



ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА В АСПЕКТЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕИНВАЗИВНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

© И. В. Берлев^{1,2}, Е. В. Бахидзе^{1,2}, П. А. Архангельская²

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

■ В статье анализируется роль факторов риска в развитии предрака и рака шейки матки в свете современных представлений о вирусной этиологии неоплазий шейки матки. Особое внимание уделяется роли нарушений биоценоза влагалища как кофактора в развитии преинвазивных неоплазий шейки матки. Приведены результаты собственных исследований, показывающие, что нарушения биоценоза влагалища могут приводить к цитологическим изменениям, сходным с признаками слабой дисплазии. Изучено влияние лечения биоценоза влагалища на регресс ранних неопластических изменений шейки матки.

■ **Ключевые слова:** бактериальный вагиноз; дисплазия шейки матки; вирус папилломы человека; факторы риска; цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

EVALUATION OF VIOLATIONS OF VAGINAL BIOCECENOSIS IN TERMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PREINVASIVE CERVICAL NEOPLASIA

© I. V. Berlev^{1,2}, E. V. Bakhidze^{1,2}, P. A. Arkhangel'skaya²

¹N. N. Petrov Institute of oncology of Russian ministry of health, Saint Petersburg, Russia;

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

■ The article analyzes the role of risk factors from the point of view of modern ideas on the viral etiology of precancer and cancer of the cervix. Particular attention is paid to the role of vaginal biocenosis, as a cofactor in the development of preinvasive cervical neoplasia. The results of own studies showing that violation of the biocenosis of the vagina can cause cytological changes similar to the signs of mild dysplasia. It was studied the influence of treatment of vaginal biocenosis on the regression of early neoplastic changes of the cervix.

■ **Key words:** bacterial vaginosis; cervical dysplasia; human papillomavirus; risk factors; cervical intraepithelial neoplasia.

Взаимосвязь цервикальных неоплазий с заболеваниями, передающимися половым путем, и факторами, связанными с особенностями сексуальной жизни, была показана во многих эпидемиологических исследованиях [24]. Среди них в разные годы выделяли факторы спермы, смегмы, инфекционных агентов (микозы, спирохеты, трихомонады и др). Исследования середины 1970-х годов обнаружили роль вируса папилломы человека (ВПЧ), что послужило открытию его этиологической роли в возникновении неоплазий шейки матки [29]. Meisel и соавт. [23] обнаружили присутствие ВПЧ в ядрах койлоцитов, сопровождающих цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN). Многие авторы подчеркивают, что для индукции опухолевого роста только инфицирования ВПЧ недостаточно и указывают на роль кофакторов в развитии неоплазий шейки матки [3, 5, 7, 28]. Факторы, которые способствуют персистенции вируса и развитию неопластической трансформации, называются кофакторами риска развития заболевания. Среди последних выделяют факторы, связанные с особенностями сек-

суального поведения и репродуктивной функцией (раннее начало половой жизни, ранние первые роды, большое число половых партнеров, низкая половая гигиена), курением, дефицитом витаминов, длительным приемом оральных контрацептивов, состоянием иммунной системы [1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 20, 22, 25, 26, 31].

К кофакторам, негативно влияющим на течение папилломавирусной инфекции, относится частое сочетание инфекции с другими инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), и нарушения вагинальной микрофлоры. Нарушения бактериальной микрофлоры — бактериальный вагиноз — наиболее распространенное расстройство у женщин репродуктивного возраста — может играть определенную роль в развитии неоплазии шейки матки, нарушая сбалансированную экосистему влагалища и его врожденные защитные механизмы против других инфекций. Вероятную взаимосвязь между бактериальным вагинозом (БВ) и CIN впервые выявили в 1970 году Josey и Lambe. БВ характеризуется переходом от защитной лактобактериальной флоры к чрез-

мерному росту анаэробных бактерий, включающих *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus species* и *Prevotella species*.

У здоровых женщин вагинальная флора представлена кислomолочными бактериями — палочками Дедерлейна. Эти бактерии определяют защитные свойства эндогенной микрофлоры посредством различных механизмов: секреции органических кислот и антимикробных субстанций (перекисей, бактериоцинов и биосурфактантов), блокирования рецепторов влагалищного эпителия для посторонних микроорганизмов (адгезии к эпителию), участия в индукции иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам, продукции стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности. При этом продуцируемая лактобациллами перекись водорода, не только подавляет рост патогенных микроорганизмов, но и оказывает противоопухолевую защиту за счет влияния на процесс селективного апоптоза в трансформативных клетках [6].

