

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-261-276>

Дискуссионные вопросы онкологического потенциала препаратов половых стероидов

Л.А. Клюкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко², М.М. Давыдов¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;² Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Благодаря многочисленным общемировым исследованиям весомый вклад гормональной составляющей в онкологические риски органов женской репродуктивной системы не вызывает сомнений. Большой интерес представляет анализ мировых исследований по онкологическому потенциалу гормональных препаратов — комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и менопаузальной гормональной терапии (МГТ), так как данный вопрос по-прежнему остаётся одним из самых сложных и противоречивых.

Цель работы — изучить частоту и особенности рака органов женской репродуктивной системы, а именно: молочной железы, шейки матки, эндометрия и яичников, у женщин, принимавших препараты половых стероидов.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе центра гинекологии и репродуктивных технологий «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, отделения онкогинекологии Университетской клинической больницы № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Авторы проводили анализ медицинской документации за период с января 2015 года по декабрь 2021 года. В исследование вошли 1842 больные с верифицированным онкологическим заболеванием органов женской репродуктивной системы, у которых в анамнезе отмечен приём гормональных препаратов следующих фармакологических групп: гормональные контрацептивы, препараты МГТ. Возраст всех пациенток составил от 26 до 83 лет (средний возраст $51,98 \pm 10,3$ года). Группу контроля составили 611 пациенток без онкологических заболеваний, у которых в анамнезе есть указания на приём гормональных препаратов указанных фармакологических групп.

Результаты. При оценке влияния длительности приёма МГТ на риск развития рака молочной железы (РМЖ) обнаружено, что приём МГТ суммарно более 6 лет ассоциирован с более высоким риском развития РМЖ (ОР 1,18; ДИ 1,02–1,36; $p < 0,001$). По методу Вальда мы выявили, что вероятность развития РМЖ ассоциирована с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м^2 и длительным приёмом комбинированной МГТ суммарно более 6 лет. При оценке влияния длительности приёма МГТ на риск развития рака тела матки (РТМ) обнаружено, что приём МГТ суммарно более 6 лет ассоциирован с более высоким риском развития РТМ (ОР 1,432; ДИ 1,172–1,750; $p < 0,001$). По методу Вальда мы выявили, что вероятность развития РТМ ассоциирована с наличием ИМТ более 25 кг/м^2 , длительным приёмом МГТ суммарно более 6 лет и наличием гиперпластических процессов эндометрия, аденомиоза и гипертонической болезни в анамнезе. При оценке влияния длительности приёма КОК на риск развития рака шейки матки (РШМ) обнаружено, что приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития РШМ (ОР 1,68; ДИ 1,1–2,5; $p = 0,010$). По методу Вальда выявлено, что вероятность развития РШМ ассоциирована с наличием ВПЧ 16-го типа, ИМТ более 25 кг/м^2 и длительным приёмом КОК суммарно более 7 лет. При оценке влияния длительности приёма МГТ на риск развития рака яичников (РЯ) установлено, что приём МГТ суммарно более 9 лет ассоциирован с более высоким риском развития РЯ (ОР 1,65; ДИ 1,2–2,3; $p = 0,010$). По методу Вальда мы выявили, что вероятность развития РЯ ассоциирована с наличием ИМТ более 25 кг/м^2 , приёмом МГТ и наличием гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе.

Заключение. При длительном приёме препаратов половых стероидов прослеживается тенденция к повышению рисков развития рака органов женской репродуктивной системы. Тщательное диспансерное наблюдение и ограничение длительности приёма препаратов половых стероидов в группах риска позволит снизить канцерогенные риски.

Ключевые слова: гормональные контрацептивы; препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ); рак эндометрия; рак молочной железы (РМЖ); рак шейки матки (РШМ); рак яичников (РЯ).

Как цитировать:

Клюкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Дискуссионные вопросы онкологического потенциала препаратов половых стероидов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 4. С. 261–275. doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-261-276>

Рукопись получена: 30.07.2023

Рукопись одобрена: 22.08.2023

Опубликована: 14.12.2023

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-261-276>

Debate on the oncologic potential of sex steroid preparations

Lidiya A. Klyukina¹, Elena A. Sosnova¹, Anton A. Ishchenko², Mikhail M. Davydov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Thanks to numerous worldwide studies, the significant contribution of the hormonal component to the oncological risks of the organs of the female reproductive system is beyond doubt. Of great interest is the analysis of world research on the oncological potential of hormonal drugs, namely COCs and MGT, since this issue continues to be one of the most complex and controversial.

Aim. This study aimed to contribution of hormonal factors to the development of cancer of the female reproductive system, namely breast, cervical, endometrial and ovarian cancers.

Materials and Methods. The study was conducted on the basis of the Center of Gynecology and Reproductive Technologies of the FSAU "National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Department of Oncogynecology of the University Clinical Hospital No. 4 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. The analysis of medical documentation for the period from January 2015 to December 2021 was carried out. The study included 1842 patients with verified oncological disease of the female reproductive system, who had a history of taking hormonal drugs of the following pharmacological groups: hormonal contraceptives, menopausal hormone therapy drugs. The age of all patients ranged from 26 to 83 years (mean age 51.98 ± 10.3 years). The control group consisted of 611 patients without oncological diseases, who have a history of indications for taking hormonal drugs of these pharmacological groups.

Results. When assessing the effect of the duration of MGT intake on the risk of developing breast cancer, it was found that MGT intake for a total of more than 6 years was associated with a higher risk of developing breast cancer (HR 1.18; CI 1.02–1.36; $p < 0.001$). Using the Wald method, we found that the probability of developing breast cancer is associated with a BMI of more than 25 kg/m² and long-term intake of combined MGT for a total of more than 6 years. When assessing the effect of the duration of MGT intake on the risk of developing RTM, it was found that MGT intake for a total of more than 6 years was associated with a higher risk of developing RTM (HR 1,432; CI 1,172–1,750; $p < 0.001$). Using the Wald method, we found that the probability of developing RTM is associated with the presence of a BMI of more than 25 kg/m², prolonged MGT intake for a total of more than 6 years and the presence of endometrial hyperplastic processes, adenomyosis, hypertension in the anamnesis. When assessing the effect of the duration of COC intake on the risk of developing breast cancer, it was found that taking COC for a total of more than 7 years was associated with a higher risk of developing breast cancer (HR 1.68; CI 1.1–2.5; $p = 0.010$). According to the Wald method, it was revealed that the probability of developing breast cancer is associated with the presence of HPV type 16, a BMI of more than 25 kg/m² and prolonged intake of COCs for a total of more than 7 years. When assessing the effect of the duration of MGT intake on the risk of developing PC, it was found that MGT intake for a total of more than 9 years was associated with a higher risk of developing PC (HR 1.65; CI 1.2–2.3; $p = 0.010$). Using the Wald method, we found that the probability of developing RYA is associated with the presence of a BMI of more than 25 kg/m², MGT intake and the presence of endometrial hyperplastic processes in the anamnesis.

Conclusions. With prolonged use of sex steroids, there is a tendency to increase the risk of developing cancer of the female reproductive system. Careful follow-up and limitation of the duration of taking sex steroids in risk groups will reduce carcinogenic risks.

Keywords: hormonal contraceptives; menopausal hormone therapy drugs; endometrial cancer; breast cancer; cervical cancer; ovarian cancer.

To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA, Davydov MM. Debate on the oncologic potential of sex steroid preparations. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(4):261–275. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-261-276>

Received: 30.07.2023

Accepted: 22.08.2023

Published: 14.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день общемировая тенденция такова, что высокая распространённость онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы среди женщин всех возрастных групп диктует необходимость пристального изучения факторов риска их развития и путей коррекции с целью стратифицировать риски развития неоплазий. В настоящее время доказано, что факторы риска развития онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы гетерогенны, и среди множества возможных факторов риска выделяют возраст, наследственную предрасположенность, инфекционные, иммунологические факторы, а также большую группу гормональных факторов, в том числе и приём препаратов половых стероидов.

