

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ E6, ИНТРАКРИННОГО ЛОКАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ СТЕРОИДОВ НА ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ КАРЦИНОМОЙ ЭНДОМЕТРИЯ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИЕЙ

Франциянц Е.М.¹, Бандовкина В.А.¹, Моисеенко Т.И.¹, Корниенко С.В.¹, Черярина Н.Д.¹, Адамян М.Л.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

Хотя роль стероидных гормонов в возникновении и развитии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы признана, но механизмы воздействия до конца не установлены. Ведущую роль в развитии опухолевого процесса играет локальный дисбаланс половых стероидов, на который может влиять вирусное поражение органа. Целью работы явилось исследование влияния локального изменения содержания половых стероидов и белка E6 вируса папилломы человека (ВПЧ) на прогноз рака тела матки. Были обследованы 96 больных раком тела матки T1-2N0M0, средний возраст пациенток 60,4±3,2 года. Исходное гистологическое строение опухоли – эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией. В образцах опухолевой ткани эндометрия, взятых после операции, стандартными иммуноферментными (ИФА) системами определяли уровень половых стероидов и онкобелка E6, который способен индуцировать опухолевую трансформацию эндометрия под влиянием онкогенных ВПЧ 16-го и 18-го типов. Рассчитывали коэффициент соотношения эстрогенов к сумме тестостерона и прогестерона. В карциноме эндометрия установлено нарушение баланса половых стероидов, ведущее к гиперэстрогенизации опухолевой ткани. Ведущим эстрогеном при раке тела матки оказался эстрон. Расчет коэффициента соотношения эстрогенов к сумме тестостерона и прогестерона продемонстрировал его возрастание у 61 больной в 1,3 раза (p<0,05), у 23 пациенток – в 2,7 раза, а у 12 женщин – в 8,2 раза (p<0,05). У 35 пациенток с высокими показателями коэффициента соотношения эстрогенов к андрогенам и прогестинам в ткани карциномы эндометрия определялся белок E6. Исследование локального стероидного баланса в совокупности с определением онкобелка E6 в операционном материале у больных раком эндометрия с плоскоклеточной метаплазией может способствовать выделению пациенток высокого риска неблагоприятного прогноза заболевания и осуществлению персонализированного подхода к проведению адекватных лечебных мероприятий, не предусмотренных стандартами лечения.

Ключевые слова: эндометриоидный рак тела матки с плоскоклеточной метаплазией, эстрон, тестостерон, прогестерон, белок E6.

INFLUENCE OF E6 EXPRESSION AND LOCAL INTRACRINE RATIO OF STEROIDS ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA WITH SQUAMOUS METAPLASIA

Frantsiyants E.M.¹, Bandovkina V.A.¹, Moiseenko T.I.¹, Kornienko S.V.¹, Cheryarina N.D.¹, Adamyan M.L.¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

The role of steroid hormones in the occurrence and development of malignant gynecological tumors is recognized, but their mechanisms are not fully understood. The local imbalance of sex steroids plays the leading role in the tumor development and can be influenced by viral damage to the organ. The purpose of the study was to reveal the influence of local changes in levels of sex steroids and the E6 HPV protein on the prognosis of endometrial cancer. The study included 96 patients with T1-2N0M0 endometrial cancer, mean age 60.4±3.2 years. The initial histological structure of the tumor was endometrioid adenocarcinoma with squamous metaplasia. ELISA was used to determine levels of sex steroids in samples of endometrial tumor tissues obtained after surgery, as well as to measure levels of the E6 oncoprotein able to induce malignant transformation of the endometrium under the influence of oncogenic HPV types 16 and 18. The ratio of estrogens to the total of testosterone and progesterone was calculated. An imbalance in sex steroids leading to hyperestrogenization of tumor tissue was found in endometrial carcinoma. Estrone was the leading estrogen in endometrial cancer. Calculation of the ratio of estrogens to the total of testosterone and progesterone showed its increase in 61 patients by 1.3 times (p<0.05), in 23 patients by 2.7 times, and in 12 women by 8.2 times (p<0.05). The E6 protein was detected in tissues of endometrial carcinoma in 35 patients with high ratios of estrogens to androgens and progestins. The analysis of the local steroid balance together with the determination of the E6 oncoprotein in the surgical material of patients with endometrial cancer with squamous metaplasia can help to identify patients at high risk of an unfavorable

disease prognosis and to implement a personalized approach to adequate therapeutic measures not provided for by treatment standards.

