

© Коллектив авторов, 2017

Н.В. МЕЛЬНИКОВА<sup>1</sup>, В.К. БОЖЕНКО<sup>1</sup>, И.Б. АНТОНОВА<sup>1</sup>, Н.А. БАБАЕВА<sup>1</sup>,  
 Н.Ю. ЯРОВАЯ<sup>1</sup>, Н.А. БОЛОТИНА<sup>1</sup>, М.В. ЗАХАРЕНКО<sup>1</sup>, А.Л. СЕНЧУКОВА<sup>1</sup>, Н.Б. АКОПОВА<sup>1</sup>,  
 Н.В. АЛЕКСАНДРОВА<sup>2</sup>, О.В. БУРМЕНСКАЯ<sup>2</sup>, Л.А. АШРАФЯН<sup>1</sup>

## ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ: АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ МРНК В ПРАКТИКЕ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

<sup>1</sup>ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
 им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Оценить возможность проведения дифференцировки пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) 2+ и CIN1 или менее на основе экспрессии 21-генной панели мРНК методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в материале консервирующей жидкости флакона с образцами Пап-теста CellPrep.

**Материал и методы.** Уровень экспрессии мРНК 21 гена (Ki-67, STK-15, CCNB1, CCND1, MYC, MYBL2, P16INK4A, PTEN, BIRC5, BCL2, BAG1, TERT, NDRG1, ESR1, PGR, HER2, GRB7, MGB1, MMP11, CTSL2, CD68) определяли методом количественной ПЦР в материале консервирующей жидкости флакона после Пап-теста CellPrep у 59 пациенток, проходивших лечение в РНЦРР в 2015-2016 гг. Критерием достоверности были результаты сопоставления с последующим гистологическим исследованием.

**Результаты исследования.** Установлено, что сочетанная оценка уровней экспрессии мРНК генов ESR1 и MYBL2 позволяет, по данным дискриминантного анализа, провести правильную классификацию для пациенток с изменениями CIN2+ в 88,24% случаев, а для пациенток с гистологически подтвержденной CIN1 или менее – в 84,0% случаев. Сочетанная оценка уровней экспрессии мРНК 17 генов (ESR1, MYBL2, CD68, PTEN, CCND1, BCL2, HER2, MMP11, TERT, STK15, P16INK4A, BAG1, CTSL2, KI67, CCNB1, GRB7, NDRG1) позволяет с точностью 98,3% случаев дифференцировать группы CIN 2+ и CIN1 или менее. Совпадение классификации с данными гистологического исследования для группы CIN2+ составило 100,0% случаев, а для группы с гистологически подтвержденной CIN1 или менее – 96,0% случаев.

**Заключение.** Впервые показана возможность анализа экспрессии мРНК большой группы генов методом количественной ПЦР в материале жидкостной цитологии Пап-теста CellPrep. Оценка экспрессии панели 21 генов, дополняющая морфологическую дооперационную диагностику предраковых процессов и рака шейки матки по материалу жидкостной цитологии, позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику 2 клинически важных групп: CIN 2+ и CIN1 или менее (неизмененный эпителий/доброкачественные изменения ткани шейки матки).

**Ключевые слова:** патология шейки матки, экспрессия генов, мРНК, жидкостная цитология, цитология.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мельникова Н.В., Боженко В.К., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Яровая Н.Ю., Болотина Н.А., Захаренко М.В., Сенчукова А.Л., Аكوпова Н.Б., Александрова Н.В., Бурменская О.В., Ашрафян Л.А.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: анализ профиля мРНК в практике жидкостной цитологии. Акушерство и гинекология. 2017; 4: 95-100.  
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.95-100>

