

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Унанян А.Л., Коган Е.А., Беришвили М.В., Жолобова М.Н., Пивазян Л.Г., Бабури Д.Н.
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ШЕЙКИ МАТКИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
 (Сеченовский университет) Минздрава РФ, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Унанян Ара Леонидович, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, e-mail: 9603526@mail.ru

Стволовые клетки — клетки, способные к самоподдержанию асимметричным делением, в результате которого из одной стволовой клетки получается одна дочерняя клетка и одна клетка-предшественник. Особенности стволовых клеток являются способность к самообновлению и дифференцировке в различные клетки, обеспечение гемостаза тканей, а также пролиферативный резерв. Поддержание функциональных свойств стволовых клеток регулируется сигналами, поступающими из ниши стволовых клеток, то есть из их локального микроокружения, что способствует адекватному самообновлению и дифференцировке. Следовательно, ниши обеспечивают регуляцию числа стволовых клеток в организме и защищают организм от их избыточной пролиферации. Структурно стволовая ниша представляет собой совокупность всех факторов, которые обеспечивают жизнеспособность и самовоспроизведение стволовых клеток, а также дифференциацию дочерних прогениторных клеток. Примером ниши стволовых клеток может стать переходная зона (TZs) — место стыка разных видов эпителиальной ткани. Полагают, что канцерогенез может быть сопряжён с этими зонами: область перехода железистого и плоского эпителия в конъюнктиве, шеечный отдел жёлёз желудка, в пищеводе, в лёгких (бронхиоальвеолярная переходная зона), в шейке матки (эндо-эктоцервикальный переход). В данной статье рассматриваются современные подходы к поиску значимых маркеров состояния ниши стволовых клеток и опухолевых стволовых клеток рака шейки матки, что будет иметь огромное значение в клинической практике для своевременного выявления онкологических процессов, ещё до их фенотипического проявления.

Ключевые слова: рак шейки матки; канцерогенез; стволовые клетки; ниши стволовых клеток.

Для цитирования: Унанян А.Л., Коган Е.А., Беришвили М.В., Жолобова М.Н., Пивазян Л.Г., Бабури Д.Н. Клиническое значение стволовых клеток при заболеваниях шейки матки. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(4): 198-202. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-198-202>

Unanyan A.L., Kogan E.A., Berishvili M.V., Zholobova M.N., Pivazyan L.G., Baburin D.N.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF STEM CELLS IN CERVICAL DISEASES

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Stem cells are cells capable of self-sustaining asymmetric division, resulting in one daughter cell and one progenitor cell from one stem cell. The features of stem cells are the ability to self-renew and differentiate into various cells, ensure hemostasis of tissues, as well as proliferative reserve. The maintenance and functional properties of stem cells are regulated by signals from the stem cell niche, i.e. from their local microenvironment, which contributes to adequate self-renewal and differentiation. Therefore, niches provide regulation of the number of stem cells in the body and protect the body from their excessive proliferation. Structurally, the stem niche is a combination of all factors that ensure the viability and self-reproduction of stem cells and the differentiation of daughter progenitor cells. An example of a stem cell niche can be the transition zone (TZs) — the junction of different types of epithelial tissue. It is believed that carcinogenesis can be associated with these zones: the transition region of the glandular and squamous epithelium in the conjunctiva, the cervical glands of the stomach, in the esophagus, in the lungs (bronchioalveolar transition zone), in the cervix (endo-ectocervical transition). This article discusses modern approaches to the search for significant markers of the state of stem cell niche and tumor stem cells of cervical cancer, which will be of great importance in clinical practice for the timely detection of oncological processes, even before their phenotypic manifestation.

Keywords: cervical cancer; carcinogenesis; stem cells; stem cell niches.

For citation: Unanyan A.L., Kogan E.A., Berishvili M.V., Zholobova M.N., Pivazyan L.G., Baburin D.N. The clinical significance of stem cells in cervical diseases. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(4): 198-202. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-198-202>

For correspondence: Ara L. Unanyan, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: 9603526@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13.09.2019

Accepted 27.10.2019

Изучение стволовых клеток (СК) — одно из наиболее динамично развивающихся направлений современной науки. Термин «стволовая клетка» начали использовать очень давно, и разные исследователи вкладыва-

ли в него разный смысл. Идея возникновения термина восходит к представлениям А. Вейсмана (1884 г.) о непрерывности жизни. Возможно, что на выбор термина повлияло отображение биологами родственных отноше-

ний всего органического мира или отдельных его частей в виде родословного, или генеалогического, древа [1].

