

УДК 618.146-006.6

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-145-155>

## Современные представления о цервикальном канцерогенезе

Наумова Л.А., Стародумова В.А.

Сургутский государственный университет (СурГУ)

Россия, 628412, Ханты-Мансийский автономный округ (ХМАО) – Югра, г. Сургут, ул. Ленина, 1

### РЕЗЮМЕ

Рассматриваются современные представления о цервикальном канцерогенезе как многостадийном процессе мультифакторного генеза. В настоящее время представления о патогенезе рака шейки матки (РШМ) базируются не только на понимании роли в этом процессе вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска и накоплении обусловленных им генетических изменений, но и формировании сложного интерактома ВПЧ, или сети межмолекулярных взаимодействий онкобелков ВПЧ с белками клетки-хозяина. Также в процессе канцерогенеза принимают участие эпигенетические модификации широкого спектра и, прежде всего, нарушения регуляторной функции микроРНК. Важное место в представлениях о цервикальном канцерогенезе занимает сформулированная в последние годы концепция раковых стволовых клеток (CSCs), с которой тесно связано объяснение рецидивов заболевания и устойчивости к лечению, а также понимание новых подходов к лечению. Перспективным объектом для исследования становится также цервиковагинальный микробиом и цервикальное микроокружение, ответственные за естественный клиренс ВПЧ, регрессию эпителиальных повреждений и моделирование иммунного ответа.

**Цель обзора** – изложение актуальной информации о важнейших механизмах цервикального канцерогенеза, а также новых подходах к лечению РШМ, базирующихся в частности на использовании знаний о регуляторных микроРНК, маркерах CSCs и состоянии цервиковагинальной микробиоты.

**Ключевые слова:** цервикальный канцерогенез, геномика рака шейки матки, микроРНК, раковые стволовые клетки, микробиота

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Наумова Л.А., Стародумова В.А. Современные представления о цервикальном канцерогенезе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):145–155. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-145-155>.

## Modern concepts in cervical carcinogenesis

Naumova L.A., Starodumova V.A.

Surgut State University

1, Lenina Str., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Area – Yugra, 628412, Russian Federation

### ABSTRACT

The article discusses modern ideas about cervical carcinogenesis as a multi-stage process of multifactorial genesis. Currently, ideas about the pathogenesis of cervical cancer (CC) are based not only on understanding the role of high-risk oncogenic human papillomavirus (HPV) in this process and accumulation of genetic changes caused

✉ Наумова Людмила Алексеевна, [naumoval@yandex.ru](mailto:naumoval@yandex.ru)

by it, but also on formation of a complex HPV interactome, or a network of intermolecular interactions of HPV oncoproteins with host cell proteins. Carcinogenesis also involves a wide range of epigenetic events and, above all, impairment of the regulatory function of miRNAs. An important role in cervical carcinogenesis is attributed to the concept of cancer stem cells (CSCs) formulated in recent years, which is closely related to the explanation of disease recurrence and treatment resistance, as well as to new approaches to treatment. The cervicovaginal microbiome and cervical microenvironment, which are responsible for natural clearance of HPV, regression of epithelial lesions, and modeling of the immune response, are becoming promising objects for research.

**The aim of the review** was to present up-to-date information on the most important mechanisms of cervical carcinogenesis, as well as on new approaches to the treatment of CC, based, in particular, on the use of knowledge about regulatory miRNAs, CSC markers, and the state of the cervicovaginal microbiota.

**Keywords:** cervical carcinogenesis, cervical cancer genomics, miRNA, cancer stem cells, microbiota

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Naumova L.A., Starodumova V.A. Modern concepts in cervical carcinogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):145–155. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-145-155>.

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак шейки матки (РШМ) относится к одному из самых распространенных злокачественных гинекологических заболеваний, при котором показатели заболеваемости и смертности имеют тенденцию к ухудшению. В 2020 г. в мире выявлено более 600 тыс. новых случаев заболевания РШМ и зарегистрировано 342 тыс. смертельных исходов [1]. РШМ занимает 4-е место в структуре онкологических заболеваний у женщин после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких [2–4] и является второй причиной смерти от рака у женщин в возрасте от 20 до 39 лет [1, 5–7]. В экономически слабых странах при высокой распространенности (2-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин) и поздней диагностике 5-летняя выживаемость больных РШМ составляет менее 50% [2–4]. Несмотря на существующие программы скрининга (ВПЧ (вирус папилломы человека)-тесты, цитологические методы исследования, кольпоскопия) и вакцинации, ведущие к снижению смертности от РШМ, растет необходимость в скрининге предрака и РШМ на ранних стадиях. Скрининг позволяет использовать органосохраняющие методы лечения, обеспечивающие поддержание фертильности [5, 6, 8].

Представления о цервикальном канцерогенезе тесно связаны с современным пониманием особенностей переходной зоны между эндо- и экзоцервиксом, которая известна как плоско-столбчатое соединение шейки матки (squamo-columnar junction – SCJ) и характеризуется наличием цервикальных стволовых клеток (SCs) [2, 4, 5, 9]. Открытие SCs дает понимание не только механизмов физиологической и ре-

паративной регенерации эпителия шейки матки, но и истоков онкогенеза – появления раковых стволовых клеток (CSCs) [2, 4, 5, 9, 10]. Раковые стволовые клетки определяют злокачественные потенции опухолевого процесса – скорость развития и метастазирования, степень регрессии на фоне лечения [4, 5, 9, 11].

Хотя особое значение в опухолевой трансформации отводится персистирующей ВПЧ-инфекции высокого онкогенного риска (hr HPV) [1, 5], РШМ является многофакторным заболеванием, обусловленным не только накоплением генетических, но и широкого спектра эпигенетических изменений – нарушением процессов метилирования ДНК, модификацией гистонов и некодирующих РНК (нкРНК) [6, 12–15]. Онкогенные потенции инфекционного процесса, обусловленного ВПЧ, определяются большим количеством дополнительных факторов. К ним относятся: влияние гормонов, множественные половые партнеры, ожирение, курение, алкоголизм, плохое питание, иммуносупрессивное цервикальное микроокружение, аномальная вагинальная микробиота, коинфекции с *Chlamydia trachomatis* или вирусом иммунодефицита человека [1, 5, 7, 16–19].

*Lactobacillus spp.* являются основными представителями микробной вагинальной флоры и формируют первую линию защиты от патогенной микрофлоры, при инфицировании ВПЧ и по мере нарастания тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) диагностируется преобладание все более токсичной флоры – *Fusobacterium*, *Sneathia* и *Streptococcus* [5, 16, 20]. Накапливается все больше данных о важнейшей роли цервиковагинального микробиома (ЦВМ) в динамике событий при ВПЧ-инфицировании – естественном клиренсе

ВПЧ, регрессии CIN и моделируемом ЦВМ иммунном ответе [1, 5, 7, 16].

Решающее значение для разработки эффективной терапии РШМ приобретает изучение молекулярных механизмов его патогенеза, основанное на методах системной биологии (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика РШМ), позволяющих получать наибольший объем информации о прогностических и важных для лечения биомаркерах РШМ [3, 21].

