

results of patients treatment Science of Europe (Praha, Grech Republic), vol 1. N16(16) 2017. P.16-22.

5. Ferlay J., Sverjomataram Y., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J.Cancer 2015 № 1. P.359-386.

6. Habr-Gama A., Perez R.O. Sabbaga Letal. I.et.al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period//Dis Colon Rectum 2009 Vol 52. № 12, P.1927-1934.

7. Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshin I.et.al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer; does delayed

surgery have an impact on outcome? // Jut.J.Radiat Oncol Biol. Phys. 2008. Vol 71; № 4, P.1181-1188.

<http://europe-science.com/wp-content/uploads/2017/07/Vol-1-No-16-16-2017.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547717>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224801>

8. Julian LA, Thorson AG: Current neoadjuvant strategies in rectal cancer. // SurgOncol; 2010 P.321-326.

9. Kalyan A, Rozelle S, Neoadjuvant treatment of rectal cancer: where are we now?//Gastroenterol Rep (Oxf)., 2016; Vol.4, № 3, P.206-209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976683/>

---

## ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

---

*Андреева Наталья Анатольевна*

*Кандидат медицинских наук,*

*доцент кафедры акушерства и гинекологии, г. Саранск*

*Немова Наталья Алексеевна*

*Студентка 6 курса МГУ им. Огарева, медицинский институт*

## CAUSAL FACTORS OF DEVELOPMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

*Andreeva Natalya Anatolyevna*

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor in the*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Saransk*

*Nemova Natalya Alekseevna*

*6 th year student of Federal State Budgetary Educational*

*Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University"*

### АННОТАЦИЯ.

В статье проанализированы причинные факторы развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии I и II степени, что является ведущим патогенетическим звеном в возникновении рака шейки матки. Оценивается актуальность применения иммуномодуляторов с противовирусной активностью пациентам с CIN I и CIN II.

### ANNOTATION.

The article analyzes the causal factors of the development of cervical intraepithelial neoplasia I and II degree, which is leading to the pathogenetic link in the occurrence of cervical cancer. The relevance of the use of immunomodulators with antiviral activity to patients with CIN I and CIN II is evaluated.

**Ключевые слова:** Папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, кольпоскопия, койлоцитоз, биопсия, полимеразная цепная реакция, иммуномодуляторы.

**Keywords:** Human papilloma virus infection, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, colposcopy, koilocytosis, biopsy, polymerase chain reaction, immunomodulators.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии - это патологическое состояние, при котором происходит нарушение дифференцировки клеток эпителия, развития в них атипии в результате пролиферации камбиальных элементов и нарушения гистоструктуры.

По данным ВОЗ CIN- это изменение, при котором часть эпителия замещена клетками, с различной степенью атипии и утратой стратификации и полярности, но строма при этом процессе остается не измененной. В зависимости от интенсивности пролиферации клеток, выраженности клеточной и структурной атипии, различают CIN I, CIN II, CIN III.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия расценивается как предраковое заболевание шейки матки. Рак шейки матки неуклонно занимает лидирующие позиции в структуре акушерства и гинекологии. В мире находится на 4 месте среди наиболее распространенных видов рака у женщин и на 7 в целом. С 2014 по 2017 гг. по оценкам специалистов РФ было зарегистрировано 175 тысяч 427 новых случаев РШМ. Достаточно внушительной цифрой является то, что в среднем в год от РШМ погибает 275 тысяч женщин в мире, 17 россиянок умирают ежедневно от данной патологии. Средний возраст заболеваемости 35.3 года, однако, в последнее время наметилась тревожная тенден-

ция, РШМ диагностируется у молодых женщин репродуктивного возраста, в возрасте 27 +/-1.5 года [2].

Более 80% LSIL и 100% HSIL связаны с инфицированием высокоонкогенным ВПЧ. Самым частым типом, обнаруживаемым при обоих поражениях, является ВПЧ 16,18,31,33-го типа. Скорость прогрессирования в каждом случае различна.

Чтобы ВПЧ запустил онкологическую пролиферацию клеток, требуется ряд предикторных факторов и каскадных реакций в самих клетках. Стоит заметить, что вирус не у каждой женщины может спровоцировать появление цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Как правило, начиная с момента заражения ВПЧ или его активации и заканчивая появлением CIN и *Cain situ*, проходит примерно от 1,5 до 5 лет.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования является изучение предрасполагающих факторов в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, разработка алгоритма этапно-значимых схем диагностики и принципов терапии женщин с CIN I и CIN II.