Рандомизированное проспективное исследование показало, что частота развития CIN в два раза выше у БВ-положительных женщин, чем у БВ-негативных [21]. В другом ретроспективном когортном исследовании Engberts и соавт. обнаружили, что у женщин с БВ чаще выявляют LSIL и HSIL при цитологическом исследовании [18]. Обнаруженное явление может быть связано с теми биохимическими изменениями, которые происходят при БВ, а именно — с образованием метаболитических побочных продуктов, таких как пропионат и бутират, способных оказывать повреждающее действие на эпителиальные клетки шейки матки. Кроме того, преобладающие в вагинальной флоре при БВ анаэробы выделяют летучие амины (особенно путресцин, триметиламин и кадаверина), ответственные за характерный «неприятный запах рыбы» [17, 19]. Амины появляются во влагалищной среде в результате продукции анаэробами аминокислот, образующих в сочетании с нитритами нитрозамины [20]. Эти канцерогенные соединения способны образовывать аддукты ДНК, оказывающие мутагенное влияние [30]. Кроме этого, ряд исследований показывает, что локальное скопление нитрозаминов при БВ может вызвать трансформацию клеток эпителия шейки матки при взаимодействии с другими онкогенными агентами, такими как ВПЧ-инфекции [9, 11, 12, 13, 25, 30].

В проспективном исследовании Tavares-Murta и соавт. значительное место уделялось роли местного иммунного ответа у пациентов с БВ и CIN, отмечалось повышение уровня цитокинов (IL-6 и IL-8) и оксида азота [27].

Bauer и соавт. разработали гипотетическую теорию, в которой ключевое место уделялось лактобациллам как основным механизмам противоопухолевой защиты [10]. Он предполагал, что перекись водорода, продуцируемая лактобациллами, и пероксидаза во влагалище здоровых женщин, а следовательно, и поколение хлорноватистой кислоты (HOCL) отвечают за создание сбалансированной бактерицидной среды и представляют собой естественную противоопухолевую систему. Отсутствие или снижение количества лактобацилл приводит к нарушению системы и развитию неопластической трансформации.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что наблюдается связь между нарушениями биоценоза влагалища и развитием цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки. При этом БВ отводится роль кофактора развития неоплазии, что позволяет предположить, что лечение БВ может способствовать регрессу неоплазий на ранних этапах их развития.

Цель исследования: изучить влияние лечения биоценоза влагалища на регресс ранних неопластических изменений шейки матки.

Материалы и методы

В исследование включено 40 пациенток, наблюдавшихся в женской консультации № 2 города Санкт-Петербурга, в связи с выявленными цитологическими признаками слабой или умеренной дисплазии шейки матки (CIN 1-2) и нарушениями биоценоза влагалища. Из них цитологические признаки CIN-1 обнаруживались у 36 пациенток, а CIN-2 — у 4 пациенток. С целью дифференциальной диагностики между истинными неопластическими изменениями эпителия шейки матки и цитологическими признаками CIN, связанными с нарушениями биоценоза влагалища, все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от результатов ВПЧ-теста. Первую группу (20 человек) составили пациентки с отрицательными результатами тестирования на вирус папилломы человека (ВПЧ-тест). Вторую группу (20 человек) составили пациентки с положительными результатами ВПЧ-теста.

Тестирование на вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с типоспецифическими праймерами.

Лабораторное обследование на дисбиоз урогенитального тракта проводилось методом ПЦР в реальном времени. Определялся состав и количественное соотношение микрофлоры половых органов у женщин. Обследование включало 16 показателей (общая бактериаль-

Таблица 1

Распределение возбудителей биоценоза влагалища у пациенток обеих групп до лечения

Тип возбудителя	Частота выявления типов возбудителей в исследованных группах пациенток			
	Первая группа (ВПЧ-)		Вторая группа (ВПЧ+)	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	60	6	30
<i>Candida albicans</i>	3	15	4	20
<i>Mycoplasma hominis</i>	3	15	4	20
<i>Escherichia coli</i>	1	5	2	10
<i>Prevotella bivia</i>	–	–	1	5
<i>Staphylococcus</i>	1	5	3	15

ная масса, нормофлора — *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrihia* spp./*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veilonella* spp./*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma (hominis + genitalium)*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida* spp.).