## ОНКОГЕННЫЕ ШТАММЫ ВПЧ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящее время описано и секвенировано более 200 генотипов ВПЧ и животных, из них примерно 30 типов поражают аногенитальный тракт, 15 из этих типов (типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82) классифицированы как hr HPV, ассоциирующиеся с CIN II–III и cancer *in situ*, или поражением высокой степени (HSIL) и инвазивным РШМ. ВПЧ16 и ВПЧ18 вызывают около 70% плоскоклеточного рака и более 90% аденокарцином [2, 12–14, 22, 23].

Вместе с тем доказано, что почти у 90% инфицированных ВПЧ через 6–18 мес после заражения вирус уже не обнаруживается (транзиторная инфекция), у одной десятой доли инфицированных женщин инфекция сохраняется (персистирующая инфекция) и могут развиваться предопухольные поражения шейки матки [2, 14, 22] с прогрессированием до инвазивного РШМ в 0,3–1,2% случаев. Вопрос о возможности полной элиминации вируса, его латентном пребывании в базальных клетках с сохранением потенциала реактивации остается открытым. Персистирующая ВПЧ-инфекция диагностируется при наличии ДНК вируса того же типа при повторном исследовании через 6–12 мес [2, 22, 23].

Жизненный цикл вирусов папилломы человека, проникающих через микроабразии в базальные клетки эпителия экзоцервикса, тесно связан с дифференцировкой эпителиоцитов, зависит от ряда клеточных факторов и последовательно экспрессируемых вирусных белков, подробно описан в многочисленных обзорах [4, 5, 12, 14, 15]. В инфицированных клетках вирус может существовать в эписомальной, интегрированной или смешанной (эписомальной и интегрированной) форме [14, 24].

Интеграция ДНК вируса в геном клетки хозяина может иметь различные сигнатуры (описано более 3,5 тыс. точек разрыва) и вызывать амплификации онкогенов, инактивацию генов-онкосупрессоров, межхромосомные или внутрихромосомные перестрой-

ки и генетическую нестабильность [14, 24]. Изменения чаще определяются в генах *PIK3CA*, *TP53*, *KRAS* и *PTEN*, нередко – в *STK11*, *POU5F1B*, *FHIT*, *KLF12*, *KLF5*, *LRP1B*, *LEPREL1* и др. [3, 6, 24, 25]. Интеграция вирусной ДНК в геном хозяина сопровождается разрушением вирусного гена *E2*, регулирующего онкобелки E6 и E7, что ведет к их сверхэкспрессии [14].

При интеграции вирусный геном встраивается в геном клеток-хозяина в местах повреждения, или двухцепочечных разрывов ДНК, благодаря деактивации с помощью онкобелков E6 и E7 нормального ответа на повреждение ДНК (DDR – DNA-damage responses), который складывается из активации ATR и P53 [3, 12]. Белок E7 действует на протеинкиназу ATR и инактивирует Rb, нарушая ингибиторы клеточного цикла – p21, p27. E6 ингибирует репарацию ДНК и обуславливает неконтролируемую пролиферацию инфицированных клеток через нарушение процесса апоптоза – убиквитин-протеасомную деградацию белка-онкосупрессора p53 и связывание с прокаспазой-8, а также подавляет ответ многих генов на интерферон [3, 12, 14]. Белок E6 активирует путь PI3K/Akt, способствует деградации транскрипционного репрессора NFX1 и индуцирует активацию hTERT (человеческая теломеразная обратная транскриптаза), приводя к иммортализации трансформированных клеток [3, 5, 12, 14].

В настоящее время установлено существование сложного интерактома ВПЧ, или сети межмолекулярных взаимодействий E6 и E7 с белками клетки-хозяина [12, 14, 15]. Белки E6 и E7 могут модулировать профиль экспрессии генов, протеом клетки-хозяина и внутриклеточные сигнальные пути, включая MAPK-, Wnt-, Akt-, Notch-, mTORC- и STAT-зависимые каскады, что ведет к изменению фенотипа эпителиальных клеток [12, 14].

Интеграция вирусной ДНК в геном базальных клеток зоны трансформации, обладающих стволоподобными свойствами, приводит к их трансформации в CSCs [2, 5, 15], популяция которых поддерживается активацией онкобелками сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -catenin, Notch и Hedgehog [3, 12, 14], Oct3/4, Nanog, SOX2 [26]. При исследовании РШМ (секвенирование всего экзона), проведенном в рамках проекта «Атлас генома рака» (TCGA), выявлено огромное количество мутаций. Так, 192 пары образцов «опухоль – контроль» в совокупности содержали 43 324 соматические мутации; 11 образцов, включающие более 600 мутаций на образец, были определены как «гипермутанты» [25].

Интегративная кластеризация образцов РШМ с использованием данных анализа генома (ДНК), транскриптома (мРНК), метилирования ДНК, экс-

прессии микроРНК (miRNA) и вариаций числа копий (CNV) генов выявила выраженную молекулярную неоднородность РШМ. В частности, были выделены три кластера РШМ: кластеры плоскоклеточного РШМ с высокой и низкой экспрессией генов кератина и кластер, включающий преимущественно аденокарциномы. С выделенными тремя кластерами ассоциировались особенности гистологии РШМ, типов ВПЧ, статуса интеграции ВПЧ, UCES-подобный статус, уровень мутагенеза АРОВЕС, оценка эпителио-мезенхимального перехода (ЭМП) и мРНК, экспрессия KRAS, ERBB3, HLA-A. Выделенные кластеры дифференцированно различались не только по экспрессии генов ороговения SPRR и TMRSS, но и генов, отвечающих за различные метаболические пути в клетке – SMGs, ARID1A, NFE2L2 и PIK3CA [25, 27].

Впервые при РШМ были идентифицированы мутации ERBB3, CASP8, HLA-A, SHKBP1 и TGFBR2, а ERBB3 (HER3) сразу был определен как терапевтическая мишень в силу aberrантной передачи сигналов между мутантным HER3 и активированным HER2. Мутации HLA-A, HLA-B, NFE2L2, MAPK1, CASP-8, SHKBP1 и TGFBR2 были обнаружены исключительно при плоскоклеточном РШМ [25]. Выявленные амплификации CD274 (PD-L1) и PDCD1LG2 (PD-L2), достоверно коррелирующие с экспрессией ключевых генов цитолитических эффекторов иммунитета – гранзима А и перфорина, не исключают эффективности иммунотерапии при некоторых видах РШМ [25].

Определены также 1 026 эпигенетически молчащих генов, среди которых были цинк-зависимые металлопротеиназы ADAM, ADAMTS (моделирующие экстрацеллюлярный матрикс) и гены коллагена (COL), которые при РШМ были метелированы в большей степени, чем в контрольных образцах [25].

