



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
акушерства и
гинекологии № 1 ЛФ

Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста

Член-корр. РАМН, д. м. н., проф. И.С. СИДОРОВА,
д. м. н., проф. А.Л. УНАНЯН, д. м. н., проф. В.И. КИСЕЛЕВ,
д. б. н., проф. Д.В. ЗАЛЕТАЕВ, И.П. ЕВТИНА

Один из актуальных вопросов современной гинекологии – патологические процессы шейки матки. Нередко они возникают в репродуктивном возрасте и трансформируются в злокачественные заболевания. Рак шейки матки (РШМ) составляет 16% от общего числа злокачественных опухолей репродуктивных органов женщин и занимает третье место в общей структуре онкологической заболеваемости [10]. Отмечается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин до 40 лет. Несмотря на скрининговые программы, более 40% случаев заболевания диагностируется на запущенных стадиях. В этой связи реальная профилактика рака шейки матки – своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний [1, 5, 7, 11, 13, 16].

Кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим диагностику, а затем тактику лечения заболевания и ведения пациентов с патологическими процессами шейки матки [10]. Однако, несмотря на высокую чувствительность (80–83%) и специфичность метода (64–87%) [18], кольпоскопия не заменяет цитологическое и гистологическое исследования, а лишь дополняет их.

Основной метод скрининга – цитологическая диагностика, но его информативность недостаточно высока [8, 9, 15, 20, 23]. В клинической практике все большее применение находит жидкостная цито-

логия (ThinPrep-тест). По сравнению с традиционным цитологическим исследованием, ThinPrep-тест является более чувствительным (при идентичной специфичности), но экономически не оправдан [20, 21, 24].

Метод качественной диагностики ДНК папилломавирусной инфекции (ВПЧ) является высокочувствительным и информативным, но не позволяет прогнозировать течение инфекции, которая в некоторых случаях элиминируется без лечения и не коррелирует с цервикальной неоплазией [6, 17]. Кроме того, в связи с возможной амплификацией слишком малых количеств вирусной ДНК отмеча-

ется большое количество ложнопозитивных результатов [22].

Наибольшей прогностической значимостью обладает количественный метод определения вирусной нагрузки – метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) и метод Digene Hybrid Captur System II («двойной генной ловушки»), позволяющий прогнозировать элиминацию ВПЧ или прогрессирование инфекции до развития дисплазии [12, 19].

Необходимо отметить, что кольпоскопический, цитологический и гистологические методы исследования позволяют диагностировать уже существующие патологические изменения шейки матки, в связи с чем необходим дальнейший поиск прогностических маркеров, позволяющих определить вероятность злокачественной трансформации на максимально раннем этапе канцерогенеза, еще до фенотипических проявлений [4].

Одним из важных событий, необходимых для развития опухолевого роста, являются эпигенетические нарушения – инактивация генов-супрессоров опухолевого роста [14]. С помощью анализа статуса метилирования промоторов генов можно облегчить раннюю диагностику рака, предсказать динамику развития заболевания и дать прогноз относительно лечения [2, 17].



Комплексная оценка клинических особенностей патологических процессов шейки матки в совокупности с выявлением метилирования генов-супрессоров опухолевого роста позволит прогнозировать возникновение онкопатологии шейки матки и выработать наиболее оптимальный способ профилактики и лечения.

Все это определило актуальность и цель нашего исследования, которое проводилось на клинических базах кафедр акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2007 по 2010 г.

Материалы и методы

Нами обследовано 127 пациенток репродуктивного возраста с различной цервикальной патологией. В зависимости от морфологической верификации женщины были разделены на 4 группы: I группа – фоновые процессы (42), II группа – легкая степень дисплазии CIN I (33), III группа – умеренная степень CIN II (27) и IV группа – тяжелая степень CIN III (25). Средний возраст составил $32,7 \pm 0,7$ лет, без достоверных различий по группам.