Активное развитие теории гормонального канцерогенеза даёт возможность дифференцировать органы женской репродуктивной системы с прямой и косвенной гормональной зависимостью, а именно: прямой гормональной зависимостью обладают молочная железа, яичники и эндометрий; косвенная гормональная зависимость в большей степени характерна для шейки матки.

Согласно статистическим данным в Российской Федерации около 13% женщин репродуктивного возраста используют высокоэффективные гормональные контрацептивы в противозачаточных целях, а для 14% женщин в приоритете лечебный эффект данных препаратов [1]. С момента создания первой таблетки комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в 1960 году американским учёным прошло достаточно много лет, в течение которых совершенствование гормональных контрацептивов только набирало обороты. Так, проведённые многочисленные исследования позволили минимизировать дозу эстрогенного компонента, синтезировать прогестагенный компонент нового поколения, оптимизировать режимы приёма и пути введения гормональных препаратов. Как известно, контрацептивный эффект гормональных препаратов достигается в основном за счёт действия прогестагенов, которые также обуславливают и лечебные эффекты данных препаратов. Эстрогенный компонент необходим для нивелирования отрицательного эффекта прогестагенов на овуляцию, контроля менструального цикла и предупреждения возникновения межменструальных кровянистых выделений из половых путей [2]. Со временем понижение дозировки эстрогенного компонента позволило свести к минимуму развитие неблагоприятных эстрогензависимых эффектов.

С другой стороны, по данным общемировой статистики в настоящее время отмечается увеличение продолжительности жизни населения, а значит, и увеличение числа женщин менопаузального возраста. Процесс старения женской репродуктивной системы неразрывно связан с дефицитом половых гормонов, что у 85% женщин сопровождается развитием вазомоторных симптомов,

психоземotionalных нарушений и урогенитальных расстройств. Препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ) активно используют в клинической практике с целью коррекции проявлений дефицита эстрогенов. Таким образом, если пациенткам как фертильного, так и менопаузального возраста необходимо назначение гормональных препаратов на длительный период времени, остро возникает вопрос о повышении возможных рисков, в особенности онкологических.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе центра гинекологии и репродуктивных технологий «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и отделения онкогинекологии Университетской клинической больницы № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Авторы проводили анализ медицинской документации за период с января 2015 года по декабрь 2021 года. В исследование вошли 1842 больных с верифицированным онкологическим заболеванием органов женской репродуктивной системы, у которых в анамнезе отмечен приём гормональных препаратов следующих фармакологических групп: гормональных контрацептивов, препаратов МГТ. Возраст всех пациенток составил от 26 до 83 лет (средний возраст $51,98 \pm 10,3$ года). Группу контроля составили 611 пациенток без онкологических заболеваний, у которых в анамнезе есть указания на приём гормональных препаратов указанных фармакологических групп. Авторы провели ретроспективный анализ истории болезни пациенток с начала госпитализации до выписки из стационара.

Критериями включения пациенток в исследование были: возраст от 18 лет и старше; верифицированный диагноз рака органов женской репродуктивной системы (I–IV стадий по FIGO); эндометриоидная аденокарцинома тела матки; указание в анамнезе на приём гормональных препаратов от 1 года и более. Критериями не-включения были: возраст младше 18 лет; беременность и/или кормление грудью; верифицированный первично-множественный рак; верифицированный рак других локализаций; рак тела матки с морфологической характеристикой неэндометриоидной аденокарциномы, мезенхимальной и смешанной эпителиальной; указание в анамнезе на приём гормональных препаратов менее 1 года; случаи рака эндометрия при указании в анамнезе на приём тамоксифена.

Из группы принимавших КОК все пациентки пользовались низкодозированными препаратами, которые содержат не более 30–35 мкг эстрадиола/сут. Препараты МГТ все пациентки получали в виде комбинированной терапии в циклическом режиме, а также в монофазной комбинированной терапии в непрерывном режиме.

Статистическая обработка данных

Математический статистический анализ данных исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Для определения достоверности нормальности распределения показателей использовался тест Колмогорова–Смирнова. Цифровые результаты описывали с помощью средней арифметической M и её среднеквадратического отклонения ($\pm\sigma$). Среднее значение и стандартную ошибку среднего определяли в случае нормальности распределения параметра. В противном варианте определяли квартильный интервал (25-й, 50-й и 75-й процентиля). Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали методы Спирмана и Пирсона. Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия χ^2 . Достоверным считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения влияния приёма гормональных препаратов на развитие рака. Для оценки чувствительности и специфичности маркера проводили ROC-анализ. С помощью метода Вальда отбирали те факторы риска, которые статистически значимо повышали риски развития рака органов женской репродуктивной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациенток с верифицированным раком органов женской репродуктивной системы представлена в таблицах 1–4 в зависимости от локализации опухоли — рак молочной железы (РМЖ), рак тела матки (РТМ), рак шейки матки (РШМ) и рак яичника (РЯ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Онкологические риски приёма комбинированных оральных контрацептивов

Увеличивается ли риск РЯ и РМЖ при приёме КОК у пациенток с носительством мутаций *BRCA1/2*? Подобный вопрос появляется всегда, когда возникает потребность назначения КОК пациенткам с отягощённой наследственностью по РЯ и РМЖ.

Мутации генов *BRCA1/BRCA2* — важный фактор риска для развития РМЖ и РЯ. Согласно исследованию V. Beral и соавт., приём КОК приводит к значительному — на 20% — снижению риска развития рака яичников с тенденцией к дальнейшему снижению за каждый пятилетний промежуток приёма препаратов, причём эффект

сохраняется в течение многих лет после прекращения их применения [3]. Аналогичные результаты защитного эффекта КОК при РЯ получены во многих крупных исследованиях [4]. В крупном метаанализе S. Iodice и соавт. подтверждено значительное снижение риска развития рака яичников, ассоциированное с приёмом КОК, у носителей мутаций *BRCA1* (стандартизированный коэффициент заболеваемости раком 0,51; 95% ДИ 0,40–0,65) и *BRCA2* (стандартизированный коэффициент заболеваемости раком 0,50; 95% ДИ 0,29–0,89).

Кроме того, увеличение продолжительности приёма оральных контрацептивов ассоциировано с линейным снижением риска РЯ на 36% за каждые дополнительные 10 лет приёма (95% ДИ 22–47%; $p < 0,01$) [5]. Подобные результаты получены в исследовании J.R. McLaughlin и соавт., в нём выявлено снижение риска РЯ как для носителей мутации *BRCA1* (отношение шансов (ОШ) 0,56; 95% ДИ 0,45–0,71; $p < 0,0001$), так и для носителей мутации *BRCA2* (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,23–0,66; $p = 0,0004$), ассоциированное с приёмом КОК. В исследовании также сообщалось о значительной тенденции к снижению риска РЯ, связанной с увеличением продолжительности применения КОК ($p < 0,0001$) [6].

Согласно результатам нашего исследования, приём КОК отмечен у 3,4% женщин с верифицированным РЯ, длительность приёма КОК при этом составляла $9,0 \pm 2,4$ года. По результатам многофакторного регрессионного анализа не выявлено влияния приёма КОК на риск развития РЯ, что также согласуется с результатами опубликованных ранее исследований.

В подавляющем большинстве мировых исследований говорится о защитном действии КОК в отношении рака эндометрия (РЭ). По данным метаанализа J.M. Gierisch и соавт., выявлено достоверное снижение риска РЭ у женщин, которые принимают КОК (относительный риск (ОР) 0,57; ДИ 0,43–0,77) [7]. Результаты метаанализа по оценке онкологических рисков у 27 276 женщин с верифицированным РЭ также свидетельствуют о защитном эффекте КОК, приём которых в течение 10–15 лет снижает риск РЭ на 50% и сохраняется на протяжении ещё 30 лет после прекращения терапии [8].

В нашем исследовании у пациенток с верифицированным РЭ приём КОК отмечен в 3,8% случаев, длительность приёма составила $1,52 \pm 2,96$ года. По результатам многофакторного регрессионного анализа не выявлено влияния приёма КОК на риск развития РЭ, что согласуется с результатами опубликованных ранее исследований.

