

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой: <https://stuservis.ru/glava-diploma/73654>

Тип работы: Глава диплома

Предмет: Медицина

Глава 1. Эпителий шейки матки при онкологических заболеваниях (обзор литературы)

1.1. Этапы канцерогенеза в шейке матки

На данный момент среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) рак шейки матки все еще остается одной из наиболее распространенных форм, и занимает среди них 7-е место. Из всех форм ЗНО у женщин рак шейки матки встречается в 9,8% случаев и занимает 2-е место после рака молочной железы. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется 371 000 вновь выявленных случаев рака шейки матки, ежегодно умирают 190 000 больных. Большинство случаев рака шейки матки (78%) выявляется в развивающихся странах, где эта патология составляет 15% от всех выявленных у женщин злокачественных опухолей и стоит на 2 месте причин смерти от рака, в экономически же развитых странах составляет только 4,4% от всех впервые диагностированных случаев рака.

В структуре онкозаболеваемости женского населения России рак шейки матки занимает 5-е ранговое место (в мире - 2-е ранговое место), его удельный вес составил 5,2%, в то время как в возрастной группе 25-49 лет он занял 2-е место (после рака молочной железы) и составил 16,8%.

В республике Хакасия в 2017 г впервые зарегистрировано 82 случая рака шейки матки, морфологически диагноз был подтвержден в 98,8% случаев. Из них на I стадии - 15,9%, на II стадии - 42,7%, на III стадии - 28,0%, на IV - 8,5%. Летальность на первом году от момента установления диагноза составила 22,1% [34].

В мире среди женщин с нормальной цитологией распространенность генитальной ВПЧинфекции в среднем составляет примерно 10-12%. Наиболее часто она выявляется у женщин 20-25 лет, при этом распространенность среди женщин с патологическими изменениями шейки матки растёт соответственно тяжести выявленных изменений, достигая при цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени и инвазивном раке шейки матки 90-100% [50].

В 2017 году в России количество впервые установленных диагнозов рака шейки матки составило 17587, по сравнению с 2007 г прирост составил 31,0%; средний возраст пациенток с впервые установленным диагнозом составил 52,1 год. Заболеваемость на 100 тыс населения в 2017 г составила в России 22,33, среднегодовой темп прироста - 2,26% Карциномы шейки матки относятся к таким неоплазиям человека, для которых представляется очевидной вирусная природа.

Папилломавирусы человека (HPV) представляют собой своеобразную группу ДНКсодержащих вирусов, которые являются тропными к эпителиальным клеткам и становятся причиной развития рака шейки матки (РШМ) [11, 15, 51].

Вирусы папилломы человека относятся к семейству паповавирусов (Papovaviridae) и являются группой вирусов, которые вызывают поражения крупного рогатого скота, птиц и человека, способные к инфицированию базальных клеток кожи и многослойного плоского эпителия. Папилломавирусы представляют собой одну из наиболее гетерогенных групп вирусов, для которой степень генетического родства вирусов является критерием дифференцировки по данным молекулярной гибридизации: она может составлять 10 - 85%. Диаметр вирусной частицы составляет 55 нм, у вируса отсутствует внешняя оболочка. Капсид вируса включает в себя 72 капсомера. Разработка методики

2
расщепления ДНК с применением эндонуклеаз и анализом этих фрагментов при помощи гель-электрофореза определило возможность детального анализа молекул ДНК вирусов.

Данный метод дает возможность определения характерных картин расщепления ДНК и создания в геноме различных папилломавирусов физической карты расположения точек расщепления [52. 53].

Генетическая структура известных типов папилломавирусов человека сходна.

Генетическим материалом вируса является кольцевая двухцепочечная молекула ДНК, имеющая длину порядка 8000 пар оснований, что соответствует массе около 5 млн Д. В одной из нитей ДНК содержится 9 открытых рамок считывания (open reading frames, ORF), которые кодируют потенциально до 10 протеинов, и регуляторный участок генома (upstream regulatory region, URR). Другая нить ДНК является некодирующей.