На первом этапе проводилась расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков. При выявлении ВПЧ высокого онкогенного риска методом ПЦР определялась вирусная нагрузка методом гибридного захвата (Digene-тест). Если показатель вирусной нагрузки находился в пределах клинически значимых величин ($> 10^5$ геномов/мл), независимо от кольпоскопической картины проводилось морфологическое исследование биопсийного материала. Геномную ДНК выделяли методом фенолхлороформной экстракции, определение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста MLH1, HIC1, MGMT проводили методом метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР) [3].

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95-процентный уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99-процентный уровень значимости). Связь между изучаемыми по-

казателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t . Используя метод бинарной логистической регрессии, мы получили сводное регрессионное уравнение, позволяющее рассчитать риск развития CIN III $p = 1 / (1 + e^{-z})$, где $z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$ (X – значения независимых переменных, b – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии, a – некоторая константа).

На основании выявленных прогностических факторов определялась тактика ведения пациенток. Если при решении сводного регрессионного уравнения получали значение $p < 0,5$, тактика ведения больных при фоновых заболеваниях и CIN I была консервативно-выжидательной. Если значение $p > 0,5$, тактика ведения была более активной – проводилась радиоволновая эксцизия или конизация шейки матки в комплексе с противовирусной терапией. Лечение производилось амбулаторно, под местной интрацервикальной анестезией 10-процентным лидокаином. Пациентки с CIN II и CIN III были направлены в стационар.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина фоновых и диспластических процессов шейки матки варьирует от визуальных изменений до отсутствия проявлений патологического процесса.

При проведении расширенной кольпоскопии выявлена взаимосвязь между тяжестью дисплазии и выраженностью кольпоскопических изменений. При легкой и тяжелой степени дисплазии имеется достоверное отличие между частотой выявления малых (73 и 10% соответственно) и больших (27 и 90%) кольпоскопических изменений.

При сопоставлении результатов цитологического и гистологического исследований выявлена обратная связь между числом ложноотрицательных результатов и степенью тяжести дисплазии. Наибольшее число ложноотрицатель-

ных ответов получено при CIN I (42,4%), в то же время при CIN III были даны позитивные заключения в 96% ($p < 0,05$).

С увеличением вирусной нагрузки наблюдается прогрессия заболевания. В третьей (33,3 и 37,0%) и четвертой (40 и 48%) группах отмечается преобладание высокой вирусной нагрузки 10^7 – 10^8 геном/мл, тогда как в первой группе (7,1%) и во второй (15,2%) в большинстве случаев выявлена вирусная нагрузка 10^6 геном/мл.

Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста является мишенью для направленной терапии препаратами, осуществляющими деметилирование. В связи с этим особое внимание заслуживает препарат Промисан, содержащий индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), которые способствуют ингибированию ДНК-метилтрансферазы.

При сравнении методов Hybrid Capture II (Digene-тест) и ПЦР выявлено, что Digene-тест обладает большей чувствительностью (96%) и специфичностью (90%) по сравнению с методом ПЦР – чувствительность 95% и специфичность 79%.

Метилирование генов MLH1, HIC1, MGMT и в биопсийных образцах при фоновых и диспластических процессах характеризуется повышением частоты патологии шейки матки (HIC1 – 7,1%, MGMT – 2,4%, MLH1 – 2,4%) до CIN III (HIC1 – 84%, MLH1 – 52%, MGMT – 8%). В образцах морфологически неизменной ткани, смежной с CIN III, уровень метилирования приближается к частотам диспластических образцов: HIC1 – 76%, MLH1 – 36%, MGMT – 4%, что позволяет сделать вывод о вовлечении этих тканей в процесс опухолевой трансформации клеток еще до фенотипического проявления заболевания.