Разноречивые результаты приведены в научных исследованиях по оценке влияния приёма КОК на риск развития РМЖ. Как сообщают D. Huber и соавт., в общей популяции приём КОК ассоциирован с повышенным риском развития РМЖ (ОР 1,20; 95% ДИ 1,14–1,2) [9]. Как отметили исследователи, данный риск варьирует в зависимости от типа прогестагена и длительности приёма КОК.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика группы пациенток с верифицированным раком молочной железы**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of a group of patients with verified breast cancer

Клинико-морфологическая характеристика	Основная группа с верифицированным РМЖ, n=753 (100%)	Группа контроля, n=190 (100%)	p
Возраст, годы	50,24±8,5	48,91±11,12	0,136
T1a	148 (19,7%)	—	—
T1b	279 (37,1%)	—	—
T2a	100 (13,3%)	—	—
T2b	222 (29,5%)	—	—
Инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная	323 (42,9%)	—	—
Инвазивная дольковая карцинома неспецифицированная	283 (37,6%)	—	—
Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией	147 (19,5%)	—	—
G1	124 (19%)	—	—
G2	521 (69%)	—	—
G3	108 (12%)	—	—
Люминальный A	242 (32,1%)	—	—
Люминальный B HER2- отрицательный	281 (37,3%)	—	—
Мутации гена <i>BRCA1</i>	7 (0,9%)	—	—
Мутации гена <i>BRCA2</i>	5 (0,7%)	—	—
Мутации гена <i>CHECK</i>	15 (2%)	—	—
Фиброзно-кистозная мастопатия с пролиферацией	53 (7%)	7 (3,7%)	0,091
Фиброзно-кистозная мастопатия без пролиферации	37 (4,9%)	11 (5,8%)	0,624
ИМТ: Me [Q25; Q75], кг/м ²	26,54 [21,3; 29,4]	23,77 [20,2; 26,1]	0,001*
Ожирение III степени	77 (10,2%)	0 (0%)	< 0,001*
Миома матки	92 (12,2%)	13 (6,8%)	0,035*
Регулярный менструальный цикл	733 (97,3%)	179 (94,2%)	0,031*
Приём КОК	64 (8,5%)	23 (12,1%)	0,289
Приём МГТ	94 (12,5%)	10 (5,3%)	0,005*
Длительность приёма МГТ, годы	7,68±2,92	4,8±2,04	0,002*

*Связь предиктора с вероятностью развития рака молочной железы статистически значима ($p < 0,05$). РМЖ — рак молочной железы; T1a, T1b, T2a, T2b — стадии рака молочной железы; G1, G2, G3 — степени дифференцировки РМЖ; *BRCA1* и *BRCA2* — гены, защищающие от спонтанных повреждений ДНК; *CHECK* — ген-супрессор опухолей; ИМТ — индекс массы тела; Me (от англ. mean) — среднее значение; Q25, Q75 — 25-й и 75-й квартили; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

*The relationship of the predictor with the probability of developing breast cancer is statistically significant ($p < 0.05$); РМЖ — breast cancer; T1a, T1b, T2a, T2b — stages of breast cancer; G1, G2, G3 — degrees of breast cancer differentiation; *BRCA1* and *BRCA2* — genes protecting against spontaneous DNA damage; *CHECK* — tumor suppressor gene; ИМТ — body mass index; Me (from English mean) — average value; Q25, Q75 — 25th and 75th quartiles; КОК — combined oral contraceptives; МГТ — menopausal hormone therapy.

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика группы пациенток с верифицированным раком тела матки**Table 2.** Clinical and morphological characteristics of a group of patients with verified uterine cancer

Клинико-морфологическая характеристика	Основная группа с верифицированным РТМ, n=474 (100%)	Группа контроля, n=170 (100%)	p
Возраст, годы	58,86±10,14	51,77±10,86	<0,001
T1a	345 (72,8%)	—	—
T1b	79 (16,6%)	—	—
G1	278 (58,6%)	—	—
G2	175 (36,9%)	—	—
G3	20 (4,2%)	—	—
Менопауза, возраст, годы	52,51±2,51	51,94±3,11	0,037*
Длительность менопаузы, годы	10,37±6,25	6,72±4,81	<0,001*
ИМТ: Me [Q25; Q75], кг/м ²	33,34 [26,4; 35,5]	22,95 [19,0; 24,6]	<0,001*
Избыточная масса тела	106 (22,4%)	19 (11,2%)	0,002*
Ожирение I степени	85 (18%)	11 (6,5%)	<0,001*
Ожирение II степени	40 (8,4%)	3 (1,8%)	0,003*
Ожирение III степени	138 (29,1%)	3 (1,8%)	<0,001*
Хронический сальпингофорит	111 (23,4%)	10 (5,9%)	<0,001*
Аденомиоз	224 (47,3%)	17 (10%)	<0,001*
Миома матки	248 (52,3%)	27 (15,9%)	<0,001*
Гиперпластические процессы эндометрия	129 (27,2%)	24 (14,1%)	<0,001*
Дислипидемия	82 (17,3%)	5 (3%)	<0,001*
Сахарный диабет	53 (11,2%)	5 (3%)	0,004*
Гипертоническая болезнь	216 (45,6%)	17 (10%)	<0,001*
Приём КОК	18 (3,8%)	9 (5,3%)	0,404
Приём МГТ	164 (34,6%)	33 (19,4%)	<0,001*
Длительность приёма МГТ, годы	3,63±4,41	1,91±3,03	<0,001*

*Связь предиктора с вероятностью развития рака тела матки статистически значима ($p < 0,05$). РТМ — рак тела матки; T1a, T1b — стадии РТМ; G1, G2, G3 — степени дифференцировки РТМ; ИМТ — индекс массы тела; Me (от англ. mean) — среднее значение; Q25, Q75 — 25-й и 75-й квартили; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

*The relationship of the predictor with the probability of developing uterine body cancer is statistically significant ($p < 0.05$); РТМ — uterine body cancer; T1a, T1b — stages of UBC; G1, G2, G3 — degrees of differentiation of UBC; ИМТ — body mass index; Me (from English mean) — average value; Q25, Q75 — 25th and 75th quartiles; КОК — combined oral contraceptives; МГТ — menopausal hormone therapy.

В когортное исследование R.M. Brohet и соавт. включили 1181 носительницу мутации *BRCA1* и 412 носительниц *BRCA2*, среди которых РМЖ был верифицирован у 597 носительниц мутации *BRCA1* и 249 носительниц мутации *BRCA2* [10]. Повышенный риск РЯ, ассоциированный с приёмом КОК, обнаружен как у носителей мутации *BRCA1* (ОР 1,47; 95% ДИ 1,13–1,91), так и у носителей мутации *BRCA2* (ОР 1,49; 95% ДИ 0,82–2,70). В исследовании L.H. Schrijver и соавт., напротив, сообщалось

об отсутствии ассоциации приёма КОК и повышения риска РМЖ при наличии мутации *BRCA1* (ОР 1,08; 95% ДИ 0,75–1,5) и увеличении риска при мутации *BRCA2* (ОР 1,75; 95% ДИ 1,03–2,9) [11].