ВПЧ содержит частично перекрывающиеся восемь открытых рамок для считывания.

Геном включает в себя три региона: область раннего управления (E), область позднего управления (L) и область длительного управления (LCR).

Регуляторная область вирусного генома (upstream regulatory region, URR) расположена между концом области поздних генов и началом области ранних генов. Открытые рамки считывания ORF генома вируса разделяются на ранний (early, E) и поздний (late, L) участки. В раннем фрагменте имеются гены E1-E7, которые кодируют синтез белков, отвечающих в процессе репликации вируса и трансформации клеток за различные функции.

Гены E1 и E2 являются ответственными за репликацию вируса, а также принимают участие в регуляции транскрипции вирусного генома. Продукт гена E1 отвечает за поддержание в эписомальной форме персистенции вирусного генома. Геном E2 кодируются продукты, способные как трансактивировать, так и подавлять экспрессию ранних генов и энхансерных участков URR.

В предраковых изменениях шейки матки идентифицирован трансактивирующий фактор, репрессирующий фактор *in vivo* не идентифицирован. Ген E4 принимает участие в процессе созревания вирусных частиц, гены E5-E7 характеризуются трансформирующим потенциалом. В опухолях шейки матки и полученных из опухолей шейки матки клеточных линиях гены E6 и E7 всегда определяются и экспрессируются [11].

1.2. Цитологическая и гистологическая характеристика плоскоклеточных новообразований шейки матки

Одним из решающих моментов в процессе успешного лечения заболеваний шейки матки является ранняя цитологическая диагностика патологии этого органа, в частности рака. Именно цитологический метод диагностики дает возможность выявления предраковых и раковых изменений в самом начале их морфологического формирования, когда очень сложно клиническое выявление злокачественного роста и не предполагается злокачественный характер поражения; при нетипичном течении выявить рак шейки матки и в большинстве случаев подтвердить клинический диагноз. Цитологические заключения являются очень ценными для уточнения степени распространенности рака, определения степени дифференцировки и его гистологической формы. Простота, легкая повторяемость, быстрота выполнения цитологических исследований нашли широкое применение в практической работе при контроле за эффективностью лучевого, химиотерапевтического воздействия на опухоль, обнаружения рецидивов рака и прогрессирования болезни при контроле зоны регионарного метастазирования [6, 8, 9]. Цитологическая диагностика опухолей основана на том, что в клетки приобретают процессе злокачественной трансформации ряд характерных морфологических особенностей, позволяющих отличить их от клеток соответствующих нормальных тканей. Возникновение диспластических изменений возможно как в многослойном плоском эпителии влажной порции шейки матки, так и в участках с плоскоклеточной метаплазией слизистой оболочки в зоне трансформации и цервикальном канале [26].

3

Диспластические изменения, как правило, начинаются в области контакта цилиндрического и плоского эпителия или зоне трансформации и затем происходит их распространение на влажную часть и/или в цервикальный канал [41, 43].

В гистологических препаратах при слабо выраженной дисплазии базальные клетки с признаками атипии располагаются в нижней трети эпителиального пласта, способность их

к дифференцировке нарушена незначительно (I степень).

Базальные клетки с атипией при умеренной дисплазии занимают от одной до двух третей пласта. Способность их к дифференцировке нарушена в большей степени (II степень).

Способность клеток к дифференцировке при выраженной дисплазии значительно нарушена, только небольшое число клеток способно созреть до клеток промежуточного типа (III степень).

1.3. Цитогенетические, пролиферативные и деструктивные нарушения эпителия шейки матки

Основные цитологические признаки, характеризующие повреждение многослойного плоского эпителия шейки матки папилломавирусами, представлены наличием койлоцитов, в том числе многоядерных, и клеток, имеющих дистрофические изменения цитоплазмы.

Койлоциты представляют собой клетки с различной степенью трансформации ядра и перинуклеарной вакуолизацией.