N.V. MELNIKOVA<sup>1</sup>, V.K. BOZHENKO<sup>1</sup>, I.B. ANTONOVA<sup>1</sup>, N.A. BABAIEVA<sup>1</sup>,  
 N.Yu. YAROVAYA<sup>1</sup>, N.A. BOLOTINA<sup>1</sup>, M.V. ZAKHARENKO<sup>1</sup>, A.L. SENCHUKOVA<sup>1</sup>,  
 N.B. AKOPOVA<sup>1</sup>, N.V. ALEKSANDROVA<sup>2</sup>, O.V. BURMENSKAYA<sup>2</sup>, L.A. ASHRAFYAN<sup>1</sup>

## CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: ANALYSIS OF MRNA PROFILE IN THE PRACTICE OF LIQUID-BASED CYTOLOGY

<sup>1</sup>Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia,  
 Moscow 117997, Profsoyuznaya str. 86, Russia

<sup>2</sup>Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia,  
 Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

**Objective.** To assess whether patients with CIN 2+ and CIN1 or less can be differentiated based on the mRNA expression of a 21-gene panel by quantitative PCR in the material of preservative fluid collection vials with CellPrep PAP test samples.

**Subjects and methods.** The mRNA expression level of 21 genes (*Ki-67, STK-15, CCNB1, CCND1, MYC, MYBL2, P16INK4A, PTEN, BIRC5, BCL2, BAG1, TERT, NDRG1, ESRI, PGR, HER2, GRB7, MGB1, MMP11, CTSL2, and CD68*) was determined by quantitative PCR in the material of preservative fluid collection vials after CellPrep PAP test in 59 patients who had been treated at the Russian Research Center of Roentgenology and Radiology in 2015–2016. The test of significance was the results of comparison with subsequent histological examination.

**Results.** Discriminant analysis has established that a combined assessment of *ESRI* and *MYBL2* mRNA expression levels allows correct classification in 88.24% of cases of CIN2+ changes and in less than 84.0% of cases of histologically confirmed CIN1. The combined assessment of mRNA expression levels of 17 genes (*ESRI, MYBL2, CD68, PTEN, CCND1, BCL2, HER2, MMP11, TERT, STK15, P16INK4A, BAG1, CTSL2, KI67, CCNB1, GRB7, and NDRG1*) permits differentiation of CIN 2+ and CIN1 or less cases with an accuracy at 98.3%. The coincidence rate of the classification with the data of histological examination was 100.0% for the CIN2+ group and 96.0% for the histologically confirmed CIN1 or less group.

**Conclusion.** It has been shown for the first time that the mRNA expression of a large group of genes can be analyzed by quantitative PCR in the material of CellPrep liquid-based cytology in the PAP test. Assessment of the expression of a panel of 21 genes, which complements the preoperative morphological diagnosis of precancerous processes and cancer of the cervix uteri in the material of liquid-based cytology, allows a high-precision differential diagnosis of 2 clinically important groups, such as the CIN 2+ and CIN1 or less ones (intact epithelium/benign tissue changes of the cervix).

**Keywords:** cervical pathology, gene expression, mRNA, liquid-based cytology, cytology.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Melnikova N.V., Bozhenko V.K., Antonova I.B., Babaeva N.A., Yarovaya N.Yu., Bolotina N.A., Zakharenko M.V., Senchukova A.L., Akopova N.B., Aleksandrova N.V., Burmenskaya O.V., Ashrafyan L.A. Cervical intraepithelial neoplasia: Analysis of mRNA profile in the practice of liquid-based cytology. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (4): 95–100. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.95-100>

Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в Российской Федерации с 2005 по 2015 гг. возросла на 24,47% случаев, составив 21,27 случая на 100 000 населения в 2015 году [1]. Неблагоприятные эпидемиологические тенденции РШМ диктуют необходимость совершенствования методов ранней диагностики на новом технологическом уровне с внедрением в клиническую практику последних достижений молекулярной биологии.