J. Kotsopoulos и соавт. изучали риск РМЖ с поправкой на возраст верификации РМЖ и возраст начала приёма КОК и выявили увеличение риска развития РМЖ у носителей мутации *BRCA1*, которые начали приём КОК в возрасте до 20 лет (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,20–1,75; $p=0,0001$),

Таблица 3. Клинико-морфологическая характеристика группы пациенток с верифицированным раком шейки матки
Table 3. Clinical and morphological characteristics of a group of patients with verified cervical cancer

Клинико-морфологическая характеристика	Основная группа с верифицированным РШМ, n=291 (100%)	Группа контроля, n=120 (100%)	p
Возраст, годы	48,55±9,94	47,09±9,17	0,334
ПЦР, ВПЧ 16 типа	61 (21%)	7 (5,8%)	<0,001
ПЦР, ВПЧ 18 типа	24 (8,2%)	5 (2,9%)	0,142
Tis	57 (19,6%)	—	—
T1a	33 (11,3%)	—	—
T1a1	37 (12,7%)	—	—
Плоскоклеточный рак	287 (98,6%)	—	—
Аденокарцинома	4 (1,4%)	—	—
G1	254 (87,3%)	—	—
G2	31 (10,7%)	—	—
G3	4 (1,4%)	—	—
Роды: Me [Q25; Q75]	1,26 [1; 2]	1,45 [1; 2]	0,036*
ИМТ: Me [Q25; Q75], кг/м ²	23,98 [20,4; 26,1]	22,44 [19,65; 24,3]	0,001*
Избыточная масса тела	52 (17,9%)	8 (6,6%)	0,003*
Ожирение II степени	11 (3,8%)	0 (0%)	0,031*
Дисплазия шейки матки средней и тяжёлой степени	16 (5,5%)	1 (0,8%)	0,031*
Приём КОК	54 (18,5%)	11 (9,1%)	0,018*
Длительность приёма КОК, годы	3,04±5,09	1,24±2,99	0,011*
Приём МГТ	27 (9,3%)	7 (5,8%)	0,250

*Связь предиктора с вероятностью развития рака шейки матки статистически значима ($p < 0,05$). РШМ — рак шейки матки; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ВПЧ — вирус папилломы человека; Tis, T1a, T1a1 — стадии РШМ; G1, G2, G3 — степени дифференцировки РШМ; Me (от англ. mean) — среднее значение; Q25, Q75 — 25-й и 75-й квартили; ИМТ — индекс массы тела; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

*The relationship of the predictor with the probability of developing cervical cancer is statistically significant ($p < 0.05$); РШМ — cervical cancer; ПЦР — polymerase chain reaction; ВПЧ — human papillomavirus; Tis, T1a, T1a1 — stages of cervical cancer; G1, G2, G3 — degrees of differentiation of cervical cancer; Me (from English mean) — average value; Q25, Q75 — 25th and 75th quartiles; ИМТ — body mass index; КОК — combined oral contraceptives; МГТ — menopausal hormone therapy.

и незначительное увеличение у носителей, начавших приём КОК в возрасте от 20 до 25 лет (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,99–1,42; $p=0,06$) [12]. Исследователи также отметили повышение риска РМЖ, ассоциированного с приёмом КОК, у носителей в возрасте до 40 лет (ОР 1,40; 95% ДИ 1,14–1,70; $p=0,001$). В случаях диагностики РМЖ в возрасте 40 лет и более, увеличения риска РМЖ не наблюдалось (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,79–1,20; $p=0,81$).

По результатам проведённого нами исследования, у 8,1% женщин из группы пациенток с РМЖ отмечен приём КОК, длительность которого составила 7,38±2,65 года. Далее мы изучали влияние приёма КОК на риск развития РМЖ, и по результату многофакторного регрессионного анализа не выявили достоверного повышения риска.

Онкологические риски менопаузальной гормональной терапии

Не менее интересна проблема онконастороженности при приёме препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Оценка риска развития рака, ассоциированного с приёмом МГТ, достаточно затруднительна прежде всего потому, что необходимо учитывать длительность менопаузы, дозировку и длительность приёма препаратов, способ введения, а также тип прогестагенного компонента. Большинство исследований, в которых проводилось изучение влияния препаратов МГТ на риски развития онкологических заболеваний женщин, посвящено РМЖ.

Таблица 4. Клинико-морфологическая характеристика группы пациенток с верифицированным раком яичников
Table 4. Clinical and morphological characteristics of a group of patients with verified ovarian cancer

Клинико-морфологическая характеристика	Основная группа с верифицированным РЯ, n=324 (100%)	Группа контроля, n=131 (100%)	p
Возраст, годы	53,18±9,03	51,02±10,95	0,133
T2a	66 (20,4%)	—	—
T2b	115 (35,5%)	—	—
Серозная карцинома	279 (86,1%)	—	—
Светлоклеточная карцинома	22 (6,8%)	—	—
Гранулёзоклеточная опухоль	3 (1%)	—	—
Муцинозная аденокарцинома	4 (1,2%)	—	—
Опухоль Бреннера	2 (0,6%)	—	—
Эндометриоидная карцинома	14 (4,3%)	—	—
Low grade	84 (26%)	—	—
High grade	240 (74%)	—	—
ИМТ: Me [Q25; Q75], кг/м ²	29,67 [22,7; 33,5]	24,1 [20,2; 26,9]	<0,001*
Избыточная масса тела	62 (19,1%)	42 (32%)	0,003*
Ожирение I степени	41 (12,6%)	8 (6,1%)	0,042*
Ожирение II степени	25 (7,7%)	2 (1,5%)	0,011*
Ожирение III степени	61 (18,8%)	0 (0%)	<0,001*
Операции по поводу доброкачественных новообразований яичников	36 (11,1%)	29 (22,1%)	0,002*
Эндометриоидные кисты	13 (4%)	13 (10%)	0,014*
Приём КОК	11 (3,4%)	4 (3%)	0,854
Приём МГТ	49 (15,1%)	10 (7,6%)	0,035*
Длительность приёма МГТ, годы	9,35±2,86	9,09±2,3	0,708

*Связь предиктора с вероятностью развития рака яичников статистически значима ($p < 0,05$). РЯ — рак яичников; T2a, T2b — стадии РЯ; low grade — низкая степень злокачественности; high grade — высокая степень злокачественности; ИМТ — индекс массы тела; Me (от англ. mean) — среднее значение; Q25, Q75 — 25-й и 75-й квартили; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

*The relationship of the predictor with the probability of ovarian cancer is statistically significant ($p < 0.05$); РЯ — ovarian cancer; T2a, T2b — stages of ovarian cancer; low grade — low degree of malignancy; high grade — high degree of malignancy; ИМТ — body mass index; Me (from English mean) — average value; Q25, Q75 — 25th and 75th quartiles; КОК — combined oral contraceptives; МГТ — menopausal hormone therapy.

Так, согласно исследованию A. Fournier и соавт., риск РМЖ незначительно выше при использовании препаратов МГТ, в состав которых входит прогестаген с андрогенной и антиандрогенной активностью, по сравнению с МГТ, содержащими дидрогестерон и микронизированный прогестерон.

В исследование Ya. Vinogradova и соавт. вошли 33 703 женщины с диагнозом рака молочной железы и 134 391 женщина контрольной группы; исследователи проводили изучение возможной ассоциации риска РМЖ с приёмом МГТ в форме монотерапии эстрогенами

и комбинированной терапии эстрогенами и прогесте-нами [13]. При длительном приёме препаратов МГТ более 5 лет выявлен повышенный риск РМЖ для препаратов обеих групп: при монотерапии эстрогенами ОР 1,15 (95% ДИ 1,09–1,21) и при применении комбинированных препаратов ОР 1,79 (95% ДИ 1,73–1,85). Исследователи также отметили, что риск РМЖ был самым высоким для норэтистерона (ОР 1,88; 95% ДИ 1,79–1,99) и самым низким для дидрогестерона (ОР 1,24; 95% ДИ 1,03–1,48). В завершение авторы пришли к выводу, что в случае терапии моноэстрогенами возможно ожидать от 3

до 8 дополнительных случаев РМЖ на 10 000 женщин; при терапии комбинированными препаратами МГТ — от 2 до 8 дополнительных случаев РМЖ на 10 000 женщин.

