

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 618.14-006.6

ЭТИОЛОГИЯ ВПЧ-НЕЗАВИСИМОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**Титова С.А., Фокина М.А.***ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва,
e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Рак шейки матки – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женского населения во всем мире. Его основной причиной являются вирусы папилломы человека высоко онкогенных штаммов. Применение вакцинопрофилактики в соответствии с программой ВОЗ снизило заболеваемость, однако увеличилась распространенность данной патологии в когорте женщин молодого возраста без признаков носительства. Вместе с тем, факт спонтанной элиминации патогена требует детального рассмотрения сопутствующих этиологических аспектов. Цель данного исследования – анализ дополнительных факторов риска развития рака шейки матки и роли различных коморбидных состояний в формировании данной онкопатологии. По результатам проведенного анализа, можно сделать вывод о том, что повышенная вероятность развития ВПЧ-независимого рака шейки матки связана с ожирением, нарушением естественного гормонального статуса ятрогенного генеза, коинфекцией другими заболеваниями, передающимися половым путем, в особенности вирусом иммунодефицита человека и хламидийной инфекцией, иммуносупрессией, алкогольной, наркотической, никотиновой зависимостями и иными неблагоприятными поведенческими паттернами. Как следствие, возникает необходимость медицинского сообщества в применении дополнительных профилактических, скрининговых и просветительских мер в отношении рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, факторы риска, канцерогенез, онкогинекология, вирус папилломы человека

ETIOLOGY OF HPV-INDEPENDENT CERVICAL CANCER**Titova S.A., Fokina M.A.***I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Cervical cancer is one of the most common cancers among women worldwide. Its main cause is highly oncogenic strains of human papillomaviruses. The use of vaccination in accordance with the WHO program reduced the incidence, but the prevalence of this pathology increased in a cohort of young women without signs of carriage. At the same time, the fact of spontaneous elimination of the pathogen in most carriers of the human papillomavirus requires a detailed consideration of the accompanying etiological aspects. The purpose of this study is to analyze additional risk factors for cervical cancer and the role of comorbid conditions in the formation of this oncopathology. Based on the results of the analysis, it can be concluded that an increased likelihood of developing HPV-independent cervical cancer is associated with obesity, a violation of the natural hormonal status of iatrogenic origin, co-infection with other sexually transmitted diseases, especially human immunodeficiency virus and chlamydial infection, immunosuppression, alcohol, drug, nicotine addiction and other adverse behavioral patterns. As a result, there is a need for the medical community to apply additional preventive, screening and educational measures in relation to cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, risk factors, cancerogenesis, oncogynecology, Human papillomavirus, oncogynecology

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин всего мира [1]. В Российской Федерации наблюдается непрерывное увеличение заболеваемости РШМ с конца 1990-х годов [2]. Достоверно известно, что наибольший вклад в этиологию данной группы опухолей вносят вирусы папилломы человека (ВПЧ) штаммов высоко онкогенного риска [3]. Следствием этого является приоритет Всемирной организации здравоохранения и мирового медицинского сообщества в целом, заключающийся в распространении профилактики с применением соответствующих вакцин («Церварикс», «Гардасил») [1, 4, 5]. Но ВПЧ не является единственным канцерогенным фактором [6]. У пациентов, инфицированных ВПЧ, часто происходит спонтанная элиминация вируса. Наблюдается уве-

личение заболеваемости в когорте женщин 20-24 лет, что не может быть ассоциировано с влиянием ВПЧ, формирующим нарушения генетической и клеточной стабильности эпителия в течение длительного периода времени [7]. Согласно кумулятивным данным за период с 1994 по 2016 год, клинический исход ВПЧ-независимого РШМ расценивается как неблагоприятный, характеризующийся меньшей пятилетней выживаемостью и большей частотой рецидивов [8]. Следовательно, для разработки полноценной профилактической программы требуется изучение дополнительных факторов риска.

Цель данного исследования: рассмотрение особенностей этиологии ВПЧ-независимого рака шейки матки, оценка вклада различных предотвратимых факторов риска на заболеваемость в условиях современной эпидемиологической ситуации.

Материалы и методы исследования

Обзор статей, включающих в себя оригинальные научные исследования, описания клинических случаев, систематические обзоры и метаанализы за период с 2019 по 2023 год. В качестве источников информации были использованы публикации из международных баз данных Scopus, PubMed, Google scholar, статистические данные Министерства Здравоохранения Российской Федерации и Всероссийского центра исследования общественного мнения.