По данным отечественной литературы даже изолированное тестирование мРНК гена p16 (INK4a) методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (в материале традиционного соскоба шейки матки) может быть использовано в качестве дополнительного маркера прогнозирования распространенных поражений шейки матки [2]. Дифференциально-диагностическая панель маркеров для оценки цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ должна включать комплексный анализ экспрессии мРНК *BCL-2, BAG, циклина B1, Ki-67* и рецепторов эстрогена [3]. Однако указанные исследования, как и большинство других, проведены на образцах биопсийного и операционного материала. В настоящее время особый интерес вызывает возможность анализа нуклеиновых кислот и в особенности РНК в материале, получаемом для жидкостной цитологии.

В литературе описан целый ряд работ, в которых указывается на возможность проведения таких исследований. М. Del Pino и соавт. (2015) впервые сообщили об обнаружении мРНК клеточных биомаркеров в материале консервирующей жидкости флакона с образцом Пап-теста ThinPrep [4]. Исследователи

отмечают, что сочетанная оценка TOP2A и CDKN2A/p16 в данном материале обладает достаточным соотношением чувствительности и специфичности для выявления женщин с высокой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL). Н.У. Wang и соавт. (2015) на основе комплексной оценки уровней мРНК онкопротеинов E6 и E7 вируса папилломы человека (ВПЧ) и белка теломеразной обратной транскриптазы человека (hTERT) в материале флакона Пап-теста ThinPrep (545 образцов) приходят к выводу, что сочетанная оценка указанных маркеров может использоваться взаимодополняющим образом при диагностике поражений шейки матки высокой степени злокачественности, а также являться прогностическим маркером при мониторинге заболеваний шейки матки низкой степени злокачественности [5].

Таким образом, определение мРНК в материале консервирующего раствора Пап-теста с использованием количественной ПЦР позволит расширить возможности дифференциальной диагностики CIN различной степени тяжести, рака *in situ* и инвазивного РШМ.

Цель исследования – оценить возможность проведения дифференцировки пациенток с CIN 2+ и CIN1 на основе экспрессии 21-генной панели мРНК методом количественной ПЦР в материале консервирующей жидкости флакона с образцами Пап-теста CellPrep.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 59 пациенток, проходивших лечение в ФГБУ РНЦРР Минздрава России в 2015–2016 гг.

Для всех образцов проводили ретроспективный анализ материала консервирующей жидкости флакона с образцом Пап-теста CellPrep (Biodyne Co., LTD, Корея). Забор материала для цитологического исследования выполнялся при помощи набора расходных материалов для диагностики онкологических заболеваний шейки матки (Biodyne Co., LTD, Корея).

Подготовка тонкослойных цитологических препаратов из материала флакона с консервирующим раствором выполнена при помощи процессора для приготовления препаратов для тонкослойного цитологического исследования CellPrep Plus 4.63 (Biodyne Co., LTD, Корея). После фиксации в течение 30 минут в 95% растворе этанола окрашивание стеклопрепаратов по Папаниколау выполнено на Autostainer Leica XL (Leica Microsystems Nussloch GmbH) с использованием красителей Leica Surgipath EA-50, OG6, гематоксилин Гарриса. Категоризация цитологических заключений выполнена согласно классификации Bethesda.

Уровень экспрессии мРНК 21 гена (Ki-67, STK-15, CCNB1, CCND1, MYC, MYBL2, P16INK4A, PTEN, BIRC5, BCL2, BAG1, TERT, NDRG1, ESR1, PGR, HER2, GRB7, MGB1, MMP11, CTSL2, CD68) определяли методом количественной ПЦР, описанным ранее с использованием наборов ЗАО «ДНК технология» [6]. Критерием достоверности были результаты сопоставления с плановым гистологическим исследованием биопсийного и операционного материала. Гистологические заключения давались в соответствии с гистологической классификацией опухолей женской половой системы (ВОЗ, 2003 г.) [7]. Хранение материала до начала исследования осуществляли при температуре 4°C.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием метода дискриминантного анализа. Различие групп считали статистически значимым при  $P < 0,05$ . Обработку полученных результатов проводили в программном пакете Statistica 7.0 (Stat Soft, США).

