

РОЛЬ УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Абдрахманов А.Р.^{1,2}, Тазиева Л.В.¹ Абдрахманов Р.М.¹, Сальманов Э.И.¹

¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: kazanderma@yandex.ru;

²ФГАУО ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

В данном научном обзоре приведены результаты научных исследований современных отечественных и зарубежных авторов об уреаплазменной инфекции, поражающей женскую репродуктивную систему и не только вызывающей инфильтративно-воспалительные изменения в органах мочеполовой системы, но и способной играть важную роль в развитии рака шейки матки. Проанализировано 33 источника литературы баз данных Web of Science, Scopus, РИНЦ. Было показано, что, несмотря на то, что основным этиологическим агентом рака шейки матки является вирус папилломы человека (ВПЧ), свой вклад могут вносить и другие инфекционные агенты, в том числе широко распространенные уреаплазмы. Хроническое воспаление, вызванное уреаплазменной инфекцией, может приводить к изменению морфологии эпителия шейки матки и, в конечном итоге, к опухолевой трансформации. Уреаплазменная инфекция может способствовать развитию рака шейки матки за счет повышения восприимчивости к ВПЧ. Продемонстрированы различные факторы патогенности и механизмы влияния уреаплазменной инфекции на потенциальное развитие рака шейки матки, например супероксидные радикалы и нуклеазы, нитрозамины, гелектин-3 и *Ureaplasma parvum vacuolating factor*. Таким образом, было установлено, что существенную роль в формировании онкогенеза шейки матки играет наличие уреаплазменной инфекции.

Ключевые слова: уреаплазменная инфекция, онкогенез, рак шейки матки, неопластическая трансформация, ингибирование апоптоза.

THE ROLE OF UREAPLASMA INFECTION IN FORMATION OF PATHOLOGICAL CONDITIONS OF CERVIX

Abdrakhmanov A.R.^{1,2}, Tazieva L.V.¹, Abdrakhmanov R.M.¹, Salmanov E.I.¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: kazanderma@yandex.ru;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, e-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

This scientific review presents the results of scientific research by modern domestic and foreign authors about ureaplasma infection, which affects the female reproductive system and causes not only infiltrative and inflammatory changes in the organs of the genitourinary system, but also can play an important role in the development of cervical cancer. 33 sources of literature from the Web of Science, Scopus, and RSCI databases were analyzed. It has been shown that despite the fact that the main etiological agent of cervical cancer is the human papillomavirus (HPV), other infectious agents, including widespread ureaplasmas, may also contribute. Chronic inflammation caused by ureaplasma infection can lead to changes in the morphology of the cervical epithelium and, ultimately, to tumor transformation. Ureaplasma infection may contribute to the development of cervical cancer by increasing susceptibility to HPV. Various pathogenicity factors and mechanisms of influence of ureaplasma infection on the potential development of cervical cancer have been demonstrated, for example, superoxide radicals and nucleases, helectin-3 and *Ureaplasma parvum vacuolating factor*. Thus, it was found that the presence of ureaplasma infection plays a significant role in the formation of cervical tumorigenesis.

Keywords: ureaplasma infection, oncogenesis, cervical cancer, neoplastic transformation, inhibition of apoptosis

Одним из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста является рак шейки матки. Рак шейки матки – это заболевание, поражающее женщин во всем мире. В 2020 году в мире было зарегистрировано около 604 000 новых случаев, и число этих случаев продолжает расти, что в очередной раз подтверждает актуальность изучения данной нозологии [1].

В Российской Федерации рак шейки матки занимает пятое место в структуре женской онкологической заболеваемости и десятое – в структуре онкологической смертности женщин. За период с 2008 по 2018 гг. на 100 тыс. женского населения прослеживается увеличение на 4,47% показателя заболеваемости раком шейки матки, а показателя смертности – на 2,84%. В 2018 г. заболеваемость этой патологией превалирует в возрасте 40–49 лет, то есть затрагивается репродуктивный период жизни женщин [2]. Рак шейки матки причиняет и экономический ущерб, который, например, в 2016 году по сумме всех прямых затрат и потерь валового внутреннего продукта составил в Российской Федерации 8567,2 млн рублей [3].

