polymorphisms in populations from western Europe, Africa, Asia, the Middle East and South America/ Meenagh A, Williams F, Ross OA et al. // Hum Immunol. – 2002. – Vol.63. – P.1055–61.
68. Mendal R. Management of cervical precancer. In Detection, diagnosis and management of cervical intraepithelial neoplasia. Lodha N.D., Kamal M.M., (editors)./ Mendal R., Mittal S., Dasu P. // Napgur; 2003. P.1.
69. Mendez F. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV Vaccines/ Mendez F., Munos N., Posso H. et al. // J Inf Dis. – 2005. – Vol.192. – P.1158–1165.
70. Migras G. The probability for a Pap test to be abnormal is directly propotional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid–based cytology to detect cervical cancer precursors in 13 842 women/ Migras G., de Marval F. // Br J Cancer. – 2005. – Vol.93. – P.574–581.
71. Miura T.A. Adenovirus E1A, not human paillomavirus E7, sensitizes tumor cells to lysis by macrophages through nitric oxide– and TNF–alpha–dependent mechanisms despite up–regulation of 70–kDa heat shock proteine / Miura T.A., Morris K., Ryan S. et al. // J. Immunol. – 2003. – 170, № 8. – P. 4119–4126.
72. MobergM. Real–time PCR–based system for simultaneous quantification of human papillomavirus types associated with–high risk of cervical cancer/ MobergM., Gustavsson I., Gyllensten U.// Clin Microbiol. – 2003. – Vol.41. – P.3221–3228.
73. Moberg M.T. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. / Moberg M.T., Gustavsson I., Wilander E. et al. // Br J Cancer. – 2005. – Vol.92. – P.891–894
74. Molano M. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombia women with normal cytology/ Molano M., Posso H., Weiderpass S. et al // Br J Cancer. –2002. – Vol. 87. – P.324–333.
75. Morris B.J. Cervical human papillomavirus screening by PCR: advantages of targeting the E6/E7 region/ Morris B.J. // Clin Chem Lab. – 2005. – Vol.43(1). – P.1171–1177.
76. Munoz N. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international per­spective/ Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. // Int I Cancer. – 2004. – Vol.111. – P.278–285.
77. Munoz N. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer/ Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol.348. – P.518–527.
78. Natarajan E. Co–expression of pl6INK4A and laminin 5y2 by microinvasive and superficial squamous cell carcinomas in vivo and migrating wound and senescent keratinocytes in culture / Natarajan E, Saeb M, Crum C. et al. // Am J Pathol. – 2003. – Vol. 163. – P.477–491.
79. O'Brien P. Evasion of host immunity directed by papillomavirus–encoded proteins / O'Brien P. M., Saveria Campo M. // Virus Res. – 2002. – 88, № 1–2. – P. 103–117.
80. Offringa R. Interplay between human papillomaviruses and dendritic cells / Offringa R., de Lohg A., Toes R.E. et al. // Curr. Top Microbiol. Immunol. – 2003. – 276. – P. 215–240.
81. Park J.S. Inactivation of interferon regulatory factor–1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein – Implication for the T7–mediated immune evasion machanism in cervical carcinigenesis / Park J.S., Kim E.J., Know H.J. et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – 275, № 10. – P. 6764–6769.
82. Pilch H. CD8+CD45RA+CD27–CD28–T–cell subset in PBL of cervical cancer patients representing CD8+T–cells being able to recognize cervical cancer associated antigens provided by HPV 16 E7 / Pilch H., Hoehn H., Schmidt M. et al. // Zentralbl. Gynakol. – 2002. – 124, № 8–9. – P. 406–412.
83. Perrons C. Detection of persistent high risk human papillomavirus infections with hybrid capture II and SPF 10 / LIPA. /C. Perrons, R. Jelley, B. Kletter, W. Quint, N. Brink // J.Clin.Virol.–2005.–Vol.32.–P.278–285.
84. Poreba E. Biologia molekularna wirusow Pipilloma / Poreba E. // Post. Biol. Komorki – 1998. – 25, № 3. – P. 379–401.
85. Prendiville, W. The health professional's HPV handy book. /Prendiville, W., & Davies, P. (Eds.). // London: Taylor and Francis, (2004).
86. Rosty C. Identification of prolofiration gene cluster associated with HPV E6/E7 expression level and viral DNA load in invasive cervical carcinoma/ Rosty C., Sheffer M., Tsafrir D. et al. //Oncogene. – 2005. – Vol.24. – P.7094–7104.
87. Santin A.D. HPV 16/18 T7– pujsed dendrites cell vaccination in cervical cancer patients with recurrent disease refractory to standart treatment modaliteies / A.D.Santin // Gynecol.Oncol,–2006.–Vol.100.–№3.–P.469–478.
88. Schiffman MH. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia/ Schiffman MH, Castle P. // Natl J Cance Inst.– 2003. – Vol.95. – E2.
89. Schlecht N.F. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia/ Schlecht N.F., Trevisan A., Duarte–Franco E. et al // Int J Cancer. – 2003. – Vol.103. – P.519–524.
90. Sherman M.E. Baseline cytology human papillimavirus testing and risk for cervical neoplasia: A 10 year cohort analysis/ Sherman M.E., Lorinz A.T., Scott D.R. et al. // J Natl Cancer Inst. – 2003. – Vol.95. – P.46–52.