Они являются клетками промежуточного и поверхностного слоев многослойного плоского эпителия, имеющими характерную околоядерную зону «просветления», могут содержать от двух до семи ядер.

Койлоциты выявляются во всех случаях дисплазии, во всех слоях МПЭ, распределяются мозаично в разных участках, составляют от 5 - 90 % клеток эпителиального пласта.

Однако наибольшее их количество определяется в промежуточном слое. Койлоциты характеризуются низкой митотической активностью. Единичные фигуры митоза могут определяться в базальном и парабазальном слое. Следует особо подчеркнуть, что нарастание количества койлоцитов в подавляющем большинстве случаев определяет увеличение толщины эпителиального пласта [14, 16].

Вторым типом клеток, которые могут быть обнаружены наряду с койлоцитами, являются дискератоциты, представленные клетками многослойного плоского эпителия, имеющие небольшие размеры с различной величины гиперхромными ядрами, с различной степенью выраженности ороговения цитоплазмы за счет накопления кератина. Отмечено, что количество койлоцитов по мере прогрессирования интраэпителиального повреждения может снижаться, что сопровождается нарастанием процессов дискератоза, дискариоза и появлением патологических митозов.

Промежуточный слой многослойного плоского эпителия, включающий 2-3 слоя парабазальных клеток, имеет отличия в различных случаях по соотношению патологически измененных клеток-койлоцитов и так называемых шиповатых клеток, типичных для этого слоя.

В одних случаях поверхностный слой представлен пластом уплощенных клеток с эозинофильной цитоплазмой с округлыми, нередко крупными, с зернистым четким хроматином ядрами, имеющими ориентацию в горизонтальной плоскости. В других случаях поверхностный слой включает в себя и уплощенные, тесно прилегающие друг к другу клетки-чешуйки с четкой цитоплазматической мембраной и пикнотизированным ядром. Такие участки паракератоза могут иметь различную степень выраженности и протяженности, но, как правило, определяются в большинстве случаев [43].

Картина HSIL дополняется клетки типа парабазальных, имеющих округлую форму с дистрофически измененными ядрами и/или цитоплазмой. Ядра примерно в половине клеток гиперхромные, имеющие глыбчатый хроматин, часто определяются гипохромные

4
ядра с тяжистым хроматином. Примерно четверть клеток содержит от двух до пяти ядер, которые преимущественно группируются в плотные конгломераты.

Некоторые клетки характеризуются наличием единичных вакуолей в гипохромных ядрах и митозов. В цитоплазме большинства клеток наблюдаются крупные или несколько мелких вакуолей, которые оттесняют ядро к одному из полюсов клетки.

В подавляющем большинстве случаев CIN III в препаратах определяются атипичные клетки, среди которых части образцов выявляются койлоциты, в том числе содержащие от 2 до 7 ядер, и дискератоциты. Нередко цитологическая и гистологическая картина HSIL дополняется атипичными клетками типа парабазальных с дистрофически измененными

ядром и/или цитоплазмой.