В гене *PIK3CA* имели место в основном активирующие мутации спирального домена E542K и E545K, в которых основная схема замещения нуклеотидов была связана с мутагенезом АРОВЕС – семейством цимитидиндезаминаз, играющих ключевую роль в дезаминировании цитидина до уридина в ДНК и РНК и контролирующим различные биологические процессы (эмбриогенез, врожденный иммунитет, регуляция экспрессии белков). В настоящее время мутагенез АРОВЕС, обуславливающий опухолевые мутации за счет aberrантного механизма редактирования ДНК, рассматривается как молекулярный драйвер цервикального канцерогенеза [23, 25]. При HPV-негативном РШМ отмечена более низкая частота мутагенеза АРОВЕС и высокий показатель экспрессии miRNAs, отвечающих за ЭМП [27].

В целом выявлены различия в процессе цервикального канцерогенеза при его ассоциированности

и отсутствию последнего с ВПЧ по трем важнейшим характеристикам – генам-драйверам опухолевого процесса, выраженности нестабильности генома и митотическим канцерогенным путям [28]. Именно особенности молекулярных механизмов и генетических нарушений, лежащие в основе канцерогенеза в каждом конкретном случае, обуславливают различные исходы РШМ [28, 29].

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ В ЦЕРВИКАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Исследования последних лет показывают, что интеграции вирусного генома в геном клетки-хозяина для развития РШМ недостаточно [12–14]. Цервикальный канцерогенез – многостадийный процесс, связанный не только с накоплением генетических изменений, но, прежде всего, с аккумуляцией широкого спектра эпигенетических модификаций вирусного генома и генома клеток-хозяев. Эти модификации связаны с нарушениями процессов метилирования ДНК, модификацией гистонов и нРНК [12–15, 30]. Эпигенетические изменения относятся к обратимым модификациям функции генов, являются естественными механизмами клеточной адаптации и возникают под воздействием широкого спектра факторов – возраста, образа жизни, гормонального фона, хронического воспаления, клеточного стресса. Указанные факторы формируют в свою очередь клеточное микроокружение со сложной сетью взаимодействия цитокинов, хемокинов, свободных радикалов, источников роста и ферментов, что определяет влияние на критические сигнальные пути, участвующие в поддержании клеточного гомеостаза [12–14, 17, 18, 30, 31].

При РШМ наблюдается преимущественно метилирование цитозина (замена атома водорода метильной группой) в мотиве CpG, катализируемое ферментами ДНК-метилтрансферазами (DNMTs). Метилирование промоторной области гена обычно приводит к его молчанию, деметилирование – к увеличению экспрессии, возможна и обратная ситуация – экспрессия онкогенов, обусловленная деметилированием их промоторов (показано на примере серин/треонинкиназы 31 (*STK31*)), а также варьирование эффектов метилирования ДНК в зависимости от этнической принадлежности [13, 14].

Онкопротеины Е6 и Е7 могут индуцировать экспрессию DNMTs и гистон-модифицирующих ферментов, включая гистоновые деацетилазы (HDACs), ацетилтрансферазы (HATs), метилтрансферазы (HMTs) и деметилазы, а также изменять активность ремоделирующих хроматин комплекс-ассоциированных белков и белков, ассоциированных с процессингом микроРНК (miRNAs) [13]. Онкобе-

лок E6 активирует экспрессию *DNMT1* через деградацию p53 и высвобождение транскрипционных факторов Sp1, связывающихся с промотором гена *DNMT1*, онкобелок E7 – через образование стабильного комплекса с pRB и высвобождение фактора транскрипции E2F [12–14]. При РШМ часто метилируемые генами оказываются *CADMI*, *CDH1*, *DAPK1*, *EPB41L3*, *FAM1A4*, *MAL*, *PAX1* и *hTER* [13]. На ранней стадии цервикального канцерогенеза часто метилируются ген рецептора ретиноевой кислоты  $\beta$  (*RAR\beta*), связанный с дифференцировкой клеток, и ген ингибирующего фактора Wnt- $\beta$ , продукт которого ингибирует сигнальный путь Wnt- $\beta$ -катенин [14].

Геном ВПЧ также подвергается эпигенетической модификации – в течение жизненного цикла вируса изменяется метилирование поздних онкобелков L1 и L2 и регуляторной области LCR [12, 13]. Гиперметилирование LCR препятствует регулированию белком E2 экспрессии вирусных онкогенов *E6* и *E7*, обуславливая ее сверхэкспрессию [14].

Посттрансляционные модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, сумоилирование и убиквитинирование), влияя на структурное состояние и транскрипционную активность хроматина, имеют решающее значение в регуляции клеточного цикла, клеточной дифференцировки, поддержании SCs и эпигенетической наследуемости транскрипционных программ [14]. В нормальных клетках баланс HDACs и HATS обеспечивает контроль пролиферации и гибели клеток, онкопротеины E6 и E7 нарушают этот баланс, обуславливая неконтролируемую пролиферацию раковых клеток [12, 14]. Ингибирование HDACs, снижающих уровень ацетилирования гистонов и обуславливающих молчание генов-онкосупрессоров, становится перспективным подходом в терапии рака. Так, ингибитор HDAC all-trans retinoic acid (ATRA) в сочетании с субэроиланилид-гидроксамовой кислотой (SAHA) увеличивает содержание ацетилированных гистонов в промоторной области генов-онкосупрессоров *RAR\beta2*, E-кадгерина и  $\beta$ -катенина, деацетилирование промоторов которых при РШМ снижено или отсутствует. Комбинация вальпроевой кислоты (VPA) и ATRA демонстрирует дополнительные противоопухолевые эффекты, за счет реактивации экспрессии *RAR\beta2*, E-кадгерина, P21CIP1 и P53 и снижения уровня экспрессии гена *STAT3* (активирует транскрипцию генов, отвечающих за пролиферацию). Такие результаты не исключают использование ингибиторов HDAC и агонистов *RAR\beta2* в качестве нового подхода к лечению РШМ [14].

Благодаря достижениям в области биотехнологии и высокопроизводительного секвенирования стала

понятна ведущая роль в канцерогенезе aberrантной экспрессии нкРНК – одноцепочечных РНК-транскриптов, к которым относятся miRNAs, длинные нкРНК (lncRNAs) и круговые нкРНК (circRNAs). Особое значение в этом процессе отводится miRNAs, которые могут участвовать в регуляции как важнейших биологических процессов (пролиферация, дифференцировка, апоптоз), так и регуляции молекулярных путей канцерогенеза (клеточный цикл, Wnt- $\beta$ -катенин-путь, P53, E6-p53, E7-pRb, PI3K-Akt, Notch) [3, 12–15, 30, 32–34]. Дисрегуляция miRNAs может быть следствием геномных мутаций, аномальной модификации метилирования ДНК геномных локусов miRNAs или однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), а также нарушения регуляции белков, участвующих в биогенезе miRNAs [15, 32, 35].

