

© Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке, И.С. Галкина, 2020
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.11.00-00>

Экспрессия генов пролиферации и апоптоза у беременных женщин, инфицированных ВПЧ

Т.Н. Бебнева¹, Г.Б. Дикке², И.С. Галкина³

¹ Российский университет дружбы народов Минобрнауки, Москва, Россия

² Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «ДНК-Технология», Москва, Россия

Expression of proliferation- and apoptosis-related genes in hpv-infected pregnant women

T.N. Bebneva¹, G.B. Dikke², I.S. Galkina³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia

³ ООО DNA-Technology, Moscow, Russia

Обоснование. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) встречается от 1,3 до 2,7 случаев на 1000 беременностей, а заболеваемость раком шейки матки (РШМ) составляет 0,1–12 на 10 000 беременностей. Изменение экспрессии генов различных сигнальных путей может служить прогностическим фактором перехода CIN в рак. Однако эти процессы изучены недостаточно, особенно у беременных женщин, что послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования: определить экспрессию генов пролиферации и апоптоза у беременных женщин, инфицированных вирусами папилломы человека (ВПЧ), и их роль в прогнозе прогрессирования цервикальной неоплазии.

Методы. Проведено открытое наблюдательное неинтервенционное когортное клиническое исследование. Обследованы 82 беременные женщины, инфицированные ВПЧ. Контроль – 25 беременных без ВПЧ. Были проведены общеклинические методы обследования, тест «Квант-21» для определения типов ВПЧ, цитологическое исследование мазков шейки матки, определение экспрессии мРНК генов VEGFA, TGFb, BCL-2, BAG1, BAX в клетках эпителия цервикального канала методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Статистически значимо выше по сравнению с контролем наблюдалась экспрессия генов, связанных с пролиферацией – VEGFA (в присутствии 16-го, 39-го и 58-го типов), TGF-b (16-го, 33-го, 39-го и 59-го типов), BCL-2 (16-го, 52-го и 58-го типов), экспрессии BAG-1 (16-го, 31-го, 35-го, 58-го, 87-го типов). При LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) повышалась экспрессия гена VEGFA, а при HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) – всех генов (кроме BAX). То есть выявлена способность некоторых типов ВПЧ изменять экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, но не было выявлено изменений экспрессии гена BAX, контролирующего апоптоз.

Заключение. Наиболее выраженной способностью изменять экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, обладают ВПЧ 16-го и 58-го типов. При LSIL выявлено увеличение экспрессии только гена VEGFA, при HSIL – всех генов, характеризующих пролиферативный потенциал. Изменений экспрессии гена BAX, стимулирующего апоптоз, у ВПЧ-инфицированных беременных женщин не обнаружено. Результаты исследования свидетельствуют о возможности использования этих маркеров в прогнозе прогрессирования поражений шейки матки, однако требуется дальнейшее изучение.

Ключевые слова: беременность, вирус папилломы человека, заболевания шейки матки, гены пролиферации и апоптоза VEGFA, TGFb, BCL-2, BAG1, BAX

Для цитирования: Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б., Галкина И.С. Экспрессия генов пролиферации и апоптоза у беременных женщин, инфицированных ВПЧ. Фарматека. 2020;27(11): . DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.11.00-00>

Background. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) occurs in 1.3 to 2.7 cases per 1000 pregnancies, and the incidence of cervical cancer (CC) is 0.1–12 per 10,000 pregnancies. Changes in the expression of genes of various signaling pathways can serve as a prognostic factor for the transition of CIN to cancer. However, these processes are insufficiently studied, especially in pregnant women, which served as the basis for this study.

Objective. Determination of the expression of proliferation- and apoptosis-related genes in pregnant women infected with human papillomaviruses (HPV) and their role in predicting the progression of cervical neoplasia.

Methods. An open-label observational non-interventional cohort clinical study was conducted. 82 pregnant women infected with HPV were examined. Control group consisted of 25 pregnant women without HPV. All participants underwent general clinical examination, Kvant-21 test to determine the types of HPV, cytological examination of cervical smears, determination of the mRNA expression of the VEGFA, TGFb, BCL-2, BAG1, BAX genes in the epithelial cells of the cervical canal by the real-time polymerase chain reaction.