Стволовые клетки — это клетки, способные к самоподдержанию асимметричным делением, в результате которого из одной стволовой клетки получается одна дочерняя со всеми свойствами стволовой клетки и одна более дифференцированная — клетка-предшественник. Отличительными особенностями этого типа клеток являются способность к самообновлению и дифференцировке в различные клетки, составляющие ткани и органы. СК обеспечивают гомеостаз быстро обновляющихся тканей и являются пролиферативным резервом. Они составляют очень маленькую часть клеточной популяции, но обеспечивают продукцию огромного числа дифференцированных клеток. В организме СК находятся и функционируют в определённом микроокружении. Они возникают в процессе онтогенеза и часто совершают длительную миграцию в организме, прежде чем займут окончательные ниши [2]. Согласно данным Г.Т. Сухих и Т.А. Назаренко, поддержание и выживание, а также свойства стволовых клеток регулируются сигналами, поступающими из их локального микроокружения, так называемой ниши стволовых клеток [3]. Впервые R. Schofield в 1978 г. высказал предположение, что стволовые клетки находятся в постоянных тканевых компартментах, или нишах, подходящих для обеспечения их уникальных свойств (цит. по [3]). Ниша стволовой клетки является уникальным тканевым микроокружением, регулирующим самообновление и дифференцировку стволовых клеток [4].

Ниши СК формируются в процессе онтогенеза. Сформированная ниша может быть занята избыточными или трансплантированными СК и способна обеспечить их функционирование. Размер ниши позволяет поддерживать определённое число СК. Избыточные СК или дифференцируются при наличии определённого сигнала, впадают в спящее дормантное состояние, или подвергаются апоптозу, если они такой сигнал (сигналы) не получают. Таким способом ниши обеспечивают регуляцию числа стволовых клеток в организме и защищают организм от избыточной пролиферации СК. При определённых условиях СК могут покидать свои ниши и вновь возвращаться в них. СК удерживаются в нише за счёт межклеточных взаимодействий и адгезии к внеклеточному матриксу. Ниши СК, так же как и сами СК, возникают на определённой стадии онтогенеза и способны к длительному самоподдержанию [5].

Стволовая ниша — монослой клеток, окружающий СК и обеспечивающий изоляцию от внешних стимулов в состоянии покоя или выступающий триггером при запросе на репарацию [6].

Структурно стволовая ниша представляет собой совокупность всех факторов, которые обеспечивают жизнеспособность и самовоспроизведение стволовых клеток и дифференциацию дочерних прогениторных клеток. К таким факторам относятся базальная мембрана, молекулы внеклеточного матрикса, прочно за-

крепляющие стволовую клетку в нише при помощи молекул, способных к адгезии (интегрины, кадгерин, селектины), и определённые типы соседних клеток, продуцирующих факторы роста и различные регуляторные молекулы, а также клеток мезенхимального происхождения, в частности миофибробластические элементы [7].

В качестве ниши стволовых клеток может выступать переходная зона (TZs) — место стыка разных видов эпителиальной ткани. Эти TZs можно найти во многих частях организма, в том числе в области перехода железистого и плоского эпителия в конъюнктиве, шеечных отделах желёз желудка, в пищеводе, в лёгких (бронхиоальвеолярная переходная зона), в шейке матки (эндо-эктоцервикальный переход) и т. д. Полагают, что канцерогенез может быть сопряжён с этими зонами [8].

В течение хронического воспалительного процесса в зоне трансформации различных тканей возникают атрофия и склероз, доказательством чего могут являться рак лёгкого в рубце, рак почки на фоне нефросклероза, рак желудка на фоне хеликобактерного хронического атрофического гастрита, аденомиоз.

На фоне воспалительного процесса шейки матки в зоне трансформации возникает незрелая плоскоклеточная метаплазия, которая в дальнейшем при присоединении ВПЧ-инфекции и взаимодействии вируса с клетками на базальной мембране и с базальной мембраной может способствовать развитию предраковых, а затем раковых процессов.

