

ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ



О. В. Шиман¹, В. С. Алексинский²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно Беларусь

²Дерматологический и лазерный праксис д. м. н. Вендрок-Шига, Эльсниц, Германия

Согласно современным данным, рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре злокачественных новообразований у женщин Республики Беларусь и Российской Федерации, а также является четвертым по распространенности видом рака среди женщин во всем мире и седьмым в общей статистике встречаемости злокачественных опухолей человека. В настоящее время отмечается тенденция к повышению частоты РШМ среди женщин молодого возраста, в связи с чем проблема диагностики и оценки прогноза данной опухолевой патологии все более актуальна. Процесс канцерогенеза в шейке матки имеет сложную мультифакториальную природу и включает множество биохимических механизмов. Для их оценки используются разные иммуногистохимические маркеры. С целью определения биологического потенциала плоскоклеточного рака шейки матки исследователями оценивалась роль экспрессии белков p53, Ki67, циклина D1 и CD45, предполагалось также применение этих маркеров в качестве инструмента ранней диагностики рака. Однако данных о роли местного иммунитета в оценке инвазивного и метастатического потенциала злокачественного новообразования все еще крайне мало. В статье приведены современные литературные данные о прогностической роли экспрессии иммуногистохимических маркеров при РШМ и особенностях местного иммунитета при цервикальных неоплазиях.

Ключевые слова: цервикс, рак, иммуногистохимия, прогноз, местный иммунитет, ВПЧ, p53, p16, Ki67, циклин D1, CD45, CIN, SIL.

Для цитирования: Шиман, О. В. Особенности локального иммунного ответа и иммуногистохимические маркеры прогноза при раке шейки матки / О. В. Шиман, В. С. Алексинский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 6. С. 584-592. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-584-592>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) уверенно занимает четвертое место по распространенности среди злокачественных опухолей у женщин во всем мире и седьмое место среди всех злокачественных опухолей у населения Земли. Большинство случаев смерти от РШМ (85%) приходится на развивающиеся страны [1, 2]. Несмотря на имеющуюся в настоящее время четкую концепцию, описывающую роль фоновых процессов и предраковых состояний РШМ, а также наличие доступного и относительно надежного цитологического скрининга и кольпоскопии, РШМ по-прежнему остается серьезной проблемой здравоохранения. В структуре онкопатологии половых органов среди женщин Республики Беларусь рак шейки матки занимает второе место после рака тела матки и составляет около 8,4% от общей онкологической патологии у женщин [1, 3, 4].

Согласно устоявшемуся пониманию канцерогенеза РШМ, его развитию предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии – CIN (cervical intraepithelial neoplasia). Выделяют CIN I, CIN II и CIN III. CIN II и CIN III относят к группе истинных предраковых изменений эпителия шейки матки с высокой вероятностью прогрессирования в рак [3-6]. Однако в последнее время в отношении органов, покрытых многослойным плоским эпителием, в том числе и цервикса, все большее значение приобретает понятие плоскоклеточного интраэпителиального поражения – SIL (squamous intraepithelial lesion),

которое может быть низко- (LSIL) или высоко- (HSIL) грейдным. LSIL соответствует легкой дисплазии плоского шеечного эпителия (CIN I), HSIL – умеренной и тяжелой дисплазии (CIN II-III). Считается, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения могут факультативно трансформироваться в рак, причем LSIL часто излечиваются спонтанно [7]. Большая роль в развитии РШМ и его предраков отводится инфицированию шеечного эпителия некоторыми типами вируса папилломы человека (ВПЧ) – ассоциация с ВПЧ считается наиболее значимым фактором риска генеза большинства поражений шейки матки, включая рак. Существует не менее 40 типов ВПЧ, которые поражают цервикальный эпителий. Хотя многие из таких изменений эпителия имеют обратимый характер, персистирующую инфекцию шейки матки, вызванную ВПЧ высокого риска (HR-HPV), рассматривают как один из главных факторов риска развития CIN II и CIN III. Наряду с этим выделяется группа пациенток, у которых развитие предраковых состояний обусловлено не вирусной инфекцией, а другими факторами (воздействием окружающей среды, иммунитетом и наследственностью) [6-12].

Внедрение современных методов ранней диагностики с использованием инновационных скрининговых технологий позволяет существенно улучшить профилактику РШМ и значительно снизить заболеваемость путем его выявления на ранних стадиях [4, 5]. Одновременно с этим проводится и поиск факторов прогноза для пациенток, страдающих инвазивными формами данной

патологии, так как используемые в настоящее время прогностические критерии плоскоклеточного РШМ требуют уточнения. По результатам собственных исследований авторами было показано, что хотя стадия pTNM и коррелирует с исходом заболевания, но ценность этой классификации теряется при оценке выживаемости пациенток на поздних сроках. А такие традиционно считающиеся важными для прогноза РШМ критерии, как степень дифференцировки опухоли и глубина ее инвазии, не обязательно являются прогностически релевантными факторами. Это указывает на то, что на выживаемость пациенток с РШМ влияют не только характеристики опухолевой паренхимы, но и другие факторы, среди которых в первую очередь следует обращать внимание на стромальную инфраструктуру опухоли и ее микроокружение [2, 13, 14].

Согласно иностранным источникам, большое внимание уделяется иммуногистохимическому анализу РШМ, так как использование иммуногистопатологических маркеров существенно улучшает выявление женщин с высоким риском развития РШМ и его рецидива. Причем наряду с изучением опухолевых клеток – исследованием их пролиферативной активности и репаративной способности ДНК по экспрессии маркеров Ki-67, Ku-70, Ku-86, онкобелков p53, HER2, c-myc, – оценивается и местный иммунный ответ в неоплазированном эпителии (с использованием ИГХ-маркеров CD2, CD4, CD8, CD16, CD24 и IL2) [9, 10].