Материалы и методы исследования: Нами было проведено обследование 71 пациентки репродуктивного возраста с CIN I,II по данным онкоцитологического обследования.

Пациентки, входящие в группы обследования, соответствовали возрастному параметру от 19 до 55 лет, и в среднем их возраст составил 27 +/-2,5 года. Согласно нашим наблюдениям у 35% обратившихся женщин визуализировалась патология шейки матки в виде эктопии, лейкоплакии и наботоновых кист шейки матки.

Всем пациенткам было проведено цитологическое исследование, заключением которого было подтверждение CIN I, II. В связи с этим пациентки были разделены на 2 группы: в 1-ой группе наблюдались женщины с CIN I, ко 2-ой группе отнесены пациентки с CIN II.

Нами обнаружено, что пик инфицирования ВПЧ пришелся на молодой возраст (19-27 лет), что составило 54%. В этот показатель вошли молодые женщины, т.е. наиболее сексуально активная часть населения, причем 47% от их числа были не замужем и имели частую смену половых партнеров.

Касательно контрацептивного анамнеза, а нас интересовал исключительно барьерный метод контрацепции, лишь 27% опрошенных женщин использовали барьерный метод с применением презерватива, 25,3% пациенток пользовались гормональным методом контрацепции, и 47,7% не имели контрацептивной настроженности во время половых актов.

Анамнез половой функции обследованных женщин был таковым: 44,3% женщин отмечали раннее начало половой жизни, что соответствовало 15,5+/-1,5 лет, 43% пациенток отмечали первый половой контакт в 19-21 год, 16,7% обследованных отмечали позднее начало половой жизни - 25,5- 30 лет.

При оценке анамнеза менструальной функции пациенток: у 66,4% из них отмечался регулярный менструальный цикл, 25,3% принимали комбинированные оральные контрацептивы, как в целях контрацепции так и в целях регуляции менструального цикла, и 8,3% обследованных женщин не имели регулярности цикла от 35 до 90 дней - это может быть рассмотрено, как пусковой гормональный механизм в развитии патологии шейки матки.

Анализ детородной функции показал, что 55% исследуемых женщин имели в анамнезе как роды, так и аборт; 26,7% пациенток имели один и более аборт методом инструментального кюретажа, 18,3% пациенток роды и аборт в анамнезе не имели.

На втором этапе пациенткам обеих групп был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных параметров в исследуемых группах. Лабораторные исследования позволили выявить в 1-ой группе в 82% наблюдений I-II степень чистоты влагалищного содержимого и в 12% обследований наличие ключевых клеток, мобилукуса, лептотрикса. В 18% исследований, мазки на степень чистоты влагалищного содержимого соответствовали III-IV степени чистоты и содержание грибов рода *Candida* и микроорганизмов, играющих ключевую роль в развитии бактериального вагиноза. Во 2-ой группе преобладали пациентки с наличием III-IV степени чистоты и присутствием в мазках патогенной микрофлоры в различной ее диссоциации, что составляло 79,8%, и лишь в 20,2% случаев микроскопический результат анализов не имел оснований для назначения этиотропной терапии.

Расширенная кольпоскопия в обеих группах показала наличие неудовлетворительной кольпоскопической картины, причем во 2-ой группе в 19,4% наблюдений мы выявили лейкоплакию.

С целью дифференциальной диагностики проводилась проба с уксусной кислотой. Как в первой, так и во второй группе в 25,5% и в 19,7% наблюдений, соответственно, нами выявлена отрицательная сосудосуживающая реакция, которая не должна наблюдаться в норме.

При проведении пробы Шиллера, В 64% наблюдений и в той, и в другой группе пораженные участки эктоцервикса окрашивались в виде белесой точечности - «манной крупы», «зоны снежных бурь» что косвенно говорит о вирусном повреждении эпителия. У пациенток из второй группы (79,3%) проведенная проба Шиллера была йоднегативная (ЙНЗ).

При проведении цитологического исследования пациенток обеих групп преобладала картина пролиферации многослойного плоского эпителия. В 76,3% признаками папилломавирусного поражения эпителия шейки матки являлось наличие в клетках койлоцитоза в сочетании с дискератозом, признаками воспаления, CIN I- для первой группы и CIN II - для второй группы. Это послужило неоспоримым фактом для проведения биопсии шейки матки во второй группе.