Неопластический рост также связан с нарушением функционирования и дифференцировки стволовых клеток, однако мутации, образовавшиеся в транзиторных клетках, как правило, не представляют опасности для организма, поскольку транзиторные клетки быстро элиминируются.

В связи с этим ведутся поиски маркеров стволовых клеток, что, с одной стороны, помогает изучать их биологию, с другой — использовать в клинической практике. Наиболее изучены маркеры гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет значительно обогащать популяцию клеток крови стволовыми клетками.

Поиски маркеров ведутся и для других типов клеток, в том числе и для выявления опухолевых стволовых клеток, что, несомненно, будет иметь огромное значение для своевременного выявления онкологических процессов ещё до их фенотипического проявления.

Стволовые клетки благодаря своей долгой жизни в организме накапливают мутации, способствующие развитию процессов канцерогенеза.

Среди популяций различных типов клеток, присутствующих в опухолях, выявлена небольшая субпопуляция клеток со свойствами стволовых, получившая название раковых, или опухолевых стволовых клеток (ОСК), что послужило основанием для создания новой опухоли-стволовой теории онкогенеза [9, 10]. Гипотеза опухолевых стволовых клеток («гипотеза ОСК») воз-

ника на основе схожести процессов самовоспроизведения нормальных стволовых клеток и трансформированных клеток опухолей [9]. Эти типы клеток способны к самовоспроизведению и дифференцировке в другие клетки. Опухолевые клетки гетерогенны по фенотипическим признакам и по пролиферативному потенциалу. Но происхождение ОСК до настоящего времени не установлено. Возможно их возникновение из трансформированных нормальных стволовых клеток или более дифференцированных прогениторных клеток, приобретших вследствие мутаций способность к самовоспроизведению. Доказано, что стволовые клетки и без мутаций способны вызывать опухолевый рост [11].

Рак шейки матки (РШМ) по распространённости занимает 2-е место среди всех онкологических заболеваний в мире и 1-е место среди причин женской смертности от рака в развивающихся странах. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев рака шейки матки, каждый второй из которых заканчивается смертью пациентки в течение первого года после постановки диагноза. В экономически развитых странах отмечается тенденция к омоложению болезни — заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за последние 10–15 лет увеличилась вдвое. В Российской Федерации в последние годы заболеваемость раком шейки матки составляет 10,8 на 100 000 женского населения, а летальность — 5 на 100 000 женщин (Прилепская В.Н., 2009).

Такие методы диагностики, как кольпоскопический, цитологический и гистологический, позволяют диагностировать уже существующие патологические изменения, поэтому поиск прогностических маркеров, позволяющих определить вероятность злокачественной трансформации на раннем этапе, является важным направлением исследований при заболеваниях шейки матки [12].

Важным фактором профилактики рака шейки матки является своевременное выявление и адекватная терапия предраковых процессов шейки матки. Дисплазия и рак шейки матки (CIS) имеют ряд ключевых признаков, которые должны быть приняты во внимание для лучшего понимания природы заболевания [13]. Чёткая демаркационная линия от окружающего нормального эпителия и однородная морфология в пределах поражения предполагают, что опухолевое распространение клеток ограничено фиксированной схемой дифференцировки и распространения в стороны. Такие очаги роста дают основание полагать, что начало предракового поражения происходит из единственной клетки (моноклонально) или небольшого числа клеток (олигоклонально). Возможно, что поражение развивается в области с множественными фокусами HPV-инфекции, которые независимо друг от друга создают свои собственные морфологические формы. Другими словами, в процесс вовлечены различные субклоны стволовых клеток или рост очагов может зависеть от различной инфекционности HPV-генома.

Согласно проведённым ранее исследованиям, ряд авторов свидетельствуют, что призматические резервные клетки являются лучшими кандидатами для стволовых клеток шейки матки [14].

По данным других исследователей, выявлены два маркера для стволовых клеток шейки матки — *p63* и цитокератин 17 [15]. *p63* участвует в поддержании базальных клеток, популяции клеток-предшественников и гарантирует способность тканей к развитию и регенерации. Цитокератин 17 является более конкретным в идентификации стволовых клеток, расположенных в эпителии шейки матки.

Согласно данным Т. Yao и соавт., раковые стволовые клетки шейки матки формируются с участием альдегиддегидрогеназы (ALDH1) [16].