Таким образом, с учетом высокой распространенности РШМ и по-прежнему высоких показателей смертности при инвазивных его формах актуальным остается изучение экспрессии иммуногистохимических маркеров у пациенток с РШМ с оценкой их прогностического значения. Важно при этом отметить, что несомненный интерес представляет изучение характера местного иммунитета, проявлением которого является наличие в РШМ выраженной лимфоидноклеточной инфильтрации [13].

Иммуногистохимические маркеры, связанные с прогнозом рака шейки матки

Наиболее широко используемый ИГХ-маркер при РШМ – протеин Ki-67 – ядерный белок, ассоциированный с пролиферацией клеток. Его экспрессия обнаруживается в активной фазе клеточного цикла, включая митоз. Этот протеин предложено применять в качестве высокочувствительного биологического индикатора прогрессирования CIN. Считается также, что определение уровня экспрессии Ki-67 позволяет оценить агрессивность РШМ и его дальнейший прогноз [11].

Оценка экспрессии протеинов, связанных с регуляцией клеточного цикла, в целом считается перспективным направлением при РШМ. Одной из таких молекул является регулятор клеточного деления циклин D1, который экспрессируется только в клетках, входящих в фазу G1. Авторами установлено, что более высокие уровни ядерной экспрессии циклина D1 ассоциированы

с неблагоприятной стадией pT и более высоким грейдом плоскоклеточного РШМ. Но в то же время более высокая ядерная экспрессия и более высокое паренхиматозно-стромальное соотношение позитивности циклина D1 связаны с лучшей скорректированной безрецидивной 5-летней выживаемостью, что говорит о неоднозначности данного маркера и необходимости дальнейших поисков в этом направлении [14].

Не менее актуальным признан маркер p16 INK4a – ингибитор циклинзависимой киназы CDK4/6, поскольку он участвует в контроле и регуляции пролиферации: экспрессия p16 INK4a в процессе нормального клеточного цикла вызывает антипролиферативный эффект. Установлено, что степень экспрессии p16 коррелирует с наличием HR-HPV, поэтому ИГХ-реакция с антителами к данному белку рекомендуется в качестве маркера инфицирования цервикального эпителия ВПЧ высокого онкогенного риска [11-23]. Кроме того, почти во всех случаях CIN2, CIN3 и плоскоклеточного рака присутствует диффузное окрашивание p16 INK4a (в доброкачественных плоскоклеточных поражениях слизистой оболочки или CIN1 оно выявляется редко) [12, 24-27]. Зафиксировано также повышение уровня экспрессии p16 при CIN и РШМ по мере увеличения степени поражения [22]. Подобные ассоциации подтверждают и данные метаанализов: повышенная экспрессия p16 встречается в 2% препаратов нормального эктоцервикса, в 38% наблюдений – CIN 1, в 68% – CIN 2 и в 82% – CIN 3. При этом надо отметить, что в большинстве препаратов преобладало ядерное окрашивание, хотя наблюдалась и цитоплазматическая реакция [10, 12, 24]. Благодаря этим особенностям, маркер P16 INK4a признан на сегодняшний день наиболее эффективным в оценке прогрессирования изменений, выявляемых в цервикальном эпителии [11, 12, 23, 24].

Хорошо известен также белок p53, экспрессируемый геном TP53, который находится на 17-й хромосоме и представляет собой антионкоген. Ген TP53 можно рассматривать как центральный компонент защитного внутриклеточного механизма, основная функция которого заключается в предотвращении пролиферации в организме человека клеток с измененной структурой ДНК. Протеин p53 как супрессор опухолей останавливает клеточный цикл в ответ на повреждение ДНК и запускает механизм апоптоза в поврежденной клетке. Мутация гена TP53 и синтез мутантного белка p53 – одно из самых частых событий в клетках злокачественных новообразований [12, 15]. В ходе ряда исследований продемонстрировано, что экспрессия данного биомаркера связана с тяжестью и прогрессированием неоплазий шейки матки [15-17]. Отмечено увеличение его экспрессии при нарастании тяжести CIN [28, 29]. А в работах R. Zhou et al. (2015) и V. M. Grace et al. (2003) продемонстрировано, что высокая экспрессия p53 указывает на плохой прогноз рака шейки матки [30, 31]. Таким образом, маркер p53 может представлять определенный интерес при изучении прогрессирования CIN до более тяже-

лой степени и для оценки прогноза у пациенток с РШМ. При этом сохраняется неоднозначность в отношении данных связей, поскольку в некоторых исследованиях не удалось выявить четких ассоциаций между уровнем p53 и степенью поражения, а ряд авторов не подтверждают высокую значимость p53: согласно их данным, уровень p53 при РШМ может как повышаться, так и снижаться. Вопрос прогностической ценности данного маркера остается открытым [30, 31].

Пристальное внимание современных исследователей привлекают и другие молекулы, ассоциированные с пролиферацией и апоптозом клеток, такие как белки Bcl-2, EGFR и эпидермальный фактор роста (ЭФР) [28, 31-35].

Белку Bcl-2 принадлежит значительная роль в процессе регуляции апоптоза. Показано, что высокая экспрессия опухолевой клеткой Bid (белка из семейства Bcl, интегрирующего адресованные митохондриям сигналы) коррелирует с неблагоприятным прогнозом РШМ [32-34].

ЭФР – это низкомолекулярный полипептид, взаимодействующий с рецепторами эпидермального фактора роста как в нормальной, так и в патологически измененной клетке. Активация рецепторов ЭФР во всех тканях вызывает изменения физиологии клетки, – повышение проводимости Na^+ -каналов, увеличение притока Ca^{2+} , экспрессию ряда онкогенов, синтез ДНК, что приводит к изменению клеточной дифференцировки, пролиферации, а также неоангиогенезу. Выявлены три основные сигнальные системы, активируемые ЭФР, которые стимулируют опухолевую прогрессию. Данные некоторых исследований демонстрируют высокую роль ЭФР и уровня активности его рецепторов в развитии злокачественных онкологических заболеваний (более 70% всех злокачественных опухолей). Найдена связь гиперэкспрессии рецепторов к ЭФР с клинико-морфологическими факторами онкопатологии и плохим прогнозом у пациентов со злокачественными новообразованиями, включая РШМ [33, 34].