По влиянию на протоонкогены и онкосупрессоры miRNAs соответственно делят на онкомиRNAs и miRNAs-супрессоры опухолевого роста (TSMIR); содержание последних значительно снижается при большинстве видов рака [15]. MiRNAs могут также влиять на репликацию вирусной ДНК, в свою очередь онкопротеины E6 и E7 через индукцию сверхэкспрессии DNMTs могут катализировать aberrантное метилирование генов, кодирующих miRNAs [32]. Непрерывная экспрессия E6/E7 связана со снижением внутриклеточных концентраций miR-23a, miR-23b, miR-206, miR-143, miR-15 и miR-16, все из которых связаны с противоопухолевой активностью [12, 14].

Почти каждой стадии развития РШМ соответствует своя сигнатура miRNAs, которая теоретически может иметь большое значение для диагностики, лечения и мониторинга процесса [15, 33, 36]. Так, при LSIL установлена повышенная экспрессия miR-16, miR-21, miR-34a и miR-143, при HSIL – повышенная экспрессия miR-21, при снижении экспрессии miR-143 [36], а также повышенная экспрессия miR-205-5p, miR-130a-3p, miR-3136-3p и подавление miR-381-3p и miR-4531, при этом паттерны экспрессии miRNA не зависели от инфекции hr-HPV [33]. В качестве маркеров инвазивного РШМ описаны miR-499 и miR-18a, в качестве онкосупрессоров – miR-125, подавляющая VEGF, миграцию и инвазию опухолевых клеток (уже используется в качестве TSMIR при лечении РШМ), и miR-375, действующая посредством регуляции MELK и усиления апоптоза [15].

Подавляющая регуляция let-7c, miR-124, miR-126, miR-143 и miR-145 регулирует экспрессию онкогенов. Дестабилизация p53 онкобелком E6 ведет к подавлению экспрессии miR-34a, влияющей на несколько компонентов клеточного цикла, включая CDK4, циклин E2, E2F-1, рецептор MET фактора роста гепатоцитов и Bcl-2 [14]. Полезными для диагно-

стики инвазивного РШМ отмечены сверхэкспрессия miR-21 и пониженная регуляция miR-29 [15]. Активация экспрессии miR-31, miR-9 и сверхэкспрессия miRNA-21 под влиянием E6/E7 ассоциируются с прогрессированием РШМ и плохим прогнозом [14].

В настоящее время выявлено несколько сотен miRNAs, дифференцированно экспрессирующихся при РШМ [15, 34, 36]. Участие в канцерогенезе нкРНК значительно усложняет понимание молекулярной биологии рака, вместе с тем делает эти транскрипты предметом многочисленных исследований, направленных на выявление их ценности в качестве диагностических и прогностических маркеров [14]. Но использование их в диагностике пока не увенчалось успехом в силу методологических проблем и выраженной изменчивости состава miRNAs у разных больных при одном и том же типе рака. В лечении на основе miRNAs также необходимо преодолеть проблему их деградации нуклеазами, неточности доставки к клеткам-мишеням и побочных эффектов в виде активации иммунных реакций [15].

## РАКОВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

В соответствии с гипотезой раковых стволовых клеток (CSCs) опухоль характеризуется особой иерархией клеток, в которой небольшая часть субпопуляции, получившая название CSCs, обладает свойствами стволовости – способностью к асимметричному делению, самообновлению, онкогенезу, устойчивостью к химио- и лучевой терапии благодаря наличию систем детоксикации или выведения [4, 5, 8, 9, 30, 37]. В результате асимметричного деления CSCs одна дочерняя клетка остается стволовой, вторая, утрачивая стволовость, дает потомство, формирующее основную часть опухолевых клеток различной степени дифференцировки [9]. Парадигма CSCs позволяет подойти к пониманию генеза рака, в том числе РШМ, объяснению механизмов его метастазирования, рецидивов и устойчивости к химио- и лучевой терапии [4, 9, 11, 30, 38].

Существует несколько теорий происхождения CSCs. Мутации, ведущие к появлению CSCs, могут происходить как в SCs, так и в уже трансформированных (опухолевых) клетках, обуславливая отбор клеток с высокой онкогенной активностью [5, 30]. Не исключается наличие субпопуляции резидентных CSCs, обеспечивающих развитие и поддержание исходной опухоли и находящихся в спящем состоянии в нишах CSCs [4, 5, 8, 30], а также циркулирующих в крови и диссеминирующих CSCs, ответственных за метастазирование. Ниша CSCs – микроокружение клеток, которое формируется экстрацеллюлярным матриксом и стромальными клетками (фибробласта-

ми, макрофагами и др.) и которое посредством межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий с участием большого количества разнообразных сигнальных молекул (цитокинов, miRNAs, гормонов) определяет регуляцию дормантного состояния CSCs, активацию CSCs в ответ на стресс (гипоксия, химиотерапия), пролиферацию и дифференцировку их потомства [4, 39]. Раковые клетки способны стохастически переходить между этими состояниями, что также поддерживает иерархию дифференцировки и происходит, в частности, на фоне лечения [9].

Существование CSCs обуславливает гетерогенность большинства опухолей, включая РШМ, что выражается как в межопухолевой гетерогенности – различной агрессивности и разных клинических исходах при одном и том же типе опухоли, так и внутриопухолевой гетерогенности – биологических и молекулярных различиях между опухолевыми клетками в одной и той же опухоли у одного пациента. Опухоль представляет смесь CSCs, имеющих смешанные мезенхимально-эпителиальные фенотипы, и опухолевых нестволовых клеток, которые, подвергаясь ЭМП, могут приобретать свойства стволовости [4, 9]. ЭМП, характеризующийся индукцией транскрипционных факторов SNAI1, SNAI2, TWIST1 и BMI1, считается основным источником появления CSCs [4, 5]. CSCs способны к трансдифференцировке в эндотелиальные клетки сосудов, а также другие ассоциированные с опухолью стромальные клетки, что тоже может способствовать гетерогенности опухоли [4, 9].

CIN и последующие события цервикального канцерогенеза развиваются в клетках переходной зоны между эндо- и экзоцервиксом, которая известна как плоско-столбчатое соединение (SCJ) шейки матки, или зона трансформации [4, 5]. Клетки зоны SCJ демонстрируют уникальную морфологию и специфичные для них маркеры – кератин 7 (Krt7), передний градиент 2 (AGR2), CD63, матриксную металлопротеиназу 7 (MMP7) и гуанин-дезаминазу (GDA). Сохранение генетического профиля SCJ в клетках CIN и РШМ указывает на происхождение многочисленных подтипов РШМ из клеток SCJ и позволяет предполагать, что зона SCJ может быть нишей цервикальных CSCs [4, 9, 26].

Существующие методы лечения (химио- и лучевая терапия) устраняют только нестволовые опухолевые клетки, CSCs выживают в защищающих их нишах и ведут к рецидиву заболевания [4, 5, 8, 9, 39], что позволяет их рассматривать как «бьющееся сердце» злокачественной опухоли [39] и наиболее вероятную мишень для лечебного воздействия [8, 9, 39]. Молекулярные механизмы, определяющие судьбу CSCs, межклеточные связи и молекулярный

профиль ниши цервикальных CSC, пока во многом не ясны, не разработаны также лабораторные протоколы, позволяющие выделять CSCs в достаточных количествах, что делает их идентификацию сложной задачей [9, 11].