Результаты исследования и их обсуждение

В число этиологических факторов рака шейки матки входят беспорядочное половое поведение, курение табака, длительная иммуносупрессия, наличие сопутствующей вирусной и бактериальной инфекционной патологии [9], систематическое злоупотребление алкоголем и иные химические зависимости [10], метаболические изменения [11] и низкий уровень социального благополучия [12]. Наиболее распространенными факторами риска в Российской Федерации являются инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ожирение [13].

Поведенческие особенности лежат в основе нескольких предотвратимых причин развития РШМ. Большое количество половых партнеров сопряжено с высоким риском инфицирования ВПЧ и ВИЧ на фоне пренебрежения средствами барьерной контрацепции. По данным международных исследований, от 0,7 до 1,9 процентов летальных исходов (в структуре общей и материнской смертности соответственно) среди проституированных женщин приходится на онкологические заболевания. Беременность в пубертатном возрасте, аборты, употребление наркотиков, могут рассматриваться как компоненты этиологии и самостоятельные причины преждевременной смерти [14]. В данной социальной группе повышена вероятность заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Одной из наиболее распространенных является хламидиоз. За период с 2010 по 2020 годы произошло снижение заболеваемости россиян хламидиозом с 70,5 случаев до 19,4 (здесь и далее данные приведены в расчете на 100 000 человек) [13]. Несмотря на многочисленные риски развития осложнений хламидийной инфекции и трудности подбора антибактериальной терапии, считается, что сама по себе она не канцерогенна. В случае коинфекции с ВПЧ и гиперэкспрессии протеинов, кодируемых генами «ранней» зоны, происходит

более выраженная пролиферация клеток, их активное ускользание от факторов апоптоза. Это повышает риски развития РШМ по сравнению с отдельным воздействием каждого из инфекционных агентов [15].

Патогенез РШМ при сочетанном носительстве ВИЧ и ВПЧ значительно отличается от описанного выше. Исследователи оценивают долю самостоятельного вклада ВИЧ в развитие РШМ до 5% [16]. С учетом роста заболеваемости ВИЧ за период с 2010 по 2020 год с 34,9 до 41,8 случаев, данный факт можно расценивать как отдельное звено в эпидемиологии РШМ [13]. Помимо неблагоприятного влияния иммунодефицитных состояний на антибластомную резистентность, пациентки, инфицированные ВИЧ, подвержены более высокому риску заражения ВПЧ. По данным исследований, сочетанная инфекция способна повысить вероятность формирования РШМ до 6 раз [17, 18]. Установлено, что сниженный уровень иммунитета является прогностически неблагоприятным фактором выживаемости для пациенток с РШМ [19].

В литературе упоминается влияние вируса простого герпеса (ВПГ) второго типа на стабильность генетического материала клеток многослойного эпителия [20], однако изолированное присутствие ВПГ 2 в опухолевых тканях иммунокомпетентных женщин без сопутствующей патологии, по-прежнему остается редким явлением [21]. Таким образом, серьезную опасность ВПГ 2 представляет преимущественно для беременных женщин, независимо от срока гестации. Причина описанного явления заключается не только в том, что у данной группы пациенток снижена естественная сопротивляемость неблагоприятным факторам и патогенам, но и в том, что своевременная диагностика заболеваний нижних половых путей может быть затруднена из-за неспецифического либо практически бессимптомного течения [22].

Схожий эффект оказывают нарушения микробиома влагалища. Дисбиоз расценивается как фактор, повышающий восприимчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям нижних половых путей [23]. Снижение местной резистентности ассоциировано со склонностью к реинфекции и длительной персистенции ВПЧ [24]. Ряд сложностей связан с трудностями лечения бактериального вагиноза. Существуют исследования, указывающие на зависимость меньшего риска рецидивов вагиноза и приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [25].