Keywords: endometrioid uterine cancer with squamous metaplasia, estrone, testosterone, progesterone, E6 protein.

Рак тела матки (РТМ) является наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием, имеющим постоянную тенденцию к прогрессирующему росту [1, 2]. За последние 20 лет стандартизированный показатель заболеваемости карциномой эндометрия вырос на 55,2%. Наивысший показатель заболеваемости наблюдается в возрастной группе 65–69 лет, за ней следует группа больных в возрасте 50–59 лет, что подтверждает догму о том, что рак тела матки – болезнь менопаузальных женщин [3]. Неоспоримым является факт гормональной зависимости карциномы эндометрия от гиперэстрогении. Патогенез злокачественной трансформации эндометрия связан с преимущественным локальным синтезом стероидов, в частности эстрогенов, гиперпродукция которых усиливает процессы пролиферации и влияет на апоптоз. Оба патогенетических варианта развития рака эндометрия являются гормонозависимыми, но в разной степени, что клинически отражается на симптоматике процесса, характере коморбидной патологии, особенностях морфологической структуры карциномы и степени ее злокачественности. Особой пластичностью в подобных изменениях отличаются эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой и плоскоклеточная карцинома эндометрия. Оба морфологических варианта рака тела матки первого патогенетического типа развиваются на фоне гиперэстрогении, характерной для плоскоклеточной злокачественной трансформации эпителия под влиянием ВПЧ-инфекции [4]. По данным систематических зарубежных обзоров, распространенность ВПЧ в опухолях эндометрия I патогенетического варианта с плоскоклеточной дифференцировкой составила 12,4%, а в карциномах эндометрия без плоскоклеточной дифференцировки – от 0% до 61,1% [5, 6]. Следует отметить, что ПЦР-исследование ВПЧ-инфекции в ткани опухоли эндометрия не дает однозначно достоверного показателя инфицированности [7]. По собственным данным [8], ВПЧ 16-го и 18-го типов в ткани карциномы эндометрия в послеоперационном материале после сплошной выборки были обнаружены в 53,8% случаев. В то же время образцы опухоли эндометрия с плоскоклеточной дифференцировкой в 1,8 раза чаще были ВПЧ-положительными, чем ткани аденокарциномы без нее: 83,3% против 46,7% соответственно. Известно, что интеграция генома ВПЧ в геном инфицированной клетки является пусковым механизмом ее злокачественной трансформации, которая сопровождается потерей значительной части вирусного генома при сохранении генов E6 и E7 [4]. ВПЧ представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус, геном которого кодирует 8 белков, включая онкогенные белки E6 и E7, которые обладают способностью восстанавливать функции подавления p53 и pRB. Состояние физической формы вируса в исследовании [9, 10]

было обнаружено только в тест-системах с мишенью в области гена Е6 при 16-м типе ВПЧ в 100% случаев, а при ВПЧ-18-го типа – в 87,5% случаев [8]. Таким образом, экспрессия белка Е6 является надежным детектором ВПЧ-поражения в интегрированном варианте вирусной инфекции в карциноме эндометрия с плоскоклеточной дифференцировкой. ВПЧ считается одной из причин малигнизации клеток, и, несмотря на это, известно, что заражения этим вирусом недостаточно для развития этого заболевания. Следовательно, необходимы другие факторы, в том числе гормональные, которые взаимодействуют, для их постоянства и начала злокачественной трансформации.

Большинство факторов риска развития рака эндометрия могут быть объяснены гипотезой несостоятельности эстрогенов, согласно которой воздействие эндогенных или экзогенных эстрогенов в отсутствие прогестерона или синтетических прогестинов увеличивает пролиферацию клеток эндометрия и одновременно вызывает ошибки репликации ДНК, что приводит к соматическим мутациям и злокачественным перерождениям [11, 12]. Прогестерон противодействует эстрогенам и стимулирует дифференцировку, что подтверждается ассоциацией генетических вариаций генов, которые кодируют рецепторы прогестерона PRA и PRB, их содержание коррелирует с повышенным риском развития рака эндометрия [13, 14]. Повышенный уровень андрогенов в крови, включая тестостерон, андростендион и дегидроэпиандростерон сульфат (DHEA-S), связан с большим риском развития рака эндометрия [15]. Доказано, что ВПЧ-зависимая патологическая пролиферация в тканях шейки матки, как и аномальная гиперпролиферация в других эстрогензависимых тканях, в значительной степени определяется нарушением метаболизма эстрогенов [16].

