

## БАЧАДОН БЎЙНИ ЎСМАСИ ПРЕИНВАЗИВ ШАКЛЛАРИ - ЦЕРВИКАЛ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯЛАРНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Н. А. Нуралиев, Ф. А. Мустафаева

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

**Таянч сўзлар:** бачадон бўйни ўсмаси, атипик ясси эпителиал хужайралар, аденокарценома, инсон папилломаси вируси.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, атипичные плоские эпителиальные клетки, аденокарценома, вирус папилломы человека.

**Key words:** cervical cancer, atypical flat epithelial cells, adenocarcinoma, human papillomavirus.

Замонавий адабиётлар шарҳида бачадон бўйни ўсмаси шаклланиши ва ривожланиши муаммоларига бағишланган маълумотлар келтирилган. Ушбу касалликнинг преинвазив шакллари - цервикал интраэпителиал неоплазиялар таснифи, эрта ташхиллашнинг турли усуллари, уларнинг ташхисий аҳамияти баён этилган.

## ОСОБЕННОСТИ ПРЕИНВАЗИВНЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ - ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Н. А. Нуралиев, Ф. А. Мустафаева

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

В обзоре современной литературы представлены материалы по проблемам возникновения и развития рака шейки матки. Приведена классификация, различные методы ранней диагностики и их значение при преинвазивных формах рака шейки матки – цервикальных интраэпителиальных неоплазиях.

## FEATURES OF INVASIVE CERVICAL CANCERS – CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

N. A. Nuraliev, F. A. Mustafayeva

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

In the review of the modern literature materials on the problem of occurrence and development of cervical cancer are represented. The classification, the various methods of early diagnosis and their value at preinvasive forms of cervical cancer - cervical intraepithelial neoplasia are given.

Замонавий тиббиёт, шу жумладан онкологик касалликлар ташхиси ва даволаш усуллари жадал қадамлар билан ривожланиб бораётган бўлса ҳамки, дунё бўйича ўсма касалликларнинг камайиш тенденцияси кузатилмаяпти. Бундан бачадон бўйни ўсмаси ҳам мустасно эмас [1].

Бачадон бўйни ўсмаси (ББЎ) аёллар орасида кенг тарқалган ўсма касалликларидан бири бўлиб, ҳозирги кунда онкологик касалликлар орасида иккинчи ўринни эгаллайди [2, 3, 4, 5, 6].

Маълумки, ҳар йили дунёда 400 минггача инвазив ўсманинг янги ҳолатлари рўйхатга олинади ва 200 минггача аёллар бу касаллик сабабли ҳаётдан барвақт кўз юммоқдалар, Россия Федерациясида бу рақамлар мос равишда 12 минг ва 6 минг аёлни ташкил этади [7].

Урманчиева А.Ф. ва Ульрих Е.А. ларнинг [7] келтирган маълумотларига кўра бачадон бўйни инвазив ўсмаси билан касалланган аёлларнинг ўртача ёши 45-55 ёшни (18 ёшдан 80 ёшгача), бу касалликдан вафот этганларнинг ёши эса ўртача 55-60 ёшни ташкил этади. Касаллик истиқболи унинг даражасига боғлиқ, Европада касаллик ривожлангандан сўнг умумий 5 йиллик яшаш муддати 60% ни ташкил этади.

Веснина Е.Л. [8] ББЎ билан касалланганлар орасида 15-29 ёшли аёллар гуруҳида касалланишнинг ўсиш кўрсаткичи охириги 10 йилда 100% лик натижани кўрсатганини таъкидлайди, 30-45 ёшлилар гуруҳида эса бу кўрсаткич 50% ни ташкил этган. Шунингдек, ББЎ нинг ташхиси ва давоси бўйича кечиктирилган шакллари нинг жиддий ўсиши кузатилган, масалан 1990 йилда III-IV даражадаги ББЎ кузатилган бемор аёлларнинг солиштирма фоизи 34,2% ни, 1992 йилда 37,1% ни, 1995 йилда 38,8% ни, 2003 йилда 39,7% ни ташкил қилган. Кўриниб турибдики, охириги 13 йилда ўсишга мойиллик сақланиб қолган.