Results. The expression of proliferation-related genes – VEGFA (in the presence of HPV-16, -39, and -58), TGF-b (HPV-16, -33, -39 and -59), BCL-2 (HPV-16, -52 and -58), BAG-1 (HPV-16, -31, -35, -58, and -87) was significantly higher compared to control. With LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), the expression of the VEGFA gene increased, and with HSIL (high grade squamous intraepithelial

lesion), expression of all genes (except BAX) increased. So, the ability of some HPV types to change the expression of proliferation-related genes was revealed, but no changes in the expression of the BAX gene, which controls apoptosis, were observed.

Conclusion. The most pronounced ability to change the expression of proliferation-related genes is possessed by HPV-16 and -58. In LSIL, an increase in the expression of only the VEGFA gene was revealed, in HSIL – increase in expression of all genes characterizing the proliferative potential. No changes in the expression of the BAX gene, which stimulates apoptosis, were found in HPV-infected pregnant women. The results of the study indicate the possibility of using these markers in predicting the progression of cervical lesions, but further research is required.

Key words: pregnancy, human papillomavirus, cervical diseases, proliferation- and apoptosis-related genes, VEGFA, TGFb, BCL-2, BAG1, BAX

For citations: Bebneva T.N., Dikke G.B., Galkina I.S. Expression of proliferation- and apoptosis-related genes in HPV-infected pregnant women. Farmateka. 2020;27(11): . (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.11.00-00>

Введение

Распространенность инфекций, вызванных вирусами папилломы человека (ВПЧ), у беременных женщин обнаруживается в 2 раза чаще по сравнению с небеременными [1] и составляет от 5,5 до 65% [2]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) встречается от 1,3 до 2,7 случая на 1000 беременностей, а заболеваемость раком шейки матки (РШМ) составляет 0,1–12 на 10 тыс. беременностей [3]. Повышенная чувствительность эпителия шейки матки (ШМ) к ВПЧ у беременных связана с влиянием эстрогенов и прогестерона, которые увеличивают экспрессию ВПЧ 16-го типа [4].

Исследователи обращают внимание на то, что изменение экспрессии генов различных сигнальных путей может служить прогностическим фактором перехода CIN в рак. Однако эти процессы изучены недостаточно, особенно у беременных женщин, что послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования: определить экспрессию генов апоптоза и пролиферации у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, и их роль в прогнозе прогрессирования цервикальной неоплазии.

Методы

Проведено открытое наблюдательное неинтервенционное когортное клиническое исследование. В исследовании приняли участие 82 беременные женщины, инфицированные ВПЧ, в возрасте от 23 до 31 лет. Контрольную группу составили 25 беременных женщин без ВПЧ. Пациентки дали инфор-

мированное согласие на участие в данном исследовании.

При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ РУДН.

Отбор пациенток проведен в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст пациенток 18–45 лет, беременность. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, преэклампсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства, злокачественные новообразования любой локализации.

Применялись общеклинические методы исследования (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование), лабораторные методы включали тестирование на ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (тест «Квант-21»), цитологическое исследование мазков экто- и эндоцервикса по Папаниколу с оценкой по классификации Бетесда (пересмотра 2014 г.).

Определение уровня экспрессии мРНК генов VEGFA, TGFb, BCL-2, BAG1, BAX в клетках эпителия цервикального канала выполняли методом ПЦР в режиме реального времени (реактивы и детектирующий амплификатор производства компании «ДНК-Технология», Россия). Для выделения нуклеиновых кислот использовали

наборы «Проба НК». Реакцию ставили в двух повторах для каждой точки.

Уровень экспрессии мРНК указанных выше генов измеряли в относительных единицах, нормировку которой проводили методом сравнения пороговых циклов (метод ΔΔCp) относительно нормировочного фактора, рассчитанного с использованием референсных генов (B2M, GUSB, TBP).