По данным литературы, в настоящее время приём МГТ в большей степени ассоциирован с риском развития дольковой карциномы, чем протоковой [14]. A. Fournier и соавт. провели крупное исследование с участием 80 391 женщины постменопаузального возраста, в котором изучали риски развития РМЖ различных молекулярных подтипов, ассоциированного с приёмом комбинированной МГТ [15]. В результате выявлено, что приём комбинированной МГТ в составе эстрогена с дидрогестероном ассоциирован со значительным повышением риска развития лобулярной карциномы (ОР 1,7; 95% ДИ 1,1–2,6); эстрогена с другими прогестагенами — с повышенным риском протоковой карциномы (ОР 1,6; 95% ДИ 1,3–1,8) и лобулярной карциномы (ОР 2,0; 95% ДИ 1,5–2,7). При изучении ассоциации приёма МГТ с рецепторным статусом РМЖ исследователи выявили корреляцию приёма МГТ в составе эстрогена плюс другие прогестагены с риском развития рецептор-позитивных карцином молочной железы, а именно: наличие рецепторов к эстрогенам (ER)+/рецепторов к прогестерону (PR)+ (ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,1) и наличие ER+/отсутствие PR– (ОР 2,6; 95% ДИ 1,9–3,5).

Достаточно сложную группу составляют пациентки с выявленными мутациями генов *BRCA1/2*. Большинство имеющихся данных не подтверждают повышения риска РМЖ при приёме МГТ у носительниц мутаций *BRCA1/2*, а по результатам некоторых исследований отмечено снижение риска развития РМЖ с 48 до 43% [16]. J. Kotsopoulos и соавт. изучали, безопасно ли применение менопаузальной гормональной терапии у 432 женщин с наследственной мутацией *BRCA1* в отношении риска РМЖ [17]. Исследователи не обнаружили ассоциации между риском развития РМЖ и приёмом МГТ (ОР 0,80; 95% ДИ 0,55–1,16; $p=0,24$).

Несмотря на то, что по результатам ряда исследований выявлено повышение риска РМЖ, ассоциированного с приёмом МГТ, его величина незначительна и составляет 0,1% в год, а частота — менее 1,0 случая на 1000 женщин и сопоставима с риском при наличии таких факторов, как раннее менархе (до 11 лет), поздняя менопауза, отсутствие родов, ожирение и сахарный диабет, а также низкая физическая активность [18].

По результатам нашего исследования приём комбинированных препаратов МГТ отмечен у 12,5% пациенток с верифицированным РМЖ, что было статистически значимо по сравнению с показателем группы контроля ($p=0,005$). Наиболее часто РМЖ верифицирован на стадии T1b — 37,1%, по морфологической характеристике РМЖ чаще был представлен инвазивной протоковой карциномой неспецифицированной — 42,9%, умеренной степени дифференцировки — 69%. При определении молекулярно-биологического подтипа РМЖ чаще выявляли

люминальный В HER2-отрицательный — 37,3%, люминальный А — 32,1%.

В нашей работе мы проводили оценку влияния приёма МГТ на риск развития РМЖ. С помощью многофакторного регрессионного анализа выявлено, что приём комбинированной МГТ ассоциирован с незначительным повышением риска РМЖ (ОР 1,22; 95% ДИ 1,120–1,338; $p=0,004$). Тенденция к увеличению риска развития РМЖ ассоциирована с увеличением длительности приёма МГТ (в годах). Мы выявили, что приём МГТ суммарно более 6 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии (ОР 1,18; 95% ДИ 1,02–1,36; $p<0,001$). По методу Вальда мы выявили, что вероятность развития РМЖ ассоциирована с ИМТ более 25 кг/м² и длительным приёмом комбинированной МГТ суммарно более 6 лет.

В крупном исследовании B. Trabert и соавт. оценивали риск развития РЯ у 92 601 женщины постменопаузального возраста, которые принимали препараты МГТ, с учётом типа препарата, дозировки прогестагенного компонента, длительности приёма и гистологического подтипа РЯ [19]. Группу контроля составили женщины, никогда не принимавшие препараты МГТ. В группе женщин, которые перенесли гистерэктомию, приём МГТ в форме монотерапии эстрагенами был ассоциирован с повышением риска РЯ (ОР 1,69; 95% ДИ 1,05–2,71). Риск РЯ оказался значительно выше при приёме МГТ более 10 лет (ОР 2,151; 95% ДИ 1,30–3,57). Приём комбинированных препаратов МГТ также был ассоциирован с повышением риска РЯ (ОР 1,43; 95% ДИ 1,09–1,86), причём значительное повышение риска отмечено при длительности приёма более 10 лет (ОР 1,68; 95% ДИ 1,13–2,49). При внесении поправки на дозировку прогестагена 5 мг и 10 мг риск РЯ хотя и был повышен, но не достигал статистической значимости (при 5 мг: ОР 1,60; 95% ДИ 0,95–2,68; при 10 мг: ОР 1,58; 95% ДИ 0,90–2,79).

Оценка режима комбинированной МГТ также продемонстрировала повышение риска РЯ как для циклического, так и для непрерывного режимов (ОР 1,60; 95% ДИ 1,10–2,33; ОР 1,43; 95% ДИ 1,03–2,01, соответственно). При изучении гистологических типов РЯ исследователям удалось выявить, что приём препаратов МГТ и в форме монотерапии, и в комбинированной форме ассоциирован с повышенным риском серозного РЯ (ОР 2,82; 95% ДИ 1,31–6,04; ОР 1,83; 95% ДИ 1,28–2,61, соответственно).

J.V. Laseu и соавт. по результатам когортного исследования обнаружили, что приём МГТ в форме монотерапии статистически значимо ассоциирован с повышенным риском РЯ (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2–2,0), для комбинированной формы МГТ отмечена тенденция к повышению такого риска (ОР 1,1; 95% ДИ 0,64–1,7) [20]. Повышение риска развития РЯ, ассоциированного с приёмом МГТ, также отмечено по данным метаанализа 36 исследований (ОР 1,29; 95% ДИ 1,19–1,40) [21]. При изучении гистологического подтипа РЯ повышенный риск обнаружен для серозного типа РЯ (ОР 1,50; 95% ДИ 1,35–1,68) и эндометриоидного типа (ОР 1,48; 95% ДИ 1,13–1,94).

По результатам нашего исследования выявлено повышение риска РЯ, ассоциированное с приёмом комбинированной формы МГТ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,062–1,422; $p=0,004$). По морфологической структуре РЯ чаще был представлен серозной карциномой — 86,1%, high grade — 73,8%. При оценке влияния длительности приёма МГТ на риск развития РЯ обнаружено, что приём МГТ суммарно более 9 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии (ОР 1,65; 95% ДИ 1,2–2,3; $p=0,010$). По методу Вальда мы выявили, что вероятность развития РЯ ассоциирована с наличием ИМТ более 25 кг/м², приёмом МГТ и наличием гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе.

Как известно, прогестагены оказывают антипролиферативный эффект на эндометрий, и по результатам множества рандомизированных контролируемых исследований показано снижение рисков развития гиперплазии эндометрия при приёме комбинированной МГТ, в отличие от приёма МГТ в форме монотерапии. Высказано предположение, что эндогенный прогестерон ингибирует большую часть (но не всю) эстроген-ассоциированной пролиферации эндометрия.

Однако в последние годы в исследованиях всё чаще упоминают о том, что при приёме комбинированной МГТ наблюдается тенденция к повышению риска РЭ. N. Allen и соавт. по результату проспективного исследования выявили повышение риска РЭ при приёме обеих форм МГТ: для монотерапии МГТ ОР 2,52; 95% ДИ 1,77–3,57, для комбинированной терапии ОР 1,41; 95% ДИ 1,08–1,83 [22]. Аналогичные результаты получены в исследовании J.V. Lacey Jr и соавт., приём комбинированной формы МГТ был ассоциирован с повышением риска карциномы эндометрия (ОР 2,6; 95% ДИ 1,9–3,5), как для циклического режима (ОР 3,0; 95% ДИ 2,0–4,6), так и для непрерывного (ОР 2,3; 95% ДИ 1,3–4,0) [23]. Исследователи отметили, что риск развития РЭ возрастал с увеличением продолжительности приёма препарата, за первый год приёма комбинированной МГТ ОР увеличился на 0,38 (95% ДИ 0,20–0,64). Помимо тенденции к повышению риска РЭ при приёме МГТ, у женщин с метаболическими нарушениями на фоне приёма препаратов данной группы отмечено, что РЭ часто верифицируют на стадии с большей инвазией стенки миометрия умеренной и низкой степени дифференцировки, что в свою очередь требует комплексного подхода к тактике лечения [25].