Адабиётлар шарҳи шуни кўрсатдики, ББЎ нинг инвазив шаклидан олдин унинг преинвазив шакллари - цервикал интраэпителиал неоплазиялар (cervical intraepithelial neoplasia - CIN) кузатилади. Бу иборани 1968 йилда Richart амалиётга киритган ва 3 даражага бўлишни таклиф этган [8, 9]:

- енгил даража - CIN1 (енгил эпителиал дисплазия);

- ўрта даража - CIN2 (ўрта эпителиал дисплазия);
- оғир даража - CIN3 (оғир эпителиал дисплазия).

Шундан сўнггина преинвазив ўсма (CIS - carcinoma in situ) ривожланиши кўрсатиб берилган [8, 9].

Ўтган XX асрнинг 80-йилларида турли мамлакатларда цервикал интраэпителиал неоплазияларнинг ҳар хил таснифи (классификацияси) қўлланилган ва бу дунёнинг турли клиникаларида ташҳис ва даволаш натижаларнинг бир-бирига тўғри келмаслигига олиб келган [8, 10].

Сўнгги йилларда атипик эпителиал хужайраларни ташҳислаш мақсадида тайёрланган суртмаларнинг 1988 йилда таклиф қилинган Terminology Bethesda Systems (TBS) тизими бўйича баҳолаш кенг тарқалмоқда [11]. Ушбу тизим бўйича интраэпителиал шикастланишнинг 2 тоифаси фарқланади:

паст даража - LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion), бу даража CIN1 га мос келади;

баланд даража - HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion), бу даража CIN2-3 га мос келади.

Шунингдек, “номаълум хилдаги атипик ясси эпителиал хужайралар” (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) ва “аниқланмаган аҳамиятга эга атипик безли хужайралар” (atypical glandular cells of undetermined significance – ACUS) иборалари кiritилган [7].

Келтирилган ҳолатдан касалликларни ташҳислашда фойдаланиш амалиёти ушбу тасниф идеал бўлмай, камчиликлардан холи эмаслигини кўрсатди, чунки HSIL ва LSIL ларни дифференциал ташҳислашдаги хатоликлар кўпчилик ҳолларда жуда кўп эди. Бу муаммоларни ҳисобга олиб, бемор аёлларни фақат цитологик маълумотларга асосланиб ташҳис қўйиш, кузатиш салбий натижаларга ва CIN кечиши салбий истикболига олиб келган.

Ayhan A. et al. [12] берган маълумотларга кўра ҳар йили дунёда 10 миллионга яқин CIN3/CIS билан бемор аёллар аниқланади, яъни бу кўрсаткич инвазив ўсма сифатида қўйилган ташҳисдан 20 мартагача кўпдир. CIN аёлларда ББЎ ривожланиши босқичи сифатида 1% ҳомиладорларда, суртмада аномал кўрсаткичлар 5% текширилган аёлларда аниқланган.

Урманчиева А.Ф. [13] жами 4230 ҳомиладор аёлларни клиник-лаборатор текшириш натижасида Рарапуколау бўйича III-IV синфга кирувчи суртмалардан 22 нафар ҳомиладорларда CIN3 аниқлангани тўғрисидаги маълумотларни келтирган, кенгайтирилган ташҳислашда улардан 6 нафарда CIN3 тасдиқлангани ҳолда, бир нафар аёлда микроинвазив ўсма аниқланган.

Ҳозирги вақтда CIN нинг ҳомиладорлик даврида аниқланиши шубҳа туғдирмайди, келтирилган илмий ишлар натижалари [14, 15] CIN3 нинг ҳомиладор аёлларда аниқланиш частотаси ҳар 10 минг текширилганлардан 3 нафарини ташкил этган.