В настоящее время не существует набора универсальных маркеров для идентификации и выделения CSCs. Основным источником для изучения CSCs является так называемая *side population* (побочная популяция) – небольшая (до 20%) субпопуляция клеток внутри опухолевой массы, проявляющая свойства CSCs [4, 5]. Идентификация мультипотентных CSCs может базироваться на способности этих клеток выделять флуоресцентный краситель Hoechst и формировать при определенных условиях сфероиды – клетки эпителиально-мезенхимального фенотипа. Существующий способ выделения CSCs базируется на определении экспрессии поверхностных маркеров с помощью флуоресцентно-активированной клеточной сортировки (FACS), конфокальной микроскопии, иммуногистохимии, обратной транскрипции (RT)-количественной ПЦР, а также последующего тестирования онкогенной эффективности полученных клеток в эксперименте на животных и анализа полученной опухолевой субпопуляции [5].

При общности экспрессии целого ряда цитокератинов (СК-5, 8, 13, 17, 18 и 19) CSCs и SCs шейки матки только СК-19 и СК-17 рассматриваются как возможные маркеры CSCs, так как их высокая экспрессия при РШМ ассоциируется с высокой злокачественностью и метастазированием, а *side population* клеток, экспрессирующих СК-19 и СК-17, демонстрирует высокую онкогенность [5, 11]. В качестве предполагаемого маркера CSCs рассматривается также Nr63 – ключевой белок сигнального пути Sonic-Hg, вероятно, отвечающий за стволовость посредством индукции Bmi-1 – белка, необходимого для пролиферации SCs [11].

К общим маркерам CSCs при раках различной органной локализации относятся высокая экспрессия CD44, CD90, CD44 и CD133, CD271, CD49f, ALL+ [4, 5, 26], а также OCT4, NANOG,  $\beta$ -катенина и альдегиддегидрогеназы (ALDH1). ALDH1 связана с детоксикацией химических веществ путем окисления альдегидов и защитой от высоких концентраций активных форм кислорода. Экспрессия ALDH1 коррелирует с высокой опухолевой активностью и радиорезистентностью [3–5, 11, 26]. Устойчивость CSCs к гибели обеспечивается активной репарацией повреждений ДНК через фосфорилирование ATM и CHK1/CHK2 или активацию антиапоптотических сигнальных путей – WNT/ $\beta$ -катенин, PI3K/Akt и Notch [4]. Разработка методов лечения, предотвра-

щающих репарацию ДНК в раковых клетках или направленных на антиапоптотические белки семейства Bcl-2, оказалась сложнее, чем ожидалось; исследования ингибиторов PARP1 (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), участвующей в репарации ДНК, касаются в основном рака яичников [15].

SOX2-положительная популяция клеток при РШМ демонстрирует радиоустойчивость и экспрессирует более высокие уровни генов, связанных со стволовостью (OCT4 и ALDH1) и ЭМП, что подтверждает маркерность SOX2 для цервикальных CSCs. Как ключевой фактор транскрипции SOX2 играет важную роль в судьбе SCs и, возможно, участвует в инициации опухолевого процесса [9, 26, 40].

Устойчивость CSCs к лечению и возникновение рецидивов связывают с повышенной активностью в CSCs белков-переносчиков лекарств, включая MDR1 (ABCB1), ABCC1 (MRP1) и ABCG2. ABCG2 – АТФ-связывающий кассетный транспортер, блокирующий абсорбцию, выкачивающий из клеток широкий спектр химических соединений и играющий важную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости при ряде типов рака [4, 5, 9, 11, 26]. Активность ABCG2 также ассоциируется с увеличением экспрессии HIF-2 $\alpha$  – транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией 2, который, в свою очередь, связан с экспрессией Oct4 – фактора транскрипции и поддержания состояния стволовости CSCs [11]. При РШМ важную роль в регуляции экспрессии некоторых эндогенных антиоксидантов и детоксикационных ферментов играет транскрипционный фактор Nrf2 [9].

Как потенциальный маркер CSCs рассматривается также остеопонтин (OPN) – хемокиноподобный белок внеклеточного матрикса, который секретируется опухолевыми и стромальными клетками. Сверхэкспрессия OPN при РШМ коррелирует с резистентностью к гипоксическому повреждению клеток при облучении и плохой выживаемостью. OPN также индуцирует опухолевый ангиогенез путем модулирования HIF1 $\alpha$ -зависимой экспрессии VEGF в ответ на гипоксию, регулирует CD44-опосредованное фосфорилирование p38, влияет на ядерный фактор каппа-би (NF- $\kappa$ B) активированных В-клеток и NF- $\kappa$ B-зависимую экспрессию фурина, которые участвуют в ответе на ВПЧ. Способность к самообновлению CSCs, опосредованная OPN, может быть подавлена снижением экспрессии NF- $\kappa$ B [9].

Увеличивается количество данных об эпигенетическом программировании стволовости, в частности, об участии miRNAs в регуляции клеточного цикла как SCs, так и CSCs путем прямого или косвенного влияния на различные его компоненты (RB,

p53, p21, LATS2, PTEN, Cyclins, CDKs и CDKIs) [4, 30], при этом выявлены различия в уровне транскрипции отдельных miRNAs в резидентных SCs и CSCs [30]. В CSCs различных опухолей выявлено снижение экспрессии обладающего онкосупрессивными свойствами семейства микроРНК let-7, которое ведет к сверхэкспрессии онкогенов MYC, RAS, HMGA2 и BLIMP. Члены семейства let-7 также негативно регулируют PTEN, обуславливают инактивацию PI3K/АКТ/MTOR-пути и подавляют ЭМП [30].

Терапевтические стратегии, нацеленные на CSC-сигнальные пути и нишу CSCs, находятся в стадии разработки [4]. Как компонент лечения РШМ уже используются ингибиторы DNMT, представляющие собой анти-CSC-соединения. Потенциально эффективным может стать использование системы двойного таргетинга с последовательным высвобождением из системы препаратов, подавляющих пролиферирующие опухолевые клетки. Затем результативным может быть применение препаратов (антител), действующих на CSCs; нацеливание на молекулярные механизмы, поддерживающие состояние покоя CSCs на неопределенный срок или устраняющие субпопуляцию таких клеток, в частности абляция цитозольной фосфолипазы А2 альфа (CPLA2a). Последняя является ключевым медиатором воспаления и патофизиологии рака, заметно улучшающим чувствительность CSCs к химиопрепаратам путем подавления передачи сигналов  $\beta$ -катенина; эффективным подходом может стать нацеливание на CSCs с помощью наночастиц [4].