Таблица 1. Прогностические факторы развития CIN III

Показатель	Относительный риск (RR)	95-процентный доверительный интервал
Раннее начало половой жизни	3,45	(1,86–6,48)
Количество половых партнеров более двух	3,69	(1,12–7,32)
Отсутствие барьерной контрацепции	3,55	(1,91–6,59)
Дисплазия шейки матки в анамнезе	8,40	(1,04–67,86)
Травма шейки матки после абортов	10,6	(3,50–32,37)
Отягощенная онкологическая наследственность	20,16	(2,79–145,87)
ВПЧ высокого риска	9,24	(3,60–23,73)
Вирус простого герпеса	3,70	(1,45–9,41)
MLH1	21,84	(3,04–157,05)
HP1	11,76	(3,90–35,46)
MGMT	3,36	(0,32–35,19)

Вирус папилломы человека высокого онкогенного риска сопряжен с метилированием генов-супрессоров опухолевого роста, что подтверждается данными корреляционного анализа. Сильная прямая зависимость метилирования генов-супрессоров опухолевого роста с наличием ВПЧ высокого риска была выявлена для генов HP1 ($r = 0,715$, $p < 0,001$), MLH1 ($r = 0,487$, $p < 0,001$) и слабая зависимость – для гена MGMT ($r = 0,18$, $p < 0,05$).

При анализе результатов клинико-генетических исследований нами были выделены прогностические факторы риска развития CIN III: раннее начало половой жизни, достоверно большее число половых партнеров, отсутствие методов барьерной контрацепции, травмы шейки матки, дисплазия шейки матки в анамнезе, отягощенная онкологическая наследственность, наличие инфекции, передаваемой половым путем, метилирование генов-супрессоров опухолевого роста. Данные представлены в таблице 1.

Выявленные клинико-генетические факторы риска развития CIN III явились основой для создания математической модели прогнозирования на основании многофакторного математического анализа показателей с использованием метода бинарной логистической ре-

грессии и вычисления коэффициентов для сводного регрессионного уравнения прогноза CIN III, с помощью которого можно предсказать вероятность наступления неблагоприятного исхода (при $p > 0,5$).

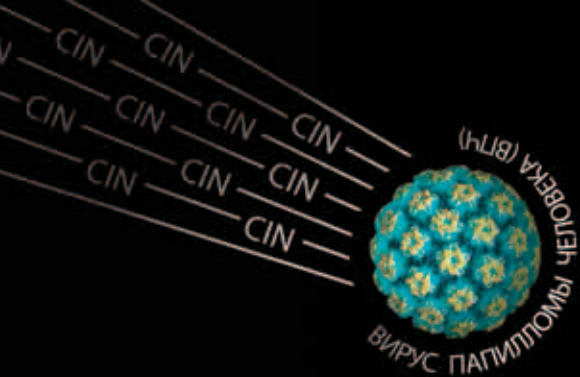
Итак, при обследовании женщин с патологическими процессами шейки матки необходимо использовать молекулярно-биологические, цитологические, кольпоскопические, морфологические и генетические методы исследования.

Комплексная оценка клинико-генетических особенностей патологических процессов шейки матки позволяет разработать принципы прогнозирования риска возникновения онкопатологии шейки матки и выбрать наиболее оптимальный способ лечения.

Кроме того, полученные результаты исследования свидетельствуют, что аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста является мишенью для направленной терапии препаратами, осуществляющими деметилирование. В ряде исследований, проведенных в последние годы, показано, что флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) является эффективным ингибитором фермента ДНК-метилтрансферазы [4]. На различных линиях опухолевых клеток человека было продемонстрировано, что EGCG (5–50 мкМ) дозозависимым образом эф-





фективно подавлял активность ДНК-метилтрансферазы, в результате чего происходило деметилирование CpG-динуклеотидов и реактивация метилированных «молчащих» (транскрипционно неактивных) генов, вовлеченных в процессы канцерогенеза, а именно: гена-супрессора опухолевого роста p16, гена ретиноидных рецепторов (RAR), гена метилгуанин-метилтрансферазы (MGMT) и гена hMLH1, ответственного за репарацию ДНК. В связи с этим особое внимание заслуживает препарат Промисан, содержащий индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), которые способствуют ингибированию ДНК-метилтрансферазы. Промисан разработан отечественной фармацевтической компанией «МираксБиоФарма».