Канцерогенезу предшествуют фоновые и предраковые состояния. Основным этиологическим агентом рака шейки матки является вирус папилломы человека (ВПЧ). Но свой вклад могут вносить и другие инфекционные агенты. Например, микроорганизмы рода *Ureaplasma* относятся к широко распространенным условно-патогенным инфекциям, частота обнаружения которых в различных популяционных группах варьирует от 11 до 80%. Данных об их значении в развитии рака шейки матки недостаточно, поэтому целесообразно дальнейшее изучение их влияния на опухолевую трансформацию [4, 5]. В этой обзорной статье обсуждается потенциальная роль уреаплазменной инфекции в формировании рака шейки матки.

Цель данного научного обзора – проанализировать научные публикации о роли уреаплазменной инфекции в развитии рака шейки матки.

Микробиоту влагалища по качественному составу делят на пять типов. В I, II, III и V типах преобладают бактерии *Lactobacillus crispatus*, *Gasseri*, *Iners* и *Jensenii* соответственно, а в IV типе преобладают *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Megasphaera prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, а также бактерии рода *Ureaplasma* и др. [6]. Род *Ureaplasma* состоит из двух биоваров, которые на основании отличий в геноме, структуре рРНК, энзимном полиморфизме и дифференциальных реакций роста были классифицированы на два разных вида – *U. urealyticum* и *U. parvum*. Было идентифицировано по меньшей мере 14 сероваров; *U. parvum* содержит серовары 1, 3, 6 и 14, а *U. urealyticum* – оставшиеся 10 сероваров [7].

Уреаплазмы имеют несколько генов, кодирующих поверхностные белки. Наиболее важным является ген, кодирующий многополосчатый антиген (Multiple Banded Antigen – MBA), С-концевой домен которого, обладая антигенными свойствами, вызывает иммунную реакцию макроорганизма, а гипервариабельность этого гена способствует ускользанию уреаплазм от иммунного ответа. Также этому способствует и опосредованная через ацетилирование гистонов супрессия генов DEFB1 (Beta defensin 1), DEFA5 (Defensin alpha 5), DEFA6 (Defensin alpha 6) и CAMP (Cationic Antimicrobial Protein), экспрессирующих антимикробные пептиды, являющиеся факторами врожденного иммунитета [8]. Микоплазмы

обладают широким спектром факторов патогенности, где основными являются адгезины, ферменты агрессии (протеаза IgA, фосфолипаза, уреазы) и некоторые продукты обмена веществ. К персистенции уреоплазм и хроническому воспалению приводит их способность образовывать биопленки, а поверхностные цитоплазматические белки позволяют им прикрепляться как к клеткам слизистой и эритроцитам, так и к сперматозоидам, у которых вследствие этого нарушается подвижность. Экспрессия фосфолипаз А и С способствует повышению концентрации простагландинов, являющихся триггерами преждевременных родов. Также уреоплазма продуцирует уреазу, которая гидролизует мочевины с образованием АТФ и аммиака, вызывающего хроническое повреждение тканей за счет изменения рН, и IgA-протеазу, разрушающую такой фактор местного иммунитета, как IgA слизистой оболочки [7, 8]. Наличие этих факторов патогенности позволяет уреоплазмам осуществлять свой инфекционный процесс с развитием соматических заболеваний.

В первую очередь уреоплазмы могут вызывать уретриты, цервициты и вагиниты и осложнять течение беременности, послеродовый и послеабортный периоды [9]. Кроме того, при восходящем течении инфекции уреоплазмы способны вызывать дисбиоз влагалища, хориоамнионит, преждевременные роды и такие послеродовые заболевания, как бронхолегочная дисплазия, ранний неонатальный сепсис, менингит и ретинопатия недоношенных [10]. Существуют данные о развитии мочекаменной болезни и гнойного артрита вследствие уреоплазменной инфекции [11]. В последнее время в научной литературе стали появляться данные о механизмах взаимосвязи уреоплазменной инфекции с раком шейки матки.