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программы Statistica 6.0. Использовали методы описательной статистики. Количественные показатели представляли в виде Me (Q25–Q75%), где Me – медиана, а Q25–Q75% – интерквартильный размах показателя. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова, он оказался отличным от нормального. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%). Проверку статистической значимости различий количественных показателей, отличающихся от нормального распределения, проводили при помощи непараметрических критериев. Анализ различий в независимых выборках выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия качественных признаков анализировали при помощи χ^2 -критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных пациенток составил $29,2 \pm 3,3$ года. Срок беременности при включении в исследование составил в среднем

Таблица 1. Общая медикосоциальная характеристика участниц исследования (n=82)

Параметры	Показатели, n (%)
Социальные и анамнестические параметры	
Замужем	19 (22,1)
Не были ранее замужем	38 (44,2)
Разведены	29 (33,7)
Курение	46 (54,5)
Употребление алкоголя	21 (24,4)
Менархе до 14 лет	66 (76,7)
Менархе в 14 и старше	20 (23,3)
Нарушение менструальной функции	17 (19,8)
Коитархе до 18 лет	54 (62,8)
Коитархе в 18 лет и старше	32 (37,2)
Повторнобеременные	46 (53,5)
Первобеременные	40 (46,5)
Гинекологические заболевания в анамнезе	
Сальпингоофорит хронический	4 (4,7)
Сальпингоофорит острый	2 (2,3)
Гиперпластические процессы эндометрия	1 (1,2)
Кисты яичников	15 (17,4)
Эндометриоз	4 (4,7)
Аденомиоз	2 (2,3)
Трихомониаз	3 (3,5)
Хламидиоз	5 (5,8)
Микоплазменная инфекция	13 (15,1)
Аэробный вагинит	34 (39,5)
Кандидозный вульвовагинит	16 (18,6)

10,3±0,9 недели и колебался в пределах от 8 до 14 недель. Общая клиническая характеристика обследованных пациенток представлена в табл. 1.

Гинекологические заболевания в анамнезе отмечены с частотой 1,3±0,6 на одну беременную. Из экстрагенитальных заболеваний в анамнезе наиболее часто встречались болезни желудочно-кишечного тракта – 29,1% (25/86),

сердечно-сосудистой системы – 16,3 (14/86), нарушения жирового обмена – 12,8% (11/86), остальные – от 3 до 5 случаев в выборке.

Пациентки контрольной группы были сопоставимыми по всем исследуемым показателям (статистически значимая разница отсутствовала).

Первоначально среди обследуемых пациенток определяли серотипы ВПЧ,

представленные в табл. 2. Из ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) наиболее часто в данной когорте пациенток выделялись типы 16, 52 и 56. ВПЧ 18-го типа в данной выборке не был представлен.

Уровни экспрессии генов, детерминирующих процессы роста или апоптоза, представлены в табл. 3, в т.ч. рассчитаны медианные значения экспрессий в зависимости от серотипа вируса (табл. 4).

Из табл. 3 видно, что в целом по выборке выявлены статистически значимые различия с показателями группы контроля в выраженной экспрессии генов *VEGFA*, *TGFb*, *BCL-2* и *BAG1*, кроме *BAX*.

При анализе табл. 4 и выделении подгрупп с отдельным серотипом вируса была обнаружена разница в степени экспрессии изучаемых генов в зависимости от серотипа, за исключением экспрессии гена *BAX*: его экспрессия статистически значимо не зависела от серотипа по сравнению с показателями контроля. Медианные значения уровней экспрессии всех генов (кроме *BAX*) были статистически значимо выше для серотипа 16.

Проведен сравнительный анализ выраженности экспрессии генов в зависимости от результата цитологического исследования у беременных, инфицированных ВПЧ (табл. 5).

Экспрессия гена *VEGFA* была статистически значимо выше по сравне-

Таблица 2. Серотипы ВПЧ ВКР, выявленные у обследованных беременных женщин (n=82)

Тип ВПЧ	Частота выявления, n (%)	Ме (Q25–Q75%)	Мин. количество	Макс. количество
16	23 (28)	5,2 (3,4–6,5)	2,8	6,8
31	6 (7)	3,7 (3,4–4,8)	2,4	6,5
33	2 (2)	4,1 (3,6–4,6)	3,6	4,6
35	6 (7)	5,2 (3,8–5,5)	3,1	6,5
39	3 (4)	3,1 (2,6–5,2)	2,6	5,2
51	5 (6)	4,8 (4,8–5,2)	4,6	7,2
52	9 (11)	5,2 (4,8–5,2)	2,6	7,2
56	7 (9)	4,8 (3,1–5,2)	2,6	8,1
58	5 (6)	4,8 (3,6–4,8)	3,1	5,4
59	2 (2)	6,8 (6,8–6,8)	6,8	6,8
67	3 (4)	2,6 (2,4–3,8)	2,4	3,8