## ЭПИТЕЛИО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Смертность при РШМ в значительной степени определяется рецидивами опухолевого процесса. При этом важнейшую роль в инвазии, метастазировании и метастатическом рецидивировании опухоли играет ЭМП [4, 41]. Он характеризуется трансдифференцировкой, или приобретением эпителиальной клеткой мезенхимального фенотипа вследствие утраты экспрессии эпителиальных (Е-кадгерин,  $\beta$ -катенин, окклюдин, клаудин, плакофиллин, цитокератин, десмоплаканы) и увеличения экспрессии мезенхимальных маркеров (N-кадгерин, виментин, фибронектин) [30, 41–43].

ЭМП может инициироваться дисрегуляцией различных сигнальных путей – транскрипционных регуляторов онкогенов и онкосупрессоров, miRNAs и факторов роста [30, 41]. К транскрипционным регуляторам ЭМП при РШМ относятся Snail/Slug/Smug; Zeb1/Zeb2; Twist1/Twist2; E47; среди ФР – TGF, EGF; онкогены – HVP16; E6/E7; Sam68; AEG1; FTS,

онкосупрессоры – Klotho; SFRPs и широкий спектр miRNAs – miR200, семейство miR-155 и miR361-5p [25, 41], а также целый ряд других молекулярных факторов –  $\beta$ 1-integrin receptors, MMPs7/9, IL-6, TNF $\alpha$  и др. [41]. ЭМП определяется также регуляторной функцией хемокиновой сети, в частности, уровнем CXCL6. При РШМ установлено снижение уровня miR-101-5p, в норме подавляющей прогрессирование рака через ингибирование CXCL6, способствующего ЭМП [32]. Twist1/Twist2 являются основным регулятором ЭМП при РШМ, отвечают за активацию путей АКТ и  $\beta$ -катенина и сохранение CSCs [41]. CSCs, подвергающиеся ЭМП, могут входить в состояние покоя, уклоняясь от традиционных методов лечения, нацеленных на активно делящиеся клетки [4].

В кластере ЭМП при РШМ выявлена высокая иммунореактивность стромы с высокой экспрессией кавеолина-1, MYH11 и RAB11, а также дисрегуляция YAP и ZEB1, которая может быть связана с более низкими уровнями экспрессии miR -200A-3p в данном кластере. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли YAP и реактивности стромы в регулировании ЕМТ и прогрессировании РШМ [25]. Понимание молекулярных aberrаций характерных для ЭМП и базовой клеточной сигнализации ЭМП важны для разработки лечения, ведущего к снижению смертности от РШМ [4, 41].

## ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА И ЦЕРВИКАЛЬНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ

В последние годы накапливаются данные о значительной роли цервиковагинального микробиома (ЦВМ) в динамике событий при ВПЧ – естественном клиренсе ВПЧ, регрессии CIN и моделируемом ЦВМ иммунном ответе [7, 16, 19]. Защитную роль нормальной вагинальной микробиоты связывают с определенными видами лактобацилл – *Lactobacillus (L.) crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, вырабатывающими ряд антимикробных соединений и молочную кислоту, обеспечивающих низкий pH влагалища ( $\leq 4,5$ ), необходимый для подавления колонизации патогенными видами (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *G. Vaginalis*) и поддержания влагалищного гомеостаза [2, 7, 16, 19, 22, 44–46].

При дисбиозе, или бактериальном вагинозе, лактобактерии истощаются и замещаются полимикробным консорциумом микроаэрофильных и анаэробных бактерий [2, 7, 22, 44, 47]. Инфицирование ВПЧ чаще сочетается с нелактобациллярным доминированием в ЦВМ – преобладанием *Atopobium*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus*, *Gardnerella*, *Sneathia* и *Megasphaera*, *Prevotella*. Развитие CIN обусловлено присутствием *Sneathia*,



*Atopobium*, *Parvimonas*, *Fusobacterium*, *Anaerococcus*, *Peptostreptococcus*, *Mycoplasmales*, *Pseudomonales* [7, 19, 22], РШМ – с нарастанием аэробной флоры, присутствием *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.* [20]. Высокий риск инфицирования hrHPV и развития CIN ассоциируется с малочисленностью *L. crispatus*, продуцирующими пептидогликаны, которые активируют клетки Лангерганса, являющиеся важнейшими антиген-представляющими клетками в эпителии шейки матки. *In vivo* установлена сильная связь между активностью клеток Лангерганса и клиренсом ВПЧ, а *L. crispatus* оказался самым распространенным видом *Lactobacillus* у лиц с естественным клиренсом ВПЧ [7, 5, 46]. Клиренс ВПЧ ассоциируется также с *L. gasseri* [22].

Вагинальный дисбиоз сопровождается альтерацией эпителиального барьера вследствие продукции анаэробами сиалидазы, изменяет иммунную и метаболическую сигнализацию, поддерживая продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, активируя ряд сигнальных клеточных путей, в частности путь NF-κB. Он индуцирует нестабильность генома клеток эпителия, ангиогенез, нарушения пролиферации и апоптоза [16, 22, 46]; играет активную роль в прогрессировании опухолевого процесса как при РШМ, так и раке эндометрия и яичников, в том числе через участие в модуляции метаболизма эстрогенов [22].

Всесторонний анализ позволил выявить сигнатуры, связанные с развитием опухолевого процесса и составом цервикальной микробиоты, а также особенности цервикального микроокружения (иммунные медиаторы, pH влагалища), которые могут способствовать персистенции ВПЧ, развитию предраковых поражений и прогрессированию рака [16, 19, 22, 47–50]. В ряде работ продемонстрирована критическая роль ЦВМ в модуляции цервикальных иммунных ответов и даже восприимчивости хозяина к ВИЧ [7]. Потенции LSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) и HSIL тесно коррелируют с функциональным состоянием иммунной системы, в частности Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, НК-клетками и макрофагами [6, 46]. Истощение Т-клеток, помогающее опухоли избежать иммунной системы хозяина, фенотипически характеризуется коэкспрессией иммунных ингибирующих рецепторов, или иммунных контрольных точек, постепенной утратой пролиферации, секреции цитокинов и цитолитической активности.

При РШМ наиболее перспективными иммунными контрольными точками являются PD-1 (запрограммированный белок клеточной смерти 1)

и CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4) [6]. При HSIL иммунное микроокружение характеризуется отсутствием интраэпителиальных CD3+, CD4+, и CD8+ Т-клеточных инфильтратов и клеток Лангерганса по сравнению с нормальным эпителием и увеличением количества CD25+FoxP3+ регуляторных Т-клеток (Tregs) и CD163+ M2-макрофагов. Спонтанная же регрессия HSIL ассоциируется с низким количеством Treg, нарастающим количеством внутриэпителиальных CD8+ Т-клеток и высоким соотношением CD4+/CD25+ Т-клеток [46].

*L. crispatus* могут подавлять рост анаэробов и активировать клетки Лангерганса, понижая уровень факторов, связанных с нарушением эпителиального барьера (сиалидаза и биопленка анаэробов) и подавлением иммунитета через влияние на Treg, Th2, Th17-клетки, IL-10, IL-17 и TGFβ. При этом повышается экспрессия биомаркеров активированных клеток Лангерганса – антигенсвязывающего лангерина и TLR9, антигенпрезентирующих CD1a и MHC-I, костимуляторных молекул CD80/86 и CD40, а также CMI-ассоциированных молекул (цитотоксические Т-лимфоциты, Th1, IFNγ, TNFα) [7].