Согласно данным современных исследований, каждый седьмой случай рака шейки матки развивается на фоне хронического воспаления. Соответственно, одними из базисных мер ранней профилактики рака шейки матки являются своевременная диагностика и рациональное лечение воспалительных заболеваний шейки матки [12]. Большинство авторов согласны с тем, что уреоплазмы, протекая в большинстве случаев клинически бессимптомно, тем не менее, вызывают воспалительные процессы мочеполовой системы с развитием у женщин таких осложнений, как цервицит, эндоцервицит, невынашивание беременности, преждевременные роды и т.д. [13]. Наличие признаков воспаления (агрегированных полиморфноядерных лейкоцитов, ядерной атипичности эпителиальных клеток) статистически значимо определялось в группе у пациенток с осложненным вульвовагинитом, ассоциированным с уреоплазменной инфекцией; эти данные свидетельствуют о том, что *U. urealyticum* вызывает воспаление шейки матки и цервикальные интраэпителиальные поражения [14]. В свою очередь, воспалительный процесс провоцирует пролиферацию эндометрия, приводящую к атипической клеточной трансформации, и повышает

концентрацию свободных радикалов, способных повреждать ДНК [6]. Таким образом, поддерживаемый нарушением микробиоты влагалища и персистенцией инфекции воспалительный процесс приводит к изменению морфологии эпителия с последующей опухолевой трансформацией [4].

Также, рассматривая связь уреоплазменной инфекции с раком шейки матки, следует учесть связь *Ureaplasma spp.* с главным этиологическим фактором этого заболевания – ВПЧ, способным при длительном персистирующем течении приводить к канцерогенезу. Выявлена взаимосвязь дисбиоза влагалища и повышения показателя инфицирования ВПЧ-инфекцией. При этом IV тип влагалищной микробиоты, в состав которого входят уреоплазмы, увеличивает риск инфицирования ВПЧ даже при отсутствии клинических жалоб у пациентов, что обусловлено дезорганизующим местный иммунитет нарушением целостности эпителиального барьера и влиянием на клетки врожденного и адаптивного иммунитета [6]. Это в итоге может привести к повышению восприимчивости организма к ВПЧ и, в свою очередь, к реализации канцерогенного действия этого вируса. Присутствие *U. urealyticum* способствует экспрессии онкогена ВПЧ-16 Е6, приводящего к практически пятикратному повышению уровня мРНК Е6 в клетках SiHa, что тоже позволяет предположить, что эта инфекция может увеличить риск рака шейки матки [15]. Эти данные подтверждаются результатами статистических исследований. Так, было определено, что риск заражения ВПЧ был больше в 4,7 раза у пациенток с инфекцией *U. urealyticum*, чем у пациенток без нее; и у пациенток с раком шейки матки *U. urealyticum* более распространена по сравнению с контрольной группой [16]. Другие исследования демонстрируют данные о высокой ассоциации между распространенностью уреоплазменной инфекции и ВПЧ-инфекции высокоонкогенного риска [17, 18]. Таким образом, исходя из содержащихся в научных публикациях данных, можно предположить, что наличие *U. urealyticum*, способствуя вирусной персистенции, быть кофактором ВПЧ-инфекции и приводить к дисплазии шейки матки [19].

Из-за отсутствия клеточной стенки и своих малых размеров микоплазмы способны проникать в мембраны клеток-мишеней. Эта особенность делает их менее уязвимыми для клеточных и иммунных механизмов защиты организма. Именно такое, в основном скрытое, течение микоплазменных инфекций обусловлено указанными специфическими характеристиками этих микроорганизмов. Установлено, что уреоплазмы причастны к возникновению заболеваний с хромосомными абберациями. Один из механизмов, по которому это может происходить, заключается в том, что уреоплазмы способны на такой тесный контакт с клетками-мишенями, что их мембраны могут сливаться с последующим обменом отдельных компонентов контактирующих клеток, в том числе супероксидных

радикалов и нуклеаз, приводящих к возникновению кластогенного эффекта, который может привести к онкогенезу [20, 21].