В нашем исследовании при проведении многофакторного анализа выявлено влияние приёма МГТ на риск развития РЭ (ОР 1,29; 95% ДИ 1,029–1,239; $p < 0,001$). Наши результаты согласуются с таковыми у C. Bergeron и соавт., где РЭ в 72,8% случаев был верифицирован на стадии T1a, по морфологической структуре соответствовал эндометриодной аденокарциноме высокой степени дифференцировки (в 58,6% случаев). При оценке влияния длительности приёма МГТ на риск развития РТМ обнаружено, что приём МГТ суммарно более 6 лет был

ассоциирован с повышением риска развития онкологии (ОР 1,432; 95% ДИ 1,172–1,750; $p < 0,001$). По методу Вальда мы выявили, что вероятность развития РЭ ассоциирована с ИМТ более 25 кг/м², длительным приёмом МГТ суммарно более 6 лет и наличием гиперпластических процессов эндометрия, аденомиоза, гипертонической болезни в анамнезе.

Гормональная составляющая рака шейки матки

РШМ относится к раку визуальных локализаций. Под влиянием экзогенных и эндогенных эстрогенов происходит увеличение числа клеток, в которых уже произошла мутация ДНК в результате воздействия онкогена или вирусов, как в случае с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что патологические процессы экзоцервикса и эндоцервикса полиэтиологичны, несмотря на то что ключевую роль в этиологии и патогенезе цервикальной патологии занимает ВПЧ. По данным L.A. Torre и соавт., около 95% женщин с верифицированным раком шейки матки инфицированы одним или несколькими подтипами ВПЧ, причём частота выявления ВПЧ 16-го типа достигает 50–61%, а ВПЧ 18-го типа — 10–15% [25]. По результатам нашего исследования, ассоциация плоскоклеточной формы РШМ и ВПЧ наблюдалась в 43% случаев, из которых наиболее часто встречались ВПЧ 16-го типа (в 21%) и ВПЧ 18-го типа (8,2%).

Вирус папилломы человека интегрирует собственную ДНК в базальные клетки зоны трансформации шейки матки, и это приводит к выработке онкобелков E6 и E7, которые в дальнейшем обуславливают цервикальный канцерогенез благодаря их способности усиливать клеточную пролиферацию, позволяя накапливать хромосомные аномалии [26]. Так из эписомальной формы ВПЧ переходит в интегрированную форму. Научно доказано, что почти в 90% случаев ВПЧ-инфекция элиминируется в течение 2 лет с момента заражения и сохраняется только примерно у 10% женщин [26]. Однако только десятая часть всех инфекций становится персистирующей, и у этих женщин могут развиваться предраковые поражения и рак шейки матки.

М.К. Ибрагимова и соавт. провели исследование с участием 735 женщин в возрасте от 17 до 83 лет, в ходе которого проводили выявление и генотипирование ДНК ВПЧ с оценкой уровня вирусной нагрузки, определение онкобелков E1/E2, E6 при выявлении ВПЧ 16-го типа [27]. Исследователям удалось установить связь высокой клинически значимой вирусной нагрузки ($> 3 \lg$ ДНК ВПЧ/10⁵ клеток) с риском развития CIN I–III — 69,3% ($p=3,5 \times 10^{-16}$) и РШМ — 82,8% ($p=7 \times 10^{-29}$). Исследователи высказали предположение о том, что показатель высокой вирусной нагрузки можно использовать в качестве прогностического фактора риска развития HSIL

(плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) и РШМ, однако его прогностическая значимость на сегодняшний день перспективна только для ВПЧ 16-го типа [27, 28]. Подобные результаты получены и в исследовании М. Moberg и соавт., где исследователи предположили, что изначально большое число копий генома ВПЧ повышает вероятность интеграции вирусной ДНК в клеточный геном, а следовательно, и риск канцерогенеза [29].

Очевидно, что инфицирование ВПЧ эпителиальных клеток шейки матки — недостаточное условие для цервикального канцерогенеза, а исход такого инфицирования во многом определяют сопутствующие факторы риска. Учитывая, что эпителий шейки матки это эстрогенчувствительная ткань, среди возможных факторов риска РШМ у ВПЧ-положительных женщин наибольший интерес представляют гормональные факторы, в том числе и приём препаратов половых стероидов.

И.И. Фролова при изучении иммуногистохимических биоптатов шейки матки без патологии обнаружила наличие рецепторов к эстрогенам в неизменённом эпителии. Рецепторы к эстрогенам в шейке матки были локализованы в ядрах базального и парабазального клеточных слоёв, митотическая активность которых возрастает по мере увеличения уровня эстрогенов в крови [30].

При изучении тканевых изменений экзоцервикса и эндоцервикса в условиях персистенции ВПЧ обнаружена локализация специфических изменений именно в эстрогенчувствительных зонах шейки матки. В норме эпителиальные клетки шейки матки не могут обеспечивать образование метаболита эстрогена 16α -ОН, но в условиях активной экспрессии онкобелков Е6, Е7 зафиксирован достаточно высокий уровень образования 16α -ОН, сопоставимый с таковым в клетках РМЖ. Это подтверждено в исследовании О.Н. Чуруксаевой и соавт., в условиях активной экспрессии белка Е7 наблюдался достаточно высокий уровень 16α -гидроксиэстрона (16α -ОНЕ1) [31].

Таким образом, интеграция ВПЧ в клетки шейки матки с продукцией онкобелков способствует образованию агрессивных метаболитов эстрогенов и развитию РШМ. По мнению О.Н. Чуруксаевой и соавт., в дальнейшем это может быть учтено при назначении этиопатогенетических препаратов, блокирующих ключевые механизмы канцерогенеза, в комбинированном лечении РШМ [31].

Наряду с метаболитами эстрогенов, онкобелки Е6 и Е7 могут служить достаточно перспективными биомаркерами при определении риска развития РШМ. Однако проблема возможного внедрения в широкую клиническую практику лабораторной диагностики онкобелков остаётся не решённой ввиду высокой стоимости методики.

Т.Е. Белокриницкая и соавт. при изучении 104 образцов здоровой ткани шейки матки обнаружили рецепторы к половым стероидам в 54% случаев, из которых рецепторы к прогестерону встречались в 27%, рецепторы к эстрогенам в 18% [32]. Исследователи отметили отрицательную

зависимость между возрастом и количеством рецепторов к половым стероидам — в менопаузальном периоде степень экспрессии рецепторов чаще была отрицательной.

Гормональная зависимость шейки матки доказана при изучении изменений гормональной насыщенности во время беременности и сроков эпителизации шейки матки, так, при преобладании прогестерона граница стыка эпителиев смещается в сторону влажной порции шейки матки, в условиях преобладания эстрогенов — в сторону цервикального канала [33]. По мнению А.Ф. Куперта, зона трансформации шейки матки лабильна и подвержена влиянию как прогестерона, так и эстрогенов, и именно данная локализация является критической для персистенции ВПЧ и развития РШМ [33].

В нашем исследовании у 5,5% пациенток с РШМ в анамнезе отмечена дисплазия шейки матки тяжёлой степени, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией, у 4,5% пациенток — дисплазия шейки матки лёгкой степени, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией.

Известно, что ВПЧ внедряется в активно пролиферирующие клетки парабазального слоя шейки матки. По мнению X. Castellsague и соавт., состояние гиперэстрогении приводит к усилению пролиферативной активности парабазального эпителиального слоя шейки матки, а значит, становится одним из важных факторов, индуцирующих цервикальный канцерогенез [34].

