

Влияние повидон-йода на эрадикацию высокоонкогенных типов ВПЧ у женщин с поражением шейки матки

Профессор С.О. Дубровина¹, к.м.н. Л.В. Красильникова², О.А. Ардинцева¹, М.В. Варичева³, Н.С. Циркунова⁴, О.А. Африкян¹, П.Н. Афанасова¹, Н.Б. Гаджибекова⁵

¹ ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ООО «ДАВИНЧИ ГРУПП», Ростов-на-Дону, Россия

³ МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия

⁴ МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия

⁵ МБУЗ «ГБСМП», Таганрог, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается актуальная проблема ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте. Рак шейки матки (РШМ) является третьим по распространенности гинекологическим раком. В настоящее время прослеживается тенденция к его «омоложению». Ежегодно около 500 тыс. новых случаев РШМ выявляется во всем мире, 90% из которых приходится на развивающиеся страны. По данным ВОЗ, в 2015 г. в России зарегистрировано 16 710 новых случаев РШМ. От прогрессирования злокачественного процесса данной локализации в 2015 г. умерло 6628 пациенток. Показатель заболеваемости в 2015 г. составил 15,1 на 100 тыс. населения. На сегодняшний день в женском репродуктивном тракте идентифицировано более 100 генотипов ВПЧ. 13 типов ВПЧ признаны высокоонкогенными (13HR), вызывающими рак. С учетом роста заболеваемости РШМ рассмотрены варианты тактики ведения пациенток с папилломавирусной инфекцией. Проведен анализ эффективности повидон-йода в комплексном лечении папилломавирусного поражения слизистой влагалища и шейки матки. Показано, что повидон-йод, широко используемый в клинической практике в качестве антисептического средства, обладает цитотоксическими эффектами. Кроме того, повидон-йод значительно подавляет пролиферацию клеток в низкой концентрации, соответствующей 20 мкМ I₂. Эксперименты со свежими образцами человеческой крови показали, что антипролиферативная активность повидон-йода сохраняется в плазме крови в высокой степени. Эти данные указывают, что повидон-йод может быть мощным агентом для использования при разработке противоопухолевых стратегий.

Ключевые слова: рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, противовирусный эффект, повидон-йод, Бетадин.

Для цитирования: Дубровина С.О., Красильникова Л.В., Ардинцева О.А. и др. Влияние повидон-йода на эрадикацию высокоонкогенных типов ВПЧ у женщин с поражением шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):156–161.

Povidone-iodine effect on the eradication of highly oncogenic HPV types in women with lesions in the uterine cervix

S.O. Dubovina¹, L.V. Krasilnikova², O.A. Ardintseva¹, M.V. Varicheva³, N.S. Tsircunova⁴, O.A. Afrikyan¹, P.N. Afanasova¹, N.B. Gadzhibekova⁵

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² LLC «DAVINCI GROUP», Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Rostov-on-Don City Hospital No. 20, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ Rostov-on-Don City Hospital No. 6, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁵ City Emergency Hospital, Taganrog, Russian Federation

ABSTRACT

The article discusses the actual problem associated with human papillomavirus (HPV) of diseases of the uterine cervix in the reproductive age. Cervical cancer (CC) is the third most common gynecological cancer. At the present, there is a tendency to its rejuvenation. Each year, about 500,000 new cases of cervical cancer are detected worldwide, 90% of which occurs in developing countries. According to the WHO, in 2015 in Russia, 16710 new cases of cervical cancer were registered. 6,628 patients died from the progression of the malignant process of this localization in 2015. The incidence rate in 2015 was 15.1 per 100 thousand population. More than 100 HPV genotypes have been identified in the female reproductive tract. 13 types of HPV are recognized as high oncogenic (13HR), causing cancer. Considering the increase in the incidence of CC, options for management of patients with papilloma viral infection are observed. An analysis of the effectiveness of povidone-iodine in the comprehensive treatment of papilloma viral lesions of the mucous membrane of the vagina and uterine cervix was carried out. Povidone-iodine, widely used in clinical practice as an antiseptic, has been shown to have cytotoxic effects. Besides, povidone-iodine significantly suppresses cell proliferation at a low concentration corresponding to 20 μM I₂. Experiments with fresh samples of human blood have shown that the antiproliferative activity of povidone-iodine is preserved in a high degree of blood plasma. These data indicate that povidone-iodine can be a potent agent for use in the development of anti-tumor tactics.

Key words: cervical cancer, papilloma viral infection, antiviral effect, povidone-iodine, Betadine.

For citation: Dubovina S.O., Krasilnikova L.V., Ardintseva O.A. et al. Povidone-iodine effect on the eradication of highly oncogenic HPV types in women with lesions in the uterine cervix. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):156–161.

Актуальность

За последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ) и других аногенитальных раков. ВПЧ является основным этиологическим агентом дисплазии шейки матки и карциномы [1].