Использование других ИГХ-маркеров при РШМ изучено в меньшей степени, информация в литературе по ним практически отсутствует. Таким образом, наиболее перспективными и хорошо изученными молекулами остаются p16, Ki67 и p53. Однако в связи с неоднозначной ролью сигнальных молекул, участвующих в метаболизме РШМ, использование последних двух маркеров в качестве основного иммуногистохимического метода исследования в отдельности нецелесообразно. А наиболее эффективным способом подтверждения диагноза РШМ считается проведение двойного иммуногистохимического исследования экспрессии p16 и Ki-67 с обязательным учетом гистологических изменений [11, 23, 24, 36, 37].

Локальный иммунитет при раке шейки матки и цервикальных неоплазиях, его влияние на прогноз заболевания

Возникновение цервикального диспластического процесса на фоне ВПЧ вызывает выраженные

изменения иммунного гомеостаза [38, 39]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) этиопатогенетически рассматриваются как многофакторный процесс, вовлекающий инфекционные, иммунологические и цитогенетические агенты, способствующие альтерации клеточной структуры цервикального эпителия [36, 40]. Проведенные исследования позволяют предположить, что риск развития SIL и их прогрессирования до РШМ во многом определяется именно ответной реакцией организма на внедрение вируса. Особенности местной защиты женской репродуктивной системы детерминированы генетически, что и определяет характер иммунного ответа, а также то, по какому именно пути будет происходить данный ответ: Th1- (Т-хелперы первого типа, образующиеся в присутствии интерферона гамма ($\text{INF}\gamma$)), или Th2-путь (Т-хелперы второго типа, образующиеся в присутствии интерлейкина 4 (IL 4)). Предполагается, что дисбаланс этих двух путей лежит в основе развития хронических цервицитов, которые приводят к возникновению и прогрессированию CIN и, соответственно, к более тяжелому и осложненному течению вирус-индуцированного процесса. Наличие клеток-киллеров в слое нормальных эпителиальных клеток обеспечивает иммунный ответ, направленный на элиминацию эпителиоцитов, находящихся в стрессе, или структурных генов, в которых произошли мутации. При развитии опухолевого процесса в неоплазированном микроокружении можно обнаружить все типы клеток врожденного и специфического иммунитета, включая макрофаги, дендритные клетки (ДК), натуральные киллеры (NK-клетки), В-лимфоциты, а также разные субпопуляции эффекторных Т-лимфоцитов, включая Т-хелперы ($\text{CD3}^+ \text{CD4}^+$), регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и цитотоксические Т-лимфоциты [41]. Для их детекции в биоптатах неопластически трансформированного цервикального эпителия можно использовать моноклональные антитела к CD2, CD4, CD8, CD24, CD56, CD3, CD20, CD138, а также к макрофагальному колониестимулирующему фактору (M-CSF), что позволяет получить наиболее полную картину изменений локального иммунного ответа [42-45]. Как было показано авторами, полезным клеточным маркером при РШМ может оказаться также CD45 (общий лейкоцитарный антиген), экспрессия которого положительно коррелировала с выживаемостью пациенток. Предполагается, что определение уровня экспрессии CD45 может применяться в качестве самостоятельного прогностического параметра при инвазивном плоскоклеточном РШМ [13].

Согласно некоторым исследованиям, при ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии вне зависимости от степени онкогенного риска отмечается повышение экспрессии ряда активационных рецепторов Т- и В-лимфоцитов, что является признаком развития иммунного ответа на внедрение вируса папилломы человека [46-48].

Отличительная особенность локального иммунного микроокружения при ВПЧ-ассоции-

рованной SIL – повышение экспрессии CD138 (маркер плазматических клеток) в строме, что свидетельствует об активации гуморального иммунитета на местном уровне и оптимистическом прогнозе развития заболевания. Однако снижение уровня М-CSF в клетках эпителия и стромы и недостаточная экспрессия CD56 (маркер натуральных киллеров) могут быть расценены как подавление вирусом папилломы человека или другими сопутствующими генетическими или эпигенетическими факторами иммунной реакции и, соответственно, указывать на неблагоприятный прогноз [43-44]. При иницировании ВПЧ-специфического иммунного ответа ведущая роль принадлежит клеткам Лангерганса (КЛ). Осуществлению функций КЛ способствуют кератиноциты посредством секреции широкого спектра цитокинов и лимфокинов, стимулирующих процессы миграции, активации и созревания КЛ. Однако ВПЧ выработал целый ряд механизмов избегания противовирусного ответа хозяина, отличающихся от механизмов, возникающих в опухолевых клетках РШМ для ускользания от реакций противоопухолевого иммунитета: в норме в ответ на вирусную инфекцию эпителиальные клетки начинают секретировать интерферон α , фактор некроза опухоли α и другие провоспалительные цитокины, ВПЧ-инфицированные кератиноциты вместо этого начинают продуцировать интерлейкин-10, подавляющий образование Т-хелперов первого типа [45, 49]. ВПЧ индуцирует эти изменения предположительно посредством ингибирования экспрессии генов Toll-подобных рецепторов (TLRs) и прежде всего рецептора TLR9, участвующего в первичном распознавании вирусной ДНК и активирующего продукцию провоспалительных цитокинов. Одновременно с этим вирус способен ингибировать в кератиноцитах экспрессию Е-кадгерина, необходимого КЛ для миграции в эпителии, а также костимулирующих и адгезивных молекул (CD86, CD50, CD54, CD11a/18, CD58) на поверхности мембраны кератиноцитов [47].