Таким образом, гиперметилирование генов, вовлеченных в канцерогенез, происходит на ранних стадиях опухолеобразования и часто обнаруживается в предраковых состояниях. Гиперметилирование генов-супрессоров опухолевого роста может служить молекулярным маркером ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза патологических процессов шейки матки и представляет собой мишень для патогенетически обоснованной таргетной терапии и профилактики рака шейки матки.



Промисан

снижает риск развития рака шейки матки
у инфицированных ВПЧ женщин

-  нормализует гормональный фон
-  восстанавливает противоопухолевую защиту организма
-  блокирует выработку онкобелков E6 и E7
-  этиотропно воздействует на ВПЧ-инфекцию

Рекомендуемый курс:

2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев

Телефон горячей линии:

8-800-555-8-800

(Звонки по России бесплатно)

Информация в интернете:

www.mirax-pharma.ru

www.promisan.ru

Производитель: ЗАО «МираксФарма»,
121059, г. Москва, ул. Брянская, д. 5,
тел.: +7 (495) 721-20-58.

Адрес производителя:
141401, Московская область, г. Химки,
ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1.



Не является лекарственным средством. На правах рекламы
Регистрационное удостоверение: Промисан-77.095.21.3.1.450.1.07 от 06.03.2007


MIRAX
PHARMA



Литература

И.А. КИСЕЛЕВА

Развивающая и поддерживающая гормональная терапия у пациенток с XY-дисгенезией гонад

1. Богданова Е.А., Дзенис И.Г., Розовский И.С. О тактике ведения больных со смешанной формой дисгенезии гонад // Акуш. и гинекол. 1977. № 7. С. 20–23.
2. Пищулин А.А., Яровая И.С., Тюльпаков А.Н., Манченко О.В. К вопросу о хирургической тактике при синдроме тестикулярной феминизации // Пробл. репродукции. 1999. Т. 5. № 5. С. 43–46.
3. Уварова Е.В., Мартыш Н.С., Сперанская Н.В., Шаваева В.А., Руднева Т.В., Карелов А.К. Состояние репродуктивной системы на фоне приема «натуральных» и «синтетических» эстрогенов в составе гормональной терапии у больных с дисгенезией гонад // Гинекология. 2000. № 1. С. 7–10.
4. Уварова Е.В., Богданова Е.А., Мартыш Н.С., Шаваева В.А., Руднева Т.В. Сравнительная оценка результатов применения «натуральных» и «синтетических» эстрогенов при дисгенезии гонад // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. Т. XLVIII. № 2. С. 50–53.
5. Alikasifoglu A., Kandemir N., Çağlar M., Kotiloğlu E., Yordam N. Prepubertal gonadoblastoma in a 46,XY female patient with features of Turner syndrome // Eur. J. Pediatr. Vol. 155. 1996. № 8. P. 653–655.
6. Gibbons B., Tan S.Y., Yu C.C.-W., Cheah E., Tan H.L. Risk of gonadoblastoma in female patients with Y chromosome abnormalities and dysgenetic gonads // J. Paediatr. Child Health. 1999. Vol. 35. № 2. P. 210–213.
7. Hanley N.A., Hagan D.M., Clement-Jones M. et al. SRY, SOX9, and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development // Mech. Dev. Vol. 91. 2000. № 1–2. P. 403–407.
8. Lau Y.-F.C., Chou P.M., Iezzoni J.C., Alonzo J.A., Kömüves L.G. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma // Cytogenet. Cell Genet. Vol. 91. 2000. № 1–4. P. 160–164.
9. Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G.S. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 86. 2001. № 7. P. 3061–3069.
10. Tanaka Y., Sasaki Y., Tachibana K. et al. Testicular juvenile Granulosa cell tumor in an infant with X/XY mosaicism clinically diagnosed as true hermaphroditism // Am. J. Surg. Pathol. Vol. 18. 1994. № 3. P. 316–322.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, В.И. КИСЕЛЕВ, Д.В. ЗАЛЕТАЕВ, И.П. ЕВТИНА

Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста

1. Аполихина И.А., Денисова Е.Д., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. № 1. С. 26–30.
2. Залетав Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки // Клин. лаб. диагност. 2004. № 3. С. 46–49.
3. Землякова В.В., Жевлова А.И., Стрельников В.В. и др. Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях // Молекул. биол. 2004. Т. 38. № 2. С. 213–223.
4. Кекева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И., Соловьева Ю.В., Залетаев Д.В., Немцова М.В. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки // Клин. лаб. диагност. 2006. № 3. С. 46–49.
5. Киселев В.И., Аирафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии профилактики // Гинекология. 2004. Т. 6. № 4. С. 174–180.
6. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2003. 440 с.
7. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. М.: МОНИКИ, 2004. С. 5–9.
8. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // Акуш. и гинек. 2006 (приложение). С. 51–56.
9. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-Медиа, 2001. 112 с.
10. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.И., Брюзгин В.В. Эпителальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение): Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 136 с.
11. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия. Атлас. М.: МИА, 2006. 104 с.
12. Шипицына Е.В., Бабкина К.А., Оржесковская Е.А. и др. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII. № 4. С. 26–32.
13. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide // IARC Cancer Base. 2004. № 5. Version 1.0. Lyon: IARC Press. (www-dep.iarc.fr).
14. House M.G., Guo M., Iacobuzio-Donahue C., Herman J.G. Molecular progression of promoter methylation in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas // Carcinogenesis. Vol. 24. 2003. № 2. P. 193–198.
15. Massad L.S., Collins Y.C., Meyer P.M. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system // Gynecol. Oncol. Vol. 82. 2001. № 2. P. 516–522.
16. Duffy M.J., Napieralski R., Martens J.W.M., Span P.N., Spyrtos F., Sweep F.C.G.J., Brunner N., Foekens J.A., Schmitt M. Methylated genes as new cancer biomarkers // Eur. J. Cancer. Vol. 45. 2009. № 3. P. 335–346.
17. Molijn A., Kleter B., Quint W., van Doorn L.J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections // J. Clin. Virol. 2005. Vol. 32. Suppl. 1. P. S.43–S.51.
18. Emerging issues on HPV infections: From science to practice / Ed. by J. Monsonego. Basel: Karger, 2006. 276 p. // www.content.karger.com.
19. Ressler S., Scheiden R., Dreier K. et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma // Clin. Cancer Res. Vol. 13. 2007. № 23. P. 7067–7072.
20. Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial // BMJ. 2007. Vol. 335. № 7609. P. 28–38.
21. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M., Sellors J., Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // Int.



Литература

- J. Gynaecol. Obstet. Vol. 89. 2005. Suppl. 2. P. S4–S12.
22. *Snijders P.J.F., van den Brule A.J.C., Meijer C.J.L.M.* The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity // *J. Pathol.* Vol. 201. 2003. № 1. P. 1–6.
23. *Solomon D., Schiffman M., Tarone R.* Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. // *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 93. 2001. № 4. P. 293–299.
24. *Verguts J., Bronselaer B., Donders G., Arbyn M., Van Eldere J., Drijkoningen M., Poppe W.* Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation // *BJOG.* Vol. 113. 2006. № 11. P. 1303–1307.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, А.Э. КАДЫРОВА

Бактериальный вагиноз: особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики

1. *Анكيرская А.С.* Бактериальный вагиноз // *Акуш. и гинекол.* 2005. № 3. С. 10–13.
2. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз. Спб.: Нева-Люкс, 2001. 364 с.
3. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А.* Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001. 112 с.
4. *Назаренко З.Н.* Активность ферментов и их роль при ПВИ нижнего отдела генитального тракта: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
5. *Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р.* Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза // *РМЖ.* 2002. Т. 10. № 18. С. 79–81.
6. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М.* Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом // *Гинекология.* 2006. Т. 8. № 1. С. 14–16.
7. *Роговская С.И., Прилепская В.Н.* Бактериальный вагиноз и папилломавирусная инфекция // *Гинекология.* 2002. Т. 4. № 3. С. 126–130.
8. *Серов В.Н.* Рациональная терапия влагалищных инфекций // *Гинекология.* 2005. Т. 7. № 2. С. 115–118.
9. *Сидорова И.С., Боровкова Е.И.* Прогнозирование осложнений беременности в I триместре у женщин с дисбактериозом половых путей // *Врач.* 2005. № 6. С. 32–34.
10. *Antonio M.A.D., Rabe L.K., Hillier S.L.* Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* Vol. 192. 2005. № 3. P. 394–398.
11. *Aroutcheva A.A., Simoes J.A., Behbakht K., Faro S.* *Gardnerella vaginalis* isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems // *Clin. Infect. Dis.* Vol. 33. 2001. № 7. P. 1022–1027.
12. *Bradshaw C.S., Morton A.N., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M., Fairley C.K.* Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis // *Obstet. Gynecol.* Vol. 106. 2005. № 1. P. 105–114.
13. *Chiaffarino F., Parazzini F., De Besi P., Lavezzari M.* Risk factors for bacterial vaginosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Vol. 117. 2004. № 2. P. 222–226.
14. *Larsson P.G., Platz-Christensen J.J., Dalaker K., Eriksson K., Fåhraeus L., Irminger K., Jerve E., Stray-Pedersen B., Wölner-Hanssen P.* Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* Vol. 79. 2000. № 5. P. 390–396.
15. *Luni Y., Munim S., Qureshi R., Tareen A.L.* Frequency and diagnosis of bacterial vaginosis // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* Vol. 15. 2005. № 5. P. 270–272.
16. *Porozanova V., Bozanova S.* *Akush Ginekol (Sofia).* 2000. Vol. 39. № 2. P. 34–35.
17. *Wolrath H., Ståhlbom B., Hallén A., Forsum U.* Trimethylamine and trimethylamine oxide levels in normal women and women with bacterial vaginosis reflect a local metabolism in vaginal secretion as compared to urine // *APMIS.* Vol. 113. 2005. № 7–8. P. 513–516.

И.С. СИДОРОВА, М.Н. ЖОЛОБОВА, Н.В. ВЕДЕРНИКОВА, Ша-Ша, М.Б. АГЕЕВ

Эффективность лечения заболеваний шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)

1. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Аскольская С.И.* Качество жизни женщин после различных типов гистерэктомии, выполненных лапароскопическим, лапаротомическим и влагалищным доступами // *Кулаков В.И., Адамян Л.В.* Эндоскопия в гинекологии. М.: Медицина, 2000. С. 135–147.
2. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2006. 411 с.
3. *Ащрафян Л.А., Киселев В.И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
4. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 462 с.
5. *Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.
6. *Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин И.Б., Кондриков Н.И.* Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И. Краснополянского. М.: Медицина, 1997. С. 54–59.
7. *Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А.* *Кольпоскопия.* Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1997. 108 с.
8. *Макаров О.В., Бахарева И.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Таранец А.Н.* Диагностическое значение исследования амниотической жидкости при внутриутробном инфицировании // *Акушерство и гинекология.* 2003. № 4. С. 3–4.
9. *Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б.* Ановуляция и инсулинорезистентность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
10. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А.* Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-Медиа, 2001. С. 69–72.
11. *Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой.* М.: МИА, 2003.
12. *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. В.Н. Прилепской.* М.: МЕДпресс-информ, 2005. 432 с.