Результаты и их обсуждение

У обследованных женщин обеих групп наиболее частые нарушения биоценоза влагалища были связаны с обнаружением *Gardnerella vaginalis* (45%) в концентрации больше 10⁸. Далее по частоте встречались *Candida albicans* (17,5%) и *Mycoplasma hominis* (17,5%). *Escherichia coli* и *Prevotella bivia*, *Staphylococcus* выявлялись в единичных случаях. Соотношение частоты выявления различных видов флоры в обеих исследованных группах не различалось (табл. 1)

Пациенткам первой группы была проведена этиотропная терапия, учитывая выявленных возбудителей, а также использовались препараты, действие которых направлено на восстановление микробиоценоза влагалища (пробиотики, иммунокорректоры).

Пациенткам второй группы наряду с препаратами, направленными на восстановление биоценоза влагалища, проводилось лечение противовирусными и иммуностимулирующими препаратами.

Алгоритм обследования и лечения женщин с цитологическими признаками CIN 1-2 приведен на рисунке 1.

После лечения пациенткам обеих групп было выполнено повторное цитологическое исследование. У всех пациенток первой группы наблюдался полный цитологический регресс ранее выявленных признаков дисплазии эпителия шейки матки.

Среди пациенток второй группы полный регресс заболевания наблюдался у 18 из 20 пациенток, что подтверждалось цитологически и вирусологически. Лишь у двух пациенток сохранилась первоначальная картина изменений состояния эпителия шейки матки — CIN-I на фоне персистенции вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. Данным пациенткам был проведен повторный курс противовирусной терапии. При дальнейшем цитологическом исследовании через месяц после второго курса лечения наблюдался регресс дисплазии эпителия шейки матки.

У пациенток обеих групп при повторной оценке нарушений биоценоза влагалища роста патогенной флоры выявлено не было.

Таким образом, результаты исследования показывают, что нарушения биоценоза влагалища могут приводить к цитологическим изменениям, сходным с признаками слабой дисплазии, что связано с неспецифическими изменениями эпителия

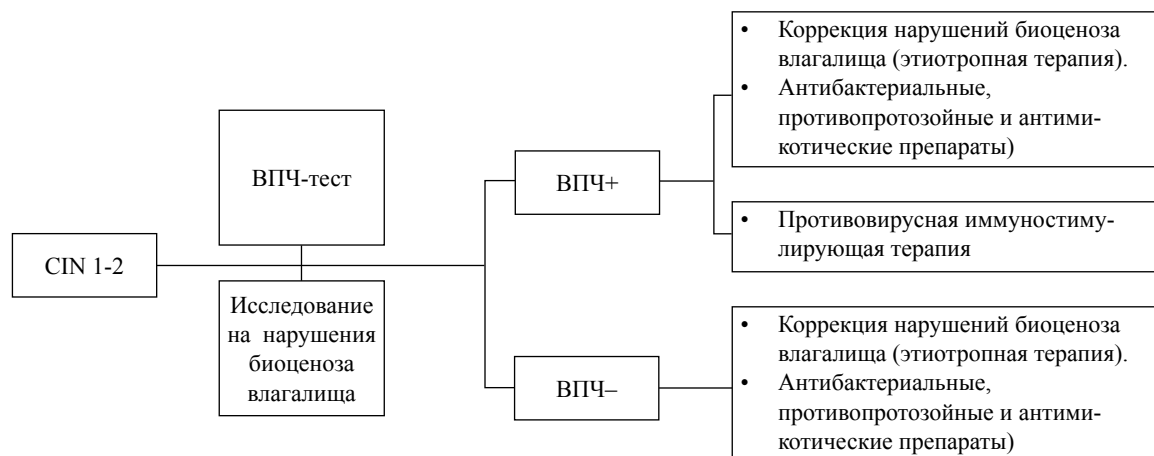


Рис. 1. Алгоритм обследования и лечения CIN с учетом нарушений биоценоза влагалища и отсутствием или наличием ВПЧ-инфекции

шейки матки на фоне нарушений биоценоза влагалища. Это подтвердили данные повторного цитологического исследования в группе пациенток, не инфицированных ВПЧ, у которых после лечения цитологические признаки CIN регрессировали в 100%. В группе же больных с признаками ВПЧ-инфекции регресс цитологических признаков CIN произошел только в 90% случаев.