Вероятнее всего, ВПЧ-специфический Th1-клеточный ответ выступает ключевым фактором в защите от ВПЧ, поскольку нарушение Th1-клеточного ответа способствует персистенции ВПЧ-инфекции, а затем и прогрессии дисплазии. При тяжелой степени CIN и прогрессировании рака наблюдается значительное уменьшение отношения CD4(+)/CD8(+)-клеток как в патологическом очаге, так и в периферической крови, причем остальные популяции лейкоцитов не претерпевают существенных количественных изменений. Ранее уже были выявлены E2, E6 и E7-ВПЧ-16-специфические цитотоксические Т-лимфоциты у пациентов с ВПЧ-инфекцией, тяжелой дисплазией и РШМ; также были обнаружены E6, E7, E2, E5, E4 и L1-ВПЧ-16-специфические CD4(+)-клетки у пациенток с РШМ и у здоровых женщин, переболевших инфекцию, однако сохраняется неоднозначность в вопросе

ассоциации данных ответов с прогрессированием или ремиссией этих патологий. Описанные нарушения клеточного иммунитета связывают с молекулярными механизмами, ассоциированными в первую очередь с изменением экспрессии сигнальных белков в Т-клетках, в частности с уменьшением уровней TCR-z, CD3-e, zap-70, p56lck, PK-C, а также с нарушением процесса транслокации в ядро компонентов NF-kB-сигнального пути (p50, RelA, RelB, c-rel). В итоге описанные изменения могут приводить к ингибированию продукции ИЛ-2, что ведет к анергии и нарушению пролиферации Т-лимфоцитов у пациенток с РШМ. Помимо того, установлено, что определение концентрации ВПЧ-специфических антител (IgG и/или IgA), антител против капсидного белка L1, а также E7 может играть вспомогательную роль при мониторинге иммунитета пациенток. Важно также и то, что в крови ВПЧ(+) пациенток с CIN III или РШМ отмечается увеличение количества регуляторных Т-клеток фенотипа CD4(+) CD25(high)CTLA4(+)FoxP3(+). Данная категория клеток обладает иммуносупрессорными свойствами за счет секреции ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β , которые подавляют образование Th1 и, соответственно, IFN- γ и ИЛ-2. Практическое применение этих данных, однако, пока не ясно [47, 48].

В целом поиск литературы показал, что в настоящее время все еще отсутствуют исследования, однозначно демонстрирующие роль экспрессии разных иммуногистохимических маркеров в диагностике и оценке прогноза РШМ и его канцерогенеза, в особенности это касается молекул, участвующих в реакциях местного иммунитета. Несмотря на уже достигнутое понимание некоторых иммунологических процессов, развивающихся при неопластических поражениях в цервиксе, эта область по-прежнему остается обширным пространством для проведения научных исследований.

Заключение

При развитии неопластических процессов в клетках эпителия шейки матки иницируется сложный каскад биохимических реакций, приводящих к изменению их биологического потенциала в сторону повышения способности к миграции и приобретению ими способности к инвазии. В свою очередь подобные изменения в трансформированном эпителии подавляют механизмы иммунного надзора, его иммуногистохимическая характеристика может предоставить важную информацию для оценки прогноза РШМ. Один из наиболее оптимальных способов изучения таких механизмов – применение иммуногистохимического окрашивания опухолевой ткани с использованием разных ИГХ-маркеров. Дальнейшее изучение их роли в построении прогностических моделей для РШМ может существенно повысить качество патоморфологической диагностики данной патологии.