Распределение пациенток по возрасту и гистологическим заключениям представлено в табл. 1.

## Результаты исследования и обсуждение

Во всех 59 (100%) случаях методом количественной ПЦР определена экспрессия мРНК 24 генов, включая 3-хаускипинга, в материале консервирующей жидкости флакона с образцами Пап-теста CellPrep (табл. 2).

Анализ полученных результатов экспрессии 21 гена выявил достоверные отличия уровней экспрессии большей части исследованных генов в группах CIN 2+ и CIN1 или менее. Так, пошаговый дискриминантный анализ свидетельствует, что использование полученного алгоритма, включающего оценку уровней экспрессии мРНК 17 генов (ESR1, MYBL2, CD68, PTEN, CCND1, BCL2, HER2, MMP11, TERT, STK15, P16INK4A, BAG1, CTSL2, K167, CCNB1, GRB7, NDRG1) позволяет с точностью до 98,3% случаев провести дифференцировку групп CIN 2+ и CIN1 или менее. Совпадение классификации с данными гистологического исследования для группы CIN2+ составило 100,0% случаев, а для группы с гистологически подтвержденной CIN1 или менее – 96,0% случаев.

В 1 случае гликогеновой дистрофии значения молекулярно-биологических параметров ошибочно отнесли наблюдение к группе CIN 2+ при совпадении данных цитологического и гистологического исследования.

Итоги анализа дискриминантных функций выявили, что наибольшее значение на правильность классификации оказывает оценка мРНК экспрессии генов ESR1, CD68, PTEN, CCND1, BCL2, HER2, STK15, BAG1.

Нашей задачей было оптимизировать практическое применение полученных данных для будущего практического использования. Пошаговый дискриминантный анализ мРНК 21 гена с исключением оставляет 2 переменных в модели, позволяющих дифференцировать CIN2+/CIN1 или менее с суммарной точностью 86,44% случаев (табл. 3).

Достоверное снижение экспрессии рецепторов эстрогена характеризовало группу с гистологически

Таблица 1. Распределение пациенток в зависимости от типа гистологических заключений и возраста

Исследуемые группы, n – число пациенток	Гистологический диагноз	Средний возраст (M±SD) * лет, n – число пациенток
CIN1 или неизмененный эпителий/ доброкачественные изменения, n=25 случаев	Неизмененный эпителий/ Доброкачественные изменения	42,9±11,16 n=21
	CIN 1	49,25±20,17 n=4
	CIN в диапазоне CIN 2 – CIN 3, рак <i>in situ</i>	36,1±8,93 n=30
CIN2+ n=34 случая	Аденокарцинома эндоцервикального типа	61,0±19,80 n=2
	Плоскоклеточный рак	38,0±1,41 n=2
Все группы		40,32±11,94 n=59

\* – M – среднее, SD – среднееквадратичное отклонение.

установленными изменениями не менее чем CIN2+ ( $p=0,00001$ ). Наши результаты согласуются с данными I. Zhai и соавт. (2010), отмечающими низкий уровень экспрессии ESR1 в большинстве случаев инвазивного РШМ в сравнении с неинвазивными цервикальными изменениями [8].

Помимо оценки экспрессии мРНК рецепторов эстрогена  $\alpha$ , модель включает оценку экспрессии мРНК гена MYBL2, являющегося членом семейства протоонкогенов MYB, участвующих в пролиферации и контроле клеточной дифференцировки. Группа CIN2+ характеризуется более выраженной экспрессией данного маркера ( $p=0,001433$ ).

К. Astbury и соавт. (2011) выявили гиперэкспрессию MYBL2 при помощи TaqMan ПЦР в клеточных линиях РШМ [9]. Авторы отмечают, что при иммуногистохимическом исследовании окрашивание с антителами к MYBL2 преимущественно отсутствует в нормальном эпителии шейки матки при выраженной позитивной экспрессии в CIN и инвазивном РШМ, позволяя относить оценку его экспрессии к потенциальным биомаркерам РШМ.