РШМ — третий по распространенности гинекологический рак в развитых странах. В России число смертей от РШМ увеличилось на 3500 женщин в год. Приблизительно половину пациенток с РШМ составляют женщины репродуктивного возраста (моложе 50 лет) [2]. В последнее время по этой причине ежегодно умирают более 200 женщин в возрасте 20–39 лет. ВПЧ является распространенным вирусом, который передается горизонтально через гетеросексуальный контакт. Примерно 80% всех женщин инфицированы ВПЧ в какой-то момент их жизни, но при этом у порядка 90% папилломавирусная инфекция (ПВИ) спонтанно регрессирует в течение нескольких лет. При отсутствии самостоятельной элиминации может развиваться РШМ. Практически 100% плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и РШМ, порядка 43% опухолей вульвы и 70% опухолей влагалища связаны с ПВИ, ежегодно вызывающей 530 тыс. новых случаев РШМ и 21 тыс. случаев рака вульвы и влагалища во всем мире [3]. При отсутствии скрининговой стратегии наблюдается рост заболеваемости РШМ и раком вульвы у молодых женщин [4].

ВПЧ представляет собой двуцепочечный ДНК-вирус, принадлежащий к роду *Papilloma* в семействе *Papovaviridae* [5]. Установлено, что ВПЧ — наиболее частая сексуально-трансмиссионная инфекция, являющаяся основной причиной цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и инвазивного РШМ. Выделяют более 100 типов, инфицирующих эпителий полового тракта. Передача ВПЧ происходит в первую очередь путем контакта кожи с кожей и, вероятно, при нарушении целостности эпидермиса, при этом вирус может инфицировать базальные клетки плоского эпителия [6].

Типы ВПЧ и их роль в развитии онкологических процессов

На сегодняшний день в женском репродуктивном тракте идентифицировано более 100 генотипов ВПЧ. 13 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68) признаны высокоонкогенными (13HR), вызывающими рак. Тем не менее другие типы ВПЧ также могут быть связаны с развитием рака. По данным N. Munoz, два дополнительных типа ВПЧ — 73 и 82 — следует считать канцерогенными. G. Hales et al. на основании систематического обзора продемонстрировали, что 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 и 82 типы ВПЧ могут быть онкогенными [7]. Одна из наиболее важных проблем заключается в том, что диагностика на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), используемая в эпидемиологических исследованиях, имеет ограничения. Во-первых, метод ПЦР обнаруживает не только высокоонкогенные, но и другие типы ВПЧ. Во-вторых, некоторые ПЦР-тесты с использованием консенсусных праймеров показали несогласованные результаты в определении типов ВПЧ, т. к. чувствительность детекции у некоторых типов ВПЧ ниже, чем у других. Типы ВПЧ с низким риском, такие как 6, 11, 40, 42, 43, 44 и 54, связаны с генитальными бородавками и аногенитальными поражениями низкого уровня риска [8]. ВПЧ 16 и 18 типов с высоким риском вместе

составляют порядка 70% случаев РШМ, в то время как ВПЧ 6 и 11 типов с низким риском ответственны за 90% генитальных бородавок [9].

Иммунная система играет важную роль в контроле развития рака. Геном ВПЧ кодирует два онкопротеина — E6 и E7, способные инактивировать белки p53, и ретинобластомы (pRB) — регуляторы пролиферативной активности клеток. Они необходимы для возникновения и поддержания злокачественного клеточного фенотипа [10]. Адаптивный иммунный ответ защищает от ВПЧ-индуцированных заболеваний [11]. Прогрессирование заболеваний, вызванных ВПЧ, связано с отсутствием сильного ВПЧ-специфического ответа CD4+ и CD8+ Т-клеток. Химиотерапия или лучевая терапия влияет на иммунную регуляторную активность и в сочетании с вакцинацией потенцирует эффективный локальный ВПЧ-специфический Т-клеточный иммунитет в опухолевых моделях мышей. Успешное лечение ВПЧ-индуцированных поражений может быть достигнуто с помощью низкодозированного циклофосфамида, изменяющего местный иммунитет. С учетом важности локального микроокружения в персистенции ВПЧ-индуцированных поражений и опухолей эффективными могут быть методы лечения, способные на местном уровне сместить баланс иммуноэффекторов, таких как ингибиторы циклооксигеназы-2, за счет продукции простагландина E2 и трансформирующего фактора роста β [12].

В карциноме вульвы выделяют два отдельных канцерогенных пути, один из которых связан с ВПЧ 16 типа. Это четвертый по распространенности инвазивный гинекологический рак, который поражает в основном пожилых женщин и чаще встречается в западных странах [13]. Прогностические факторы течения заболевания включают наличие или отсутствие метастазов в лимфатических узлах, а также размер опухоли и ее рецидивы. Рецидив (гематогенные метастазы) отмечается у 40% пациенток. Прогностическая роль ВПЧ при раке вульвы обсуждается, некоторые исследования показали лучшую выживаемость женщин с ВПЧ-положительными опухолями вульвы, другие — нет [14].