Одним из молекулярных механизмов, провоцирующих прогрессирование неоплазии, является выработка бактериями IV типа влагалищной микробиоты, в том числе и уреаплазмами, нитрозаминов, которые обладают канцерогенными свойствами [6]. В организме нитрозамины метаболизируются с образованием электрофильных промежуточных продуктов, которые связываются с участками ДНК с образованием аддуктов, что нарушает процесс репликации и правильность реализации закодированной в ДНК информации. Это приводит к мутагенезу, способному повлечь за собой опухолевую трансформацию [22].

Уреаплазмы способны выживать внутри клетки из-за неполного фагоцитоза и нарушать целостность фагосомы, при этом в цитозоль выходят молекулы галектина-3, которые конъюгируют с β -галактозидными гликоконъюгатами и накапливаются в цитозоле [23]. Галектин-3 обладает разнообразными биологическими функциями и участвует во множестве как нормальных, так и патологических процессов. Молекулы галектина-3 играют важную роль в канцерогенезе: они способствуют неопластической трансформации, выживанию опухолевых клеток, ангиогенезу и метастазированию опухоли [24].

Также обсуждается роль такого фактора вирулентности, как вакуолизирующий фактор *U. parvum* (*Ureaplasma parvum vacuolating factor* – UpVF). UpVF в клетке вызывает стресс эндоплазматического ретикулума (Endoplasmic reticulum stress – ER-стресс), что приводит к развернутому белковому ответу (Unfolded protein response – UPR), для осуществления которого шаперон BiP (Binding immunoglobulin protein) диссоциирует от трех трансдукторов (IRE1 α (Inositol-Requiring Enzyme 1 α), PERK (Protein Kinase R-like Endoplasmic Reticulum Kinase) и ATF6 (Activating transcription factor 6)). Происходит синтез белков, нацеленных на выживание клетки, и торможение синтеза остальных белков. Иными словами, UpVF через UPR способствует выживанию пораженной клетки. Также обнаружены новые аспекты UpVF, связанные с экспрессией микроРНК (miRNA – miR) и противостоящие ER-стресс-индуцированному апоптозу, что также нацелено на выживаемость клетки [23]. Если UPR не восстанавливает гомеостаз эндоплазматического ретикулума, то активируются проапоптотические механизмы [25]. Однако было показано, что *U. parvum* вызывает сигнальные пути PERK-eIF2 α (α -subunit of eukaryotic Initiation Factor 2) и IRE1 α , но ингибирует сигнальный путь ATF4-CHOP (Activating transcription factor 4 – C/EBP homologous protein) и сигнальную молекулу XBP1 (X-box binding protein 1) через микроРНК. В UpVF-пораженной клетке экспрессируются такие микроРНК, как miR-211, 214, 346 и 30-с-2, при этом у miR-211 и 214 уровень экспрессии выше. Так, в клетке miR-211 и 214 ингибируют сигнальный путь ATF4-CHOP, а miR-30-с-2 – сигнальную молекулу XBP1, что блокирует процесс апоптоза и,

следовательно, также способствует выживанию пораженной клетки. Так, открытие функциональной связи между передачей сигналов UPR и микроРНК выявило очередной механизм регуляции и прогрессирования рака шейки матки. В подтверждение этих данных приведены результаты экспериментального исследования: инфицированные *U. parvum* клеточные линии шейки матки проявили устойчивость к дактиномицину, а стабильные трансформантные клеточные линии UpVF – к рентгеновскому облучению, цисплатину и паклитакселу. Экспрессирующие UpVF ксенотрансплантаты рака шейки матки у голых мышей также приобрели устойчивость к цисплатину и паклитакселу. Эти результаты демонстрируют новые механизмы уреоплазменной инфекции и возможные последствия для злокачественности рака шейки матки [23].