Целью работы явилось исследование влияния локального изменения содержания половых стероидов и белка Е6 на прогноз эндометриоидного рака тела матки с плоскоклеточной дифференцировкой.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены клинические и лабораторные данные больных раком тела матки, находившихся на лечении в гинекологическом отделении Ростовского НМИЦ онкологии в 2019–2020 гг. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных. За указанный период пролечены 490 больных раком тела матки, из них у 96 пациенток после морфологического исследования послеоперационного материала была обнаружена эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой. Средний возраст больных $60,4 \pm 3,2$ года. Степень распространения процесса – T1-2N0M0. Все больные находились в состоянии менопаузы от 2 до 18 лет; имели в анамнезе от 1 до 7 беременностей. По соматической сопутствующей патологии отнести больных с плоскоклеточной дифференцировкой опухоли эндометрия к определенному патогенетическому варианту рака

тела матки не представилось возможным. Однако с определенностью следует отметить, что у всех 96 больных аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией развивалась на фоне коморбидного аденомиоза или аденомиоматоза разной степени выраженности. Всем больным была выполнена операция в объеме стандартной нервосберегающей пангистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией. При установлении морфологического диагноза «железисто-плоскоклеточный рак» степень дифференцировки устанавливали по железистому компоненту, который и определяет поведение опухоли.

В образцах опухолевой ткани эндометрия, полученных при оперативном лечении методом ИФА с использованием стандартных тест-систем, определяли содержание онкобелка Е6 и половых стероидов – эстрадиола (Е2), эстрогена (Е1), тестостерона (Т) и прогестерона (Р4) («Хема», «Алкор-Био», Россия; Эстрамет ВСМ Diagnostics, США; DBC, Канада). В качестве интактной ткани использовали неизмененный эндометрий, полученный при хирургическом лечении миомы матки. Рассчитывали коэффициент соотношения половых стероидов по формуле $K = \frac{E1+E2}{T+P4}$, где Е1 – содержание эстрогена, Е2 – содержание эстрадиола, Т – содержание тестостерона, Р4 – содержание прогестерона. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения по методу Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения значимость различий средних показателей оценивалась по методу t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения – с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных раком тела матки (табл. 1) установлено локальное повышение уровня эстрогена по сравнению с интактным эндометрием, однако в зависимости от исхода лечения установлены различия в интенсивности изменения содержания гормона. Так, у больных без рецидивов и у пациенток с рецидивами, возникшими в срок более 12 месяцев, уровень эстрогена превышал показатели в неизмененном эндометрии в 2,1–2,3 раза.

Таблица 1

Содержание половых гормонов и прогестерона в опухолевой ткани при раке тела матки в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов заболевания

образцы		Эстрон Пг/гтк	Эстрадиол Пг/гтк	Тестостерон Пг/гтк	Прогестерон Пг/гтк
Интактный эндометрий		144,8±11,5	2,3±0,18	70,45±6,4	54,0±4,1
Рак эндометрия	Без рецидивов	326,6±31,3 ¹	2,35±0,22	103,8±9,5 ¹	35,1±2,7 ¹

	Рецидивы через 12 месяцев	317,0±29,8 ¹	2,41±0,23	49,6±4,7 ¹	18,9±1,6 ¹
	Рецидивы через 6 месяцев	855,7±76,2 ¹	2,99±0,30	32,14±3,0 ¹	14,92±1,4 ¹

Примечание: 1 – статистически значимые отличия от показателей в интактном эндометрии (p<0,05)

У пациенток с рецидивами, возникшими в сроки до 6 месяцев, содержание эстрогена в опухоли превышало показатели в интактном эндометрии в 5,9 раза (p<0,05).