В настоящее время не вызывает сомнений этиологическая роль ВПЧ в возникновении злокачественных неоплазий шейки матки [14, 30]. Показано, что персистирующая ВПЧ-инфекция — необходимое условие для развития неоплазии шейки матки [15]. Следовательно, цитологический диагноз CIN, не подтвержденный выявлением ВПЧ, являющимся обязательным для развития дисплазии и рака шейки матки, не правомочен в данной ситуации, а является лишь первичным методом, позволяющим при выявлении таких цитологических нарушений проводить в дальнейшем углубленное обследование с целью дифференциальной диагностики. Применение классификации Bethesda в связи с этим, возможно, более целесообразно, т.к. по этой классификации такие цитологические признаки были бы отнесены в большей степени к группе ASCUS. Таким образом, при выявлении цитологических данных, подозрительных на CIN, у женщин с дисбиозом влагалища необходимо проводить дифференциальную диагностику с применением ВПЧ-теста.

Применение теста на ВПЧ позволит дифференцировать диагноз CIN на фоне бактериального вагиноза и истинный бактериальный вагиноз, не связанный с дисплазией, а также позволит избежать ложноположительного диагноза CIN и перелечивания больных.

Выводы

1. Обследование на выявление нарушений биоценоза влагалища наряду с ВПЧ-тестом необходимо включить в алгоритм обследования женщин, у которых обнаружены цитологические признаки CIN. Такой подход позволяет в сомнительных случаях провести дифференциальную диагностику между истинной дисплазией (CIN 1-2) и цитологически сходными изменениями эпителия шейки матки, связанными с бактериальным вагинозом или другими ИППП, что в полной мере способствует вторичной профилактике РШМ.
2. У пациенток с цитологическими признаками слабой или умеренной дисплазии (CIN 1-2) при отсутствии ВПЧ высокого онкогенного риска в 100% случаев достигается полный цитологический регресс дисплазии под влиянием лечения нарушений биоценоза влагалища.

3. При выявлении ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с цитологическими признаками слабой дисплазии (CIN 1) в 90% случаев удается достигнуть полного цитологического регресса при применении этиотропной и иммуномодулирующей терапии, что подтверждалось цитологическими и вирусологическими методами.

Статья представлена М. И. Яромилинской,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Бахидзе Е. В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. СПб.: Изд-во «ДИЛЯ»; 2004.
2. Бахидзе Е. В. Новые технологии в диагностике и лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Медлайн-Экспресс. 2009; 1: 4–11.
3. Дисаи Ф. Дж., Крисмана У. Т. Клиническая онкогинекология: пер. с англ. В 3 т. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер»; 2011.
4. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии РШМ. М.: Изд-во Димитрейд График Групп; 2004.
5. Киселев Ф. Л. Клонирование трансформированных генов вирусов папилломы человека типа 18. Вопросы вирусологии. 1997; 6: 248–51.
6. Манухин И. Б., Минкина Г. Н., Калинина В. С. Микробиоценоз влагалища и патология шейки матки. Возможности коррекции дисбиотических состояний. Поликлиническая гинекология (клинические лекции). Ред. В. Н. Прилепская. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
7. Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. Предрак шейки матки. М.: Аэрографмедиа; 2001.
8. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. Практическая онкология. 2002; 3 (3): 156–65.
9. Barrington J. W., Linton D., O'Leary A., Blackwell A., Brick J. et al. Anaerobic (bacterial) vaginosis and premalignant disease of the cervix. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 17: 383–5.
10. Bauer G. Lactobacilli-mediated control of vaginal cancer through specific reactive oxygen species interaction. Med. Hypotheses. 2001; 57: 252–7.
11. Boyle D. C., Barton S. E., Uthayakumar S., Hay P. E., Pollock J. W. et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? Int. J. Gynecol. Cancer. 2003; 13: 159–63.
12. Boyle D. C., Smith J. R. Infection and cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Gynecol. Cancer. 1999; 9: 177–86.
13. Bosch J., Lorincz A., Munoz N. et al. The Causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J. Clin. Pathol. 2002; 55: 244–65.
14. Butterworth C. E., Hatch K. D., Macaluso M. et al. Folate deficiency and cervical dysplasia. JAMA. 1992; 267: 528.
15. Clerici M., Merola M., Ferrario E. et al. Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection. J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89: 245–50.

16. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G., et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004; 101: 270–80.
17. Eichholzer M., Gutzwiller F. Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Nutr. Rev.* 1998; 56: 95–105.
18. Engberts M.K., Verbruggen B.S., Boon M.E., van Haaften M., Heintz A.P. Candida and dysbacteriosis: a cytologic, population-based study of 100,605 asymptomatic women concerning cervical carcinogenesis. *Cancer*. 2007; 111: 269–74.
19. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C., Bradshaw C.S. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 1426–35.
20. Frankowski A., Wictorowicz K., Kedria W. et al. Lymphocyte subpopulations in the blood of woman with HPV 16-positive and negative cervical cancer. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 1997; 18(5): 394–6.
21. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Verhelst R., De Sutter P., Temmerman M., Vanden Broeck D. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7 (10): e45201. doi: 10.1371/journal.pone.0045201.
22. Jain R., Gupta M.M., Parashari A. et al. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer an immunocytochemical study using monoclonal antibodies. *Cancer Lett.* 1990; 54 (1–2): 17–20.
23. Meisels A., Roy M., Fortier M. et al. Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol.* 1981; 35: 7–16.
24. Murthy N.S., Mathew A. Risk factors for pre-cancerous lesions of the cervix. *Eur. J. Cancer Prev.* 2000; 9 (1): 5–14.
25. Pavic N. Is there a local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? *Med. Hypotheses*. 1984; 15: 433–6.
26. Schiffman M.H. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1994; 186: 55–81.
27. Tavares-Murta B.M., de Resende A.D., Cunha F.Q., Murta E.F. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 138: 93–9.
28. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of human papillomavirus infection in cancer of the cervix. *Cancer*. 1994; 343: 955–7.
29. Zur Hausen H. Papillomavirus infections a major cause of human cancers. *Biochim. Biophys. Acta*. 1996; 1288: F55–F78.
30. Wolrath H., Forsum U., Larsson P.G., Boren H. Analysis of bacterial vaginosis-related amines in vaginal fluid by gas chromatography and mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 4026–31.
31. World Health Organization (WHO). Oral Contraceptives and Neoplasia: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 817. Geneva: WHO; 1992.

Referenses

1. Bahidze E.V. Fertilitnost', beremennost' i ginekologicheskij rak [Fertility, pregnancy and gynecological cancer]. SPb.: Izd-vo «DILJa»; 2004. (in Russian).
2. Bahidze E.V. Novye tehnologii v diagnostike i lechenii fonovyh i predrakovyh zabolevanij shejki matki [New technologies in the diagnosis and treatment of background and pre-cancerous cervical disease]. *Medlajn-Jekspress*. 2009; 1: 4–11. (in Russian).
3. Disai F.J., Krismana U.T. Klinicheskaja onkoginekologija [Clinical Gynecologic Oncology]: per. s angl. V 3 t. T.1. M.: OOO "Rid Jelsiver"; 2011. (in Russian).
4. Kiselev V.I. Virusy papillomy cheloveka v razvitii RShM [Human papillomaviruses in the development of cervical cancer]. M.: Izd-vo Dimitrejd Grafik Grupp; 2004. (in Russian).
5. Kiselev F.L. Klonirovanie transformirovannyh genov virusov papillomy cheloveka tipa 18. [Cloning the transformed gene of human papillomavirus type 18] *Voprosy virusologii*. 1997; 6: 248–51. (in Russian).
6. Manuhin I.B., Minkina G.N., Kalinina B.C. Mikrobiocenoz vaginalishha i patologija shejki matki [Microbiocenosis vaginal and cervical pathology. Correction of dysbiotic states]. *Vozmozhnosti korrekcii disbioticheskikh sostojanij. Poliklinicheskaja ginekologija (klinicheskie lekci)*. Red. V.N. Prilepskaja. M.: MEDpress-inform; 2004. (in Russian).
7. Minkina G.N., Manuhin I.B., Frank G.A. Predrak shejki matki. [Cervical precancer] M.: Ajerografmedia; 2001. (in Russian).
8. Novik V.I. Jependiologija raka shejki matki, faktory riska, skrin-ing [Epidemiology of cervical cancer, risk factors, screening]. *Prakticheskaja onkologija*. 2002; 3 (3): 156–65. (in Russian).
9. Barrington J.W., Linton D., O'Leary A., Blackwell A., Brick J. et al. Anaerobic (bacterial) vaginosis and premalignant disease of the cervix. *J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 17: 383–5.
10. Bauer G. Lactobacilli-mediated control of vaginal cancer through specific reactive oxygen species interaction. *Med. Hypotheses*. 2001; 57: 252–7.
11. Boyle D.C., Barton S.E., Uthayakumar S., Hay P.E., Pollock J.W. et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2003; 13: 159–63.
12. Boyle D.C., Smith J.R. Infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 1999; 9: 177–86.
13. Bosch J., Lorincz A., Munoz N. et al. The Causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 244–65.
14. Butterworth C.E., Hatch K.D., Macaluso M. et al. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA*. 1992; 267: 528.
15. Clerici M., Merola M., Ferrario E. et al. Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 245–50.
16. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G., et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004; 101: 270–80.
17. Eichholzer M., Gutzwiller F. Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Nutr. Rev.* 1998; 56: 95–105.