Sox2 является ключевым фактором транскрипции эмбрионального роста и играет важную роль в определении судьбы стволовых клеток. В последнее время Sox2 был обнаружен в некоторых человеческих опухолях, что указывает на потенциальную роль его в генезе опухолей. Изначально описано заметное увеличение ядерного окрашивания Sox2 в цервикальной карциноме по сравнению с нормальной шейкой матки ($p < 0,05$). Кроме того, окрашивание Sox2 обнаружено в большинстве опухолевых клеток, выделенных из свежих тканей рака шейки, но не среди дифференцированных опухолевых клеток [17].

Опухолевые стволовые клетки, богатые белками Nanog, nucleostemin (NS) и Musashi1 (Msi1), также могут участвовать в развитии рака шейки матки. Экспрессия Msi1 крайне высока в недифференцированных эмбриональных стволовых клетках и регулирует дифференцировку, пролиферацию и асимметричное деление стволовых клеток соответственно. Nanog является единственным гомеобоксным фактором транскрипции и содержит гомеодомен, гомологичный семейству генов натуральных киллеров (НК) [18], более того, он играет подобную ключевую роль в регуляции судьбы плюрипотентных клеток ICM (внутренней клеточной массы) во время эмбрионального развития, поддержания плюрипотентности эпибласта и предупреждения дифференциации [19]. NS является предполагаемым эукариотическим фактором транскрипции, который связывается с белком p53 и очень выражен в ядрышках нейронов, эмбриональных стволовых клеток и ряде линий клеток рака. NS имеет важное значение в пролиферации стволовых и раковых клеток [20]. Msi1 — РНК-связывающий белок, который значительно выражен в нервных стволовых клетках или клетках-предшественниках, астроглиальных клетках-предшественниках и астроцитах центральной нервной системы [21], регулирует экспрессию своего целевого гена, *m-numb*, на трансляционном уровне и ассоциируется с асимметричным делением клеток в нервных клетках-предшественниках [22]. Эти три белка могут участвовать в развитии эмбрионального рака, глиомы, рака печени, рака желудка и других. В проведённом Feng Ye и соавт.

исследовании экспрессия Nanog, NS и Msi1 обнаружена путём иммуногистохимического анализа у 235 пациенток с различными степенями поражения эпителия шейки матки, в том числе у 49 с нормальным эпителием шейки матки, у 31 — с лёгкой дисплазией (CIN I), у 77 — с умеренной и тяжёлой дисплазией (CIN II–III) и у 78 — с плоскоклеточным раком шейки матки (SCC). В совокупности результаты исследования показывают, что эти три белка стволовых клеток (Nanog, NS и Msi1) играют роль в канцерогенезе эпителия шейки, регулируют клеточную дифференцировку, пролиферацию и асимметричное деление и поддерживают плюрипотентность раковой клетки. Каждый белок может играть важную и уникальную роль на каждом этапе процесса трансформации от нормальных эпителиальных клеток шейки к злокачественным клеткам. Определение молекул, участвующих в канцерогенезе и развитии рака шейки матки, имеет важное значение для изучения этого заболевания. Ингибирование молекул важно в процессе опухолевой трансформации клеток, так как может привести к блокированию канцерогенеза рака шейки матки и играть клиническую роль в лечении рака шейки, однако необходимы дальнейшие исследования.

Согласно мнению многих исследователей, низкий уровень кислорода способствует самостоятельному обновлению многих стволовых клеток. В опухолях гипоксия связана с агрессивным течением заболевания и плохими клиническими результатами [23]. Кроме того, показано [23], что многие агрессивные опухоли явились отображением экспрессии генов, характерных для человеческих эмбриональных стволовых клеток (чЭСК). Гипоксия через гипоксией индуцируемый фактор (HIF) может вызвать подобные чЭСК транскрипционные программы, в том числе индуцированные плюрипотентные индукторы стволовых клеток (IPSC), Oct4, Nanog, Sox2, Klf4, cMYC и микроРНК-302 в 11 линиях раковых клеток (для шейки матки, предстательной железы, мозга, почек, лёгких, толстой кишки, печени и молочной железы). Отмечено, что неразлагающиеся формы HIF1 α в сочетании с традиционными индукторами IPSC отличаются высокой эффективностью в формировании A549-IPSC, как колонии, которые имеют высокий онкогенный потенциал. Для тестирования потенциальной взаимосвязи между индукторами IPSC и HIF, выделяющимися в первичных опухолях, J. Mathieu и соавт. [23] проанализировали первичные опухоли предстательной железы и обнаружили существенную корреляцию между Nanog-, Oct4- и HIF1 α -положительными областями. В первичных производных глиомы — CD133-негативных клетках гипоксия способствовала сферообразному скоплению нейрональных стволовых клеток и маркеров чЭСК. В совокупности эти результаты показывают, что клетки-мишени HIF могут выступать в качестве ключевых индукторов опухолевого роста [23].