CIN ни ташҳислаш ББЎ нинг эрта ташҳиси сифатида доим тадқиқотчилар диққат марказида бўлган, чунки аниқ ва тўғри ташҳислашга нафақат даволаш, балки касаллик кечиши истикболи ҳам боғлиқ бўлган [16].

ББЎ асосий ташҳис усули бўлиб узоқ йиллар давомида Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) экспертлари томонидан тан олинган цитологик тадқиқотлар ҳисобланган [17], аммо охириги йилларда CIN ни аниқлашнинг янги усуллари таклиф этилган ва клиник амалиётга тақдим этилмоқда.

Маълумки, CIN ташҳисининг оддий усулларида бири бу кольпоскопия ҳисобланади [18, 19, 20, 21]. Бу усулда беморларда визуал оқиш нуқтали баландликлар, кенг ёйилган қон томирлар тўри аниқланади [22]. Бундан ташқари, ҳомиладорларда ифодаланган томирлар кўриниши фонида метаплазияланган эпителийнинг оқ доғлари аниқланади, организмда фаолият кўрсатаётган безларнинг кенгайган тешикларида шилимшиқ ажратма ажралгани кузатилади [7].

Автандилов Г.Т. ва ҳаммуаллифлар [23] цитологик препаратлар бўйича плоидометрик ташҳислашни ҳам таклиф этишган.

Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, гистологик текширувда кўпайган васкуляризация, шиш, лимфоцитар инфильтрация, строманинг децидуо-сифат реакцияси куза-

тилади. Эпителийнинг сквамоз-призматик бурчагининг эктоцервикс томонга силжиши тез-тез аниқланади. Кўп қаватли сквамоз эпителий кўпинча гиперплазияланган ҳолда кўриниши, хужайралар дифференциацияси бузилган, эпителийда қўшимча қон капиллярлари аниқланиши мумкин. Кенгайган безларни бачадон бўйнининг қин қисмига кўчиши, призматик эпителийда метаплазия, секреция жараёнларининг кучайиши характерли бўлади [22].

Цитологик текширувда хужайраларнинг фаол цитолити ва кўп миқдорда “яланғоч ядролар” борлиги аниқланган [7, 22]. Юқорида муаллифлар томонидан кўрсатилган ҳомиладорлик вақтидаги физиологик ўзгаришлар, туғруқдан 2-4 ойдан кейин регрессияга учрайди ва “ёлғон” мусбат натижага олиб келиб, CIN гипердиагностикасига киради. Бу нафақат қўшимча даволаш муолажаларига, балки беморнинг руҳий жароҳатига олиб келади, лекин, шу билан биргаликда CIN гиподиагностикаси ҳам хавфли.

Ушбу маълумотларни ҳисобга олиб, CIN га фақат цитологик ва кольпоскопик текширувлар ёрдамида ташҳис қўйиш, ташҳис ва касаллик истиқболи бўйича қониқарсиз натижаларга олиб келиши мумкин [20]. Шу сабабли CIN ни ҳомиладор ва ҳомиладор бўлмаган аёлларда аниқлашнинг ишонарли ташҳислаш услубларини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этиш ҳалигача ҳам ўз долзарблигини йўқотмаган.

Таклиф этилган янги ва тиббий амалиётда келажакка эга усуллардан бири цитологик ташҳиснинг компьютер морфометрияси ҳисобланади. Бачадон бўйни дисплазияси бўлган бемор аёлларнинг морфологик кўрсаткичлари ўрганилганда ядро майдони  $695 \text{ мкм}^2$  гача, хужайралар майдони  $3881 \text{ мкм}^2$  катталашгани аниқланади. Ядро-цитоплазматик нисбат 2 марта катталашган бўлади. Меъёр ҳолатидаги ўзгармаган эпителий хужайрасида эса ядро майдони  $212 \text{ мкм}^2$ , хужайралар майдони 442 дан  $3628 \text{ мкм}^2$  гача бўлган майдонни ташкил этади. Патологик жараён кўпроқ ифодалангани сари хужайра популяциясининг гетерогенлиги кучаяди [24, 25].