С целью идентификации вируса была проведена ПЦР - диагностика материала из цервикального канала и уретры. В первой и второй группе пациенток наличие вируса папилломы человека высокого онкогенного риска было выявлено в 34,4% и 56,2% случаев, соответственно. ВПЧ низкого онкогенного риска был выявлен в 23,5% и 37,7% случаев, как в первой, так и во второй группах. В 17,5% исследований выявлены - *С1. Trachomatis*, в 11,4% - *Mycoplasma urealyticum*.

Выбор тактики лечения зависел от результатов обследования, характера и локализации папилломавирусных очагов.

Все пациентки получали комбинированную терапию, которая включала в себя противовирусную и иммуномодулирующую терапию в сочетании с симптоматической терапией. Результаты проведенной терапии оценивали не ранее, чем через 3-4 месяца.

Эффективность комбинированного лечения в 1 группе составляло 86%, во 2 - 56%, по результатам контрольного цитологического исследования. У 44% женщин 2-ой группы CIN II степени подтверждалась через 3 месяца после проведенного лечения.

При проведении ПЦР – диагностики, после лечения ВПЧ высокого онкогенного риска в 1-й группе выявлялся в 29,8% и низкого онкогенного риска в 20,5%. Во 2-й группе ВПЧ низкого онкогенного риска выявлен в 18,2%, и высокого онкогенного риска в 24,8%

**Выводы:** 1. Продолжительное инфицирование ВПЧ, особенно его высокоонкогенными типами, применение комбинированных оральных контрацептивов в течение длительного периода времени, начало ранней половой жизни, наличие микст - инфекций, гормональный дисбаланс, наличие вредных привычек, а именно курения, может стать причиной развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки.

2. При наличии CIN I, II, особенно ассоциированных с ВПЧ, необходимо применять широкий спектр методов диагностики. Который включает:

клинико - визуальный метод, расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, ПЦР диагностику, биопсию шейки матки по показаниям.

3. Адекватная иммуномодулирующая терапия препаратами иммуномодуляторов с противовирусной активностью, симптоматическая терапия способствует элиминации вирионов и регрессу CIN I, а при CIN II в комплексе с деструктивно - хирургической терапией повышается эффективность лечения.

#### Литература

1. Андреева Н.А., Епифанова О.В. «Современные аспекты диагностики и лечения эктопии шейки матки на фоне вируса папилломы человека у пациенток республики Мордовия». - М: Издательство журнала Медицинский советник Поволжья, 2017. №1 (41). С.40

2. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция: актуальная проблема современной гинекологии // И.А. Аполихина // Акушерство и гинекология. - 2011.-№4.-С.4-11.

3. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и стран СНГ в 2008г./ М.И. Давыдов, Е.А. Аксель// Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН.-2010.-Т.21-С.33.

4. Соловьев А.М., Логвинова Д.В. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Леч. врач. 2013. № 3. С.

5. Bansal A., Singh M.P., Rai B. Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem // Int. J. Appl. Basic Med. Res. 2016. Vol. 6, N 2. P. 84–89.

6. Alan G. Cervical cancer screening in the early postvaccine era // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2008. Vol. 35. P. 537–548.

7. Paesi S., Correa L., Tregnago M.C., et al. Human papillomavirus among women with atypical squamous cells of undetermined significance in southern Brazil // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015. Vol. 128, N 1. P. 23–26.

---

## MOLECULAR DESIGN AND CLONING OF SCRAMBLED SMALL-HAIRPIN RNA FOR KNOCKING DOWN HUMAN GELATINASE B

---

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.62.111](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.62.111)

*Mogulevtseva J.A.,*

*Bachelor of Science, student, bioengineering.*

*Federal Russian State Agrarian University - Moscow*

*Timiryazev Agricultural Academy (Moscow, Russia),*

*Mezentsev A.V.,*

*Doctor of Philosophy, senior scientist, medical genetics.*

*N.I. Vavilov Russian Institute of General Genetics – IOGen RAS (Moscow, Russia),*

#### ABSTRACT.

Matrix metalloproteinases are a group of proteolytic enzymes that are important for the maintenance of skin homeostasis. The aim of this paper was to design and clone the sequence encoding scrambled small-hairpin RNA (shRNA) that can be used as a negative control in silencing the gene of human gelatinase B. Alternative sequences of shRNA were compared using the online tools "Blastn", "Oligo Calc" and "Palindromic sequences finder". Double stranded DNA encoding the selected shRNA was obtained by annealing of two complementary single stranded oligonucleotides. Commercial T4 DNA ligase and restriction endonucleases BamHI and EcoRI were used to clone the annealed oligonucleotide into the expression vector pGPV-17019250. Thus, we designed