Литература

1. Cervical cancer statistics [Electronic resource] / World Cancer Research Fund International. – Mode of access: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/cervical-cancer-statistics>. – Date of access: 20.08.2022.
2. Шиман, О. В. Клинико-морфологический анализ инвазивного плоскоклеточного рака шейки матки в Гродненской области за 2006-2013 гг. / О. В. Шиман, В. А. Басинский // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : сборник материалов итоговой научно-практической конференции, (24 января 2020 г.) / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2020. – С. 798-801. – Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/16434>. – Дата доступа: 15.03.2020.
3. Evaluation of Elafin Immunohistochemical Expression as Marker of Cervical Cancer Severity / A. Longatto-Filho [et al.] // *Acta Cytol.* – 2021. – Vol. 65 (2). – P. 165-174. – doi: 10.1159/000512010.
4. Прилепская, В. Н. Новые технологии профилактики рака шейки матки / В. Н. Прилепская, С. И. Роговская // Патология шейки матки и генитальная инфекция / под ред. В. Н. Прилепской. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – С. 8-15.
5. Минкина, Г. Н. Пролиферативная активность эпителия при плоскоклеточных эпителиальных поражениях шейки матки / Г. Н. Минкина, И. Б. Манухин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 50, № 1. – С. 34-36. <https://doi.org/10.17816/JOWD88964>.
6. Richart, R. M. Cervical intraepithelial neoplasia / R. M. Richart // *Pathol. Annu.* – 1973. – Vol. 8. – P. 301-328.
7. Low-grade squamous intraepithelial lesion [Electronic resource] / National Cancer Institute. – Mode of access: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/low-grade-squamous-intraepithelial-lesion>. – Date of access: 08.06.2022.
8. Expression of PD-L1 and tumor infiltrating lymphocyte markers in uterine cervical carcinoma / Z. Y. Ma [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2022. – Vol. 51 (7). – P. 602-607. – doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20220403-00252.
9. Human papillomavirus typespecific prevalence in women referred for colposcopic examination in Beijing / X. Ding [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2014. – Vol. 86 (11). – P. 1937-1943. – doi: 10.1002/jmv.24044.
10. Cardoso, F. A. Prognostic value of p16(INK4a) as a marker of clinical evolution in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) treated by cervical conization / F. A. Cardoso, A. B. Campaner, M. A. Silva // *APMIS.* – 2014. – Vol. 122 (3). – P. 192-199. – doi: 10.1111/apm.12130.
11. Evaluation of p16INK4a and Ki-67 proteins expression in cervical intraepithelial neoplasia and their correlation with HPV-HR infection / C. Ungureanu [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2010. – Vol. 114 (3). – P. 823-828.
12. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions – A systematic review / D. C. Silva [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 213 (7). – P. 723-729. – doi: 10.1016/j.prp.2017.03.003.
13. Шиман, О. В. Анализ связи иммуногистохимического маркера CD45RO с прогнозом рака шейки матки / О. В. Шиман // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященного 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, 29-20 апреля 2021 г. [Электронный ресурс] / [отв. ред. Е. Н. Кроткова]. – Гродно : ГрГМУ. – С. 75-78. – Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/24545>. – Дата доступа: 05.05.2021.
14. Шиман, О. В. Прогностическая оценка уровня экспрессии Cyclin D1 в раке шейки матки / О. В. Шиман, В. А. Басинский // Современная патологическая анатомия: научно-практический опыт, пути совершенствования и инновационные технологии морфологической диагностики, роль в клинической практике, актуальные проблемы и перспективы развития [Электронный ресурс] : сборник IV съезда патологоанатомов Республики Беларусь с международным участием, г. Минск, 24-25 марта 2022 г. / ред.: Е. А. Анфиногенова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2022. – С. 410-415. – Режим доступа: <http://syezd-patologoanatomov-belarus.gobel.by/images/sbornik-tezisov.pdf>. – Дата доступа: 10.04.2022.
15. Detection and pathological value of papillomavirus DNA and p16INK4a and p53 protein expression in cervical intraepithelial neoplasia / J. Wu [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 738-744. – doi: 10.3892/ol.2014.1791.
16. Ozaki S. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: potential progression predictive factors for low-grade lesions / S. Ozaki, Y. Zen, M. Inoue // *Hum Pathol.* – 2011. – Vol. 42 (7). – P. 1007-1012. – doi: 10.1016/j.humpath.2010.10.021.
17. Martin, C. M. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers / C. M. Martin, J. J. O'Lery // *Best Pract. Res. Clin. Obst. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25 (5). – P. 605-615. – doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005.
18. Conventional cytology, visual tests and evaluation of P16INK4A as a biomarker in cervical intraepithelial neoplasia / S. Kava [et al.] // *Indian J. Cancer.* – 2015. – Vol. 52 (3). – P. 270-275. – doi: 10.4103/0019-509X.176729.
19. Usefulness of combining testing for p16 protein and human papillomavirus (HPV) in cervical carcinoma screening / C. Ekalaksananan [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 103 (1). – P. 62-66. – doi: 10.1016/j.ygyno.2006.01.033.
20. Antibody anti-p16INK4a in cervical cytology / A. S. Rocha [et al.] // *Acta Cytol.* – 2009. – Vol. 53 (3). – P. 253-260. – doi: 10.1159/000325304.
21. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer / N. Murphy [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 58 (5). – P. 525-534. – doi: 10.1136/jcp.2004.018895.
22. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and metaanalysis / I. Tsoumpou [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2009. – Vol. 35 (3). – P. 210-220. – doi: 10.1016/j.ctrv.2008.10.005.
23. Samarawardana, P. Dual Stain Immunohistochemical Localization of p16INK4A and ki-67: A Synergistic Approach to Identify Clinically Significant Cervical Mucosal Lesions / P. Samarawardana, M. Singh, K. R. Schroyer // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2011. – Vol. 19 (6). – P. 514-518. – doi: 10.1097/PAI.0b013e3182167c66.
24. Performance of p16INK4a/Ki-67 immunocytochemistry for identifying CIN2+ in atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion specimens: a Japanese Gynecologic Oncology Group study / T. Fujii [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 134-142. – doi: 10.1007/s10147-014-0688-0.
25. p16INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection / L. M. Calil [et al.] //