Важная роль ВПЧ в процессе цервикального онкогенеза доказана и не вызывает сомнений, но в последние годы в мире всё чаще проводятся исследования об ассоциации приёма гормональных препаратов с повышением риска РШМ, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией. Так, повышение риска РШМ при положительном статусе ВПЧ-инфекции и приёме КОК отмечено в нескольких крупных исследованиях [35, 36]. По результатам многофакторного анализа выявлена тенденция к повышению риска развития РШМ у ВПЧ-положительных женщин при приёме КОК ($p=0,018$; ОР 1,230; 95% ДИ 1,064–1,423), а также к прогрессированию РШМ с развитием инвазивных форм Т1b1 ($p=0,009$) [37]. При оценке прогностической значимости данного маркера с помощью ROC-анализа обнаружено, что приём КОК обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РШМ ($AUC=0,742$), чувствительность этого предиктора 74,07%, специфичность 72,73% [37].

V. Moreno и соавт. объединили данные 8 исследований «случай–контроль» с участием пациенток с верифицированным РШМ, ассоциированным с ВПЧ, и пришли к выводу, что постоянный приём КОК ассоциирован со статистически незначимым увеличением инвазивных форм РШМ (ОР 1,29; 95% ДИ 0,88–1,91) и РШМ *in situ* (ОР 2,54; 95% ДИ 0,95–6,78) [38]. Однако при введении поправки на длительность приёма исследователи выявили, что приём КОК в течение 5–9 лет при наличии ВПЧ-инфекции значительно увеличивает риск РШМ (ОР 2,82; 95% ДИ 1,46–5,42); в течение 10 лет — ОР 4,03; 95% ДИ 2,09–8,02.

По результатам когортного исследования, проведённого в Дании L. Iversen и соавт. (2021), с участием 3643 пациенток с верифицированным РШМ выявлено, что риск РШМ повышается с увеличением длительности приёма гормональных контрацептивов. Исследователи пришли к выводу о необходимости более частого скрининга на РШМ в группах женщин, которые принимают КОК.

В нашем исследовании приём КОК отмечен у 18,6% пациенток с верифицированным РШМ, по сравнению с контрольной группой, где данные препараты принимали только 6,5% пациенток, разница была статистически значимой ($p=0,018$). Морфологически рак шейки матки был представлен плоскоклеточным типом у 287 (98,6%) пациенток. При изучении частоты развития РШМ у ВПЧ-положительных женщин, которые принимали КОК, мы обнаружили, что РШМ был верифицирован в 52,5% случаев; не было диагностировано РШМ у 12 (33,3%) пациенток с ВПЧ-положительным статусом (разница статистически значима; $p=0,049$).

В основных крупных публикациях, посвящённых проблеме возможного повышения риска РШМ у женщин, принимающих МГТ, не выявлено повышения риска развития РШМ. Однако проведение данных исследований затрудняет тот факт, что для получения полноценной картины о влиянии МГТ на риск РШМ необходимо учитывать не только аспекты МГТ, но и статус ВПЧ-инфекции. Согласно результатам крупного ретроспективного исследования S. Jaakkola и соавт. с участием 243 857 женщин старше 50 лет, которые принимали комбинированную МГТ в течение 5 лет, выявлено снижение риска развития плоскоклеточного РШМ (ОР 0,41; 95% ДИ 0,28–0,58) и увеличение риска аденокарциномы шейки матки (ОР 1,31; 95% ДИ 1,01–1,67) [39]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании J.V. Lacey и соавт.: приём комбинированной МГТ ассоциирован со снижением риска развития плоскоклеточного РШМ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,34–2,1) и увеличением риска аденокарциномы шейки матки (ОР 2,1; 95% ДИ 0,95–4,6) [40].

В нашем исследовании приём МГТ отмечен у 9,3% пациенток с верифицированным РШМ, по сравнению с группой контроля — 4,1%, разница была статистически не значимой ($p=0,250$). По морфологическому типу РШМ в 98,6% случаев был представлен плоскоклеточным типом и только в 1,4% — аденокарциномой.

Мы также проводили оценку влияния приёма КОК на риск развития РШМ; по данным многофакторного анализа выявлено, что приём КОК увеличивает риск развития РШМ: ОР 1,230; 95% ДИ 1,064–1,423 ($p=0,018$). При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что риск развития РШМ повышался с увеличением длительности приёма КОК в годах. Мы выявили, что приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития неоплазии шейки матки ($p=0,010$; ОР 1,68; 95% ДИ 1,1–2,5). По методу Вальда установлено, что вероятность развития РШМ ассоциирована с наличием

ВПЧ 16-го типа, ИМТ более 25 кг/м² и длительным приёмом КОК суммарно более 7 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время проблему онкологической настороженности при приёме КОК и препаратов МГТ активно исследуют во всём мире. Однако большое количество противоречивых результатов исследований данного направления не позволяет до конца исключить отсутствие триггерного влияния приёма препаратов половых стероидов на риски развития онкологических заболеваний женских репродуктивных органов, что только подтверждает актуальность дальнейшего изучения данной проблемы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Ключиной и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21).

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Ethics approval. The study was carried out within the framework of L.A. Klyukina's dissertation work and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 03-21 dated 02/11/2021).

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the publication of their medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2013. № 14. С. 745–750.
2. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Роговская С.И. Современная контрацепция: новые возможности и критерии безопасности. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R., Reeves R. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls // *Lancet*. 2008. Vol. 371, N. 9609. P. 303–314. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1
4. Perri T., Lifshitz D., Sadetzki S., et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *Fertil Steril*. 2015. Vol. 103, N. 5. P. 1305–1312. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.011
5. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis // *Eur J Cancer*. 2010. Vol. 46, N. 12. P. 2275–2284. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018
6. McLaughlin J.R., Risch H.A., Lubinski J., et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet Oncol*. 2007. Vol. 8, N. 1. P. 26–34. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70983-4
7. Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P., et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013. Vol. 22, N. 11. P. 1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
8. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, N. 9. P. 1061–1070. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0
9. Huber D., Seitz S., Kast K., Emons G., Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review // *Arch Gynecol Obstet*. 2020. Vol. 301, N. 4. P. 875–884. doi: 10.1007/s00404-020-05458-w
10. Brohet R.M., Goldgar D.E., Easton D.F., et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group // *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25, N. 25. P. 3831–3836. doi: 10.1200/JCO.2007.11.1179
11. Schrijver L.H., Olsson H., Phillips K.-A., et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses From a BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study // *JNCI Cancer Spectr*. 2018. Vol. 2, N. 2. P. pky023. doi: 10.1093/jncics/pky023
12. Kotsopoulos J., Lubinski J., Moller P., et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers // *Breast Cancer Res Treat*. 2014. Vol. 143, N. 3. P. 579–586. doi: 10.1007/s10549-013-2823-4
13. Vinogradova Ya., Coupland C., Hoppisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // *BMJ*. 2020. Vol. 371. P. m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873
14. Reeves G.K., Beral V., Green J., Gathani T., Bull D.; Million Women Study Collaborators. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis // *Lancet Oncol*. 2006. Vol. 7, N. 11. P. 910–918. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70911-1
15. Fournier A., Fabre A., Mesrine S., et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer // *J Clin Oncol*. 2008. Vol. 26, N. 8. P. 1260–1268. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4338
16. Eisen A., Lubinski J., Gronwald J., et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers // *J Natl Cancer Inst*. 2008. Vol. 100, N. 19. P. 1361–1367. doi: 10.1093/jnci/djn313
17. Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J., et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study // *Breast Cancer Res Treat*. 2016. Vol. 155, N. 2. P. 365–373. doi: 10.1007/s10549-016-3685-3
18. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2013. Vol. 16, N. 3. P. 316–337. doi: 10.3109/13697137.2013.795683
19. Trabert B., Wentzensen N., Yang H.P., et al. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study // *Br J Cancer*. 2012. Vol. 107, N. 7. P. 1181–1187. doi: 10.1038/bjc.2012.397
20. Lacey J.V., Mink P.J., Lubin J.H., et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer // *JAMA*. 2002. Vol. 288, N. 3. P. 334–341. doi: 10.1001/jama.288.3.334
21. Liu Y., Ma L., Yang X., et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 801. doi: 10.3389/fendo.2019.00801
22. Allen N.E., Tsilidis K.K., Key T.J., et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition // *Am J Epidemiol*. 2010. Vol. 172, N. 12. P. 1394–1403. doi: 10.1093/aje/kwq300
23. Lacey J.V. Jr, Brinton L.A., Lubin J.H., et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005. Vol. 14, N. 7. P. 1724–1731. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0111
24. Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А. Менопаузальная гормональная терапия и клинико-морфологические параметры рака эндометрия у женщин с метаболическими нарушениями // *Акушерство и гинекология*. 2022. № 4. С. 141–147. doi: 10.18565/aig.2022.4.141-147
25. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P., et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus

- infection in women from a high-risk area for cervical cancer // *J Infect Dis*. 1999. Vol. 180, N. 5. P. 1415–1423. doi: 10.1086/315086
26. Wongjampa W., Nakahara T., Tanaka K., et al. An in vitro carcinogenesis model for cervical cancer harboring episomal form of HPV16 // *PLoS One*. 2023. Vol. 18, N. 2. P. e0281069. doi: 10.1371/journal.pone.0281069
 27. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., и др. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки // *Вопросы вирусологии*. 2016. Т. 61, № 6. С. 270–274. doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274
 28. Clavel C., Masure M., Bory J.P., et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women // *Br J Cancer*. 2001. Vol. 84, N. 12. P. 1616–1623. doi: 10.1054/bjoc.2001.1845
 29. Moberg M., Gustavsson I., Wilander E., Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma // *Br J Cancer*. 2005. Vol. 92, N. 5. P. 891–894. doi: 10.1038/sj.bjc.6602436
 30. Фролова И.И. Факторы роста и патология эндометрия // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 6, № 5. С. 54–58.
 31. Чуруксаева О.Н., Асадчикова О.Н., Коломиец Л.А., и др. Гормональные факторы вирусассоциированного рака шейки матки // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010. № 4. С. 54–57. doi: 10.17650/1994-4098-2010-0-4-54-57
 32. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Ломнева Г.М., и др. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в нормальных и опухолевых тканях шейки матки // *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН*. 2005. № 1. С. 143–147.
 33. Куперт А.Ф. Эпителий экто- и эндоцервикса в онтогенезе // *Акушерство и гинекология*. 1986. № 6. С. 18–21.
 34. Castellsague X., Bosch F.X., Muñoz N., et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346, N. 15. P. 1105–1112. doi: 10.1056/NEJMoa011688
 35. Nojomi M., Modaresgilani M., Mozafari N., et al. Cervical cancer and duration of using hormonal contraceptives // *Asia-Pacific J Clin Oncol*. 2008. Vol. 4, N. 2. P. 107–112. doi: 10.1111/j.1743-7563.2008.00159.x
 36. Vanakankovit N., Taneepanichskul S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer // *J Med Assoc Thai*. 2008. Vol. 91, N. 1. P. 7–12.
 37. Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приёмом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь? // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2023. Т. 10, № 2. С. 123–132. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132
 38. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N., et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study // *Lancet*. 2002. Vol. 359, N. 9313. P. 1085–1092. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3
 39. Jaakkola S., Pukkala E., Lyytinen H.K., Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer // *Int J Cancer*. 2012. Vol. 131, N. 4. P. E537–543. doi: 10.1002/ijc.27321
 40. Lacey J.V. Jr, Brinton L.A., Barnes W.A., et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix // *Gynecol Oncol*. 2000. Vol. 77, N. 1. P. 149–154. doi: 10.1006/gyno.2000.5731

REFERENCES

1. Baranov II. Combined oral contraceptives: principles of individual selection, prevention of unwanted pregnancy and possible side effects, therapeutic and prophylactic action. *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya*. 2013;21(14):745–750. (in Russ).
2. Podzolkova NM, Koloda IuA, Rogovskaya SI. *Modern contraception: new opportunities and safety criteria. A guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves R. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303–314. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1
4. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1305–1312. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.011
5. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010; 46(12):2275–2284. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018
6. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):26–34. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70983-4
7. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
8. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1061–1070. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0
9. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G., Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):875–884. doi: 10.1007/s00404-020-05458-w
10. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3831–3836. doi: 10.1200/JCO.2007.11.1179
11. Schrijver LH, Olsson H, Phillips K-A, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: retrospective and prospective analyses

- from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(2):pky023. doi: 10.1093/jncics/pky023
12. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):579–586. doi: 10.1007/s10549-013-2823-4
13. Vinogradova Ya, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873
14. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D; Million Women Study Collaborators. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(11):910–918. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70911-1
15. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1260–1268. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4338
16. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1361–1367. doi: 10.1093/jnci/djn313
17. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(2):365–373. doi: 10.1007/s10549-016-3685-3
18. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013;16(3):316–337. doi: 10.3109/13697137.2013.795683
19. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, et al. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1181–1187. doi: 10.1038/bjc.2012.397
20. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA.* 2002;288(3):334–341. doi: 10.1001/jama.288.3.334
21. Liu Y, Ma L, Yang X, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:801. doi: 10.3389/fendo.2019.00801
22. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010;172(12):1394–1403. doi: 10.1093/aje/kwq300
23. Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(7):1724–1731. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0111
24. Klyukina LA, Sosnova EA, Ischenko AA. Menopausal hormonal therapy and clinical and morphological features of endometrial cancer in women with metabolic disorders. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;4(4):141–147. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2022.4.141–147
25. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999;180(5):1415–1423. doi: 10.1086/315086
26. Wongjampa W, Nakahara T, Tanaka K, et al. An in vitro carcinogenesis model for cervical cancer harboring episomal form of HPV16. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281069. doi: 10.1371/journal.pone.0281069
27. Ibragimova MK, Tsyganov MM, Karabut IV, et al. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Voprosy Virusologii.* 2016;61(6):270–274. (In Russ). doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274
28. Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer.* 2001;84(12):1616–1623. doi: 10.1054/bjoc.2001.1845
29. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer.* 2005;92(5):891–894. doi: 10.1038/sj.bjc.6602436
30. Frolova II. Growth factors and endometrial pathology. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2007;6(5):54–58. (In Russ).
31. Churuksayeva ON, Asadchikova ON, Kolomiyets LA, et al. Hormonal factors of virus-associated cancer of the cervix uteri. *Tumors of female reproductive system.* 2010;4(4):54–57. (In Russ). doi: 10.17650/1994-4098-2010-0-4-54-57
32. Belokrinskaya TE, Ponomareva YuN, Lomneva GM, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in the normal and neoplastic tissues in the uterine cervix. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk.* 2005;1(1):143–147. (In Russ).
33. Kupert AF. Ecto- and endocervix epithelium in ontogenesis. *Obstetrics and Gynecology.* 1986;6(6):18–21. (In Russ).
34. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1105–1112. doi: 10.1056/NEJMoa011688
35. Nojomi M, Modaresgilani M, Mozafari N, et al. Cervical cancer and duration of using hormonal contraceptives. *Asia-Pacific J Clin Oncol.* 2008;4(2):107–112. doi: 10.1111/j.1743-7563.2008.00159.x
36. Vanakankovit N, Taneepanichskul S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer. *J Med Assoc Thai.* 2008; 91(1):7–12.
37. Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA, Davydov MM. Cervical carcinogenesis associated with the use of combined oral contraceptives: is there a relationship? *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2023;10(2):123–132. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132
38. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9313):1085–1092. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3

39. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen H, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(4):E537–543. doi: 10.1002/ijc.27321

40. Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2000;77(1):129–154. doi: 10.1006/gyno.2000.5731

ОБ АВТОРАХ

***Клюкина Лидия Александровна**, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0001-7602-4584; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1732-6870; eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Ищенко Антон Анатольевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6673-3934; e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук,
член-корр. РАН, зав. кафедрой онкологии;
ORCID: 0000-0001-5038-9307; e-mail: mihail-davydov@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Lidiya A. Klyukina**, graduate student;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-7602-4584; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-1732-6870; eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Anton A. Ishchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-6673-3934; e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Mikhail M. Davydov, MD, Dr. Sci. (Med.),
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Head of the Department of Oncology;
ORCID: 0000-0001-5038-9307; e-mail: mihail-davydov@mail.ru