Основная причина формирования воспаления в шейке матки – ИППП. Изучение условно-патогенных инфекций, передаваемых половым путем, в частности развивающихся интрацеллюлярно, чрезвычайно актуально. Диагностика и терапия пациентов с уреоплазменной инфекцией осложняются асимптомным течением заболевания, что приводит к серьезным осложнениям, формированию фиброзной ткани, повреждением матричных структур клетки [13]. Значение уреоплазменной инфекции в системе здравоохранения трудно переоценить, учитывая ее возможное влияние на развитие других онкологических заболеваний. Например, было обнаружено, что наличие уреоплазм у 30% пациентов с раком предстательной железы имеет статистически значимую связь с этим заболеванием ($p < 0,05$) и представляет собой фактор риска [26]. Более того, проведенный метаанализ показал, что у пациентов с раком предстательной железы в 3,6 раза выше шансы на колонизацию любым видом уреоплазм ($p = 0,008$). При этом пациенты с раком предстательной железы с большей вероятностью были колонизированы уреоплазмами по сравнению с пациентами с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [27]. Подчеркивается важность ассоциации уреоплазменной инфекции и персистирующей ВПЧ-инфекции, что, как обсуждалось выше, является механизмом иницирования канцерогенеза. По другим результатам исследования выяснено, что обнаружение уреоплазм в биоматериале ротоглотки отмечается только у пациентов с раком ротоглотки, в отличие от контрольной группы, что может указывать на потенциальную роль уреоплазм в развитии и этого заболевания [28]. В дополнение к этому, уреоплазменная инфекция способна запускать провоспалительную и профиброзную реакции легочной ткани [29]. Поэтому колонизация дыхательных путей уреоплазмами признана значительным фактором риска развития бронхолегочной дисплазии [30]. Согласно исследованию Gobes K. и соавторов, тяжесть бронхолегочной дисплазии достоверно коррелирует с колонизацией уреоплазмами ($p = 0,041$) [31]. Сама по себе бронхолегочная дисплазия служит фактором риска раннего развития хронической

обструктивной болезни легких, которая является независимым фактором развития рака легких [32]. Следовательно, рак легких косвенно может являться следствием перенесенной уреоплазменной инфекции.

Обсуждаемые заболевания наряду с раком шейки матки имеют свое значение в структуре онкологической заболеваемости и смертности, причем не только женщин, но и мужчин, что делает уреоплазменную инфекцию еще более значимой.

Учитывая длительный период канцерогенеза и возможность своевременного выявления заболевания, рак шейки матки потенциально предотвратим, но в то же время в большинстве случаев выявляется уже на поздних стадиях [33].

Заключение. Рак шейки матки занимает одну из лидирующих позиций среди онкологических заболеваний у женщин, приводящих к высокой летальности. Давно доказано, что основным этиологическим агентом данного рака является вирус папилломы человека. Однако потенцировать действие вируса папилломы человека могут и другие урогенитальные инфекции, в частности уреоплазмы. Они имеют в своем арсенале различного рода факторы патогенности, не только способные поддерживать хронический воспалительный процесс в органах малого таза, но и приводящие к атипии клеток, ангиогенезу, выживанию опухолевых клеток и даже метастазированию опухоли. Поэтому необходимо направлять усилия на выявление и нивелирование возможных факторов риска развития рака шейки матки с целью улучшения эпидемиологической и демографической ситуации.

Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021. Vol. 71. Is. 3. P. 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Рак шейки матки: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/537_1. (дата обращения: 15.01.2024).
3. Концевая. А.В., Баланова Ю.А., Мырзаматова А.О., Худяков М.Б., Муканеева Д.К., Драпкина О.М. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска // Анализ риска здоровью. 2020. №1. С. 133-141.
4. Batista J.E., Monteiro S.G., Moraes O.K. et al. Infection, associated with HPV in genesis of cervitites // Rev. Pesc. Saude. 2014. Vol. 15. P. 217–222.