Согласно данным Росстата, в 2010 году в возрастной группе от 15 до 49 лет в каче-

стве средств контрацепции 12,7% женщин использовали внутриматочную спираль и 12,5% применяли пероральные гормональные контрацептивы, а в 2020 году – 8,3% и 11,7% соответственно [13]. Необходимо отметить, что на данный момент не существует однозначной точки зрения по поводу канцерогенного воздействия средств гормональной контрацепции на эпителий шейки матки. По данным ретроспективного когортного исследования, включающего 702.000 женщин в возрасте 29-44 лет, применение КОК, независимо от состава, и внутриматочных спиралей увеличивало риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести [26]. Была установлена корреляция между увеличением рисков формирования патологии и длительным приемом КОК (свыше 10 лет) [27, 28]. Вместе с тем, некоторые специалисты придерживаются мнения о недостаточном количестве исследований для того, чтобы было возможно сделать однозначное заключение. В частности, в качестве аргументации приводится отсутствие убедительных с позиции доказательной медицины данных о развитии поражений шейки матки при должном мониторинге носительства ВПЧ высоко онкогенных штаммов [29]. КОК являются препаратами, содержащими как эстрогены, так и прогестогены, поэтому возникла необходимость рассмотрения изолированного фармакологического воздействия препаратов прогестерона на РШМ [30]. Было проведено изучение чувствительности к гормонам шейки матки на примере медроксипрогестерона ацетата (контрацептивного, прогестагенного и противоопухолевого средства). При испытании на трансгенной модели мышей было установлено, что препарат может способствовать регрессии злокачественных новообразований шейки матки при условии низкого уровня эстрогенов и экспрессии PR-рецепторов [31]. Вместе с тем, соответствующие клинические исследования не проводились, что ставит под сомнение о возможности применения медроксипрогестерона ацетата в онкогинекологии в ближайшем будущем.

Стоит обратить внимание на взаимосвязь приема КОК, ожирения и рисков развития РШМ. По данным пятилетнего перекрестного исследования, проведенного в Иране, прием КОК способен увеличивать вероятность формирования метаболического синдрома. Были зафиксированы увеличение окружности талии и уровня глюкозы крови, что входит в число диагностических критериев ожирения и сопутствующих ему осложнений [32, 33]. Самостоятельная за-

болеваемость ожирением за период 2010-2020 год увеличилась с 813,2 до 1 303,9 случаев, в том числе впервые поставленного диагноза 160,0 и 253,9 соответственно [13]. Согласно данным когортного исследования, проведенного в 2004-2013 годах, была установлена связь между ожирением и высоким риском развития РШМ. Точные механизмы на настоящий день остаются неизвестными. Ожирение связано с развитием хронического асептического воспаления [34]. За счет длительного воздействия медиаторов воспаления (адипонектин, интерлейкины, фактор некроза опухоли [34, 35]) повышается риск опухолевой прогрессии [36, 37]. Полученные данные не могут считаться строго специфичными в отношении предпосылок к развитию злокачественных новообразований шейки матки, так как исследователи предполагают, что вышеописанное явление может быть связано с редким участием в скрининге РШМ женщин, страдающих ожирением [38]. Вместе с тем, преобладание висцерального жира расценивается как прогностически неблагоприятный фактор выживаемости пациенток с РШМ [39].

Несмотря на присутствие высоко специфических факторов риска развития РШМ, общеизвестные канцерогены также заслуживают внимания. Длительное табакокурение является одной из главных причин возникновения ряда злокачественных новообразований [37]. По данным ВЦИОМ на 2022 год, 33% россиян страдает никотиновой зависимостью, среди женщин – 21% [40]. Доказано, что употребление табака способствует развитию рака легких [41], ротовой полости [42], гортани и пищевода [43]. Согласно современным исследованиям, как активное, так и пассивное курение может быть связано с повышенной заболеваемостью раком шейки матки. В обоих случаях канцерогенный эффект является дозозависимым [44]. Установлена прямая пропорциональная зависимость между увеличением количества случаев реинфекции ВПЧ и курением. Значимой связи между элиминацией вируса и употреблением табака выявлено не было [45].

Другая зависимость – злоупотребление алкоголем, также является весомым фактором риска развития множества злокачественных новообразований. Согласно российской статистике на 2010 год 35,6 женщин сталкивались с алкоголизмом и алкогольными психозами, а на 2020 год – 14,5 [13]. Помимо общеизвестного увеличения вероятности развития таких опухолей, как рак пищевода [46], и гепатоцеллюлярная карцинома [47], исследователями была установлена связь между абсолютно любым

количеством принимаемого алкоголя и возникновением рака шейки матки. Весомыми факторами были названы систематическое злоупотребление этанолсодержащими напитками и эпизоды развития алкогольного психоза [48]. Точный механизм канцерогенного воздействия этилового спирта и его метаболитов на шейку матки на данный момент установить затруднительно. Возможно, в основе лежит низкий уровень социального благополучия, следствием чего является повышенный риск инфицирования ВПЧ, ВИЧ и коинфицирования, невозможность получения регулярной комплексной антиретровирусной терапии, отсутствие должного внимания к участию в профилактических, лечебно-диагностических и просветительских мероприятиях, предлагаемых медицинскими учреждениями, образовательными и благотворительными организациями [49].