Таблица 3. Уровни нормализованной экспрессии генов, Ме (Q25–Q75%)

Ген	Беременные носительницы ВПЧ (n=82)	Контроль (n=25)	p*
<i>VEGFA</i>	4,5 (2,2–9,2)	3,4 (1,9–5,0)	0,04
<i>TGFb</i>	17,3 (8,8–41,3)	15,5 (7,5–33,2)	0,04
<i>BCL-2</i>	0,19 (0,1–0,24)	0,11 (0–0,18)	0,05
<i>BAG1</i>	1,14 (0,6–2,0)	1,0 (0,5–1,4)	0,04
<i>BAX</i>	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0–0,1)	0,15

* Разница между показателями статистически значима по критерию Манна–Уитни.

Таблица 4. Медианные значения уровней нормализованной экспрессии генов у беременных носительниц ВПЧ в зависимости от серотипа вируса (n=82, контроль – n=25)

Тип ВПЧ	<i>VEGFA</i>	<i>TGFb</i>	<i>BCL-2</i>	<i>BAG1</i>	<i>BAX</i>
16	5,48*	31,27*	0,17*	1,48*	0,09
31	3,36	11,58	0,04	1,62*	0,11
33	3,25	23,43*	0,11	1,27	0,01
35	4,59	8,48	0	1,37*	0,14
39	5,79*	19,95*	0,02	1,0	0,16
51	5,27	8,19	0,01	0,41	0,15
52	2,32	12,27	0,12*	0,85	0,06
56	3,58	13,3	0,05	0,83	0,16
58	5,04*	8,77	0,21*	1,98*	0,08
59	1,98	25,55*	0,06	1,06	0,08
67	2,21	17,19	0,09	1,59*	0,17
Контроль	4,46	15,51	0,06	0,99	0,08

* Разница между показателями статистически значима при p<0,05 по критерию Манна–Уитни.

Таблица 5. Медианные значения уровней нормализованной экспрессии генов у беременных, инфицированных ВПЧ, в зависимости от результата цитологического исследования (n=82, контроль – n=25)

Результат ЦИ	<i>VEGFA</i>	<i>TGFb</i>	<i>BCL-2</i>	<i>BAG1</i>	<i>BAX</i>
Норма	3,94	16,07	0,05	0,87	0,05
ASCUS	4,01	11,01	0,09	1,04	0,11
Воспаление	4,28	10,14	0,04	1,19	0,05
LSIL	4,76*	17,02	0,05	1,08	0,10
HSIL	4,98*	22,11*	0,12*	1,54*	0,06
Контроль	4,46	15,51	0,06	0,99	0,08

* Разница между показателями статистически значима при p<0,05 по критерию Манна–Уитни.

нию с контролем при LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion). HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) отличала высокая экспрессия всех генов (кроме *BAX*), которая была статистически значимо выше по сравнению с контролем.

Таким образом, экспрессия всех генов (кроме *BAX*) была статистически значимо выше для серотипа 16 и трех генов – для 58-го типа. При LSIL повышалась экспрессия гена *VEGFA*, при HSIL – всех генов (кроме *BAX*).

Обсуждение результатов

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носительство ВПЧ у беременных женщин сопряжено с изменением экспрессии генов *VEGFA*, *TGFb*, *BCL-2*, *BAG1*, которая для некоторых типов ВПЧ оказалась выше, чем в контроле. Так, для типов 16, 39 и 58 экспрессия гена *VEGFA*, характеризующего ангиогенез, была статистически значимо выше по сравнению с контролем и составляла более $\log_5/10^5$ клеток. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, является главным регулятором, ответственным за индукцию ангиогенеза, роста эндотелиальных клеток и ингибирование апоптоза. Ангиогенез

играет ключевую роль в прогрессировании опухолей за счет образования новых кровеносных сосудов. Избыточная экспрессия/регуляция VEGF обнаружена нами и при LSIL, и при HSIL и, как отмечают другие исследователи, связана с плохим прогнозом и может играть важную роль в прогрессировании CIN и развитии РШМ [5, 6].