В целом действие ЦВМ на цервикальный канцерогенез представляет собой сложный и до конца пока не ясный процесс, связанный, вероятно, с обеспечением различных ферментативных механизмов и метаболических путей, участвующих в защите эпителия, удалении токсинов, стимулировании и регулировании иммунной системы, что делает ЦВМ мишенью для разработки инновационных терапевтических подходов на основе использования микробных продуктов в качестве активаторов иммунитета, в частности при ВПЧ-инфекции [7, 16, 44, 46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные знания в области биологии рака свидетельствуют, что несмотря на тесную связь РШМ с hrHPV, важнейшую роль в цервикальном канцерогенезе играют разнообразные эпигенетические события, регулирующие клеточный цикл, определяющие стабильность хромосом, активацию теломер и апоптоза, функционально тесно связанные с состоянием цервикальной микробиоты и иммунной системы. Расширение представлений о важнейших механизмах цервикального канцерогенеза определяет как разнообразие диагностических и прогностических маркеров, так и потенциально возможных путей лечения РШМ, в частности базирующихся на использовании знаний о регуляторных микроРНК, маркерах CSCs и состоянии цервикальной микробиоты.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wilailak S., Kengsakil M., Kehoe S. Worldwide initiatives to eliminate cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021;155(1):102–106. DOI: 10.1002/ijgo.13879.
2. Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018;143(2):22–36. DOI: 10.1002/ijgo.12611.
3. Lin M., Ye M., Zhu X. Recent advances on the molecular mechanism of cervical carcinogenesis based on systems biology technologies. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019;17:241–250. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.02.001.
4. Fiore R.D., Suleiman S., Drago-Ferrante R., Subbannayya Y., Pentimalli F., Giordano A. et al. Cancer Stem Cells and Their Possible Implications in Cervical Cancer: A Short Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):5167. DOI: 10.3390/ijms23095167.
5. Mendoza-Almanza G., Ortíz-Sánchez E., Rocha-Zavaleta L., Rivas-Santiago C., Esparza-Ibarra E., Olmos J. Cervical cancer stem cells and other leading factors associated with cervical cancer development. *Oncol. Lett.* 2019;18(4):3423–3432. DOI: 10.3892/ol.2019.10718.
6. Guo L., Hua K. Cervical cancer: emerging immune landscape and treatment. *Onco. Targets Ther.* 2020;12(13):8037–8047. DOI: 10.2147/OTT.S264312.
7. Dai W., Du H., Li S., Wu R. Cervicovaginal microbiome factors in clearance of human papillomavirus Infection. *Front. Oncol.* 2021;11:722639. DOI: 10.3389/fonc.2021.722639.
8. Chhabra R. Cervical cancer stem cells: opportunities and challenges. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015;141(11):1889–1897. DOI: 10.1007/s00432-014-1905-y.
9. Huang R., Rofstad E.K. Cancer stem cells (CSCs), cervical CSCs and targeted therapies. *Oncotarget.* 2017;8(21):35351–35367. DOI: 10.18632/oncotarget.10169
10. Zhao Z., Wang Y., Wu Y., Li D., Zhang T., Ma Y. et al. Single-cell analysis defines the lineage plasticity of stem cells in cervix epithelium. *Cell Regen.* 2021;10(1):36. DOI: 10.1186/s13619-021-00096-2.
11. Ortiz-Sánchez E., Santiago-López L., Cruz-Domínguez V.B., Toledo-Guzmán M.E., Hernandez-Gueto D., Muñiz-Hernández S. et al. Characterization of cervical cancer stem cell-like cells: phenotyping, stemness, and human papilloma virus co-receptor expression. *Oncotarget.* 2016;7(22):31943–31954. DOI: 10.18632/oncotarget.8218.
12. Senapati R., Senapati N.N., Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect. Agent. Cancer.* 2016;11(1):59. DOI: 10.1186/s13027-016-0107-4.
13. Soto D., Song C., McLaughlin-Drubin M.E. Epigenetic alterations in human papillomavirus-associated cancers. *Viruses.* 2017;9(9):248. DOI: 10.3390/v9090248.
14. Da Silva M.L.R., De Albuquerque B.H.D.R., Allyrio T.A.M.F., De Almeida V.D., Cobucci R.N.O., Bezerra F.L. et al. The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis (Review). *Biomed. Rep.* 2021;15(1):60. DOI: 10.3892/br.2021.1436.
15. Bañuelos-Villegas E.G., Pérez-yPérez M.F., Alvarez-Salas L.M. Cervical cancer, papillomavirus, and miRNA dysfunction. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:758337. DOI: 10.3389/fmolb.2021.758337.
16. Castanheira C.P., Sallas M.L., Nunes R.A.L., Lorenzi N.P.C., Termini L. Microbiome and cervical cancer. *Pathobiology.* 2021;88(2):187–197. DOI: 10.1159/000511477.
17. Lee S.A., Baik S., Chung S.H. Functional roles of female sex hormones and their nuclear receptors in cervical cancer. *Essays Biochem.* 2021;65(6):941–950. DOI: 10.1042/EBC20200175.
18. Baik S., Mehta F.F., Unsal E., Park Y., Chung S.H. Estrogen inhibits epithelial progesterone receptor-dependent progestin therapy efficacy in a mouse model of cervical cancer. *Am. J. Pathol.* 2022;192(2):353–360. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.10.008.
19. Klein C., Gonzalez D., Samwel K., Kahesa C., Mwaiselage J., Aluthge N. et al. Relationship between the Cervical Microbiome, HIV Status, and Precancerous Lesions. *mBio.* 2019;10(1):e02785-18. DOI: 10.1128/mBio.02785-18.
20. Manzanares-Leal G.L., Coronel-Martínez J.A., Rodríguez-Morales M., Rangel-Cuevas I., Bustamante-Montes L.P., Sandoval-Trujillo H. et al. Preliminary identification of the aerobic cervicovaginal microbiota in Mexican women with cervical cancer as the first step towards metagenomic studies. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022;12:838491. DOI: 10.3389/fcimb.2022.838491.
21. Martínez-Rodríguez F., Limones-González J.E., Mendoza-Almanza B., Esparza-Ibarra E., Gallegos-Flores P.I., Ayla-Lujan J.A. et al. Understanding cervical cancer through proteomics. *Cells.* 2021;10(8):1854. DOI: 10.3390/cells10081854.
22. Łaniewski P., İlhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat. Rev. Urol.* 2020;17(4):232–250. DOI: 10.1038/s41585-020-0286-z.
23. Revathidevi S., Murugan A.K., Nakaoka H., Inoue I., Munirajan A.K. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer Lett.* 2021;496:104–116. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.004.
24. Kamal M., Lameiras S., Deloger M., Morel A., Vacher S., Lecerf C. et al. Human papilloma virus (HPV) integration signature in Cervical Cancer: identification of MACROD2 gene as HPV hot spot integration site. *Br. J. Cancer.* 2021;124(4):777–785. DOI: 10.1038/s41416-020-01153-4.
25. Salvesen H.B. The cancer genome atlas research network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature.* 2017;543(7645):378–384. DOI: 10.1038/nature21386.
26. Organista-Nava J., Gómez-Gómez Y., Garibay-Cerdenares O.L., Leyva-Vázquez M.A., Illades-Aguilar B. Cervical cancer stem cell-associated genes: prognostic implications in cervical cancer. *Oncol. Lett.* 2019;18(1):7–14. DOI: 10.3892/ol.2019.10307.
27. Кечерюкова М.М., Снежко А.В., Вереникина Е.В., Меньшенинина А.П., Адамян М.Л., Арджа А.Ю. и др. Комплексная молекулярная характеристика рака шейки матки: маркеры метастазирования. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29769> (дата обращения: 23.09.2021).
28. Yu X., Xu J., Xu D., Bi X., Wang H., Lu Y. et al. Comprehensive analysis of the carcinogenic process, tumor microenvironment, and drug response in HPV-positive cancers. *Front. Oncol.* 2022;12:842060. DOI: 10.3389/fonc.2022.842060.