Отягощающим фактором при прогнозе заболеваемости является употребление наркотических и психотропных веществ, в особенности, опиатов. В Российской Федерации заболеваемость наркоманией стабильно демонстрирует динамическое снижение с 17,4 до 8,5 случаев [13]. Предполагается, что женщины, страдающие зависимостью от опиоидов, беременеют раньше и чаще остальных. Вместе с тем, данные о влиянии вышеописанного фактора на смертность пациенток с РШМ остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения [50].

Заключение

Наибольшая часть поражений ткани шейки матки, в том числе предраковых изменений и злокачественных новообразований различного гистологического типа, остается прочно ассоциирована с канцерогенным эффектом вирусов папилломы человека штаммов высоко онкогенного риска. Однако только вакцинопрофилактика не способна надлежащим образом снизить заболеваемость. Поэтому внимания медицинского сообщества требуют и иные этиологические факторы. Их воздействие может быть обусловлено увеличением риска первичного заражения и реинфекции ВПЧ, медикаментозной и инфекционной иммуносупрессией, возникновением сопутствующего хронического воспаления бактериального, вирусного и асептического генеза, общим пренебрежительным отношением к состоянию своего здоровья, отсутствием соответствующих мер поддержки лиц в трудной жизненной ситуации и низким уровнем информированности о существующих скрининговых программах. Совокупность вышеперечисленных факторов требует принятия соответствующих мер,

направленных на распространение своевременных диагностических мероприятий, учета медицинскими специалистами наиболее неблагоприятного прогноза у пациенток с ВПЧ-независимым РШМ и повышением осведомленности населения обо всех известных на данный момент причинах развития и прогрессии злокачественных новообразований.

Список литературы

1. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336583/9789240014107-eng.pdf>. (дата обращения: 14.11.2023).
2. Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S. Cervical cancer and other HPV associated tumors in Russia // *Problems in oncology*. 2020. Vol. 66. No. 4. P. 325-335.
3. Grover S., Seckar T., Gao L., Bhatia R., Lin X., Zetola N., Ramogola-Masire D., Robertson E. Characterization of HPV subtypes in invasive cervical cancer in Botswana patients using a pan-pathogen microarray technology // *Tumour Virus Research*. 2023. Vol. 15. P. 200-262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200262>.
4. Yllescas V.A.J., Salguero J.J.A., Reynoso L.M.S. Inferential analysis of the pharmacological properties of the Cervarix® vaccine against papillomavirus // *Vacunes*. 2022. Vol. 23. No. 3. P. 234-242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vacune.2022.10.009>.
5. Wu T., Chen X., Zheng B., Li J., Xie F., Ding X., Zeng Z., Zhao C. Previous Papanicolaou and Hybrid Capture 2 human papillomavirus testing results of 5699 women with histologically diagnosed cervical intraepithelial neoplasia 2/3 // *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2019. Vol. 8. No. 4. P. 206-211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2019.01.004>.
6. Bogani G., Sopracordevole F., Casarin J., Pinelli C., Roberti Maggiore U.L., Brusadelli C., Guerisri R., Ditto A., Dell'Acqua A., Serati M., Lopez S., Ferrero S., Ghezzi F., Raspagliesi F., The impact of HPV-specific infection in women diagnosed with atypical glandular cells: Results from the HPV-AGC study // *Pathology – Research and Practice*. 2020. Vol. 216. No. 11. P. 153-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153184>.
7. Castanon A., Sasieni P. Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20-24years in England a cause for concern? *Prev Med*. 2018. Vol. 107. P. 21-28. DOI: [10.1016/j.yjmed.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.yjmed.2017.12.002).
8. Wing-Cheuk Wong R., Hoi Yan Ng J., Chu Han K., Ping Leung Y., Man Shek C., Nam Cheung K., Carmen Ka Man Choi C., Yu Tse K., P.C.Ip P. Cervical carcinomas with serous-like papillary and micropapillary components: illustrating the heterogeneity of primary cervical carcinomas. *Modern Pathology*. 2021. Vol. 34. P. 207-221. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0627-8>.
9. Gari A., Ghazzawi M.A., Ghazzawi S.A., Alharthi S.M., Yankar E.A., Almontashri R.M., Batarfi R., Kinkar L.I., Baradwan S. Knowledge about cervical cancer risk factors and human papilloma virus vaccine among Saudi women of childbearing age: A community-based cross-sectional study from Saudi Arabia, *Vaccine*: X. 2023. Vol. 15(100361). DOI: [10.1016/j.vjvac.2023.100361](https://doi.org/10.1016/j.vjvac.2023.100361).
10. Huang J., Deng Y., Boakye D., Tin M.S., Lok V., Zhang L., Lucero-Priso D.E., Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S. Global distribution, risk factors, and recent trends for cervical cancer: A worldwide country-level analysis // *Gynecologic Oncology*. 2022. Vol. 164. No. 1. P. 85-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.005>.
11. Song M., Boffetta P., Hainaut P. *Aging and Cancer*. Encyclopedia of Cancer (Third Edition) // Academic Press. 2019. P. 44-52. DOI: [10.1016/B978-0-12-801238-3.65039-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65039-0).