Важным вопросом остается организация скрининговых программ. Такие программы эффективно проводятся в Новой Зеландии. В национальных рекомендациях по программе скрининга РШМ принято всем женщинам в возрасте от 20 до 69 лет, которые когда-либо имели половой акт, назначать цитологический мазок шейки матки в течение 3 лет. Если это первичный скрининговый мазок или с момента предыдущего исследования прошло более 5 лет, рекомендуется второй мазок повторить через год после первого, а затем через 3 года. После введения данной скрининговой программы значительно снизилась заболеваемость РШМ, составляющая в настоящее время 5,4 на 100 тыс. женщин [15]. Помимо этого, в Новой Зеландии было выполнено масштабное исследование по распределению генотипов ВПЧ в образцах шейки матки. Материал был собран у женщин, имеющих высокоонкогенные типы ВПЧ (в 2009–2011 гг.) или страдающих инвазивным РШМ (в 2004–2010 гг.). Наиболее распространенными типами ВПЧ, вызывающими неоплазии шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия — CIN 2 и 3), были типы ВПЧ 16 (51%), 52 (19%), 31 (17%), 33 (13%) и 18 (12%). При этом наблюдалась тенденция к увеличению показателей инфицирования ВПЧ типов 16 и 18 по сравнению с другими генотипами ВПЧ у женщин

в возрасте 20–29 лет. Наиболее распространенными генотипами ВПЧ, связанными с инвазивным РШМ, явились ВПЧ 16 (51%), 18 (21%), 31 (4%), 45 (3%) и 52 (3%) [16]. В 2008 г. в Новой Зеландии была внедрена Национальная программа иммунизации женщин четырехвалентной вакциной против ВПЧ (генотипы 6, 11, 16, 18).

Позже, в 2013–2016 гг., выполнено исследование, показавшее снижение доли цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN 2), связанной с HPV 16/18, в когорте молодых новозеландских женщин, что может быть связано с внедрением национальной программы вакцинации против ВПЧ. Это исследование имело важное значение, поскольку это первые документированные данные об изменении генотипа ВПЧ у женщин с поражениями шейки матки после начала программы вакцинации [17].

ВПЧ 16 типа является наиболее распространенным во всем мире генотипом, выявленным у пациенток с инвазивным РШМ, за ним следует ВПЧ 18 типа. Восемь генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58) приводят к более высоким уровням прогрессирования РШМ [18]. В клинических рекомендациях Японского общества акушерства и гинекологии и Японской ассоциации акушеров и гинекологов представлен алгоритм ведения пациенток с CIN, который включает генотипирование ВПЧ для определения степени риска прогрессирования в CIN 3 [19]. Однако связь между генотипом ВПЧ и прогнозом развития ракового процесса остается спорной. Одни исследования показали, что ВПЧ 18-положительные опухоли связаны с плохим прогнозом [20]. Другие авторы утверждают, что китайские и британские пациентки с опухолями, ассоциированными с ВПЧ 16 и/или 18 типа, имеют лучшую выживаемость, в то время как в Тайване получены благоприятные результаты для ВПЧ 58- и 31-положительных опухолей [21]. Напротив, иные ученые не обнаружили ассоциаций между генотипом ВПЧ и прогнозом РШМ в популяциях русских и корейцев [22]. Цитологическое исследование шейки матки, выполненное в трех медицинских учреждениях Японии, продемонстрировало, что ВПЧ 18-положительные опухоли были связаны с плохой выживаемостью женщин. Более длительное наблюдение (102 мес.) подтвердило, что ВПЧ 16-положительные опухоли коррелируют с лучшей выживаемостью по сравнению с ВПЧ 18-положительными опухолями. Эти противоречивые результаты могут быть частично обусловлены географическими различиями в распространенности типа ВПЧ [23].

ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ВПЧ

Микробы считаются основным триггерным фактором развития злокачественных новообразований. По данным проекта Human Microbiome (HMP) определено, что 20% всех смертельных злокачественных опухолей являются микробиологически индуцированными. Эктоцервикс колонизирован микробами, тогда как эндоцервикс и верхний генитальный тракт считаются практически стерильными у здоровых женщин. Изменения цервикально-вагинального микробиома и такие процессы, как бактериальный вагиноз, воспаление шейки матки и повышение вагинального pH, влияют на восприимчивость к цервикальному ВПЧ. Женщины в разных этнических группах отличаются микробиомом влагалища [24]. Большинство цервикально-вагинальных инфекций и вагинального дискомфорта обусловлены *Gardnerella vaginalis* или *Atopobium vaginae* [25], а также *Candida albicans* [26]. Цервикальный