Использование сочетанной оценки экспрессии только двух генов ESR1 и MYBL2 позволяет верно классифицировать группу CIN2+ в 88,24% случаев, а группу CIN1 или менее – в 84,0% случаев. С точки зрения практической реализации внедрение данной двугенной модели, как дополнитель-

ной тест-системы, представляется наиболее перспективным в практике плановых и скрининговых обследований.

## Заключение

Таким образом, в данной работе впервые показана возможность анализа экспрессии мРНК большой группы генов методом количественной ПЦР в материале жидкостной цитологии Пап-теста CellPrep. Полученные результаты оценки уровня экспрессии группы генов (всего проанализирована экспрессия 24 генов, из которых 3-хаускипинги, использованные для нормировки) позволили дифференцировать образцы на группы, соответствующие CIN 2+ и CIN1 или менее. Проведенный дискриминантный анализ показал, что в дифференциальную диагностику больший вклад вносит оценка экспрессии мРНК генов ESR1 и MYBL2 методом количественной ПЦР, что позволяет отличить группу CIN 2+ от группы CIN1 или менее с точностью 86,44% случаев. Следовательно, оценка экспрессии панели 21 генов, дополняющая морфологическую дооперационную диагностику предраковых процессов и РШМ по материалу жидкостной цитологии, позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику патологических процессов шейки матки.

Таблица 2. Уровень экспрессии исследованных генов в группах CIN1 или менее и CIN2+

Исследуемые гены	CIN1 или неизмененный эпителий/ доброкачественные изменения (M±SD), усл. единиц, n=25 случаев	CIN2+ (M±SD), усл. единиц, n=34 случая
MGB1	12791,46±16009,29	16527,37±35600,78
CTSL2	60,91±81,20	40,62±93,77
MYC	16,75±15,60	24,57±22,31
BCL2	7,76±8,04	4,61±2,03
BIRC5	4,85±4,78	9,26±6,00
CCND1	58,90±31,47	32,58±25,94
NDRG1	29,26±21,11	65,87±86,31
CD68	10,18±10,11	7,29±6,16
KI67	8,89±10,11	34,69±33,15
TERT	4,45±9,77	22,69±42,78
HER2	17,69±9,87	15,75±8,18
PTEN	3,19±1,35	3,13±2,38
BAG1	6,09±3,33	3,79±1,42
PGR	800,47±1509,31	210,49±299,56
CCNB1	35,72±35,75	80,79±56,51
ESR1	153,99±69,11	63,59±47,38
GRB7	21,18±28,63379	19,53±9,62
MMP11	1387,82±3917,79	657,99±1568,43
STK15	3,55±2,58	6,10±3,00
MYBL2	18,07±20,82	87,08±72,57
P16INK4A	15,73±38,40	43,10±37,65

\* – M-среднее, SD – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 3. Итоги анализа дискриминантных функций гистологически подтвержденной CIN 1 и менее и CIN 2+

Ген	Уилкса – Лямбда	Частная – Лямбда	F-исключ – (1,56)	p-уровень	Толер.	1-толер. – (R-кв.)
ESR1	0,728597	0,703859	23,56140	0,000010	0,997449	0,002551
MYBL2	0,615865	0,832698	11,25127	0,001433	0,997449	0,002551

Дифференцированный подход ведения пациенток с CIN различной степени тяжести используется и представлен как консервативными, так и оперативными подходами. Выбор каждого метода должен быть строго обоснованным, особенно у пациенток репродуктивного возраста, ориентированных на органосохраняющее лечение. Молекулярно-биологическое тестирование по материалам жидкостной цитологии позволяет провести внутриназальную цитологическую диагностику и определить тактику дальнейшего лечения. Дополнительные исследования на большем объеме клинического материала позволяют верифицировать пороговые значения экспрессии для каждого из анализируемых генов, что создаст дополнительный метод уточняющей дифференциальной диагностики клинически значимых изменений эпителия шейки матки, перспективный с точки зрения плановых и скрининговых исследований.