12. Gebresilasie S.F. Zegeye A. Accuracy of VIA for the diagnosis of cervical cancer and associated factors among women attending cervical cancer screening at Hawassa university comprehensive specialized hospital, southern Ethiopia: Institutional based cross sectional study // *Annals of Medicine & Surgery*. 2022. Vol. 84. № 104873. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104873.
13. Здравоохранение в России, 2021. Стат.сб. / Росстат. М., 2021. 171 с.
14. Willis B., Perttu E., Fitzgerald M., Thompson H., Weerasinghe S., Macias-Konstantopoulos W. Causes of mortality among female sex workers: Results of a multi-country study // *Clinical Medicine*. 2022. Vol. 52. № 101658. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101658.
15. Challagundla N., Chrisophe-Bourdon J., Agrawal-Rajput R. Chlamydia trachomatis infection co-operatively enhances HPV E6-E7 oncogenes mediated tumorigenesis and immunosuppression // *Microbial Pathogenesis*. 2023. Vol. 175. № 105929. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105929.
16. Stelzle D., Tanaka L.F., Lee K.K., Khalil A.I., Bausano I., S.V. Shah A., McAllister D.A., L. Gottlieb S., Klug S.J., S. Winkler A., Bray F., Baggaley R., M. Clifford G., Broutet N., Dalal S. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV // *The Lancet Global Health*. 2021. Vol. 9. No. 2. P. 161-169. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30459-9.
17. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer // *The Lancet*. 2019. Vol. 393(10167). P. 169-182. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
18. Bangquan L., Jiabao Z., Wanyu W., Tianyu L., Chang L., Xiaojie Z., Qi W., Wenjing T., Fubin Z. Identification of Tumor Microenvironment and DNA Methylation-Related Prognostic Signature for Predicting Clinical Outcomes and Therapeutic Responses in Cervical Cancer // *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022. Vol. 9. DOI: 10.3389/fmolb.2022.872932.
19. Uysal I.B., Boué V., Murall C.L., Graf C., Selinger C., Hirtz C., Bemat C., Ravel J., Reynes J., Bonneau M., Rahmoun M., Segondy M., Boulle N., Grasset S., Groc S., Waterboer T., Tributou V., Bravo I.G., Burrell S., Foulongne V., Alizon S., Tessandier N. Concomitant and productive genital infections by HSV-2 and HPV in two young women: A case report // *IDCases*. 2022. Vol. 30. P. e01604. DOI: 10.1016/j.idcr.2022.e01604.
20. Boldrini P.L., Vallejos G.P., Ballesteros P.P., Valenzuela G.L., Roncone E.D. Tumor-like presentation of herpetic cervicitis: A case report // *Case Reports in Women's Health*. 2023. Vol. 38. P. e00513. DOI: 10.1016/j.crwh.2023.e00513.
21. Kovalenko M., Mitra A., Datta S. Non-HIV sexually transmitted infections in pregnancy // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2022. Vol. 32. No. 5. P. 88-93. DOI: 10.1016/j.ogrm.2022.03.003.
22. Sekaran K., Varghese R.P., Gopikrishnan M., Alsaman A.M., El Allali A., Zayed H., Doss C. G.P. Unraveling the Dysbiosis of Vaginal Microbiome to Understand Cervical Cancer Disease Etiology-An Explainable AI Approach // *Genes*. 2023. Vol. 14. No. 936. DOI: 10.3390/genes14040936.
23. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A.A., Salanti G., Efthimiou O., Raftis N., Bowden S., Paraskevaidi M., Aro K., Arbyn M., Bennett P., Nieminen P., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature // *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. No. 2. P. 213-227. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.004.