18. Engberts M.K., Verbruggen B.S., Boon M.E., van Haaften M., Heintz A.P. Candida and dysbacteriosis: a cytologic, population-based study of 100,605 asymptomatic women concerning cervical carcinogenesis. *Cancer*. 2007; 111: 269–74.
19. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C., Bradshaw C.S. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 1426–35.
20. Frankowski A., Wictorowicz K., Kedria W. et al. Lymphocyte subpopulations in the blood of woman with HPV 16-positive and negative cervical cancer. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 1997; 18(5): 394–6.
21. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Verhelst R., De Sutter P., Temmerman M., Vanden Broeck D. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7 (10): e45201. doi: 10.1371/journal.pone.0045201.
22. Jain R., Gupta M.M., Parashari A. et al. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer an immunocytochemical study using monoclonal antibodies. *Cancer Lett.* 1990; 54 (1–2): 17–20.
23. Meisels A., Roy M., Fortier M. et al. Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol.* 1981; 35: 7–16.
24. Murthy N.S., Mathew A. Risk factors for pre-cancerous lesions of the cervix. *Eur. J. Cancer Prev.* 2000; 9 (1): 5–14.
25. Pavic N. Is there a local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? *Med. Hypotheses*. 1984; 15: 433–6.
26. Schiffman M.H. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1994; 186: 55–81.
27. Tavares-Murta B.M., de Resende A.D., Cunha F.Q., Murta E.F. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 138: 93–9.
28. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of human papillomavirus infection in cancer of the cervix. *Cancer*. 1994; 343: 955–7.
29. Zur Hausen H. Papillomavirus infections a major cause of human cancers. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996; 1288: F55–F78.
30. Wolrath H., Forsum U., Larsson P.G., Boren H. Analysis of bacterial vaginosis-related amines in vaginal fluid by gas chromatography and mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 4026–31.
31. World Health Organization (WHO). Oral Contraceptives and Neoplasia: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 817. Geneva: WHO; 1992.

■ Адреса авторов для переписки

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. Научный руководитель гинекологического отдела. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, главный гинеколог МЧС. 195057, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.
E-mail: Igor.Berlev@spbmapo.ru.

Бахидзе Елена Вилльевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Доцент кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 197758, Россия, Ленинградская область, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68.
E-mail: bakhidze@yandex.ru.

Архангельская Полина Анатольевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. 195057, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.
E-mail: doc.arhangelskaya@mail.ru.

Berlev Igor Viktorovich — doctor of medical Sciences, Professor, head of Department of obstetrics and gynecology, North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov. Scientific head of the gynecological Department. N. N. Petrov Institute of oncology of Russian ministry of health. 195057, St. Petersburg, Piskarevsky prospect, 47, Russia.
E-mail: Igor.Berlev@spbmapo.ru.

Bakhidze Elena Villevna — doctor of medical Sciences, leading researcher of the Department of gynecologic Oncology. N. N. Petrov Institute of oncology of Russian ministry of health. Associate Professor at the Department of obstetrics and gynecology. North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov. 197758, Leningrad region, Pesochny-2, Leningradskaya St., 58, Russia.
E-mail: bakhidze@yandex.ru.

Arkhangel'skaja Polina Anatolievna — postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology, North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov. 195057, St. Petersburg, Piskarevsky prospect, 47, Russia.
E-mail: doc.arhangelskaya@mail.ru.