## Литература/References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 250с. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2015.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf) [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen – branch of FGBU „NIIRTs” of the Ministry of Health of Russia; 2017. 250s. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2015.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf) (in Russian)]
2. Боженко В.К., Кудинова Е.А., Близикулов О.П., Мельникова Н.В., Бурменская О.В. Патент на изобретение RUS 2464570, МПК G01N33/53. Метод диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Заявитель и патентообладатель ФГУ „РНЦРР” Минздравсоцразвития России (RU). № 2010147074/15; Заявлено 19.11.2010; Опубл. 20.10.2012; Бюл. №29. 9с. [Bozhenko V.K., Kudinova E.A., Bliznyukov O.P., Melnikova N.V., Burmenskaya O.V. Patent for invention RUS 2464570, IPC G01N33 / 53. The method of diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Applicant and patent holder of FGU „RNSRD” of the Ministry of Health and Social Development of Russia (RU). No. 2010147074/15; Declared on 19.11.2010; Publ. 20.10.2012; Bul. №29. 9p. (in Russian)]
3. Боженко В.К., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Мельникова Н.В., Бурменская О.Н., Трофимов Д.Ю., Кудинова Е.А., Хунова Л.З., Слонов А.В., Близикулов О.П. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 4: 72-5. [Bozhenko V.K., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Mel'nikova N.V., Burmenskaya O.N., Trofimov D.Yu., Kudinova E.A., Hunova L.Z., Slonov A.V., Bliznyukov O.P. Analysis of the expression of proliferation and apoptosis genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2011;4:72-75 (in Russian)]
4. Del Pino M., Svanholm-Barrie C., Torné A., Marimon L., Gaber J., Sagasta A. et al. mRNA biomarker detection in liquid-based cytology: a new approach in the prevention of cervical cancer. Mod. Pathol. 2015; 28(2): 312-20. doi: 10.1038/modpathol.2014.106.
5. Wang H.Y., Park S., Kim S., Lee D., Kim G., Kim Y. et al. Use of hTERT and HPV E6/E7 mRNA RT-qPCR TaqMan assays in combination for diagnosing high-grade cervical lesions and malignant tumors. Am. J. Clin. Pathol. 2015; 143(3): 344-51. doi: 10.1309/AJCPF2XGZ2XIQYQX.
6. Боженко В.К., Васкевич Е.Ф., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Кудинова Е.А., Хунова Л.З. Анализ изменения профиля экспрессии генов при гиперпролиферативных заболеваниях шейки матки. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 9: 21. [Bozhenko V.K., Vaskevich E.F., Trofimov D.Yu., Burmenskaya O.V., Kudinova E.A., Hunova L.Z. Analysis of changes in the profile of gene expression in hyperproliferative diseases of the cervix. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2011;9: 21 (in Russian)]
7. Tavassoli F.A., Devilee P., eds. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC; 2003. 432p.
8. Zhai Y., Bommer G.T., Feng Y., Wiese A.B., Fearon E.R., Cho K.R. Loss of estrogen receptor 1 enhances cervical cancer invasion. Am. J. Pathol. 2010; 177(2): 884-95. doi: 10.2353/ajpath.2010.091166.
9. Astbury K., McEvoy L., Brian H., Spillane C., Sheils O., Martin C. et al. MYBL2 (B-MYB) in cervical cancer: putative biomarker. Int. J. Gynecol. Cancer. 2011;21(2): 206-12. doi: 10.1097/IGC.0b013e318205759f.