эпителий становится уязвимым под влиянием инфекционных микробных агентов для таких инфекций, как ВПЧ [27]. С развитием современных методик секвенирования становится понятным, что микробиом влияет на восприимчивость к раку из-за производства вредных метаболитов и их влияния на клеточную функцию, поскольку deregulated метаболизм и воспаление являются признаками рака [28]. Связь специфических микробов (прокариотических и эукариотических) с ВПЧ-инфекциями и цервикальной неоплазией остается одним из значимых вопросов в исследованиях. Известно, что в микробиоме здоровых женщин доминируют *Lactobacilli*. Этот константный вагинальный вид производит молочную кислоту в виде ферментации продуктов, что приводит к снижению вагинального pH до 3,5–4,5, создавая химический барьер для патогенов [29]. Высокий уровень *L. iners* связан с риском развития ВПЧ-ассоциированных цервикальных поражений. Повышение индекса массы тела коррелирует с увеличением численности *L. iners*, что делает ожирение значимым фактором развития CIN [30]. *L. iners* более приспособлены к изменению pH и разнообразным метаболическим состояниям, чем другие лактобациллы. Высокая обсемененность шейки матки *L. kitasatonis* и *L. crispatus* в сочетании с высокоонкогенными типами ВПЧ повышает риск развития CIN 3. Разнообразие флоры коррелирует с тяжестью CIN. Обнаружение *Sneathia sanguinegens*, *Anaerococcus tetradius* и *Peptostreptococcus anaerobius* у кавказских, азиатских и чернокожих женщин в микробиоме влагалища часто сочетается с развитием CIN. *P. micros* — необычный таксон, часто встречающийся в ротовой полости, обнаруженный в слюнном микробиоме и распространенный при наличии цервикальных поражений. Выдвинуто предположение, что *P. micros* может проникать в цервикально-вагинальный тракт в результате орального секса [31].

Обнаружена прямая связь ВПЧ с доминированием трех грибов родов *Candida*, *Malassezia* и *Sporidiobolaceae*. *Malassezia* — липофильные, паразитирующие в верхних слоях кожи человека грибы, вызывающие поверхностные грибковые инфекции, такие как атопический дерматит и псориаз. *Malassezia* часто обнаруживается у мужчин на крайней плоти и головке полового члена. *Malassezia* производят биоактивные индолзины, включая активаторы арильного углеводородного рецептора (AhR). Рецепторы AhR опосредуют многие функции кожи, включая ускорение деления клеток, поэтому было высказано предположение, что *Malassezia* могут участвовать в кожном канцерогенезе. Проведенное недавно исследование выявило, что определенная структура микробиома цервикально-вагинального тракта коррелирует как с высокоонкогенными типами ПВИ, так и с CIN-тяжестью в популяции женщин репродуктивного возраста. Поэтому поиск особенностей микробиома цервикально-генитальной системы может быть важным шагом в понимании биологии цервикальной неоплазии и разработке новых терапевтических схем, нацеленных на микробиоту [32].

ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Поскольку CIN затрагивает в основном женщин репродуктивного возраста, имеется необходимость раннего выявления и улучшения стратегий лечения наиболее клинически значимых CIN. Персистирующая инфекция высокоонкогенными типами ВПЧ является необходимым условием прогрессирования патологии шейки матки. Пер-

вичная (вакцинация) и вторичная профилактика (скрининг шейки матки) может оказать решающее влияние на профилактику рака [32].

Поиск препаратов, направленных на лечение диспластических изменений шейки матки, — важное направление гинекологии. Йод — это антисептик, который используется в лечебной практике более 150 лет. Повидон-йод — одно из самых мощных и эффективных йодсодержащих антисептических средств широкого спектра действия. Главное отличие этого препарата в том, что на фоне его приема не возникает резистентности микроорганизмов, он реже, чем антибиотикосодержащие препараты, вызывает аллергическую реакцию. Антисептическое действие повидон-йода связано с сильным окислительным эффектом. Под действием повидон-йода происходит образование пор в мембранах клеток микроорганизмов, что приводит к нарушению целостности клеточной оболочки, повреждению клетки и утрате ею жизнеспособности. Препарат имеет несколько преимуществ перед другими антисептиками. Во-первых, он эффективнее купирует размножение микроорганизмов даже в большом разведении. Во-вторых, у повидон-йода самый широкий противовирусный спектр действия, включающий энтеровирусы, вирусы полиомиелита и герпеса, а также аденовирусы и вирус гриппа. Повидон-йод — устойчивый препарат, его эффективность не изменяется под действием физико-химических условий в очаге воспаления, обусловленных изменением pH, белками, кровью, действием ферментов. В гинекологической практике он чаще всего используется для лечения воспалительных процессов и профилактики развития осложнений после инвазивных вмешательств [33].

Было продемонстрировано, что препарат индуцирует гибель эпителиальных клеток HeLa у крыс. Дополнительные данные, подтверждающие сильное противоопухолевое действие молекулы йода и иодолактонов, были установлены с помощью исследований клеточной культуры. Они выявили значительное снижение клеточного роста при раке молочной железы. Снижение пролиферации под действием молекул йода отмечено и в других злокачественных клеточных линиях человека (нейробластома, глиома, меланома, карциномы легких, толстой кишки и поджелудочной железы) [34]. Сравнительный анализ антипролиферативной/цитотоксической способности I_2 , йодида калия (KI), комбинированного раствора $KI+I_2$, повидон-йода и I_2+ [KI+глицерол] на клетках карциномы человека показал, что повидон-йод может быть потенциальным инструментом для непосредственного вмешательства в рост опухолевых клеток [35].