29. Olusola P., Banerjee H.N., Philley J.V., Santanu Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells*. 2019;8(6):622. DOI: 10.3390/cells8060622.
30. Mens M.M.J., Ghanbari M. Cell cycle regulation of stem cells by microRNAs. *Stem. Cell Rev. Rep.* 2018;14(3):309–322. DOI: 10.1007/s12015-018-9808-y.
31. Li Y., Tollefsbol T.O. Age-related epigenetic drift and phenotypic plasticity loss: implications in prevention of age-related human diseases. *Epigenomics*. 2016;8(12):1637–1651. DOI: 10.2217/epi-2016-0078.
32. Shen S., Zhang S., Liu P., Wang J., Du H. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer. *Cancer Genet.* 2020;248–249:25–30. DOI: 10.1016/j.cancer-gen.2020.09.003.
33. Causin R.L., Silva L.S., Evangelista A.F., Leal L.F., Souza K.C.B., Pessôa-Pereira D. et al. MicroRNA biomarkers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in liquid biopsy. *Biomed Res. Int.* 2021;2021:6650966. DOI: 10.1155/2021/6650966.
34. Zheng M., Hou L., Ma Y., Zhou L., Wang F., Cheng B. et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors. *Mol. Cancer*. 2019;18(1):76. DOI: 10.1186/s12943-019-0999-x.
35. Babion I., Jaspers A., van Splunter A.P., van der Hoorn I.A.E., Wilting S.M., Steenbergen R.D.M. miR-9-5p exerts a dual role in cervical cancer and targets transcription factor TWIST1. *Cells*. 2019;9(1):65. DOI: 10.3390/cells9010065.
36. Babion I., Miok V., Jaspers A., Huseinovic A., Steenbergen R.D.M., van Wieringen W.N., Wilting S.M. Identification of deregulated pathways, key regulators, and novel miRNA-mRNA interactions in HPV-mediated transformation. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):700. DOI: 10.3390/cancers12030700.
37. Zhao Z., Wang Y., Wu Y., Li D., Zhang T., Ma Y. et al. Single-cell analysis defines the lineage plasticity of stem cells in cervix epithelium. *Cell Regen.* 2021;10(1):36. DOI: 10.1186/s13619-021-00096-2.
38. Lim J.R., Mouawad J., Gorton O.K., Bubb W.A., Kwan A.H. Cancer stem cell characteristics and their potential as therapeutic targets. *Med. Oncol.* 2021;38(7):76. DOI: 10.1007/s12032-021-01524-8.
39. Oshimori N. Cancer stem cells and their niche in the progression of squamous cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2020;111(11):3985–3992. DOI: 10.1111/cas.14639.
40. Sudhalkar N., Rathod N.P., Mathews A., Chopra S., Sriram H., Shrivastava S.K. et al. Potential role of cancer stem cells as biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer. *Stem. Cell Rev. Rep.* 2018;14(3):309–322. DOI: 10.1007/s12015-018-9808-y.
41. Campo L., Zhang C., Breuer E.-K. EMT-inducing molecular factors in gynecological cancer. *Biomad. Res. Int.* 2015;2015:420891. DOI: 10.1155/2015/420891.
42. Gonzalez D.M., Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial–mesenchymal transition. *Science Signaling*. 2014;7(344):re8. DOI: 10.1126/scisignal.2005189.
43. Ye X., Weinberg R.A. Epithelial–mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2015;25(11):675–686. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.012.
44. Tango C.N., Seo S.S., Kwon M. et al. Taxonomic and functional differences in cervical microbiome associated with cervical cancer development. *Sci Rep.* 2020;10(1):9720. DOI: 10.1038/s41598-020-66607-4.
45. Kaelin E.A., Skidmore P.T., Łaniewski P., Holland L.A., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. et al. Cervicovaginal DNA virome alterations are associated with genital inflammation and microbiota composition. *mSystems*. 2022;7(2):e0006422. DOI: 10.1128/mSystems.00064-22.
46. Muntinga C.L.P., Vos van Steenwijk P.J., Bekkers R.L.M., van Esch E.M.G. Importance of the immune microenvironment in the spontaneous regression of cervical squamous intraepithelial lesions (CSIL) and implications for immunotherapy. *J. Clin. Med.* 2022;11(5):1432. DOI: 10.3390/jcm11051432.
47. Lin W., Zhang Q., Chen Y., Dong B., Xue H., Lei H. et al. Changes of the vaginal microbiota in HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional analysis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):2812. DOI: 10.1038/s41598-022-06731-5.
48. Bokulich N.A., Łaniewski P., Adamov A., Chase D.M., Caporaso J.G., Herbst-Kralovetz M.M. Multi-omics data integration reveals metabolome as the top predictor of the cervicovaginal microenvironment. *PLoS Comput. Biol.* 2022;18(2):e1009876. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009876.
49. Curty G., de Carvalho P.S., Soares M.A. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;21(1):222. DOI: 10.3390/ijms21010222.
50. Yang L., Yang Y., Meng M., Wang W., He S., Zhao Y. et al. Identification of prognosis-related genes in the cervical cancer immune microenvironment. *Gene*. 2021;766:145119. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145119.

## Информация об авторах

**Наумова Людмила Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, СурГУ, ХМАО – Югра, г. Сургут, naumoval@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

**Стародумова Валентина Анатольевна** – аспирант, кафедра патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, СурГУ, ХМАО – Югра, г. Сургут, starodumovav@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8362-0608>

(✉) **Наумова Людмила Алексеевна**, naumoval@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.06.2022;  
одобрена после рецензирования 30.08.2022;  
принята к публикации 08.12.2022