Поступила 03.02.2017

Принята в печать 17.02.2017

Received 03.02.2017

Accepted 17.02.2017

### Сведения об авторах:

Мельникова Надежда Васильевна, к.м.н., в.н.с. лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточной терапии в онкологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (495) 333-91-30. E-mail: n\_melnikova@list.ru

Боженко Владимир Константинович, д.м.н., профессор, зав. отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-11-14. E-mail: vbojenko@mail.ru

Антонова Ирина Борисовна, д.м.н., зав. лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-60-77. E-mail: iran24@yandex.ru

Бабаева Наталья Александровна, д.м.н., в.н.с. лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-60-77. E-mail: natbabaeva@yandex.ru

Яровая Наталья Юрьевна, к.м.н., зав. лабораторией цитологии патологоанатомического отделения ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-11-14. E-mail: natalya-yarova@yandex.ru

Болотина Наталья Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (495) 333-91-30. E-mail: soloma-natali@yandex.ru

Захаренко Маргарита Владимировна, м.н.с. лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточной терапии в онкологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-11-14. E-mail: zak-margarita@mail.ru

Сенчук Анна Леонидовна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточной терапии в онкологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-11-14. E-mail: asenchukova@gmail.com

Акопова Наталья Борисовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отдела лучевой и инструментальной диагностики онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (499) 120-60-77

Александрова Наталья Владимировна, д.м.н., с.н.с. ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com

Бурменская Ольга Владимировна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (916) 753-17-09. E-mail: boumenska@mail.ru

Ашрафян Левон Андреевич, д.м.н., проф., заведующий научно-исследовательским отделом раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: 8 (495) 334-99-09

**About the authors:**

*Melnikova Nadezhda Vasilevna*, Ph.D., Leading Researcher of the Laboratory of Immunology, oncocytopology and cell therapy in oncology, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74953339130. E-mail: n\_melnikova@list.ru

*Bozhenko Vladimir Konstantinovich*, MD, Head of the Department of Molecular Biology and Experimental Tumor Therapy, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991201114. E-mail: vbojenko@mail.ru

*Antonova Irina Borisovna*, MD, Head of the Laboratory of prevention, early diagnostics and combination treatment of cancer diseases, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991206077. E-mail: iran24@yandex.ru

*Babaeva Nataliya Aleksandrovna*, MD, Leading researcher of Laboratory of prevention, early diagnostics and combined treatments of cancer diseases, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991206077. E-mail: natbabaeva@yandex.ru

*Yarovaya Nataliya Yurevna*, Ph.D., Head of the Laboratory of Cytology at the Pathology department, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991201114. E-mail: natalya-yarovaya@yandex.ru

*Bolotina Nataliya Aleksandrovna*, Ph.D., Pathologist at the Pathology department, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74953339130. E-mail: soloma-natali@yandex.ru

*Zakharenko Margarita Vladimirovna*, Junior Researcher of the Laboratory of Immunology, oncocytopology and cell therapy in oncology, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991201114. E-mail: zak-margarita@mail.ru

*Senchukova Anna Leonidovna*, Ph.D., Researcher of the Laboratory of Immunology, oncocytopology and cell therapy in oncology, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991201114. E-mail: asenchukova@gmail.com

*Akopova Nataliya Borisovna*, Ph.D., Obstetrician-gynecologist of the Department of Radiation and instrumental diagnostics of tumor diseases of the reproductive organs, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74991206077

*Aleksandrova Nataliya Vladimirovna*, MD, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com

*Burmenskaya Olga Vladimirovna*, MD, Senior Researcher of Laboratory molecular genetic factors, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +79167531709. E-mail: bourmenska@mail.ru

*Ashrafyan Levon Andreevich*, MD, Professor, Head of the Department of Early carcinogenesis, prevention, diagnostics and comprehensive treatment of oncological diseases of female reproductive organs, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia. 117997 Russia, Moscow, Profsoyuznaya str. 86. Tel.: +74953349909