Рандомизированное исследование, проведенное в США, выявило, что у всех 88 обследуемых пациенток в возрасте 23–67 лет (в среднем 34,8 года) с аномальной цитологией и наличием высокоонкогенного типа ВПЧ после проведения 2 курсов криотерапии шейки матки и локального лечения повидон-йодом через 6 мес. после терапии ВПЧ не был обнаружен [36]. Исследования показали, что применение препарата **Бетадин**[®] после обработки кондилом раствором для наружного применения с местно-некротизирующим действием повышает эффективность лечения, снижает частоту присоединения бактериальной инфекции и рецидивирования ПВИ слизистой влагалища и шейки матки. В связи с вышеизложенным очевидна целесообразность комплексного лечения патологии шейки матки, включающего повидон-йод [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание особенностей персистенции ПВИ в эпителии шейки матки и связанного с ней процесса развития заболеваний данной области определяет тактику терапии поврежденных шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. Методов лечения ВПЧ гениталий много, однако частота рецидивов этого заболевания высока. Поэтому весьма перспективным направлением является разработка комплексной терапии с целью профилактики рецидивирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Применение повидон-йода (например, препарата Бетадин[®]) в комплексной терапии ПВИ повышает эффективность лечения, снижает частоту бактериальной инфекции, а также частоту рецидивирования ПВИ слизистой влагалища и шейки матки.

Литература

- Mangino G., Chiantore M.V., Iuliano M. et al. Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;18:1359–6101.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017:250.
- Bumrungrat S., Ekalaksananan T., Evans M.F. et al. Up-regulation of miR-21 is associated with cervicitis and human papillomavirus infection in cervical tissues. *PLOS One.* 2015;26:1–15.
- Jiménez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Fernández-Tilapa G. Human papillomavirus, DNA methylation and micro RNA expression in cervical cancer (Review). *Oncology Reproduction.* 2014; 31(6):2467–2476.
- De Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
- Di Giuseppe S., Keiffer T.R., Bienkowska-Haba M. et al. Topography of the human papillomavirus minor capsid protein L2 during vesicular trafficking of infectious entry. *Journal of Virology.* 2015;89(20):10442–10452.
- Malta M., Ribeiro J., Monteiro P., et al. Let-7c is a Candidate Biomarker for Cervical Intraepithelial Lesions: A Pilot Study. *Mol Diagn Ther.* 2015; 9(3):191–196.
- Fernandes J.V., de Medeiros Fernandes T.A., de Azevedo J.C. et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review). *Oncology Letters.* 2015; 9(3):1015–1026.
- Macdonald M., Crossley J., Ellis K. et al. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with persistent high-risk HPV genotypes and negative cytology. *Cytopathology.* 2018;29(2):133–142.
- Li C., Ma C., Zhang W. et al. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. *European J Gynecology Oncology.* 2014; 35(5):557–561.
- Cohort Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC. *PLOS One.* 2016;25:1–17.
- Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I.N. et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine.* 2012;30(5):71–82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.091.
- J. Peng, Y., Yuan, F. Shen et al. Cervical Cancers Manifest a High Rate of Infection by a High-Risk Human Papilloma Virus Subtype but a Very Low Rate of Infection by a Low-Risk Subtype in the Guiyang District of China. *J Cancer.* 2017;8(7):1263–1270.
- Te Grootenhuis N.C., Pouwer A.W., de Bock G.H. et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2018;148(3):622–631. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.11.006.
- Smith M., Rumlee L., Canfell K. National Cervical Screening Programme Annual Report 2015. 2018, New Zealand National Screening Unit.
- Sykes P., Gopala K., Tan A.L. et al. Type distribution of human papillomavirus among adult women diagnosed with invasive cervical cancer (stage Ib or higher) in New Zealand. *BMC Infect Dis.* 2014;14:374. DOI: 10.1186/1471-2334-14-374.
- Innes C.R., Sykes P.H., Harker D. et al. Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013–2016). *Papillomavirus Res.* 2018;6:77–82. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.010.
- Wongjampa W., Ekalaksananan T., Chopjitt P. et al. Suppression of miR-22, a tumor suppressor in cervical cancer, by human papillomavirus 16(6) via a p53/miR-22/HDAC6 pathway. *PLoS One.* 2018;13(10): e0206644. DOI: 10.1371/journal.pone.0206644.
- Zheng B., Yang H., Li Z. et al. HPV test results and histological follow-up results of patients with LSIL Cervical Cytology from the Largest CAP-certified laboratory in China. *J Cancer.* 2017;8(13):2436–2441. DOI: 10.7150/jca.19421.
- Zoa Assoumou S., Ndjoi Mbiguino A., Mabika Mabika B. et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:2. DOI: 10.1186/s13027-016-0046-0.