- Pathol. Res. Pract. – 2014. – Vol. 210 (8). – P. 482-487. – doi: 10.1016/j.prp.2014.03.009.
26. Immunohistochemical Expression of p16 (INK4A) in Normal Uterine Cervix, Nonneoplastic Epithelial Lesions, and Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions / G. R. Focchi [et al.] // J. Low. Genit. Tract Dis. – 2007. – Vol. 11 (2). – P. 98-104. – doi: 10.1097/01.lgt.0000245042.29847.dd.
 27. Studies on the Expression of the p16 (INK4A), p53, and Ki-67 Labeling Index in Inflammatory and Neoplastic Diseases of the Uterine Cervix / J.-S. Lee [et al.] // Korean J. Pathol. – 2004. – Vol. 38. – P. 238-243.
 28. The possible role of p53 and bcl-2 expression in cervical carcinomas and their premalignant lesions / C. Dimitrakakis [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 77 (11). – P. 129-136. – doi: 10.1006/gyno.1999.5715.
 29. Okamoto, Y. An immunohistochemical study on regional immunological response of uterine cervical cancer / Y. Okamoto // Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. – 1990. – Vol. 42 (5). – P. 456-462.
 30. The prognostic value of p53 expression for patients with cervical cancer: a meta-analysis / R. Zhou [et al.] // Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 195. – P. 210-213. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.10.006.
 31. Co-overexpression of p53 and bcl-2 proteins in HPV-induced squamous cell carcinoma of the uterine cervix / V. M. Grace [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 91 (1). – P. 51-58. – doi: 10.1016/s0090-8258(03)00439-6.
 32. Assessment tumor markers by immunohistochemistry (Ki67, p53 and Bcl-2) on a cohort of patients with cervical cancer in various stages of evolution / T. M. Stoenescu [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2011. – Vol. 115, № 2. – P. 485-492.
 33. Epidermal growth factor in clinical practice Epidermal growth factor in clinical practice – a review of its biological actions, clinical indications and safety implications / J. Berlanga-Acosta [et al.] // Int. Wound J. – 2009. – Vol. 6 (5). – P. 331-346. – doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x.
 34. Evidence of an EGF/TGF- α -independent pathway for estrogenregulated cell proliferation / B. S. Leung [et al.] // J. Cell. Biochem. – 1991. – Vol. 46 (2). – P. 125-133.
 35. Абрамовских, О. С. Иммунологические критерии прогноза течения цервикальной патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / О. С. Абрамовских, Л. Ф. Телешева, В. Ф. Долгушина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 3. – С. 8-13. – doi: 10.14427/jirpai.2015.3.8. – edn: VGHQGN.
 36. Kalof, A. N. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix / A. N. Kalof, K. Cooper // J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 60 (5). – P. 449-455. – doi: 10.1136/jcp.2005.036426.
 37. A cocktail of mcm2 and top2a, p16ink4a and ki-67 as biomarkers for the improved diagnosis of cervical intraepithelial lesion / Q. C. Yang [et al.] // Pol. J. Pathol. – 2013. – Vol. 64 (1). – P. 21-27. – doi: 10.5114/pjp.2013.34599.
 38. Кононова, И. Н. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / И. Н. Кононова, Е. С. Ворошилина // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 809-811. – edn: TFFUAF.
 39. Vargas-Hernández, V. M. Primary cervical cancer screening / V. M. Vargas-Hernandez, V. M. Vargas-Aguilar, J. M. Tovar-Rodriguez // Cir. Cir. – 2015. – Vol. 83, № 5. – P. 448-453.
 40. A prospective study on the natural course of low-grade squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV16, E2-, E6- and E7-specific T-cell responses / Y. L. Woo [et al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 126 (1). – P. 133-141. – doi: 10.1002/ijc.24804.
 41. Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2012: A Synthetic Analysis / M. Plummer [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2016. – Vol. 4, № 9. – P. e609-e616. – doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
 42. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World [Electronic resource] : Summary Report, 22 Oct. 2021 / L. Bruni [et al.] ; ICO Information Centre on HPV, Cancer (HPV Information Centre). – 314 p. – Mode of access: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. – Date of access: 20.12.2021.
 43. Особенности локального иммунного микроокружения при цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека / Н. А. Шмакова [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 4 (46). – С. 68-73. – doi: 10.34822/2304-9448-2020-4-68-73. – edn: OVVGBO.
 44. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer / Y. Yuan [et al.] // Cancer Lett. – 2021. – Vol. 497. – P. 243-254. – doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.034.
 45. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix / S. L. Giannini [et al.] // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 97 (5). – P. 654-659. – doi: 10.1002/ijc.10084.
 46. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with cervical cancer / S. Das [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2007. – Vol. 98 (2). – P. 143-146. – doi: 10.1016/j.ijgo.2007.04.011.
 47. T-cell responses to human papillomavirus type 16 among women with different grades of cervical neoplasia / J. C. Steele [et al.] // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol. 93 (2). – P. 248-259. – doi: 10.1038/sj.bjc.6602679.
 48. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia / J. Visser [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 150 (2). – P. 199-209. – doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03468.x.
 49. Frazer, I. H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship / I. H. Frazer // Virology. – 2009. – Vol. 384 (2). – P. 410-414. – doi: 10.1016/j.virol.2008.10.004.

References

1. World Cancer Research Fund International. Cervical cancer statistics [Internet]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/cervical-cancer-statistics>.
2. Shiman O, Basinsky V. Kliniko-morfologicheskij analiz invazivnogo ploskokletocnogo raka shejki matki v Grodnenskoj oblasti za 2006-2013 gody. In: Snezhitskiy VA, ed. Aktualnye problemy mediciny [Internet]. Sbornik materialov itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2020 Jan 24. Grodno: GrSMU; 2020. p. 798-801. Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/16434>. (Russian).
3. Longatto-Filho A, Fregnani JH, Mafra da Costa A, de Araujo-Souza PS, Scapulatempo-Neto C, Herbster S, Boccardo E, Termini L. Evaluation of Elafin Immunohistochemical Expression as Marker of Cervical Cancer Severity. Acta Cytol. 2021;65(2):165-174. doi: 10.1159/000512010.