На фоне ВПЧ ВКР типов 16, 33, 39 и 59 и при HSIL (в отличие от LSIL и в отсутствие поражений ШМ) отмечается повышенный уровень экспрессии гена *TGF- β* (трансформирующий фактор роста β), который представляет собой многофункциональный цитокин, действующий как антипролиферативный фактор в нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях онкогенеза, он останавливает клеточный цикл на стадии G1, препятствуя пролиферации, индуцирует дифференцировку и способствует апоптозу [7]. Увеличение экспрессии TGF- β часто коррелирует со злокачественными новообразованиями многих видов рака и дефектом реакции ингибирования роста клеток. Нарушение сигнального пути TGF- β /Smad может способствовать прогрессированию дисплазии ШМ. Кроме того, неопластические

клетки часто теряют чувствительность к нему, что является характерным изменением, связанным с прогрессированием от CIN до цервикальной карциномы [7].

В апоптотическом пути BCL-2 – один из наиболее важных мембранных белков, который блокирует движение по пути, ведущему к апоптозу или запрограммированной клеточной смерти. Увеличение экспрессии BCL-2 при более высоком уровне CIN подразумевает усиление защиты от запрограммированной гибели клеток, но еще и индукцию генетической нестабильности в диспластических эпителиальных клетках, и большую способность развиваться в инвазивную карциному [8]. Экспрессия белка BCL-2 в CIN3 значительно выше, чем для CIN1, CIN2 (p=0,03, p=0,02 соответственно). Однако никакой связи между иммунокрашиванием BCL-2 и инфекцией ВПЧ не наблюдалось [9]. Экспрессия BCL-2 в настоящем исследовании была статистически значимо выше контрольных значений для ВПЧ типов 16, 52 и 58 и в 2 раза выше при HSI по сравнению с контролем, при этом при других заболеваниях ШМ оставалась на уровне референсных значений.

Наибольшее число ВПЧ типов 16, 31, 35, 58, 87 демонстрировали увеличение экспрессии BAG-1. BAG-1 – это многофункциональный белок, предотвращающий апоптоз, который взаимодействует с различными клеточными белками и влияет на их функции. На поверхности клетки он связывается с цитозольным доменом рецепторов факторов роста и усиливает защиту клеток от гибели, вызванной рецепторами факторов роста. В цитозоле он связывается с BCL-2 и белком теплового шока, модулирует их функции. Сверхэкспрессия BAG-1 обнаружена в различных линиях опухолевых клеток и раковых тканях [10]. M.K. Hassumi-Fukasawa et al. изучали уровни экспрессии BAG-1 у женщин с CIN и обнаружили, что они значительно различались между LSIL и HSIL ($p=0,014$) и между LSIL и инвазивными плоскоклеточными карциномами (SCC – (Squamous cell carcinoma); $p=0,014$). Авторы утверждают, что экспрессия BAG-1 может способствовать дифференциальной диагностике между LSIL и HSIL/SCC [11]. В настоящем исследовании получены аналогичные результаты: при HSIL экспрессия этого гена была в 2 раза выше по сравнению с контролем и отсутствием CIN и статистически значимо выше по сравнению с LSIL.

BAX является членом семейства генов BCL-2. Этот белок образует гетеродимер с BCL2 и действует как активатор апоптоза с помощью белка-супрессора опухолей p53. При повышении экспрессии гена BAX происходит снижение риска канцерогенеза [12, 13], однако нами этого не было выявлено у обследованных пациенток и показатели экспрессии этого гена не отличались от контрольных значений.

Таким образом, при LSIL повышалась экспрессия гена VEGFA, а при HSIL – всех генов (кроме BAX). То есть выявлена способность некото-

рых типов ВПЧ изменять экспрессию генов, ответственных за пролиферацию. Однако остается неясным: в какой степени каждый из изученных генов влияет на процесс прогрессирования поражений ШМ или имеет значение их совокупность? Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить молекулярные аспекты связи между экспрессией генов, инфекцией ВПЧ и прогрессированием CIN для прогнозирования риска РШМ у беременных женщин.

Заключение

Исследование беременных женщин позволило выявить, что наиболее выраженной способностью изменять экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, обладают ВПЧ 16-го и 58-го типов. При LSIL выявлено увеличение экспрессии только гена VEGFA, при HSIL – всех генов, характеризующих пролиферативный потенциал. Изменений экспрессии гена BAX, стимулирующего апоптоз, у ВПЧ-инфицированных беременных женщин не обнаружено. Это свидетельствует о возможности использования этих маркеров в прогнозе прогрессирования поражений ШМ, однако требует дальнейшего изучения.