21. Deng X., Hou C., Wang H. et al. Hypermethylation of WIF1 and its inhibitory role in the tumor growth of endometrial adenocarcinoma. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7497–7503. DOI: 10.3892/mmr.2017.7564.
22. Bruni L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7): e453–63. DOI: 10.1016/S2214–109X (16) 30099–7.
23. Wang X., Zeng Y., Huang X., Zhang Y. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Invasive Cervical Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Asymptomatic Women in Southeast China. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2897937. DOI: 10.1155/2018/2897937. eCollection 2018.
24. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal Fungi and Bacteria Associated With Cervical Intraepithelial Neoplasia and High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Hispanic Population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
25. Liu M.B., Xu S.R., He Y. et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One.* 2013;8(11): e79812. DOI: 10.1371/journal.pone.0079812.
26. Ameen F., Moslem M., Al Tami M. et al. Identification of Candida species in vaginal flora using conventional and molecular methods. *J Mycol Med.* 2017;27(3):364–368. DOI: 10.1016/j.mycmed.2017.04.105.
27. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(5):357–366. DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR-15–0350.
28. Qiu X., Ma J., Jiao C. et al. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget.* 2017;8(64):107577–107588. DOI: 10.18632/oncotarget.22534.
29. Si J., You H.J., Yu J. et al. Prevotella as a Hub for Vaginal Microbiota under the Influence of Host Genetics and Their Association with Obesity. *Cell Host Microbe.* 2017;21(1):97–105. DOI: 10.1016/j.chom.2016.11.010.
30. Sundstrom K., Ploner A., Arnheim-Dahlstrom L. et al. Interactions Between High- and Low-Risk HPV Types Reduce the Risk of Squamous Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10). pii: djv185. DOI: 10.1093/jnci/djv185.
31. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. DOI: 10.1038/srep16865.
32. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal fungi and bacteria associated with cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human Papillomavirus infections in a hispanic population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
33. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Юдаев В.Н. Препарат Бетадин в лечении и профилактике воспалительных заболеваний женских половых органов. Трудный пациент. 2011;9(12):36–38.
34. Sato S., Miyake M., Hazama A., Omori K. Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug Chem Toxicol.* 2014;37(3):268–275. DOI: 10.3109/01480545.2013.846364.
35. Rösner H., Möller W., Groebner S., Torremante P. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2159–2162. DOI:10.3892/ol.2016.4811.
36. Markowska J. Effect of cryotherapy and povidone-iodine preparation on eradication of DNA corresponding to highly oncogenic HPV in women with lesions in the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(3):249–251.
37. Чистобаева Г.М. Применения Бетадина в комплексном лечении кондилом гениталий. Вестник хирургии Казахстана. 2012;4(32):59–60.
9. Macdonald M., Crossley J., Ellis K. et al. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with persistent high-risk HPV genotypes and negative cytology. *Cytopathology.* 2018;29(2):133–142.
10. Li C., Ma C., Zhang W. et al. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. *European J Gynecology Oncology.* 2014; 35(5):557–561.
11. Cohort Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC. *PLOS One.* 2016;25:1–17.
12. Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I.N. et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine.* 2012;30(5):71–82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.091.
13. J. Peng, Y., Yuan, F. Shen et al. Cervical Cancers Manifest a High Rate of Infection by a High-Risk Human Papilloma Virus Subtype but a Very Low Rate of Infection by a Low-Risk Subtype in the Guiyang District of China. *J Cancer.* 2017;8(7):1263–1270.
14. Te Grootenhuys N.C., Pouwer A.W., de Bock G.H. et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2018;148(3):622–631. DOI: 10.1016/j.ygy.2017.11.006.
15. Smith M., Rumble L., Canfell K. National Cervical Screening Programme Annual Report 2015. 2018, New Zealand National Screening Unit.
16. Sykes P., Gopala K., Tan A.L. et al. Type distribution of human papillomavirus among adult women diagnosed with invasive cervical cancer (stage 1b or higher) in New Zealand. *BMC Infect Dis.* 2014;14:374. DOI: 10.1186/1471–2334–14–374.
17. Innes C.R., Sykes P.H., Harker D. et al. Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013–2016). *Papillomavirus Res.* 2018;6:77–82. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.010.
18. Wongjampa W., Ekalaksananan T., Chopjitt P. et al. Suppression of miR-22, a tumor suppressor in cervical cancer, by human papillomavirus 16(6 via a p53/miR-22/HDAC6 pathway. *PLoS One.* 2018;13(10): e0206644. DOI: 10.1371/journal.pone.0206644.
19. Zheng B., Yang H., Li Z. et al. HPV test results and histological follow-up results of patients with LSIL Cervical Cytology from the Largest CAP-certified laboratory in China. *J Cancer.* 2017;8(13):2436–2441. DOI: 10.7150/jca.19421.
20. Zoa Assoumou S., Ndjoyi Mbiguino A., Mabika Mabika B. et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:2. DOI: 10.1186/s13027–016–0046–0.
21. Deng X., Hou C., Wang H. et al. Hypermethylation of WIF1 and its inhibitory role in the tumor growth of endometrial adenocarcinoma. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7497–7503. DOI: 10.3892/mmr.2017.7564.
22. Bruni L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7): e453–63. DOI: 10.1016/S2214–109X (16) 30099–7.
23. Wang X., Zeng Y., Huang X., Zhang Y. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Invasive Cervical Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Asymptomatic Women in Southeast China. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2897937. DOI: 10.1155/2018/2897937. eCollection 2018.
24. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal Fungi and Bacteria Associated With Cervical Intraepithelial Neoplasia and High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Hispanic Population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
25. Liu M.B., Xu S.R., He Y. et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One.* 2013;8(11): e79812. DOI: 10.1371/journal.pone.0079812.
26. Ameen F., Moslem M., Al Tami M. et al. Identification of Candida species in vaginal flora using conventional and molecular methods. *J Mycol Med.* 2017;27(3):364–368. DOI: 10.1016/j.mycmed.2017.04.105.
27. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(5):357–366. DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR-15–0350.
28. Qiu X., Ma J., Jiao C. et al. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget.* 2017;8(64):107577–107588. DOI: 10.18632/oncotarget.22534.
29. Si J., You H.J., Yu J. et al. Prevotella as a Hub for Vaginal Microbiota under the Influence of Host Genetics and Their Association with Obesity. *Cell Host Microbe.* 2017;21(1):97–105. DOI: 10.1016/j.chom.2016.11.010.
30. Sundstrom K., Ploner A., Arnheim-Dahlstrom L. et al. Interactions Between High- and Low-Risk HPV Types Reduce the Risk of Squamous Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10). pii: djv185. DOI: 10.1093/jnci/djv185.
31. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. DOI: 10.1038/srep16865.
32. Godoy-Vitorino F., Romaguera J., Zhao C. et al. Cervicovaginal fungi and bacteria associated with cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human Papillomavirus infections in a hispanic population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02533.
33. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Юдаев В.Н. The drug «Betadine» in the treatment and prevention of inflammatory diseases of the female genital organs. Difficult patient. 2011;9(12):36–38 (in Russ.).
34. Sato S., Miyake M., Hazama A., Omori K. Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug Chem Toxicol.* 2014;37(3):268–275. DOI: 10.3109/01480545.2013.846364.