91. Salvia P.N. Correlation between histological criteria and human papillomavirus presence based on PCR assay in cervical biopsies / Salvia P.N., Bergo S.M., Bonesso–Sabadini P.I. et al. // Int J Cancer . – 2004. – Vol.14 (1). – P. 126–132.
92. Sebbelov A.M. Comparison of human papillomavirus genotypes in archival cervical cancer specimens from Alaska natives, Greenland natives and Danish Caucasians / Sebbelov A.M., Davidson M., Kjaer S.K. et al. // Microbes Infect. – 2000. – 2, № 2. – P. 121–126.
93. Smahel M. Immunisation with modified HPV16 E7 genes against mouse oncogenic TC–1 cell sublines with downregulated expression of MHC class I molecules / Smahel M., Sima P., Ludvikova V. et al. // Vaccine. – 2003. – 21, № 11–12. – P. 1125–1136.
94. Spivak N.Ya. Interrelation of lymphocyte subpopulations in peripheral blood under cervical papillomavirus infection / Spivak N.Ya., Lakatosh V.P., Lazarenko L.M., Lyanenko L.M., Azarskova M.V., Michailenko O.M., Tkachikova L., Boroda A.M. // Folia Microbiologica. – 1999. – v.44, № 6. – Р. 721–725.
95. Stadler R. Interferon in dermatology / Stadler R. // Dermathol. Therapy. – 1998. – 16, № 2. – P.37–39.
96. Stanly M. Genital human papillomavirus infections and prospective therapies/ Stanly M. // J Natly Cancer Institute.–2003.– Vol.31. – P.117–124.
97. Stanley M.A. Human papillomavirus vaccines / Stanly M. // Curr. Opin. Mol. Ther. – 2002. – 4, № 1. – P. 15–22.
98. Stern P.L. Immunity to human papillomavirus–associated cervical neoplasia / Stern P.L // Advanc. Canc. Res. – 1996. – 69. – Р. 175–211.
99. Syrjanen S. N. Immunoperoxidaze demonstration of human papillomavirus in dysplastic lessions of uterine cervix/ Syrjanen S. N. Pyzhonen S. // Arch. Gynec. – 1982. – 233, № 1. - P. 53-61.
100. Thyrell L. The HPV–16 E7 oncogene sensitizes malignant cells to IFN–alpha–induced apoptosis / Thyrell L., Sangfelt O., Zhivotovsky B. et al. // Interferon Cytokine Res. – 2005. – 25, № 2. – P.63–72.
101. Tsuda H. Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm/ Tsuda H., Hashinguchi Y., Inoue T. et al: // Gynecologic Oncol. – 2003. – Vol.91. – P.476–485.
102. Van den Brule. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enable rapid and high–throughput identification of human papillomavirus genotypes/ Van den Brule, Pol R., Fransen–Daalmeijer N. et al // J Clin Microbiol. – 2002.– Vol.40. – P.779–787.
103. Van der Burg S.H. Natural T–helper immunity against human papillomavirus type 16 (HPV16) E7–derived peptide epitopes in patients with HPV16–positive cervical lesions: identification of 3 human leukocyte antigen class II–restricted epitopes / Van der Burg S.H., Ressing M.E. et al. // Int. J. Cancer. – 2001. – 91, № 5. – P. 612–68.
104. Walker J.L. Predicting absolute risk of CIN3 during postcolposcopic follow–up: Results from the ASCUS–LSIL Triage Study/ Walker J.L., Wang S.S., Shiffman M et al. //American Journal of obstetrics and gynecology. – 2006. – Vol.195.
105. Wang S. S. Comprehensive analysis of human leukocyte antigen class I alleles and cervical neoplasia in 3 epidemiologic studies / Wang S. S., Hildesheim A., Gao X. et al.// J. Infec. Dis. – 2002. – 186, № 5. – P. 598–605.
106. Wright J.T. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening/ Wright J.T., Schiffman M., Solomon D. et al. // Obstet Gynecol.– 2004. – Vol. 103(2). – P.304–309
107. Yamaguchi S. Photodinamic therapy for cervical inthraepithelial neoplasia/ Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M. et al // Oncology. – 2005. – Vol.69. – P.110–116.
108. Zehbe I. Human papillomavirus 16 E6 polymorphisms in cervical lesions from different European populations and their correlation with human leukocyte antigen class II haplotypes / Zehbe I., Tachezy R., Mytilineos J. et al. // Int. J. Cancer. – 2001. – 94, № 5. – Р. 711–716.
109. Zoodsma M. Interleukin–10 and Fas polymorphism and susceptibility for (pre) noeplastic cervical disease/ Zoodsma M., Nolte M., Shipper M. et al. // Int J Gynecol Cancer. – 2005. – Vol.15 (Suppl.3). – P.282–290.
110. zur Hausen H. Papillomavirus infection – a major causes of human cancer/ zur Hausen H. // Biochim. Biophys. – 1976. – 1288. – P. 55 – 78.
111. Zuna R.E. Comparison of human papillomavirus genotypes in high–grade squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma: evidence for differences in biologic potential of precursor lesions / Zuna R.E., Allen R.A.Moore W.E. et al. // Modern pathology. – 2004. – Vol.16. – P.1314–1322.
112. Qiu M. Zhao The synchronous detection of persistent high risk human papillomavirus infections with hybrid capthure II and SPF 10 / LIPA. / Qiu M. Zhao, Y. Tan, L. Liu, H. Li, T. Dai, X. Wu // Эксперим. онкология–2002.–№3(24).–С.194–197.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>