Ташҳислаш мақсадида таклиф этилган замонавий усуллардан бири - иммуногистокимёвий усулдан эндоцервикал безли эпителийни, цервикал канал ва эндометрий аденокарциномаси [26] ҳамда CIN [27, 28] хавфсиз, ўсма олди шикастланишларининг дифференциал ташҳисида фойдаланилади.

Бачадон бўйни ясси хужайрасидан бўлмаган ўсмаларнинг агрессивлиги ва хавфлилигини ўрганиш бўйича пролиферацияловчи хужайраларнинг ядроси оксигена нисбатан моноклонал антителолар (PCNA), c-erbB-2 онкопротеини, циклин D1 ва p53 мутант оксигенини аниқлаш бўйича иммуногистокимёвий усул ёрдамида тадқиқотлар ўтказилганлиги бўйича маълумотлар ҳам бор. Ўсма хужайраларининг биологик фаоллиги исботи бўлиб, кузатувларнинг кўп қисмида c-erbB-2 ва p53 онкопротеинларига антителоларнинг ижобий реакцияси борлиги ҳисобланади [26, 29].

Шунингдек, таклиф этилган усулларида бири бўлиб HPV (human papilloma virus - инсон папилломаси вируси) ташҳиси бўйича тест ўтказиш ҳисобланади, чунки HPV ни юқтириш, CIN ва ББЎ шаклланиши ҳамда ривожланишининг мажбурий шарт ҳисобланади [17, 30, 31].

Ҳозирги кунда аёлларда HPV инфекциясини аниқлаш учун асосан қуйидаги 2 усул қўлланилади: полимераз занжирли реакция (ПЗР) ва гибридизация усули [32, 33].

Шуни эътиборга олиш муҳимки, реал вақтдаги ПЗР текширилувчида HPV ДНК сининг статусини аниқлашнинг муҳим усули ҳисобланади [34, 35]. HPV хилини, вирус юкламасини ва вирус ДНК статусини аниқлаш неопластик прогрессиянинг истиқболлини белгиловчи усул ҳисобланади [32, 36].

Веснина Е.Л. [8] келтирган маълумотларга кўра цитологик суртмаларда ўзгариши бўлган бемор аёлларда HPV скрининги юқори хавфли HPV юқтирган ва CIN<sub>2,3</sub> аниқланиши эҳтимоли юқори бўлган гуруҳни ажратиш имконини беради.

Маълумки, HPV нинг E6 ва E7 генлари HSIL да даражаси жуда юқори бўладиган хужайра теломеразасини фаоллаштиради. Теломераза РНК си ва вирус онкогенларининг экспрессияси патологик жараённинг оғирлашуви билан узвий боғлиқ, ўтказилган корреляцион таҳлил ҳам бунга тасдиқлайди. Шу муносабат билан, теломераза фаоллигини текширишдан клиник амалиётда CIN мониторинги ва истиқболлини белгилашда маркёр сифатида фойдаланиш ҳам мумкин [32, 37].

Сергеева Н.С. ва ҳаммуаллифлар [38] ББЎ билан касалланган беморларни даволаш ва

мониторинг қилишда ўсма билан ассоциацияланган SCC серологик маркёридан фойдаланиш-ни таклиф этишган.

Белокриницкая Т.Е. ва ҳаммуаллифлар [19], шунингдек Подистов Ю.И. ва ҳаммуаллифлар [20] келтирган маълумотларга кўра, CIN1 да p53 супрессори - оксилнинг юқори экспрессияси унинг канцерогенез жараёнидаги ҳимоя вазифасини кўрсатади, шикастланиш, касаллик ривожланиш даражасини баҳолашда ташхисий мезонлардан бири ҳисобланади.