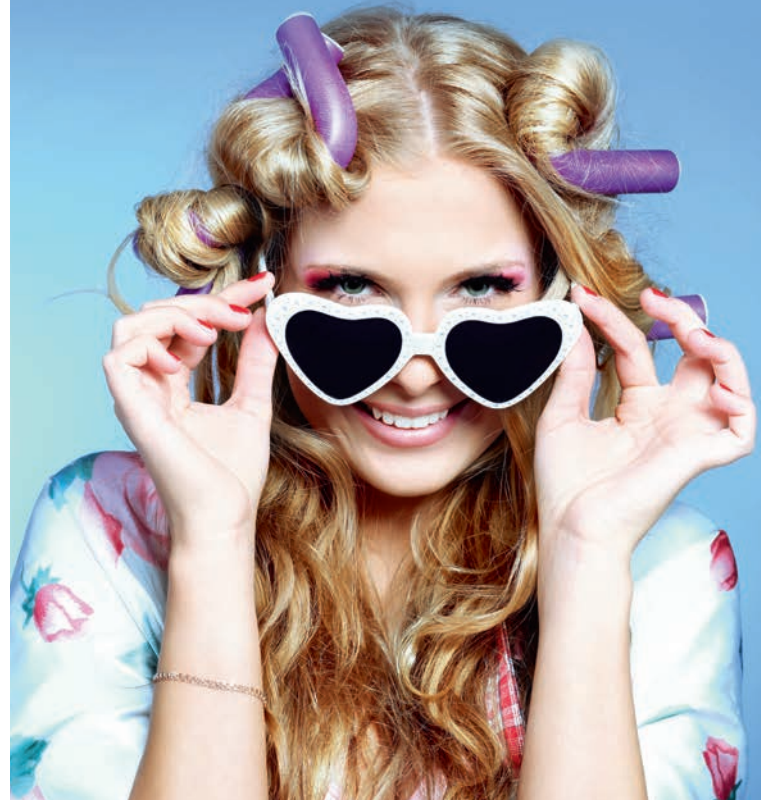
References

1. Mangino G., Chiantore M.V., Iuliano M. et al. Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;18:1359–6101.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). М.: Moscow them. P.A. Herzen — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NIRIR” of the Ministry of Health of Russia. 2017:250 (in Russ.).
3. Bumrungrathai S., Ekalaksananan T., Evans M.F. et al. Up-regulation of miR-21 is associated with cervicitis and human papillomavirus infection in cervical tissues. *PLOS One.* 2015;26:1–15.
4. Jiménez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Fernández-Tilapa G. Human papillomavirus, DNA methylation and micro RNA expression in cervical cancer (Review). *Oncology Reproduction.* 2014; 31(6):2467–2476.
5. De Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
6. Di Giuseppe S., Keiffer T.R., Bienkowska-Haba M. et al. Topography of the human papillomavirus minor capsid protein L2 during vesicular trafficking of infectious entry. *Journal of Virology.* 2015;89(20):10442–10452.
7. Malta M., Ribeiro J., Monteiro P. et al. Let-7 is a Candidate Biomarker for Cervical Intraepithelial Lesions: A Pilot Study. *Mol Diagn Ther.* 2015; 9(3):191–196.
8. Fernandes J.V., de Medeiros Fernandes T.A., de Azevedo J.C. et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review). *Oncology Letters.* 2015; 9(3):1015–1026.