24. Tuddenham S., Gajer P., Burke A.E., Murphy C., Klein S.L., Stennett C.A., Wilgus B., Ravel J., Ghanem K.G., Brotman R.M. Lactobacillus-dominance and rapid stabilization of vaginal microbiota in combined oral contraceptive pill users examined through a longitudinal cohort study with frequent vaginal sampling over two years // *EBioMedicine*. 2023. Vol. 87. No. 104407. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104407.
25. Loopik D.L., Int'Hout J., Melchers W.L.G., Masuger L.F.A.G., Bekkers R.L.M., Siebers A.G. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study // *European Journal of Cancer*. 2020. Vol. 124. P. 102-109. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.009.
26. Putri A.R., Khaerunnisa S., Yuliati I. Cervical Cancer Risk Factors Association in Patients at the Gynecologic-Oncology Clinic of Dr. Soetomo Hospital Surabaya. Cervical Cancer Risk Factors Association in Patients at the Gynecologic-Oncology Clinic of Dr. Soetomo Hospital Surabaya // *Indonesian Journal of Cancer*. 2019. Vol. 13.No. 104. DOI: 10.33371/ijoc.v13i4.610.
27. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020. Vol. 247. P. 163-175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014.
28. Anastasiou E., McCarthy K.J., Gollub E.L., Ralph L., van de Wijert J.H.H.M., Jones H.E. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review // *Contraception*. 2022. Vol. 107. P. 1-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.10.018.
29. Antoniou-Tsigkos A., Pastroma K., Memi E., Vrachnis N., Mastorakos G. Chapter 9 – Combined oral contraceptives: Why, when, where? Editor(s): Diamanti-Kandarakis E. Polycystic Ovary Syndrome. Elsevier. 2022. P. 135-152. DOI: 10.1016/B978-0-12-823045-9.00018-3.
30. 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 // *The American Journal of Pathology*. 2022. Vol. 192. No. 2. P. 353-360. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.10.008.
31. Zareei S., Behrasi F., Naghizadeh M.M., Talebzadeh F., Kharmandar A., Davoodi S.H., Asadi M., Farjam M., Homayounfar R. Oral contraceptive pill and metabolic syndrome: Fasa Persian Cohort Study (Descriptive study). *Diabetes & Metabolic Syndrome // Clinical Research & Reviews*. 2022. Vol. 16. No. 2. 102408. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102408.
32. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогада С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. 2021. Т. 18, № 1. С. 5-99. DOI: 10.14341/omet12714.
33. Garg S.S., Kushwaha K., Dubey R., Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023. Vol. 200. № 110691. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110691.
34. Świerczyński M., Szymaszkiwicz A., Fichna J., Zielńska M. New insights into molecular pathways in colorectal cancer: Adiponectin, interleukin-6 and opioid signaling // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*. 2021. Vol. 1875. No. 1. 188460. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188460.
35. Jelińska M., Skrajnowska D., Wrzosek M., Domanska K., Bielecki W., Zawistowska M., Korczak B.B. Inflammation factors and element supplementation in cancer // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020. Vol. 59. No. 126450. DOI: 10.1016/j.jtmb.2019.126450.
36. Galon J., Bruni D. Tumor Immunology and Tumor Evolution: Intertwined Histories // *Immunity*. 2020. Vol. 52. No. 1. P. 55-81. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
37. Urbute A., Kjaer S.K., Kesmodel U.S., Frederiksen K., Thomsen L.T. Women with obesity participate less in cervical cancer screening and are more likely to have unsatisfactory smears: Results from a nationwide Danish cohort study // *Preventive Medicine*. 2022. Vol. 159. No. 107072. DOI: 10.1016/j.ypmed.2022.107072.