Alonio L.V. et al. [39] ўтказган тадқиқотлар натижасида CIN2,3 да текширилган бемор аёлларда На-gas деб номланувчи мутациялар ҳам топишган, муаллифлар фикрича, уларни организмдаги ўсма шаклланиш жараёнининг тезкор ривожини (прогресси) маркёри сифатида ҳисоблаш мумкин.

Адабиётлар шарҳи шуни кўрсатдики, ББЎ аёллар орасида кенг тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади. CIN нинг ББЎ ривожланишидан олдин шаклланишини ҳисобга олиб, бу ҳолатнинг эрта ташхиси клиник тиббиётнинг долзарб муаммосидир. CIN ташхисида цитологик, кольпоскопик усуллар билан бирга иммун механизмларга асосланган ташхис усуллари кенг тарқалаётганини таъкидлаш жоиз. Шу сабабли CIN нинг ташхиси ББЎ эрта ташхисини таъминлаб, унинг ривожланишининг олдини олишга замин яратади ҳамда ижобий истиқболни таъминлайди.

#### Фойдаланилган адабиётлар:

1. Автандилов Г.Т., Глухова Ю.К., Шабалова И.П. Плоидометрическая диагностика предраковых процессов и рака шейки матки по цитологическим препаратам // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва, 2004. - №11. - 45-47 б.
2. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. - Москва-СПб, 2004. - 285 б.
3. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н., Ломнева Г.М. Некоторые клинико-морфологические особенности цервикальных дисплазий // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2006. - Т.LV. - Вып.2. - 71-75 б.
4. Булгакова С.В. Оценка репродуктивного статуса женщин, перенесших органосохраняющие онкологические операции. Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Москва, 2007. - 27 б.
5. Ваганова И.Г. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов эктоцервикса у больных папилломавирусным и хламидийным цервицитом // Вопросы онкологии. - Москва, 2000. - Т.46. - №5. - 578-582 б.
6. Веснина Е.Л. Современные диагностические возможности в определении неоплазий шейки матки: Обзор // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2007. - №2. - 91-97 б.
7. Городецкая Е.Е., Саешников П.Г., Бударина С.О. Значение исследования уровня онкобелка E7 вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов в цервикальном материале в диагностике неопластических образований шейки матки // Молекулярная биология. - Москва, 2010. - №5. - 9-12 б.
8. Золотоверхая Е.А., Шипицына Е.В., Юшманова Е.С., Савичева А.М. Маркеры папилломавирусной инфекции в скрининге рака шейки матки // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2009. - №4. - 31-39 б.
9. Каунов Л.А., Сотникова Л.Г., Строганов В.А. Клинико-морфологические параллели при доброкачественных заболеваниях шейки матки // Проблемы репродукции. - Москва, 2000. - Т.6. - №5. - 18-21 б.
10. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CINI-II/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных // Акушерство и гинекология. - Москва, 2011. - №5. - 68-73 б.
11. Коханевич Е.В., Гацина К.И., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия: атлас. - Киев: Выща школа, 1997. - 49 б.
12. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Беременность, роды и послеродовой период у больных с вирусной инфекцией. - Москва: Триада-х, 2005. - 112 б.
13. Мелехова Н.Ю., Иванян А.Н., Харитоновна Л.И., Бехтерева И.А. Онкологический потенциал различных патологических состояний шейки матки // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2006. - №3. - 61-65 б.
14. Михайлова Н.А., Долгих В.Т., Трещева Т.В. Использование низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Эффективная терапия. - СПб, 2006. - Т.12. - №4. - 40-44 б.
15. Мусеридзе Н.Г., Джугели М.К., Бурхадзе Г.М. Иммуногистохимические особенности при различной степени железистой интраэпителиальной неоплазии шейки матки // V съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда. - Ташкент, 2008. - 81 б.
16. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. - Москва, 2002. - Т.3. - №3. - 156-165 б.
17. Новикова Е.Т., Чистов В.И., Чупикова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в гинекологии. - Москва:

- Издательский дом ВИДАР, 2000. - 20-40 б.
18. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва, 2003. - №5. - 44-49 б.
  19. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). Руководство для врачей. - Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. - 136 б.
  20. Ронина Е.А., Новикова Е.Г., Андреева Ю.Ю. Мелкоклеточный рак шейки матки (клиническое наблюдение) // Российский онкологический журнал. - Москва, 2006. - №5. - 48-50 б.
  21. Савичева А.М. Научно-исследовательская работа лаборатории за последние 5 лет // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2006. - Т.LV. - 13-21 б.
  22. Сергеева Н.С., Дубовицкая О.Б., Маршугина Н.В. Опухоль ассоциированный серологический маркер SCC на этапах лечения и в мониторинге больных раком шейки матки // Российский онкологический журнал. - Москва, 2004. - №4. - 12-14 б.
  23. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Титченко Л.Н., Белоусова Т.Н. Особенности течения беременности у женщин перенесших инвазивное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - Москва, 2009. - №1. - 17-21 б.
  24. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - Москва: Триада-х, 2002. - 166-167 б.
  25. Старинский В.В. Стратегия и тактика онкослужбы России на современном этапе // Материалы VI съезда онкологов РФ. - Ростов на Дону, 2005. - 166 б.
  26. Трунова Т.В. Компьютерная морфометрия в цитологической диагностике дисплазии эпителия и рака шейки матки // Онкология. - Москва, 2003. - Т.5. - №4. - 271-274 б.
  27. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью // Практическая онкология. - Москва, 2009. - Т.10. - №4. - 184-197 б.
  28. Урманчеева А.Ф., Улбрих Е.А. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и беременность // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2006. - №4. - 8-10 б.
  29. Шаптефрань Л.А., Черная Т.Н., Черный А.П. Иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование подэпителиальных капилляров при неоплазиях шейки матки // V съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда. - Ташкент, 2008. - 89 б.
  30. Шипицына Е.В., Оржесковская Е.А., Бабкина К.А. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени // Журнал акушерства, женских болезней. - СПб, 2004. - Т.LII. - №4. - 26-52 б.
  31. Шипицына Е.В., Бабкина К.А., Оржесковская Е.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии // Журнал акушерства, женских болезней. - 2004. - Т.LII. - №3. - 34-41 б.
  32. Alonio L.V., Picconi M.A., Delbert D. et al. Ha-ras ontogeny mutation associated to progression of papillomavirus induced lesions of uterine cervix // J. Clin. Virol. - 2003. - Vol.27. - N3. - P.263-269.
  33. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Duidelines of an international consensus meeting // J.Gynecol. Cancer. - 2009. - Vol.19. - P.1-12.
  34. Ayhan A. et al. Textbook of gynecological oncology // Gunes Publishing, 2009. - P.15-20.
  35. Berek J.S. Simplification of the now Bethesda 2001 classification system // A. J. Obstet. Gynecol. - 2003. - Vol.188. - N2-5. - P.6-7.
  36. Bocking A., Nguyen V.Q. Diagnostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma // Cancer. - 2004. - Vol.102. - N1. - P.41-54.
  37. Brychtova S., Brychta T., Sediakova E., Kolar Z. Proto-oncogene c-mrbB-2 in uterine cervix carcinogenesis // Neoplasma - 2004. - Vol.51. - N2. - P.84-89.
  38. Fukasawa I., Kousaka N., Kun Z., Inaba N. Tumor markers in uterine cancers // Gan. To. Kagaku. Ryoho. - 2002. - Vol.29. - N2. - P.333-340.
  39. Guillaud M., Cox D., Adler-Storthz K. et al. Exploratory analysis of quantitative histopathology of cervical intraepithelial neoplasia: objectivity, reproducibility, malignancy-associated changes, and human papillomavirus // Cytometry A. - 2004. - Vol.60. - N1. - P.81-89.