У всех пациенток независимо от исхода лечения содержание эстрадиола в ткани опухоли не отличалось от показателей интактного эндометрия.

Нами была прослежена четкая зависимость содержания тестостерона у больных от наличия рецидивов. Так, уровень андрогена в опухоли у больной без рецидивов заболевания оказался в 1,5 раза выше (p<0,05), чем в интактном эндометрии, тогда как у больных с наличием рецидивов, напротив, ниже: в подгруппе с рецидивами через 1 год – в 1,4 раза (p<0,05), а через 6 месяцев – в 2,2 раза. Следовательно, у больных без рецидивов уровень тестостерона в опухоли превышал показатели больных с рецидивами в 2,1 раза и в 3,2 раза соответственно.

Содержание прогестерона в опухоли у всех больных оказалось ниже, чем в интактном эндометрии, однако у пациенток без рецидивов – в 1,5 раза (p<0,05), а у больных с рецидивом в зависимости от сроков выявления – в 2,9 раза и в 3,6 раза. В результате у больных с рецидивами уровень прогестерона оказался значимо ниже (в 1,9–2,4 раза) по сравнению с больными, у которых рецидивы не были выявлены.

Известно, что локальный синтез и метаболизм стероидов представляют собой способ, которым опухоли могут контролировать уровни гормонов и их воздействие в микроокружении, что, соответственно, может сказываться на развитии рецидивов заболевания [17]. Из полученных данных следует, что у всех женщин, больных раком тела матки, опухолевая ткань имела признаки гиперэстрогении за счет возрастания уровня эстрогена и снижения содержания прогестерона; к тому же у части больных выявлено снижение уровня тестостерона.

Известно, что эстрогены индуцируют экспрессию онкогенов E6 / E7 в клетках HeLa и SiHa. При этом Онкогены E6 и E7 HPV16 /18 значительно увеличивают экспрессию белков рецепторов эстрогенов [18]. Учитывая выявленную локальную гиперэстрогению, далее провели исследование ткани опухоли на наличие белка E6. Оказалось, что у 35 (36,45%) больных из 96 пациенток, больных раком эндометрия, в опухолевой ткани выявляли наличие

онкобелка Е6 от 24,1 нг/г ткани до 455,8 нг/г ткани, у всех женщин установлены рецидивы заболевания в разные сроки – до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года.

Как было показано, у всех больных в опухолевой ткани установлены повышение уровня эстрогена без изменения показателей эстрадиола, а также падение содержания прогестерона. Расчет коэффициента соотношения эстрогенов к сумме тестостерона и прогестерона – $K = \frac{E1+E2}{T+P4}$ продемонстрировал его возрастание у 61 больной в 1,3 раза ($p < 0,05$), у 23 пациенток – в 2,7 раза, а у 12 женщин – в 8,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). У 35 пациенток с высокими показателями коэффициента соотношения эстрогенов к андрогенам и прогестинам в ткани опухоли определялся белок Е6. Последующее динамическое наблюдение за больными позволило выяснить, что у 12 женщин с К, равным $24,54 \pm 2,4$, а Е6 – 420 ± 32 нг/г тк, в течение 6 месяцев развился рецидив заболевания, у 23 пациенток с К $8,15 \pm 1,2$ и Е6 $28 \pm 2,1$ нг/г тк развились рецидивы заболевания в сроки от 6 месяцев до 1 года. У группы женщин с К $4,04 \pm 0,39$ и отсутствием белка Е6 в ткани опухоли определяли безрецидивный период сроком более 1 года после хирургического лечения.

Таблица 2

Содержание онкобелка Е6 и значения коэффициента соотношения половых стероидов у больных раком тела матки

Группы больных	Онкобелок Е6 (нг/г тк)	Коэффициент соотношения половых стероидов К
Интактная ткань матки	0	$3,0 \pm 0,25$
Больные РТМ без рецидивов (n=61)	0	$4,04 \pm 0,39^1$
Больные РТМ, у которых рецидивы развились в срок от 6 месяцев до 1 года (n=23)	$28 \pm 2,1^1$	$8,15 \pm 1,2^1$
Больные РТМ, у которых рецидивы развились в срок до 6 месяцев (n=12)	420 ± 32^1	$24,54 \pm 4,1^1$