35. Rösner H., Möller W., Groebner S., Torremante P. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2159–2162. DOI:10.3892/ol.2016.4811.
36. Markowska J. Effect of cryotherapy and povidone-iodine preparation on eradication of DNA corresponding to highly oncogenic HPV in women with lesions in the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(3):249–251.
37. Chistobaeva G.M. Applications Betadine in the complex treatment of genital warts. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan.* 2012;4(32):59–60 (in Russ.).

Сведения об авторах: ¹Дубровина Светлана Олеговна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии; ²Красильникова Лилия Викторовна — к.м.н., акушер-гинеколог; ¹Ардинцева Оксана Александровна — аспирант; ³Варичева Марианна Владимировна — акушер-гинеколог; ⁴Циркунова Нина Сергеевна — акушер-гинеколог, заведующая гинекологическим отделением; ¹Африкян Олег Артурович — студент 6 курса; ¹Афанасова Пелагея Николаевна — студентка 6 курса; ⁵Гаджибекова Наина Балабековна — акушер-гинеколог. ¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. ²ООО «ДАВИНЧИ ГРУПП». 344091, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Толмачева, д. 117. ³МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону». 344091, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, д. 39. ⁴МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону». 344025, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, д. 85/38. ⁵МБУЗ «ГБСМП». 347930, Россия, Ростовская область, г. Таганрог, Большой просп., д. 16. **Контактная информация:** Ардинцева Оксана Александровна, e-mail: ar dintsevadoc@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 26.11.2018.

About the authors: ¹Svetlana O. Dubrovina — MD, PhD, Professor, Principal Researcher of the Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics; ²Liliya V. Krasilnikova — MD, PhD, obstetrician-gynecologist; ¹Oxana A. Ardintseva — graduate student; ³Marianna V. Varicheva — obstetrician-gynecologist; ⁴Nina S. Tsirkunova — obstetrician-gynecologist, Head of the Department of Gynecology; ¹Oleg A. Afrikyan — 6th year student; ¹Pelageya N. Afnasova — 6th year student; ⁵Naina B. Gadzhibekova — obstetrician-gynecologist. ¹Rostov State Medical University. 29, per. Nakhichevanskiy, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation. ²LLC «DAVINCI GROUP». 117, Tolmacheva sr., Rostov-on-Don, 344091, Russian Federation. ³Rostov-on-Don City Hospital No. 20. 39, Kommunisticheskiy pass., Rostov-on-Don, 344091, Russian Federation. ⁴Rostov-on-Don City Hospital No. 6. 85/38, Saryana str., Rostov-on-Don, 344025, Russian Federation. ⁵City Emergency Hospital. 16, Bolshoy prosp., Taganrog, Rostov region, 347930, Russian Federation. **Contact information:** Oxana A. Ardintseva, e-mail: ar dintsevadoc@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **Received** 26.11.2018.



Узнай больше на сайте
www.betadin.ru



Бетадин® — антисептик широкого спектра действия* с собственным пребиотическим эффектом*

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН® СВЕЧИ (РН: П N015282/01)

Торговое название: Бетадин®. **МНН:** повидон-йод. **ПОКАЗАНИЯ.** Острый или хронический вагинит (смешанная, неспецифическая инфекция), бактериальный вагиноз (вызванный *Gardnerella vaginalis*), кандидоз, инфекция *Trichomonas vaginalis*. Инфекции влагалища после терапии антибиотиками или стероидными препаратами. Профилактика перед хирургическими или диагностическими вмешательствами во влагалище. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата; нарушение функции щитовидной железы (узловой коллоидный зоб, эндемический зоб и тиреодит Хашимото, гипертиреоз); аденома щитовидной железы; герпетический дерматит Дюринга; одновременное применение радиоактивного йода; детский возраст до 8 лет. **С осторожностью:** беременность и период кормления грудью. Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и во время лактации. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Реакции повышенной чувствительности к препарату, гиперемия, зуд. В редких случаях он может вызывать реакции гиперчувствительности. В некоторых случаях описано развитие вызванного йодом гипертиреоза, преимущественно у пациентов с ранее имевшимся заболеванием щитовидной железы. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** При нарушении функции щитовидной железы, препарат может применяться только по указанию врача. Осторожность следует соблюдать при регулярном применении препарата у пациентов с ранее диагностированной почечной недостаточностью. Следует избегать регулярного применения вагинальных суппозиторий Бетадин у больных, получающих препараты лития. Суппозитории обладают спермицидным действием, в связи с чем не рекомендуется их применение у лиц, планирующих беременность. **Перед применением, необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетадин® суппозитории вагинальные
*Доброхотова Ю.Э., Семюшина О.Е. Антисептики... Ренессанс в терапии вульвовагинальных инфекций или новые перспективы // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 39–42.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8,
Тел: (495) 363-39-66, Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА