

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.146-07:616.988.6

## ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ПО СТРУКТУРНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Л.И. Трубникова, Н.В. Вознесенская, Н.А. Савинова

*Ульяновский государственный университет*

Для оценки информативности маркеров структурообразования биологических жидкостей (сыворотки крови и цервикальной слизи) в диагностике патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, проведено комплексное обследование 107 женщин. Выявлены особенности системной и локальной организации сыворотки крови и цервикальной слизи, коррелирующие с клиническими проявлениями заболеваний при ВПЧ.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, патология шейки матки, метод структурообразования биологических жидкостей, системная и локальная организация, маркеры, гиперплазия, воспаление.

**Введение.** Основным способом вторичной профилактики рака шейки матки (РШМ) считается своевременное выявление фоновых, особенно предраковых, процессов и их лечение. Применение скрининговых программ обследования населения позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или на начальной форме рака.

Скрининг патологии шейки матки разработан и внедрен в практику лечебных учреждений. Важное значение в своевременном выявлении предопухолевых и опухолевых процессов имеет цитологическая диагностика патологических процессов шейки матки [7; 8]. Чувствительность цитологического метода составляет 50–80 %. Этот метод имеет лишь одну отрицательную черту – невозможность установить глубину структурных изменений.

Кольпоскопия всегда предлагалась наряду с цитологическим исследованием, чтобы увеличить чувствительность цервикального скрининга [6; 16; 18; 19]. Но кольпоскопия

мало помогает в разграничении интраэпителиальных поражений. Если как скрининговый метод использовать только кольпоскопию, то риск гипердиагностики высок и, как следствие, часто лечение этих состояний не правильное.

Гистологический метод является необходимым «золотым стандартом» диагностики заболеваний шейки матки. Однако этот метод достаточно трудоемкий, дорогостоящий. Частый забор материала для гистологического исследования невозможен, тем более в оценке результатов лечения. Прицельный забор материала оказывается не всегда точным.

Центральным этиологическим фактором плоскоклеточного рака и предраковых изменений шейки матки на сегодняшний день является вирус папилломы человека (ВПЧ) [7; 17; 20]. Исследования, проведенные на основании технологии ПЦР, показали, что в 95 % случаев инвазивного плоскоклеточного рака в тканях имеются маркеры ВПЧ. Это главным образом ДНК ВПЧ (более 95 %), а также

антитела к ВПЧ при отсутствии вирусной ДНК [9; 11–13]. ВПЧ различных типов были обнаружены в 93 % случаев при РШМ, с незначительными отклонениями от этой цифры в различных странах.

Методы определения ВПЧ в цервикальных клетках развивались от простых цитологических признаков ВПЧ-инфекции до иммунохимических приемов окраски, методов гибридизации нуклеиновых кислот и ПЦР. Для обнаружения ДНК ВПЧ в основном используют два теста: полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и метод Hybrid Capture (сандвич-гибридизация).

Положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака. Определение клинически значимой вирусной нагрузки высокоонкогенными штаммами вируса на фоне имеющейся дисплазии шейки матки позволяет говорить о степени канцерогенного риска.

Определение онкобелка E7 в цервикальных пробах может рассматриваться как однозначное свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Неоспоримым достоинством E7 как онкомаркера является и то, что в норме этот белок в тканях не синтезируется [3; 4].

Низкая частота диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), особенно CIN 2, и невозможность предсказания течения поражения на основании морфологического исследования способствовали применению при исследовании SIL (squamous intraepithelial lesion) иммуногистохимических методов, особенно для определения биомаркеров Ki-67 и p16 (непрямого маркера активной онкогенной экспрессии ВПЧ высокого онкологического риска) [5].

В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом активно исследуются новые виды ранней диагностики рака, основанные на современных оптических технологиях. Их основным достоинством является возможность неинвазивного получения информации о различных биохимических и структурных изменениях, происходящих в тканях на различных стадиях опухолевой трансформации.

Одним из таких интенсивно развивающихся направлений клинической диагностики является изучение процессов структурирования биологических жидкостей – сложных многокомпонентных систем, способных к саморегуляции. Метаболические процессы, протекающие в клеточной части организма, оказывают влияние на состав его жидкостной среды. Исследование структур биологических жидкостей, образовавшихся в процессе кристаллизации, позволяет регистрировать происходящие в организме изменения, оценивать характер и активность патологических процессов, а также контролировать их динамику в процессе терапии [1; 2; 14].

Введение в медицинскую практику метода оценки морфологической картины биологических жидкостей при патологических состояниях организма открывает возможности контроля гомеостаза при различных заболеваниях.

**Цель исследования.** Комплексная оценка диагностической значимости маркеров гиперплазии и воспаления в различных биологических жидкостях при патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ.

**Материалы и методы.** Комплексному клинико-лабораторному обследованию подвергнуты 107 женщин, составивших 2 группы: I группа (контрольная) – 30 практически здоровых женщин от 19 до 41 года, II группа – 77 ВПЧ-инфицированных женщин от 18 до 79 лет с различными проявлениями патологии шейки матки.

Женщины II группы в зависимости от патологии шейки матки были разделены на подгруппы: подгруппа IIА – 16 ВПЧ-инфицированных женщин без патологии шейки матки, подгруппа IIБ – 46 женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки, подгруппа IIВ – 6 женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки (CIN I, II, III), подгруппа IIГ – 9 женщин с РШМ.

Методы исследования: общеклинические, бактериоскопические, бактериологические, обследование на ИППП методом ПЦР, генотипирование ВПЧ методом ПЦР, простая и расширенная кольпоскопия, PAP-тест. При наличии патологической кольпоскопической картины и/или PAP-теста проводилась при-

цельная биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Для оценки общего и местного гомеостаза исследовались особенности структуропостроения сыворотки крови (СК) и цервикальной слизи (ЦС) методом клиновидной и краевой дегидратации по В.Н. Шабалину и С.Н. Шатохиной (1998) [14]. Микроскопия и фотосъемка препаратов выполнены на стереомикроскопе MZ-12 фирмы Leica (Германия) в проходящем и поляризованном свете, в темном поле при увеличении от 35 до 200.

Для статистической обработки материала использован пакет прикладных программ STATISTICA for Windows, Release 6.0, фирмы StatSoft Inc., США (2002). Достоверность различий определялась при доверительной вероятности 95 % и выше [10].

**Результаты и обсуждение.** На период обследования здоровые женщины жалоб не предъявляли. Преобладающими жалобами при обращении женщин II группы были бели (40,3 %), боли внизу живота (14,3 %), наличие разрастаний в области половых органов (13,0 %), кровянистые выделения из половых путей, в том числе контактные (13,0 %), нарушение менструального цикла (9,1 %), зуд (6,5 %) и дизурические расстройства (3,9 %). При этом 13,0 % пациенток жалоб не предъявляли.

Менструальный цикл у здоровых и ВПЧ-инфицированных пациенток в основном регулярный, нормопонирующий (90,0 % и 76,6 % соответственно). В менопаузе были 11,7 % пациенток II группы. Дебют половой жизни приходился на 17–19 лет в обеих группах.

Репродуктивный анамнез у здоровых женщин указывал на небольшое количество беременностей (0,4 на каждую женщину), из которых 0,2 завершились родами. В группе ВПЧ-инфицированных количество беременностей в среднем на женщину составило 1,2, причем число родов и абортос распределось как  $1,1 \pm 0,2$  и  $1,3 \pm 0,6$  соответственно.

Интересен факт, что основным методом контрацепции у здоровых женщин являлся барьерный метод – презерватив (80 %). ВПЧ-инфицированные пациентки использовали для контрацепции: презерватив (32,5 %), прерванный половой акт и календарный метод

(19,5 %), комбинированные оральные контрацептивы (14,2 %), ВМС (5,2 %), спермициды (1,3 %). При этом 77,8 % ВПЧ-инфицированных с РШМ пациенток не использовали контрацептивные технологии.

Из перенесенных гинекологических заболеваний женщины II группы отмечали кольпиты (74,0 %), сальпингоофориты (31,1 %), цервицит (29,9 %), кондиломатоз вульвы и влагалища (13,0 %). У 62,3 % женщин воспалительные заболевания были вызваны инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Длительность существования изменений на шейке матки до периода обследования в подгруппах увеличивалась от 1,5 до 30 лет ( $p < 0,05$ ). При этом от 78,2 до 88,9 % ВПЧ-инфицированных женщин прежде не получали лечения по поводу патологии шейки матки.

ВПЧ-инфекция у пациенток сочеталась с разнообразным спектром условно-патогенной и патогенной микрофлоры: *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *St. aureus*, *St. saprophyticus*, *St. haemolyticus*, *Streptococcus viridians* и др., при этом *St. haemolyticus* встречался в ассоциации только с 18 штаммом ВПЧ.

В 58,0 % случаев ВПЧ-инфекция сочеталась с уреоплазмозом, в 16,1 % – с бактериальным вагинозом, в 12,0 % – с микоплазмозом, в 13,0 % – с кандидозом и в 10,9 % – с хламидиозом. Две женщины с ВПЧ и фоновыми заболеваниями шейки матки оказались ВИЧ-инфицированными.

При проведении расширенной кольпоскопии у всех ВПЧ-инфицированных без патологии шейки матки определялась нормальная кольпоскопическая картина. Атипическая картина в виде ацетобелого эпителия, мозаики, атипичных сосудов, плоских папиллом, лейкоплакии наблюдалась у ВПЧ-инфицированных женщин с фоновыми, предраковыми заболеваниями шейки матки и РШМ в 26 %, 83 % и 100 % соответственно.

Результаты гистологического исследования предопределяли внесение пациенток в вышеописанные подгруппы. При фоновых заболеваниях в 59 % наблюдений проводилась прицельная биопсия и гистологически установлены железистая псевдоэрозия, папилло-

ма шейки матки, лейкоплакия без атипии. В подгруппе с предраковыми заболеваниями шейки матки CIN I выявлена в 16,7 %, CIN II – в 33,3 %, CIN III – в 50 %. У 44,5 % (4 женщины) пациенток с РШМ установлен умеренно дифференцированный неороговевающий рак, у трех женщин – ороговевающий рак, у двух – высокодифференцированный плоский неороговевающий рак.

Генотипирование ВПЧ проведено на 15 типов. Выявлено 14 типов. Преобладание по частоте наиболее онкогенных 16 (58,1 %) и 18 (38,7 %) типов ВПЧ несомненно. Инфицированность высокоонкогенными типами ВПЧ – 90,3 %. При этом инфицирование одним типом ВПЧ наблюдалось в 56,4 %, двумя типами – в 32,3 %, тремя типами – в 3,2 %, четырьмя типами – в 8,1 % (рис. 1). Полученные результаты исследования структуропостроения СК и ЦС показали возможность использования этих БЖ для диагностики заболеваний шейки матки. Более того, частота патологических маркеров в СК, указывающих на системные нарушения в организме, с достаточной убедительностью коррелирует с

показателями ЦС. При оценке системной организации СК у 80 % здоровых женщин обнаружено физиологическое устойчивое состояние гомеостаза организма, которое характеризовалось устойчивой структурой фации сыворотки крови, состоящей из двух четко выраженных зон – белковой и солевой, и характерным расположением трещин. У 20 % женщин гомеостаз оценен как физиологически неустойчивый, признаков патологического гомеостаза не отмечено (рис. 2). У ВПЧ-инфицированных женщин появлялись признаки нарушения гомеостаза, прогрессирующие по мере развития тяжести патологического процесса на шейке матки. Так, при ВПЧ-инфицировании без проявлений патологии шейки число женщин с физиологически устойчивым состоянием гомеостаза снижалось до 50,0 %, при фоновых процессах на шейке – до 33,3 %, при предраковых процессах – до 16,7 %, при РШМ – до 11,1 %. При этом тяжесть патологии шейки матки сопровождалась проявлениями патологического структуропостроения у 6,3–22,2 % женщин.

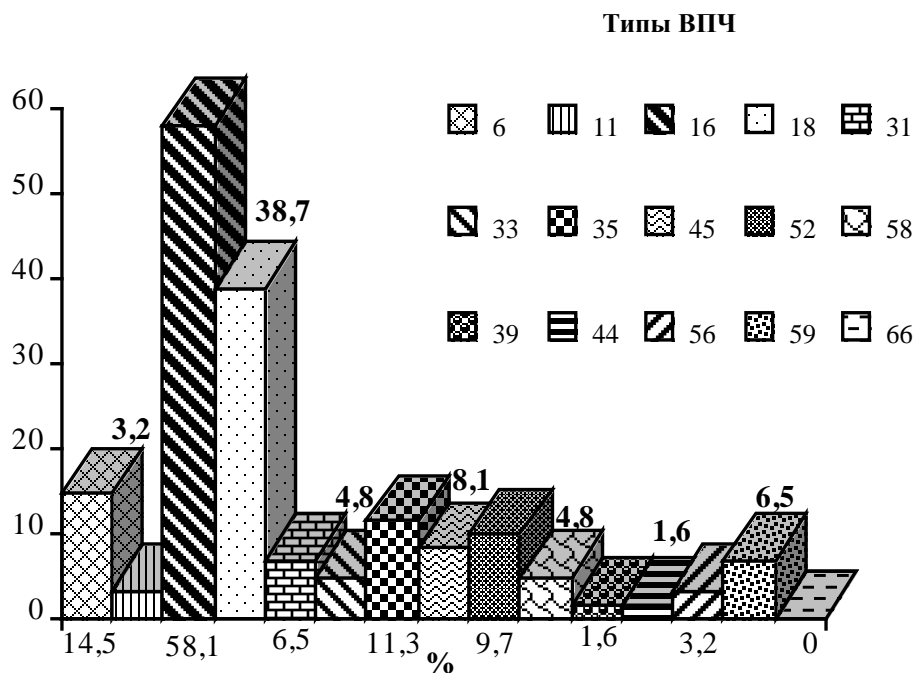


Рис. 1. Распределение типов ВПЧ у обследованных женщин

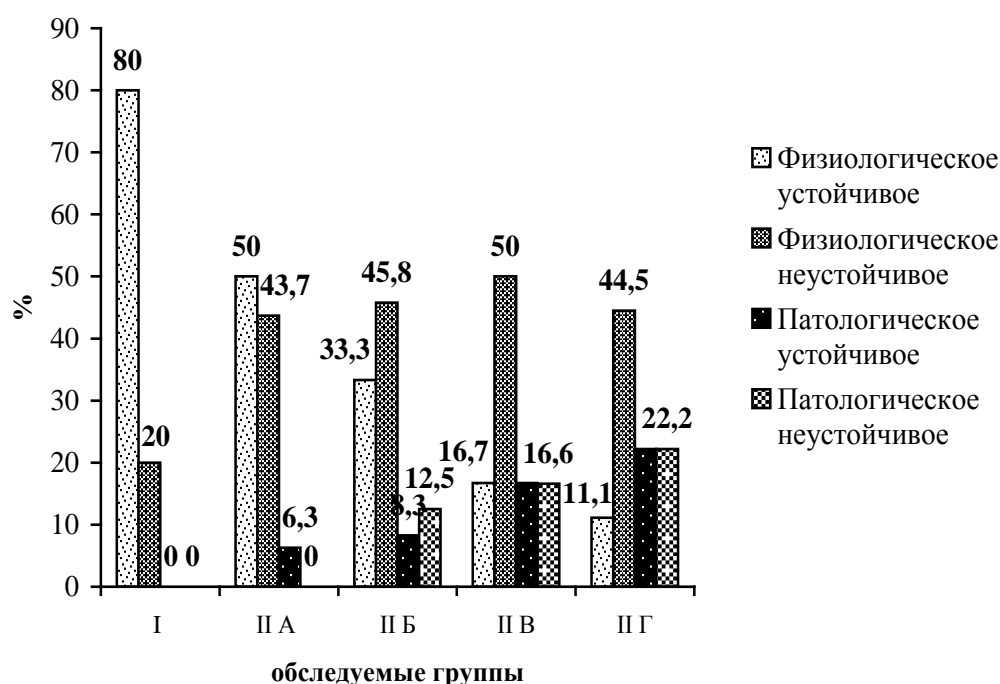


Рис. 2. Состояние гомеостаза по результатам системной организации сыворотки крови

**Примечание** (на данной диаграмме и последующих таблицах). \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (достоверность различий между контрольной (I) и соответствующей подгруппой по данному признаку).

Наряду с оценкой состояния общего гомеостаза в фациях СК выявлены патологические маркеры, указывающие на системные нарушения в единичных случаях. У здоровых женщин патологические маркеры встречались в единичных случаях и свидетельствовали о том, что структурные изменения в БЖ возникают задолго до клинических проявлений заболевания и позволяют осуществлять раннюю диагностику патологических состояний на уровне молекулярных нарушений [9].

Число патологических маркеров (гребешковые структуры, трещины серебра, языковые поля Арнольда, ковры Серпинского, трехлучевые трещины, листы), выявленных в СК ВПЧ-инфицированных пациенток, существенно увеличивалось по мере прогрессирования патологического процесса на шейке матки. Интересен факт определения маркеров в виде бляшкообразных структур и дугообразной складчатости, отражающих степень выраженности эндогенной интоксикации. У ВПЧ-инфицированных пациенток они регистрировались с частотой от 6,3 % до 29,2 %, а при развитии рака шейки матки обнаруживались у 77,8 % больных.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что обнаруженные системные нарушения и патологические маркеры не являются специфическими для ВПЧ-инфекции, а отражают сопутствующие системные нарушения, вероятно, усугубляющиеся при ВПЧ-инфицировании и развитии патологической гиперплазии эпителия шейки матки. Ряд патологических маркеров (языковые поля, токсические бляшки, трехлучевые трещины, гребешковые структуры) следует рассматривать как проявление системного воспалительного ответа, прогрессирующего по мере развития клинически значимых дисплазии и РШМ.

При краевой дегидратации СК у всех здоровых женщин зарегистрированы только нормальные морфотипы: базисные (сферолиты и миелиновые бороздки), папоротникообразные и переходные структуры. Частота папоротникообразных структур в группе ВПЧ-инфицированных женщин значительно снижалась, в фациях появлялись патологические морфотипы, соответствующие патологическим процессам на шейке матки (табл. 1).

Таблица 1

**Частота встречаемости маркеров при локальной организации сыворотки крови  
у здоровых и ВПЧ-инфицированных женщин**

Морфотипы	I группа n=30 абс (%)	II группа. n=77			
		IIА n=16 абс (%)	IIБ n=46 абс (%)	IIВ n=6 абс (%)	IIГ n=9 абс (%)
Нормальные морфотипы					
Базисные	30(100)	15(93,8)	28(60,9)**	6(100)	9(100)
Папоротникообразные	30(100)	13(81,3)*	20(43,5)**	4(67,7)**	3(33,3)**
Переходные	23(76,0)	7(43,8)*	34(73,9)	6(100)	7(77,8)
Патологические морфотипы					
Вторичные сферолиты	0(0)	5(31,3)**	22(47,8)**	4(66,7)**	8(88,9)**
Параллельные	0(0)	2(12,5)	8(17,4)*	3(50,0)**	4(44,4)**
Пластинчатые	0(0)	6(37,5)**	34(73,9)**	6(100)**	7(77,8)**
Атипичные сферолиты	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	5(55,6)**

Частота обнаружения патологических маркеров в СК значительно возрастает при усугублении структурных изменений на шейке. Так, вторичные сферолиты, характеризующие напряженность процессов адаптации, у женщин с CIN встречаются в 2 раза, а у женщин с раком шейки – почти в 2,5 раза чаще, чем в подгруппе ВПЧ-инфицированных со здоровой шейкой. Пластинчатые структуры, свидетельствующие о наличии воспаления, встречаются у всех женщин с патологией шейки матки. Особенно высока частота обнаружения маркера в СК женщин с предраковыми заболеваниями – 77,8 %, что, вероятно, отражает инфицирование не только ВПЧ, но и сопутствующими ИППП и бактериальными инфекциями.

Особого внимания заслуживает обнаружение у ВПЧ-инфицированных женщин специфических маркеров гиперпластических про-

цессов. Выявлены 2 таких маркера – вторичные сферолиты и параллельные структуры, которые находились в фациях 39 (50,7 %) и 17 (22,1 %) ВПЧ-инфицированных женщин. Как видно из табл. 1, частота выявляемости этих маркеров закономерно увеличивалась по мере прогрессирования патологии шейки матки. Почти у половины женщин с CIN и РШМ обнаружены параллельные структуры, вторичные сферолиты – у 70–90 % пациентов. Только у женщин при РШМ (55,6 %) обнаружены атипичные разноцветные сферолиты с анизотропными включениями, светящиеся в поляризованном свете.

Характерно, что при краевой дегидратации ЦС выявлены нормальные морфотипы, аналогичные морфотипам сыворотки крови. Нормальные морфотипы выявлены у всех женщин, однако частота их была максимальной в группе здоровых (табл. 2).

Таблица 2

**Частота встречаемости маркеров при локальной организации цервикальной слизи**

Морфотипы	I группа n=30 абс (%)	II группа. n=77		
		IIА n=16 абс (%)	IIБ n=46 абс (%)	IIВ n=6 абс (%)
Нормальные морфотипы				
Базисные	21 (70)	10 (62,5)	27 (58,7)	3 (50,0)
Папоротникообразные	15 (50)	2(12,5)*	16 (34,8)	2 (33,3)
Переходные	21 (70)	8 (50,0)	26 (56,5)	2 (33,3)
Патологические морфотипы				
Вторичные	0 (0)	2 (12,5)	7 (15,2)*	3 (50,0)**
Параллельные	0 (0)	6 (37,5)**	19 (41,3)**	3 (50,0)**
Пластинчатые	0 (0)	5 (31,3)**	26 (56,5)**	4 (66,7)**
Аморфный тип	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)

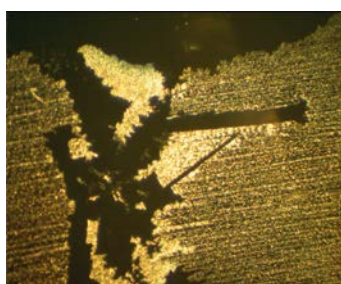
Патологические маркеры (вторичные сферолиты, параллельные и пластинчатые структуры) встречались только у ВПЧ-инфицированных женщин, причем частота их возрастала по мере усугубления структурных изменений на шейке матки. Так, у каждой второй женщины с дисплазиями определялись патологические маркеры. При РШМ объективные результаты получить не удалось в связи с затруднениями получения ЦС при выраженных структурных изменениях шейки матки.

Характерно, что только у двух ВПЧ-инфицированных пациенток с сопутствующим ВИЧ-инфицированием в ЦС выявлен аморфный тип структуропостроения, который рассматривается как маркер существенного нарушения гомеостаза и иммунодефицита [17].

Выявлена прямая корреляционная зависимость между частотой обнаружения патологических маркеров в СК и ЦС. Коэффициент корреляции статистически значимый как для параллельных (метод Спирмена,  $R=0,357$ ; при  $p=0,037$ ), так и для пластинчатых структур (метод Спирмена,  $R=0,379$ ; при  $p=0,026$ ), а также прямая умеренная корреляционная зависимость между частотой обнаружения параллельных структур в БЖ и выявленными гистологически пролиферативными процессами (метод Спирмена,  $R=0,533$ , при  $p=0,04$ ).

Изучение структуропостроения цервикальной слизи как биологической жидкости нами проводилось впервые. Поводом для исследований послужило внедрение в клиническую практику метода изучения структуропостроения биологических жидкостей, позволяющего с большой долей вероятности диагностировать наличие патологии органов и систем даже на ранних стадиях развития заболевания [14]. Согласно имеющимся данным изучение морфологии биологических жидкостей может быть использовано для диагностики гиперпластических процессов, в том числе злокачественных. В фациях сывротки крови, слезной жидкости, эндометриального секрета выявлен ряд маркеров, специфичных для гиперпластического процесса [1; 2; 14].

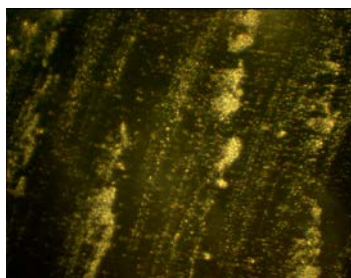
Цервикальная слизь является продуктом функции эпителиальных клеток эндоцервикса и должна расцениваться как биологическая жидкость, отражающая состояние гомеостаза в половой системе. Надо полагать, что сложные патогенетические механизмы формирования патологии шейки матки, связанные с морфологическими и функциональными изменениями в тканях шейки матки, могут найти отражение в особенностях структуропостроения ЦС.



а)



б)



в)

Рис. 3. Патологические маркеры:

а – пластинчатые структуры в цервикальной слизи у больной с ВПЧ и CIN1 (ув. 200),

б – атипичный сферолит в сыворотке крови у больной с РШМ и ВПЧ (ув. 200),  
в – параллельные структуры в цервикальной слизи у больной с РШМ и ВПЧ (ув. 200)

**Заключение.** В результате проведенного исследования в цервикальной слизи нами были обнаружены практически все маркеры, описанные ранее в СК [17] (рис. 3). Высокая частота встречаемости параллельных и пластинчатых структур в ЦС у ВПЧ-инфицированных женщин позволяет сделать вывод, что изменения местного гомеостаза шейки матки при этой патологии характеризуются процессами воспаления и гиперплазии, а выявленная корреляция частоты встречаемости указанных маркеров в ЦС и СК дает возможность говорить о необходимости проведения наряду с местным воздействием на шейку матки дифференцированного системного патогенетического лечения. Снижение частоты выявления этих маркеров позволит объективно оценивать эффективность проводимого лечения.