Протоонкоген *c-kit* кодирует трансмембранный рецептор типа тирозинкиназы, который принадлежит

рецептору *fl-PDGER/CSF-1* семейства тирозинкиназы. О взаимодействии между рецептором *c-kit* и соответствующим лигандом, фактором стволовых клеток (SCF), было высказано предположение о вовлечении в процесс эмбриогенеза, а также канцерогенеза через аутокринную/паракринную системы [24].

На основании вышеизложенных фактов Т. Ledwaba и соавт. определили мишень для таргетной терапии предраковых процессов и рака шейки матки, направленной на подавление активности генов, вовлечённых в развитие опухолевых стволовых клеток [25].

Таким образом, анализ современной литературы показал, что, к сожалению, многие вопросы в отношении ниши стволовых клеток и опухолевых стволовых клеток рака шейки матки остаются нерешёнными. Однако перспективность данного направления настолько очевидна, что уже сейчас во многих лабораториях, в разных концах света исследователи заняты интенсивным поиском значимых маркеров состояния ниши стволовых клеток и опухолевых стволовых клеток для применения в клинической практике. Тенденции развития в указанной области таковы, что с учётом современных достижений молекулярной медицины в ближайшее время следует ожидать появления новых эффективных подходов таргетной терапии и ранней диагностики рака шейки матки ещё до фенотипического проявления опухоли.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 5, 7–11, 14–25 см. REFERENCES)

1. Егоров Е.Е., Казимирчук Е.В., Терехов С.М. и др. Иммуортализация клеток человека и индукция синтеза ДНК в гетерокарионах. *Молек. биол.* 2002; 36: 94–5.
2. Пальцев М.А., Терских В.В., Васильев А.В. *Биология стволовых клеток и клеточные технологии*. М.; 2009: 1: 13–4.
3. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство*. М.; 2010.
6. Пикалюк В.С., Шаймарданова Л.Р. Современные аспекты системы стволовых клеток. *Клиническая анатомия и оперативная хирургия*. 2008; 7 (4): 95.
12. Унанян А.Л., Макаров И.О., Саранцев А.Н., Зыков А.Е., Карпова М.А., Евтина И.П. Особенности терапии при дисплазии шейки матки. В кн.: *Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты. Сборник тезисов Всероссийского Конгресса*. М.; 2010: 328–9.
13. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.И., Брюзгин В.В. *Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.

REFERENCES

1. Egorov E.E., Kazimirchuk E.V., Terekhov S.M. et al. Immortalization of human cells and induction of DNA synthesis in heterocaryons. *Molekulyarnaya biologiya*. 2002; 36: 94–5. (in Russian)
2. Pal'tsev M.A., Tersikh V.V., Vasil'yev A.V. *Stem Cell Biology and Cell Technology. [Biologiya stvolovykh kletok i kletochnyye tekhnologii]*. Moscow; 2009: 1: 13–4. (in Russian)
3. Sukhikh G.T., Nazarenko T.A. *Barren marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment: a guide. [Besploдный брак. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu: rukovodstvo]*. Moscow; 2010. (in Russian)
4. Olive P.L., Luo C.M., Banath J.P. Locf hypoxia is produced at sites of intratumour injection. *Br. J. Cancer*. 2002; 86: 429–35.