Примечание: 1 – статистически значимые отличия от показателей в интактном эндометрии ($p < 0,05$)

Ведущие факторы риска развития рака эндометрия связаны с длительным воздействием эстрогенов, что встречается в случае ожирения, раннего менархе, поздней менопаузы (>55 лет), синдрома поликистозных яичников, бесплодия и лечения тамоксифеном [17]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дисбаланс в насыщенности ткани эндометрия половыми стероидами является одним из важных факторов, связанных с

повышением агрессивности злокачественных опухолей и возможностью неблагоприятного течения заболевания после радикального удаления опухоли. Ранее было установлено модифицирующее влияние на синтез стероидных гормонов опухолевой тканью больных раком тела матки инфекционных агентов, не обладающих выраженным онкогенным потенциалом, таких как вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов и хламидийная инфекция. В ткани злокачественных опухолей выявляли дисбаланс андрогенов, эстрогенов и прогестин, а также изменение соотношения метаболитов эстрогенов и гиперпролактинемия, что ухудшало течение заболевания [19]. Известно, что онкобелок Е6 ВПЧ является показателем высокого риска малигнизации, а основными точками его воздействия считают: влияние на активность белка p53, формирование локальной иммуносупрессии и увеличение агрессивных 16ОН метаболитов эстрогенов [20, 21, 22].

Установлено, что вирусные онкобелки играют важную роль в регуляции сигнальных каскадов, которые инициируют ответы, определяющие выживаемость клеток и способствующие развитию рака. Недавние исследования показали, что онкопротеины Е6 и Е7 способствуют накоплению β -катенина в ядре, что приводит к активации сигнального каскада Wnt / β -catenin и ускорению канцерогенеза шейки матки путем активации генов, которые вызывают увеличение пролиферации клеток [18]. Несмотря на то что ВПЧ-зависимая патологическая пролиферация является одним из звеньев, стимулирующих канцерогенез, одной инфекции недостаточно для перехода к раку, а это означает, что другие факторы важны для взаимодействия и индукции злокачественной трансформации клеток.

Известно, что патофизиологические механизмы в эндометрии регулируются половыми стероидами, поэтому изменения в их соотношении могут привести к различным расстройствам, таким как бесплодие, эндометриоз и раки эндометрия [17]. Кроме того, было показано, что эстрогены способны регулировать экспрессию онкогенов Е6 и Е7 в клетках SiHa, поскольку HPV16 содержит последовательности, подобные таковым в промоторной области рецепторов эстрогенов [18]. В нашем исследовании показано, что сочетание высокой экспрессии белка Е6 с нарушениями интракринального баланса половых стероидов, возможно, является таким пусковым механизмом для малигнизации клеток.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что экспрессия белка Е6 в эндометриоидной опухоли РТМ с плоскоклеточной метаплазией способствовала нарушению локального гормоногенеза в сторону гиперэстрогении за счет эстрогена, усилению прогестеронового и андрогенового дефицита, что и являлось одним из факторов, влияющих на неблагоприятное течение заболевания и повышающих риск возникновения рецидивов. Исследование локального стероидного баланса в комплексе с определением онкобелка Е6 в операционном материале может способствовать выделению пациенток высокого риска

неблагоприятного прогноза и осуществлению персонализированного подхода к проведению адекватных лечебных мероприятий, не предусмотренных стандартами лечения для больных раком тела матки.