Литература

1. Абдихакимов А.Н. Первый опыт скрининга рака шейки матки с определением вируса папилломы человека в Центрально-Азиатском регионе // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина – 2010. – Т. 21. – № 3 – С. 20–21.
 2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. N 1. 2015. С. 6-15
 3. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2011 – Т. 22. – № 3 – С. 9–53.
 4. Алешкова О.И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного РШМ (2В-3В стадий) // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2006. – № 7 – С. 26–29.
 5. Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В. Пирмамедова С.С. Экспрессия белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией в злокачественных новообразованиях шейки матки. Мед науки 2012;7:269–72.
 6. Афанасьев М. С. Вирусно-бактериальная природа дисплазии и рака шейки матки //Вестник РАМН. – 2004. – №. 6. – С. 35-40.
 7. Батурина И.Л. Сопоставление показателей Т-клеточного звена иммунитета и содержания антигена плоскоклеточной карциномы в сыворотке крови у пациенток с местнораспространенными формами РШМ/ Орнер И.Ю., Абрамовских О.С. // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12 – С. 387–392.
 8. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – Рипол Классик, 2002.
 9. Бохман Я.В. Рак шейки матки. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 175 с.
 10. Вергейчик Г. И. Мониторинг результатов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и раннего рака шейки матки с использованием молекулярно-генетических методов исследования //Медицинские новости. – 2011. – №. 9.
 11. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г./ Давыдов М.И., Аксель Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина – 2011. – Т. 22. – № 3. – С. 54–92.
 12. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – 2004.
 13. Клиническая кольпоскопия: практическое руководство/Б.С. Апгар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.
 14. Коломиец Л. А. Рак шейки матки и беременность //Сибирский онкологический журнал. – 2003. – №. 3.
 15. Короленкова Л.И. Инвазивный рак шейки матки - упущенные возможности диагностики CIN. Онкогинекология. 2012. N 2. С. 19-23.
 16. Короленкова Л.И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (Hybrid Capture 2) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, N 3. С. 322-326.
- 5
17. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.
 18. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака - отражение в клинике. Архив патологии. 2011. Т. 73, N 6. С. 33-37.
 19. Курунова И. И.. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. №3. С.130-134.
 20. Л.Н. Уразова, И.Г. Видяева Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы)\\ Сибирский онкологический журнал. 2009. №1 (31)- с.64-71

21. Мельников В.А., Тюмин И.В., Тюмина О.В. Ключников Д.Ю. Новое в канцерогенезе рака шейки матки. Исследование in vitro // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – с. 57-67
22. Н.Н.Волченко, Т.В.Сушинская, О.В.Борисова, В.Ю.Мельникова, А.Н.Петров Сравнительный анализ традиционной и жидкостной цитологии мазков из шейки матки // Research'n Practical Medicine Journal. – 2019. – с. 57-67
23. Новик В. И. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – №. 2. – С. 66-73.
24. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // HPVinfo.ru – 2013. – Режим доступа: www.hpvinfo.ru/cancer/uterine-neck-cancer-1.html.
25. Новик В.И., Вишневецкий А.С, Сафронникова И.Р., Иванченко О.Г. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами // Новости клин. цитологии России 2000 - N 4 (3-4). С. 86-87.
26. Пестрикова Т.Ю. Мониторинг основных показателей службы родовспоможения Дальневосточного Федерального округа (2007–2009 гг.) // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2011. – № 1.
27. Подистов Ю. И. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). – 2006.
28. Пожарисский К.М. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии / Пожарисский К.М., Винокуров В.Л., Жаринов Г.М. // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54. – № 4. – С. 463–470.
29. Прилепская В. Н. Эктопии и эрозии шейки матки/ Прилепская В. Н., Рудакова Е. Б., Кононов А. В. //М.: МЕДпресс-информ. – 2002. – Т. 6.
30. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии (Клиническая лекция) // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 1–45. 16. Рак: материалы Section of cancer information, информационный бюллетень. – М., 2013. – С. 1–25.
31. Роговская С. И. Новые технологии в профилактике рака шейки матки //Гинекология. – 2008. – Т. 10. – №. 1. – С. 4-7.
32. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.
33. Савостикова М. В., Короленкова Л. И., Федосеева Е. С., Пименова В. В. Опыт применения жидкостной технологии BD SurePath для ранней диагностики и скрининга предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки в ростовской области. Онкогинекология. 2018;4 (28):50-60.
34. Салчак Ч.Т. Анализ состояния онкологической помощи больным раком шейки матки в республике Тыва / Салчак Ч.Т., Сиразитдинова А.К., Рассеник Т.И. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 3(27). – С. 58–60.
35. Состояние онкологической помощи населению в 2017 г\ под ред.Каприна А.Д. – М., 2017
- 6
36. Сушинская Т. В., Волченко Н. Н., Мельникова В. Ю., Тугулукова А. А. Эффективность цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки в зависимости от способа взятия материала. Онкогинекология. 2017;3 (23):51-9.
37. Титмуц Э. Цитологический атлас «Шейка матки» 2010 год
38. Уразова Л. Н. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы)/ Уразова Л. Н., Видяева И. Г. //Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №. 1.
39. Урманчеева А.Ф.. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки/ Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельнов С.А. // Акуш. и гин. – 2001. – № 1. – С. 80–86.
40. Филимонова Е. С. Оценка эффективности цитологического метода исследования для диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки //Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №. 5 (89).