Обнаружение патологических маркеров в СК у практически здоровых женщин контрольной группы подтверждает предположение о возможности диагностики многих системных заболеваний на доклиническом уровне и позволяет обосновать необходимость проведения ряда профилактических мероприятий.

1. Возрастные, структурные и биохимические особенности эндометриального секрета больных с миомой матки / Л.В. Дикарева и др. // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, №4. – С. 596–601.

2. Дикарева, Л.В. Клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей при гиперпластических процессах матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Дикарева. – Астрахань, 2008. – С. 24.

3. Киселев, В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселев, О.И. Киселев – СПб., 2003.

4. Киселев, В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы / В.И. Киселев, О.И. Киселев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, №4. – С. 31–38.

5. Кондриков, Н.И. Значение иммуногистохимического определения биомаркеров плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки / Н.И. Кондриков, М.В. Шамаракова, Ю.В. Горбачев // Акушерство и гинекология. – 2010. – С. 44–48.

6. Новик, В.И. Эпидемиология РШМ, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 158–164.

7. Подистов, Ю.И. Современные диагностические возможности в определении предрака и рака шейки матки (обзор литературы) / Ю.И. Подистов, К.П. Лактионов, Н.Н. Петровичев // Цитология. – 2003. – №3. – С. 15–24.

8. Прилепская, В.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Т.Н. Бебнева // Гинекология-2000. – Т. 2, №3. – С. 80–82.

9. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

10. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.

11. Рудакова, О.Б. Пролиферативная активность эпителия шейки матки при инфекциях, передаваемых половым путем / О.Б. Рудакова, А.В. Колонов, И.Г. Возникевич // Акушерство и гинекология. – 1995. – №1. – С. 48–50.

12. Хансон, К.П. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 145–155.

13. Шабалин, В.Н. Морфология биологических жидкостей человека / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. – М. : Хризостом, 2001. – 304 с.

14. Bosch, F.X. Epidemiology of human papillomavirus infection: new options for cervical cancer prevention / F.X. Bosch // Salud. Publica Mex. – 2003. – V. 45, suppl. – P. 326–339.

15. Epidemiological evidence of cervical intraepithelial neoplasia without the presence of human papillomavirus / M.P. Burger et al. // Br. J. Cancer. – 1996. – Vol. 73. – P. 831–836.

16. Hinselmann, H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portion / H. Hinselmann // Munch. Med. Wschr. – 1995. – P. 1733–1737.

17. Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica: association of younger age and increased sexual activity / J.P. Figueroa et al. // Sex. Transm. Dis. – 1995. – Vol. 22, №2. – P. 114–118.

18. Scholl, W.M. Epidemiology and biology of cervical cancer / W.M. Scholl, M.F. Janicek, R. Mirhashemi // Seminars in Surgical Oncology. – 1999. – №16. – P. 203–211.

19. Zurhausen, H. Human papillomaviruses / H. Zurhausen, E.M. Devillier // Ann. Rev. Microbiol. – 1994. – Vol. 48. – P. 427–447.



**THE DIAGNOSTIC OF THE PATHOLOGY OF CERVIX UTERI  
ASSOCIATED WITH THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS  
ON THE MORPHOLOGY OF BIOLOGICAL LIQUIDS**

**L.I. Trubnikova, N.V. Voznesenskaya, N.A. Savinova**

*Ulyanovsk State University*

Complex investigation of 107 women for an estimation of the markers of the method for the study of the structure composition biological fluids (serum of blood and cervical mucus) in diagnostics of a pathology of cervix of the uterus associated with the human papillomavirus is carried. Features of the system and local organization of serum of blood and cervical mucus, correlating with clinical displays of diseases are revealed.

**Keywords:** human papillomavirus, pathology of the cervix of the uterus, method for the study of the structure composition biological fluids, the system and local organization, markers, hyperplasia, inflammation.