Список литературы

1. Данилова Н.В. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., Мальков П.Г., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей / под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М.: Практическая медицина, 2015. 304 с.
2. Онкогинекология: национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.
3. Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Шишкина О.Г., Вовкочина М.А. Морфологические особенности рака эндометрия у больных разного возраста // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012. № 10 (129). Вып. 18. С. 36-39.
4. Spurgeon M.E., den Boon J.A., Horswill M., Barthakur S., Forouzan O., Rader J.S., Beebe D.J., Roopra A., Ahlquist P., Lambert P.F. Human papillomavirus oncogenes reprogram the cervical cancer microenvironment independently of and synergistically with estrogen. Proceeding of the Natural Academy of Science of the USA. 2017. vol. 114. no. 43. P. E9076-E9085.
5. Ибрагимова М.К., Кокорина Е.В., Цыганов М.М., Чуруксаева О.Н., Литвяков Н.В. Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т. 16. № 4. С. 91-99.
6. Olesen T.B., Swann M.F., Faber M.T., Duun-Henriksen A.K., Junge J., Norrild B., Kjaer S.K. Prevalence of Human papillomavirus prevalence in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecologic Oncology. 2014. vol. 134. no. 1. P. 206-215.
7. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. Modern Pathology. 2016. vol. 29 (1). P. S29-44.
8. Зыкова Т.А., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Вовкочина М.А. Взаимосвязь ВПЧ-инфицирования карциномы эндометрия с ее клинико-морфологическими особенностями // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5. № 5. С. 75-82.
9. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Natural Review Cancer. 2002. vol. 2. no. 5. P. 342-350.
10. Jones M.W., Onisko A., Dabbs D.J., Elishaev E., Chiosea S., Bhargava R. Immunohistochemistry and HPV in situ hybridization in pathologic distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma: a comparative tissue microarray study of 76 tumors International Journal of Gynecology Cancer. 2013. vol. 23. no. 2. P. 380-384.

11. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000. vol. 21. P. 427-433.
12. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001. no. 943. P. 296-315.
13. Lee E., Hsu C., Haiman C. A., Pedram Razavi, Horn-Ross P.L., Van Den Berg D., Bernstein L., Le Marchand L., Henderson B.E., Setiawan V.W., Ursin G. Genetic variation in the progesterone receptor gene and risk of endometrial cancer: a haplotype-based approach. *Carcinogenesis*. 2010. no. 31. P. 1392-1399.
14. Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Никитин И.С., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М. Абберантная транскрипционная активность апоптозрегулирующих генов при малигнизации тканей тела матки // *Молекулярная медицина*. 2018. Т. 16. № 1. С. 25-32.
15. Lukanova A., Lundin E., Micheli A., Arslan A., Ferrari P., Rinaldi S., Krogh V., Lenner P., Shore R.E., Biessy C., Muti P., Riboli E., Koenig K.L., Levitz M., Stattin P., Berrino F., Hallmans G., Kaaks R., Toniolo P., Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *International Journal of Cancer*. 2004. vol. 108. P. 425-432.
16. Бебенева Т.Н., Муйжнек Е.Л., Роговская С.И., Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Хамошина М.Б. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы // *Доктор. Ру*. 2016. № 3 (120). С. 9-14.
17. Cornel K.M.C., Bongers M.Y., Kruitwagen R.P., Romano A. Local estrogen metabolism (intracrinology) in endometrial cancer: A systematic review *Mol Cell Endocrinol*. 2019. vol. 489. P. 45-65. DOI: 10.1016/j.mce.2018.10.004.
18. Ramírez-López I.G., Ramírez de Arellano A., Jave-Suárez L.F., Hernández-Silva C.D., García-Chagollan M., Hernández-Bello J., Lopez-Pulido E.I., Macias-Barragan J., Montoya-Buelna M., Muñoz-Valle J.F., Pereira-Suárez A.L. Interaction between 17 β -estradiol, prolactin and human papillomavirus induce E6/E7 transcript and modulate the expression and localization of hormonal receptors. *Cancer Cell Int*. 2019. vol. 19. P. 227. DOI: 10.1186/s12935-019-0935-6.
19. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вовкочина М.А., Адамян М.Л., Комарова Е.Ф., Черярина Н.Д., Зыкова Т.А. Инфекционные агенты как модифицирующие факторы синтеза гормонов de novo в опухолевой ткани и неизмененных яичниках у больных раком тела матки // *Молекулярная медицина*. 2016. Т. 14. № 1. С. 45-49.
20. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака

шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. 2004. Т. 6. № 4. С. 174-180.

21. Kajitani K., Honda K., Terada H., Yasui T., Sumi T., Koyama M., Ishiko O. Human Papillomavirus E6 Knockdown Restores Adenovirus Mediated-estrogen Response Element Linked p53 Gene Transfer in HeLa Cells. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015. vol. 16. no. 18. P. 8239-8245.

22. Westrich J.A., Warren C.J., Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. Virus Research. 2017. no. 231. P. 21-33.