4. Prilepskaja VN, Rogovskaja SI. Novye tehnologii profilaktiki raka shejki matki. In: Prilepskaja VN, ed. *Patologija shejki matki i genitalnaja infekcija*. Moscow: MEDpress-inform; 2008. p. 8-15. (Russian).
5. Minkina GN, Manuhin IB. Proliferativnaja aktivnost jepitelija pri ploskokletochnyh jepitelialnyh porazhenijah shejki matki. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2008;50(1):34-36. <https://doi.org/10.17816/JOWD88964>. (Russian).
6. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu*. 1973;8:301-328.
7. National Cancer Institute. Low-grade squamous intraepithelial lesion [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/low-grade-squamous-intraepithelial-lesion>.
8. Ma ZY, Zhu HY, Liu ZH, Zhu HY, Li L, Liu AJ. [Expression of PD-L1 and tumor infiltrating lymphocyte markers in uterine cervical carcinoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2022;51(7):602-607. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20220403-00252. (Chinese).
9. Ding X, Liu Z, Su J, Yan D, Sun W, Zeng Z. Human papillomavirus typespecific prevalence in women referred for colposcopic examination in Beijing. *J Med Virol*. 2014;86:1937-1943. doi: 10.1002/jmv.24044.
10. Cardoso FA, Campaner AB, Silva MA. Prognostic value of p16(INK4a) as a marker of clinical evolution in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) treated by cervical conization. *APMIS*. 2014;122(3):192-199. doi: 10.1111/apm.12130.
11. Ungureanu C, Teleman S, Socolov D, Anton G, Mihailovici MS. Evaluation of p16INK4a and Ki-67 proteins expression in cervical intraepithelial neoplasia and their correlation with HPV-HR infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010;114 (3):823-828.
12. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G Júnior. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions – A systematic review. *Pathol Res Pract*. 2017;213(7):723-729. doi: 10.1016/j.prp.2017.03.003.
13. Shiman OV. Analiz svjazi imunogistohimicheskogo markera CD45RO s prognozom raka shejki matki. In: Krotkova EN, ed. *Sbornik materialov respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvjashhennogo 100-letiju so dnja rozhdenija professora Parameja Vladimira Trofimovicha* [Internet]; 2021 Apr 29-20. Grodno: GrSMU; 2021. p. 75-78. Available from: <http://elbib.grsmu.by/handle/files/24545>. (Russian).
14. Shiman O, Basinsky V. Prognosticheskaja ocenka urovnja jekspressii Cyclin D1 v rake shejki matki [Prognostic evaluation of Cyclin D1 expression level in cervical cancer]. In: Anfinogenova EA, Bich TA, Guzov SA, Davydov DA, Dmitrieva MV, Kiselev PG, Letkovskaja TA, Mohammadi TM, Nedzved MK, Nerovnja AM, Portjanko AS, Savosh VV, Judina OA, eds. *Sovremennaja patologicheskaja anatomija: nauchno-prakticheskij opyt, puti sovershenstvovanija i innovacionnye tehnologii morfologicheskoy diagnostiki, rol v klinicheskoy praktike, aktualnye problemy i perspektivy razvitija* [Internet]. *Sbornik materialov IV sezda patologoanatomov Respubliki Belarus s mezhdunarodnym uchastiem*; 2022 Mar 24-25; Minsk. Minsk: BGMU; 2022. p. 410-415. Available from: <http://syezd-patologoanatomov-belarus.gobel.by/images/sbornik-tezisev.pdf>. (Russian).
15. Wu J, Li XJ, Zhu W, Liu XP. Detection and pathological value of papillomavirus DNA and p16INK4A and p53 protein expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol Lett*. 2014;7(3):738-744. doi: 10.3892/ol.2014.1791.
16. Ozaki S, Zen Y, Inoue M. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: potential progression predictive factors for low-grade lesions. *Hum Pathol*. 2011;42(7):1007-1012. doi: 10.1016/j.humpath.2010.10.021.
17. Martin CM, O'Lery JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract. Res. Clin. Obst. Gynaecol*. 2011;25(5):605-615. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005.
18. Kava S, Rajaram S, Arora VK, Goel N, Aggarwal S, Mehta S. Conventional cytology, visual tests and evaluation of P16INK4A as a biomarker in cervical intraepithelial neoplasia. *Indian J Cancer*. 2015;52(3):270-275. doi: 10.4103/0019-509X.176729.
19. Ekalaksananan T, Pientong C, Sriamporn S, Kongyingoes B, Pengsa P, Kleeakaw P, Kritpetcharat O, Parkin DM. Usefulness of combining testing for p16 protein and human papillomavirus (HPV) in cervical carcinoma screening. *Gynecol. Oncol*. 2006;103(1):62-66. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.01.033.
20. Rocha AS, Bozzetti MC, Kirschnick LS, Edelweiss MI. Antibody anti p16ink4a in cervical cytology. *Acta Cytol*. 2009;53(3):253-260. doi: 10.1159/000325304.
21. Murphy N, Ring M, Heffron CC, King B, Killalea AG, Hughes C, Martin CM, McGuinness E, Sheils O, O'Leary JJ. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2005;58(5):525-534. doi: 10.1136/jep.2004.018895.
22. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Paraskeva E. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(3):210-220. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.10.005.
23. Samarawardana P, Singh M, Schroyer KR. Dual Stain Immunohistochemical Localization of p16INK4A and ki-67: A Synergistic Approach to Identify Clinically Significant Cervical Mucosal Lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011;19(6):514-518. doi: 10.1097/PAI.0b013e3182167c66.
24. Fujii T, Saito M, Hasegawa T, Iwata T, Kuramoto H, Kubushiro K, Ohmura M, Ochiai K, Arai H, Sakamoto M, Motoyama T, Aoki D. Performance of p16INK4a/Ki-67 immunocytochemistry for identifying CIN2+ in atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion specimens: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(1):134-142. doi: 10.1007/s10147-014-0688-0.
25. Calil LN, Edelweiss MI, Meurer L, Igansi CN, Bozzetti MC. p16INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection. *Pathol Res Pract*. 2014;210(8):482-487. doi: 10.1016/j.prp.2014.03.009.
26. Focchi GR, Silva ID, Nogueira-de-Souza NC, Dobo C, Oshima CT, Stavale JN. Immunohistochemical Expression of p16 (INK4A) in Normal Uterine Cervix, Nonneoplastic Epithelial Lesions, and Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11(2):98-104. doi: 10.1097/01.lgt.0000245042.29847.dd.