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке Программы РУДН «5-100».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Бебнева Т.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, получение клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, критический пересмотр первой версии статьи на предмет ее интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публи-

кации. Дикке Г.Б. – корректировка дизайна исследования и электронной базы полученных результатов, анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, написание первой версии статьи и ее редактирование после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации. Галкина И.С. – исполнение лабораторной части исследования, формирование электронной базы полученных результатов, критический пересмотр первой версии статьи на предмет ее интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Funding. The research was carried out with the support of the «5-100» Program of the Peoples' Friendship University of Russia.

Contribution of authors. Bebneva T.N. – development of the study concept and design, obtaining clinical data and forming an electronic database of the results obtained, critical revision of the first version of the article for its intellectual content, approval of the final version of the article before submitting it for publication. Dikke G.B. – correction of the study design and the electronic database of the results obtained, analysis of the results of statistical analysis of clinical material and their interpretation, writing the first version of the article and editing it after reviewing, approving the final version of the article before submitting it for publication. Galkina I.S. – execution of the laboratory part of the study, formation of an electronic database of the results obtained, critical revision of the first version of the article for its intellectual content, approval of the final version of the article before submitting it for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med.* 2019;8(12):5425–30. Doi:10.1002/cam4.2435.

- Rahmani A.H., Babiker A.Y., Alsahli M.A., et al. Prognostic Significance of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Her-2 Protein in the Genesis of Cervical Carcinoma. *Open Access Maced. J Med Sci.* 2018;6(2):263–68. Doi: 10.3889/oamjms.2018.089.
- Zhang J., Liu J., Zhu C., et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in cervical cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(15):24797–803. Doi: 10.18632/oncotarget.15044.
- Iancu I.V., Botezatu A., Goia-Ruşanu C.D., et al. TGF-beta signalling pathway factors in HPV-

induced cervical lesions. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2010;69(3):113–18.

- Clavattini A., Lucarini G., Castaldini C., et al. bcl-2 protein expression in cervical intraepithelial neoplasia: no evidence of a prognostic significance in mild and moderate lesions. *Anticancer Res.* 1999;19(6B):5463–67.
- Shukla S., Dass J., Pujani M. p53 and bcl2 expression in malignant and premalignant lesions of uterine cervix and their correlation with human papilloma virus 16 and 18. *South. Asian J Cancer.* 2014;3(1):48–53. Doi:10.4103/2278-330X.126524.
- Tang S.C. BAG-1, an anti-apoptotic tumour marker. *IUBMB. Life.* 2002;53(2):99–105. Doi: 10.1080/15216540211473.

- Hassumi-Fukasawa M.K., Miranda-Camargo F.A., Zanetti B.R., et al. Expression of BAG-1 and PARP-1 in precursor lesions and invasive cervical cancer associated with human papillomavirus (HPV). *Pathol Oncol Res.* 2012;18(4):929–37. Doi: 10.1007/s12253-012-9523-y.
- Gene I.D. BAX BCL2 associated X, apoptosis regulator [Homo sapiens]. Gene ID: 581, updated on 22-Aug-2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/581>.
- Frenzel A., Grespi F., Chmielewski W., Villunger A. Bcl2 family proteins in carcinogenesis and the treatment of cancer. *Apoptosis.* 2009;14(4):584–96. Doi: 10.1007/s10495-008-0300-z.

Поступила / Received: 07.09.2020

Принята в печать / Accepted: 12.10.2020

Автор для связи: Т.Н. Бебнева, к.м.н., Российский Университет дружбы народов Минобрнауки, Москва, Россия; bebn@mail.ru

Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Corresponding author: Tamara N. Bebneva, Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; bebn@mail.ru

Address: 6, Miklukho-Maklay str., Moscow 117198, Russian Federation

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salcedo M.M., Damin A.P., Agnes G., et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(6):1273–78. Doi: 10.1007/s00404-015-3752-8.
- Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.-H., Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol. *Syst Rev.* 2017;6(1):56. Doi: 10.1186/s13643-017-0443-5.
- Al-Halal H., Kezouh A., Abenham H. (2012). Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: A population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(2):245–50. Doi: 10.1007/s00404-012-2475-3.
- Beharee N., Shi Z., Wu D., Wang J. Diagnosis