5. Заручейнова О.В. Методы лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, ассоциированных с *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp* // Инфекция и иммунитет. 2014. № 4 (4). С. 331-338.
6. Дрождина М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной экосистемы // Клиническая дерматология и венерология. 2020. № 6 (19). С. 926-934.
7. Ковалык В.П., Владимирова Е.В., Рубашева Т.В., Сирмайс Н.С. Клиническое значение уреоплазм в урогенитальной патологии // Клиническая практика. 2019. Т. 10(1). С. 81–87. DOI: 10.17816/clinpract10181–87.
8. Kokkayil P., Dhawan B. *Ureaplasma*: current perspectives // Indian Journal of Medical Microbiology. 2015. Vol. 33. Is. 2. P. 719-738. DOI: 10.4103/0255-0857.154850.
9. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*: Клинические рекомендации, 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/216>. (дата обращения: 15.01.2024).
10. Stol K., Jans J., Bruin L. O., Unger W., Rossum A. Perinatal Infections With *Ureaplasma* // Pediatric Infectious Disease Journal. 2021. Vol. 40. Is. 5. P. 26-30. DOI: 10.1097/INF.0000000000002859.
11. Kokkayil P., Dhawan B. *Ureaplasma*: current perspectives // Indian Journal of Medical Microbiology. 2015. Vol. 33. Is. 2. P. 205-214. DOI: 10.4103/0255-0857.154850.
12. Абдрахманов Р.М., Петрова А.С., Абдрахманов А.Р. Клинико-лабораторная оценка роли условно-патогенной флоры, передаваемой половым путем, в формировании патологических состояний шейки матки и цервикального канала у женщин репродуктивного возраста // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27413> (дата обращения: 25.01.2024).
13. Абдрахманов А.Р., Абдрахманов Р.М. Влияние условно-патогенной микрофлоры на репродуктивное здоровье // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27447> (дата обращения: 25.01.2024).
14. Bender R.A., Gündoğdu C. Cytological diagnosis of genital *Ureaplasma urealyticum* and its importance in cervical inflammation // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020. Vol. 26. Is. 21. P. 7912-7917. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30143.
15. Szostek S., Zawilińska B., Biernat-Sudolska M., Kopeć J., Kłuszcz E., Koprzyńia M., Rojek-Zakrzewska D., Kosz-Vnenchak M. Differences in the expression of human papillomavirus type 16 (HPV-16) E6 oncogene mRNA in SiHa cell line inoculated with CMV, HSV or ureaplasmas // Folia Biologica. 2014. Vol. 62. Is. 1. P. 70-75. DOI: 10.3409/fb62_1.73.

16. Biernat-Sudolska M., Rojek-Zakrzewska D., Bilaska-Wilkosz A. In-vitro activity of lipoic acid against *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* isolated from women with infections of the urogenital tract. A pilot study // *Acta biochimica Polonica*. 2020. Vol. 67(4). DOI: 10.18388/abp.2020_5413.
17. Parthenis C., Panagopoulos P., Margari N., Kottaridi C., Spathis A., Pouliakis A., Konstantoudakis S., Chrelias G., Chrelias C., Papantoniou N., Panayiotides I. G., Tsiodras S. The association between sexually transmitted infections, human papillomavirus, and cervical cytology abnormalities among women in Greece. // *International Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 73. P. 72-73. DOI: 0.1016/j.ijid.2018.06.001.
18. Masiá M., Fernández-González M., García J. A., Padilla S., García-Payá E., Gutiérrez A., Ortiz de la Tabla V., García-Abellán J., Agulló V., Gutiérrez F. Infection With *Chlamydia trachomatis* Increases the Risk of High-grade Anal Intraepithelial Neoplasia in People Living With Human Immunodeficiency Virus // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 70. Is. 10. P. 2161-2167. DOI: 10.1093/cid/ciz606.
19. Frega A., Lavini G., Guarino A., Giovanale V., Lukic A., Bianchi P., Cozza G., Marziani R., D'Ambrosio A., French D., Caserta D. Cervical carcinogenesis, bacterial vaginosis, HPV-mRNA test and relapse of CIN2+ after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21. P. 2504-2511.
20. Кан Н.И., Потатуркина-Нестерова Н.И., Тарабрина Е.П. Патогенетические аспекты развития миомы матки у женщин с уреоплазменной инфекцией // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016. №3. С. 100-110.
21. Caini S., Gandini S., Dudas M., Bremer V., Severi E., Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Cancer epidemiology*. 2014. Vol. 38(4). P. 329–338.
22. Yupeng L. Stephen S. H Metabolic Activation and DNA Interactions of Carcinogenic N-Nitrosamines to Which Humans Are Commonly Exposed // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. Is. 9. P. 4559. DOI: 10.3390 / ijms23094559.
23. Nishiumi F., Kawai Y., Nakura Y., Yoshimura M., Wu H.N., Hamaguchi M., Kakizawa S., Suzuki Y., Glass J.I., Yanagihara I. Blockade of endoplasmic reticulum stress-induced cell death by *Ureaplasma parvum* vacuolating factor // *Cellular Microbiology*. 2021. Vol. 23. Is. 12. P. e13392. DOI: 10.1111/cmi.13392.
24. Sciacchitano S., Lavra L., Morgante A., Ulivieri A., Magi F., De Francesco G.P., Bellotti C., Salehi L.B., Ricci A. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. Vol. 19(2). P. 379. DOI: 10.3390/ijms19020379.