41. Фролова И. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки. – 2004.
42. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки //Практическая онкология. – 2002. – Т.3, № 3. – с.145-155
43. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки, Под редакцией И.П. Шабаловой и К.Т. Касоян. ООО "Издательство "Триада", 2015. 316 с.: илл., табл.
44. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011-м году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2012. – С. 244–268.
45. Шабалова И.П. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. 2001. 116 с.
46. Шакирова Э. Ж. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения //Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – №. 6.
47. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. 832 с.
48. Boffetta P, Tubiana M, Hill C, et al. The causes of cancer in France // Ann Oncol. - 2009. - №20. - P. 550-555.
49. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. - 2003. - №16. - P. 5-17.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection. - 2004. - 498 p.
51. de Martel, C. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type / C. de Martel, M. Plummer, J. Vignat, S. Franceschi // Int J Cancer. – 2017. – 141(4). – P. 664-670.
52. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses // Virology. - 2004. -№324. - P. 17-27.
53. Doll R., Peto R.,Warrel D.A., Cox T.M., Firth J. Epidemiology of cancer // Oxford Textbook of Medicine. - New York: Oxford University Press, 2005. - №3. - P. 193-218.
54. Doorbar J. The papillomavirus life cycle // J Clin Virol. - 2005. - №32. - Suppl 1. - P. 7-15.
55. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses: epithelial tropisms, and the development of neoplasia. // Viruses. - 2015. - №7. - P. 3863-3890.
56. Fehrman F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. // Oncogene. - 2003. - №22. - P. 5201-5207.
57. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. Diagn Cytopathol. 2013 Mar;41 (3):257–78.
- 7
58. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. - Lyon, France: IARC, 2011. - 487 p.
59. Kaliampurthi S, Selvaraj G, Chinnasamy S, Wang Q, Nangraj AS, Cho WC, Gu K, Wei DQ. Exploring the Papillomaviral Proteome to Identify Potential Candidates for a Chimeric Vaccine against Cervix Papilloma Using Immunomics and Computational Structural Vaccinology. Viruses. 2019 Jan 15;11(1).
60. Kituncharoen S, Tantbirojn P, Niruthisard S. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure Path®). Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16 (18):8491-4.
61. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study // BMJ. - 2002. -№345. - P. 325-572.
62. Nayar R., Wilbur D.C. The Pap Test and Bethesda 2014 // Acta Cytol. 2015. Vol. 59. P. 121-132.
63. Pereira R, Hitzeroth II, Rybicki EP. Insights into the role and function of L2, the minor

- capsid protein of papillomaviruses. // Arch Virol. - 2009. - №154. - P. 187-197.
64. Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections // Eur J Cancer. - 2002. - №38. - P. 2229-2242.
65. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections // J Natl Cancer Inst. - 2008. - №100. - P. 513-517.
66. Satterwhite CL, Tortone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008 // Sex. Transm. Dis. - 2013. - №40. - P. 187-193.
67. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females // Gynecol Oncol. - 2010. - №117. - Suppl. 2. - P. 510.
68. Wang JB, Jiang Y, Liang H, et al. Attributable causes of cancer in China // Ann Oncol. - 2012. - №23. - P. 2983-2989.
69. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account // Virology. - 2009. - №384. - P. 260-265.

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой: <https://stuservis.ru/glava-diploma/73654>