5. Terskikh V.V., Vasiliev A.V., Vorotelyak E.A. Stem cell niches. *Biology Bulletin*. 2007; 34 (3): 211-20.
6. Pikalyuk V.S., Shaymardanova L.R. Modern aspects of the stem cell system. *Klinicheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya*. 2008; 7 (4): 95. (in Russian)
7. Walker M.R., Patel K.K., Stappenbeck T.S. The stem cell niche. *J. Pathol*. 2009; 217 (2): 169-80.
8. McNairn A.J., Guasch G. Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches, and cellular transformation. *Eur. J. Dermatol*. 2011; 21 (Suppl. 2): 21-8.
9. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F. et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001; 414: 105-11.
10. Al-Hajj M., Becker M.W., Wicha M. et al. Therapeutic implications of cancer stem cells. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2004; 14: 43-7.
11. Dressel R., Schindehnte J., Kuhlmann T. et al. The tumorigenicity of mouse embryonic stem cells and in vitro differentiated neuronal cells is controlled by the recipients' immune response. *PLoS ONE*. 2008; 3 (7): 2622-34.
12. Unanyan A.L., Makarov I.O., Sarantsev A.N., Zykov A.E., Karpova M.A., Evtina I.P. Features of therapy for cervical dysplasia. In: *Outpatient Practice — New Horizons. Collection of Abstracts of the All-Russian Congress. [Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika — novyye gorizonty. Sbornik tezisev Vserossiyskogo Kongressa]*. Moscow; 2010: 328-9. (in Russian)
13. Podistov Yu.I., Laktionov K.P., Petrovichev N.I., Bryuzgin V.V. *Epithelial dysplasia of the cervix (diagnosis and treatment). [Epitelial'nyye displazii sheyki matki (diagnostika i lecheniye)]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
14. Martens J.E., Arends J., Van der Linden P.J., De Boer B.A., Helmerhorst T.J. Cytokeratin 17 and p63 are markers of the HPV target cell, the cervical stem cell. *Hum. Pathol*. 2005; 36: 932-3; author reply 934-5.
15. Li A., Simmons P.J., Kaur P. Identification and isolation of putative cervical stem cells based on cell surface phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 3902-7.
16. Yao T., Chen Q., Zhang B., Zhou H., Lin Z. The expression of ALDH1 in cervical carcinoma. *Med. Sci. Monit*. 2011; 17(8): HY21-26.
17. Ji J., Zheng P.S. Expression of Sox2 in human cervical carcinogenesis. *Hum. Pathol*. 2010; 41(10):1438-47.
18. Wang S.H., Tsai M.S., Chiang M.F., Li H. A novel NK-type homeobox gene, ENK (early embryo specific NK), preferentially expressed in embryonic stem cells. *Gene Expr. Patterns*. 2003; 3: 99-103.
19. Chambers I., Colby D., Robertson M., Nichols J., Lee S., Tweedie S., Smith A. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell*. 2003; 113: 643-55.
20. Beekman C., Nichane M., De Clercq S., Maetens M., Floss T., Wurst W. et al. Evolutionarily conserved role of nucleostemin (NS): controlling proliferation of stem/progenitor cells during early vertebrate development. *Mol. Cell Biol*. 2006; 26(24): 9291-301.
21. Miyanoi Y., Kobayashi H., Imai T., Watanabe M., Nagata T., Uesugi S. et al. Origin of higher affinity to RNA of the N-terminal RNA-binding domain than that of the C-terminal one of a mouse neural protein, musashi1, as revealed by comparison of their structures, modes of interaction, surface electrostatic potentials, and backbone dynamics. *J. Biol. Chem*. 2003; 278(42):41309-15.
22. Imai T., Tokunaga A., Yoshida T., Hashimoto M., Mikoshiba K., Weinmaster G. et al. The neural RNA-binding protein musashi1 translationally regulates mammalian numb gene expression by interacting with its mRNA. *Mol. Cell Biol*. 2001; 21(12): 3888-3900.
23. Mathieu J., Zhang Z., Zhou W., Wang A.J., Heddleston J.M., Pinna C.M. et al. HIF induces human embryonic stem cell markers in cancer cells. *Cancer Res*. 2011; 71(13): 4640-52.
24. Masaki Inoue, Satoru Kyo, Masami Fujita, Takayuki Enomoto and Gen Kondoh. Coexpression of the c-KIT receptor and the stem cell factor in gynecological tumors. *Cancer Res*. 1994; 54 (11): 3049-53.
25. Ledwaba T., Dlamini Z., Naicker S., Bhoola K. Molecular genetics of human cervical cancer: role of papillomavirus and the apoptotic cascade. *Biol. Chem*. 2004; 385: 671-82.

Поступила 13.09.2019
Принята к печати 27.10.2019