27. Lee J-S, Shin J-G, Ko G-H, Lee J-H, Kim H-W. Studies on the Expression of the p16 (INK4A), p53, and Ki-67 Labeling Index in Inflammatory and Neoplastic Diseases of the Uterine Cervix. *Korean J Pathol.* 2004;38:238-423.
28. Dimitrakakis C, Kymionis G, Diakomanolis E, Papaspyrou I, Rodolakis A, Arzimanoglou I, Leandros E, Michalas S. The possible role of p53 and bcl-2 expression in cervical carcinomas and their premalignant lesions. *Gynecol Oncol.* 2000;77(11):129-136. doi: 10.1006/gyno.1999.5715.
29. Okamoto Y. An immunohistochemical study on regional immunological response of uterine cervical cancer. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1990;42(5):456-462. (Japanese).
30. Zhou R, Wei C, Liu J, Luo Y, Tang W. The prognostic value of p53 expression for patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:210-213. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.10.006.
31. Grace VM, Shalini JV, Lekha TT, Devaraj SN, Devaraj H. Co-overexpression of p53 and bcl-2 proteins in HPV-induced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):51-58. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00439-6.
32. Stoenescu TM, Ivan LD, Stoenescu N, Azoică D. Assessment tumor markers by immunohistochemistry (Ki67, p53 and Bcl-2) on a cohort of patients with cervical cancer in various stages of evolution. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2011;115(2):485-492.
33. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, Guillén-Nieto G, Herrera-Martinez L. Epidermal growth factor in clinical practice – a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J.* 2009;6(5):331-346. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x.
34. Leung BS, Stout L, Zhou L, Ji HJ, Zhang QQ, Leung HT. Evidence of an EGF/TGF- α -independent pathway for estrogen-regulated cell proliferation. *J Cell Biochem.* 1991;46(2):125-133.
35. Abramovskikh OS, Telesheva LF, Dolgushina VF. Immunologicheskie kriterii prognoza techeniya cervikalnoj patologii, associirovannoj s papillomavirusnoj infekciej [Immunological criteria for prognosis of cervical lesions associated with HPV infection]. *Immunopatologija, allergologija, infektologija* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2015;3:8-13. doi: 10.14427/jipai.2015.3.8. edn: VGHQGN. (Russian).
36. Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 2007;60(5):449-455. doi: 10.1136/jcp.2005.036426.
37. Yang QC, Zhu Y, Liou HB, Zhang XJ, Shen Y, Ji XH. A cocktail of mcm2 and top2a, p16ink4a and ki-67 as biomarkers for the improved diagnosis of cervical intraepithelial lesion. *Pol J Pathol.* 2013;64(1):21-27. doi: 10.5114/pjp.2013.34599.
38. Kononova IN, Voroshilina ES. Osobennosti mestnogo immuniteta pri cervikalnyh intrajepitelialnyh neoplazijah, associirovannyh s papillomavirusnoj infekciej [Features local immunity in cervical intraepithelial neoplasia associated with HPV infection]. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Immunology]. 2014;8(3):809-811. edn: TFFUAF. (Russian).
39. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Primary Cervical Cancer Screening. *Cir Cir.* 2015;83(5):448-453.
40. Woo YL, van den Hende M, Sterling JC, Coleman N, Crawford RA, Kwappenberg KM, Stanley MA, van der Burg SH. A prospective study on the natural course of low-grade squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV16, E2-, E6- and E7-specific T-cell responses. *Int J Cancer.* 2010;126(1):133-141. doi: 10.1002/ijc.24804.
41. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2012: A Synthetic Analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):e609-e616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
42. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S; ICO/IARC Information Centre on HPV, Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World [Internet]. Summary Report, 2021 Oct 22. 314 p. Available from: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
43. Shmakova NA, Kononova IN, Chistyakova GN, Remizova II. Osobennosti lokalnogo immunnogo mikrokruzhenija pri cervikalnoj intrajepitelialnoj neoplazii, associirovannoj s virusom papillomy cheloveka [Peculiarities of local immune microenvironment in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus]. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2020;4(46):68-73. doi: 10.34822/2304-9448-2020-4-68-73. edn: OVVGBO. (Russian).
44. Yuan Y, Cai X, Shen F, Ma F. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. *Cancer Lett.* 2021;497:243-254. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.034.
45. Giannini SL, Hubert P, Doyen J, Boniver J, Delvenne P. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer.* 2002;97(5):654-659. doi: 10.1002/ijc.10084.
46. Das S, Karim S, Datta Ray C, Maiti AK, Ghosh SK, Chaudhury K. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98(2):143-146. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.04.011.
47. Steele JC, Mann CH, Rookes S, Rollason T, Murphy D, Freeth MG, Gallimore PH, Roberts S. T-cell responses to human papillomavirus type 16 among women with different grades of cervical neoplasia. *Br J Cancer.* 2005;93(2):248-259. doi: 10.1038/sj.bjc.6602679.
48. Visser J, Nijman HW, Hoogenboom BN, Jager P, van Baarle D, Schuurin E, Abdulahad W, Miedema F, van der Zee AG, Daemen T. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. *Clin Exp Immunol.* 2007;150(2):199-209. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03468.x.
49. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship. *Virology.* 2009;384(2):410-414. doi: 10.1016/j.virol.2008.10.004.

FEATURES OF THE LOCAL IMMUNE RESPONSE AND IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF PROGNOSIS IN CERVICAL CANCER

O. V. Shiman¹, V. S. Aliaksinski²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Hautarzt- und Laserpraxis Dr. med. Gudrun Wendrock-Shiga, Oelsnitz, Germany

According to modern data, cervical cancer (CC) occupies one of the leading places in the structure of malignant neoplasms in women of the Republic of Belarus and the Russian Federation; it is also the fourth most common cancer among women worldwide and the seventh in the general statistics of the incidence of human malignant tumors. Currently, there is a tendency towards an increase in the incidence of cervical cancer among young women, and therefore the problem of diagnosing and evaluating the prognosis of this tumor pathology is becoming increasingly important. The process of carcinogenesis in the cervix has a complex multifactorial nature and includes many biochemical mechanisms. To evaluate them various immunohistochemical markers are used. In order to determine the biological potential of squamous cell carcinoma of the cervix, the researchers have evaluated the role of the expression of p53, Ki67, cyclin D1 and CD45 proteins; these markers have also been supposed to be used as a tool for early cancer diagnosis. However, the data on the role of local immunity in assessing the invasive and metastatic potential of a malignant neoplasm are still extremely scarce. The article presents current literature data on the prognostic role of the expression of immunohistochemical markers in cervical cancer and the features of local immunity in cervical neoplasia.

Keywords: cervix, cancer, immunohistochemistry, prognosis, local immunity, HPV, p53, p16, Ki67, cyclin D1, CD45, CIN, SIL.

For citation: Shiman OV, Aliaksinski VS. Features of the local immune response and immunohistochemical markers of prognosis in cervical cancer. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;22(6): 584-592. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-584-592>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Шиман Ольга Васильевна / Shiman Olga, e-mail: patan@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-1156-4261

Алексинский Вадим / Aliaksinski Vadzim, ORCID: 0000-0003-2258-2382

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 04.10.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 30.11.2022