38. Eide A.J., Halle M.K., Lura N., Fasmer K.E., Wagner-Larsen K., Forsse D., Bertelsen B.I., Salvesen Ø., Krakstad C., Haldorsen I.S. Visceral fat percentage for prediction of outcome in uterine cervical cancer // *Gynecologic Oncology*. 2023. Vol. 176. P. 62-68. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.06.581.
39. Курение в России: мониторинг. ВЦИОМ, 12.07.2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/kurenie-v-rossii-monitoring-2022> (дата обращения: 14.11.2023).
40. Lipfert F.W., Wyzga R.E. Longitudinal relationships between lung cancer mortality rates, smoking, and ambient air quality: a comprehensive review and analysis // *Crit Rev Toxicol*. 2019. Vol. 49. No. 9. P. 790-818. DOI: 10.1080/10408444.2019.1700210.
41. Kashyap B., Mikkonen J.J.W., Bhardwaj T., Dekker H., Schulten E.A.J.M., Bloemena E., Kullaa A.M. Effect of smoking on MUC1 expression in oral epithelial dysplasia, oral cancer, and irradiated oral epithelium // *Archives of Oral Biology*. 2022. Vol. 142. No. 105525. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105525.
42. Katada C., Yokoyama T., Yano T., Oda I., Shimizu Y., Doyama H., Koike T., Takizawa K., Hirao M., Okada H., Ishikawa H., Yokoyama A., Muto M. 765P – Drinking alcohol, smoking, multiple dysplastic lesions and the risk of field cancerization of squamous cell carcinoma in the esophagus and head and neck region // *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. No. 5. P. v296. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.091.
43. Wen Q., Wang X., Lv J., Guo Y., Pei P., Yang L., Chen Y., Du H., Burgess S., Hacker A., Liu F., Chen J., Yu C., Chen Z., Li L. Association between involuntary smoking and risk of cervical cancer in Chinese female never smokers: A prospective cohort study // *Environmental Research*. 212. Part C. 2022. Vol. 113371. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113371.
44. Zhao R., Sekar P., Bennis S.L., Kulasingam S. A systematic review of the association between smoking exposure and HPV-related cervical cell abnormality among women living with HIV: Implications for prevention strategies // *Preventive Medicine*. 2023. Vol. 170. No. 107494. DOI: 10.1016/j.ypmed.2023.107494.
45. Sasagawa S., Kato H., Nagaoka K., Sun C., Imano M., Sato T., Johnson T.A., Fujita M., Maejima K., Okawa Y., Kakimi K., Yasuda T., Nakagawa H. Immuno-genomic profiling of biopsy specimens predicts neoadjuvant chemotherapy response in esophageal squamous cell carcinoma // *Cell Reports Medicine*. 2022. Vol. 3. No. 8. P. 100705. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100705.
46. Gupta R., Kadhim M.M., Jalil A.T., Obayes A.M., Aminov Z., Alsaikhan F., Ramirez-Coronel A.A., Ramaiah P., Tayyib N.A., Luo X. Multifaceted role of NF-κB in hepatocellular carcinoma therapy: Molecular landscape, therapeutic compounds and nanomaterial approaches // *Environmental Research*. 2023. Vol. 228. № 115767. DOI: 10.1016/j.envres.2023.115767.
47. Muntyanu A., Nechaev V., Pastukhova E., Logan J., Rahme E., Netchiporouk E., Zubarev A., Litvinov I.V. Risk factors and communities disproportionately affected by cervical cancer in the Russian Federation: A national population-based study // *The Lancet Regional Health – Europe*. 2022. Vol. 20. No. 100454. DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100454.
48. Olusanya O.O., Wigfall L.T., Rossheim M.E., Tomar A., Barry A.E. Binge drinking, HIV/HPV co-infection risk, and HIV testing: Factors associated with HPV vaccination among young adults in the United States // *Preventive Medicine*. 2020. Vol. 134. No. 106023. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106023.
49. Dahlman D., Li X., Magnusson H., Sundquist J., Sundquist K. Cervical cancer among Swedish women with drug use disorders: A nationwide epidemiological study // *Gynecologic Oncology*. 2021. Vol. 160. No. 3. P. 742-747. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.12.011.
50. Shu Y., Yu Y., Ji Y., Zhang L., Li Y., Qin H., Huang Z., Ou Z., Huang M., Shen Q., Li Z., Hu M., Li C., Zhang G., Zhang J. Immunogenicity and safety of two novel human papillomavirus 4- and 9-valent vaccines in Chinese women aged 20–45 years: A randomized, blinded, controlled with Gardasil (type 6/11/16/18), phase III non-inferiority clinical trial. *Vaccine*. 2022. Vol. 40. No. 48. P. 6947-6955. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.10.022.