25. Joshi A., Newbatt Y., McAndrew P.C., Stubbs M., Burke R., Richards M.W., Bhatia C., Caldwell J.J., McHardy T., Collins I., Bayliss R. Molecular mechanisms of human IRE1 activation through dimerization and ligand binding // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6(15). P. 13019-35. DOI: 10.18632/oncotarget.3864.
26. Abdul-Wahab O.M.S., Al-Shyarba M.H., Mardassi B B.A., Sassi N., Al-Fayi M.S.S., Otifi H., Al-Murea A.H., Mlik B., Yacoub E. Molecular detection of urogenital mollicutes in patients with invasive malignant prostate tumor // *Infectious Agents and Cancer*. 2021. Vol. 16. Is. 1. P. 1-11. DOI: 10.1186/s13027-021-00344-9.
27. Tantengco O.A.G., Aquino I.M.C., Silva M.C., Rojo R.D., Abad C.L.R. Association of mycoplasma with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Epidemiology*. 2021. Vol. 75. P. 102021. DOI: 10.1016/j.canep.2021.102021.
28. Kofler B., Laimer J., Bruckmoser E., Steinbichler T. B., Runge A., Schartinger V. H., Laer D., Borena W. The Role of HPV and Non-HPV Sexually Transmitted Infections in Patients with Oropharyngeal Carcinoma: A Case Control Study // *Cancers*. 2020. Vol. 12. Is. 5. P. 1192. DOI: 10.3390/cancers12051192.
29. Gancia P., Delogu A., Pomero G. Ureaplasma and bronchopulmonary dysplasia // *Early Human Development*. 2014. Vol. 90. P. 39-41. DOI: 10.1016/S0378-3782(14)70013-1.
30. Viscardi R.M., Kallapur S.G. Role of Ureaplasma Respiratory Tract Colonization in Bronchopulmonary Dysplasia Pathogenesis: Current Concepts and Update // *Clinics in Perinatology*. 2015. Vol. 42. Is. 4. P. 205-214. DOI: 10.1016/j.clp.2015.08.003.
31. Gobec K., Mukenauer R., Keše D., Erčulj V., Grosek S., Perme T. Association between colonization of the respiratory tract with Ureaplasma species and bronchopulmonary dysplasia in newborns with extremely low gestational age: a retrospective study // *Croatian Medical Journal*. 2023. Vol. 64. Is. 2. P. 75-83.
32. Charokopos A., Braman S.S., Whittaker Brown S.A., Mhango G., de-Torres J.P., Zulueta J.J., Sharma S., Holguin F., Sigel K.M., Powell C.A., Federman A.D., Wisnivesky J.P. Lung Cancer Risk among Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap // *Annals of the American Thoracic Society*. 2021. Vol. 18. Is. 11. P. 1894-1900. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202010-1280OC.
33. Протасова А.Э., Лященко В.А. Социально-демографические и клинимоρφологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021. № 2(17). С. 93-99.