

# ДИСПЛАЗІЯ ШИЙКИ МАТКИ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

## ВСТУП

Рак шийки матки (РШМ), за даними національного канцер-реєстру, посідає друге за частотою місце у структурі онкологічних захворювань серед жінок. На сьогодні в Україні реєструється майже 19 випадків захворювання на 100 000 жіночого населення [1].

Доброякісні захворювання шийки матки часто передують диспластичним ураженням цервікального епітелію. Дисплазія епітелію шийки матки належить до передракових захворювань і може в 30% випадків трансформуватися в РШМ [2, 3].

Дисплазія шийки матки (ДШМ) – наявність структурної та клітинної атипії (зміна розміру ядра та клітинних органел, порушення диференціювання, міжклітинних контактів та ступеня зрілості визначеної кількості клітинних шарів) епітелію шийки матки [4].

До факторів ризику виникнення ДШМ відносять:

- ранній початок статевого життя;
- часту зміну сексуальних партнерів;
- травматизацію шийки матки під час абортів, пологів;
- пристрасть до куріння;
- дефіцит фолієвої кислоти;
- гормональні порушення;
- наявність інфекційних і вірусних (хламідіозу, уреоплазмозу, трихомоніазу, вірусу герпесу 2-го типу) захворювань генітального тракту;
- порушення імунного статусу [5, 6].

Папіломавірусна інфекція є доведеним чинником серед причин ДШМ та РШМ і в понад 90% спостережень виявляється помірна, важка дисплазія і РШМ. Відомо понад 120 типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Найчастіше зустрічаються серотипи 16 і 18 (понад 70% випадків), інші серотипи виявляються менш ніж в 30% спостережень [6, 7].

## АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Розрізняють дві основні стадії розвитку папіломавірусної інфекції:

- I стадія – репродуктивна, при якій ДНК ВПЛ знаходиться в інфікованій клітині у вільному (епісомальному) стані;
- II стадія – інтегративна, при якій ДНК вірусу вбудовується в геном інфікованої клітини (рис. 1) [7].

I стадія є зворотною. У багатьох (до 85%) ВПЛ-інфікованих може відбуватись елімінація вірусу ВПЛ з організму. На відміну від неї, II стадія є першим кроком до пухлинного переродження вірус-інфікованої клітини і розвитку цервікальної карциноми [7, 8].

Контроль за перебігом і диференціюванням клітинного циклу здійснюється білками ВПЛ Е6 і Е7 за механізмом інактивації таких ключових регуляторів проліферації, як пухлинно-супресорний білок р53 та білок ретинобластоми рRB. Поряд з цим, вірусні онкобілки Е6 і Е7 негативно впливають на хід клітинного циклу, індуюючи перехід диференційованих вірус-інфікованих клітин у S-фазу клітинного циклу (в нормі такі клітини повинні неминуче зазнати апоптотичної загибелі) [8, 9].

Другою ключовою «проканцерогенною» властивістю ВПЛ-онкобілків Е6 і Е7 є їх виражена імуносупресивна дія, в результаті чого вірус-інфіковані клітини «вिसлизують» з-під імунологічного нагляду господаря і не піддаються елімінації [9, 10].

Зниження захисних механізмів формує середовище для активації протизапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та інтерлейкіну 1-го типу, що стимулює експресію тканинних матриксних металопротеїназ і активує циклооксигеназу-2 – стимулятор синтезу простагландинів. Простагландини, разом з прозапальними цитокинами, стимулюють транскрипцію фактора росту ендотелію судин і його рецептори. Відбувається зміна рівня експресії компоненту проліферативних регуляторних каскадів протеїнкінази Akt та її біологічного антиподу – пухлинно-супресорної фосфатази PTEN [10].

Третьою «проканцерогенною» властивістю експресованих вірус-інфікованими клітинами онкобілків Е6 і Е7 є їх мутагенна активність, тобто здатність надавати ураженим клітинам генетичну нестабільність. Важливу роль у розвитку пухлинних процесів в організмі людини відіграють епігенетичні порушення експресії генів, до яких відносять метилювання генів-супресорів пухлинного зростання [9–10].

Епігенетична регуляція – це еволюційний механізм, за допомогою якого забезпечуються зміни в спектрі експресії генів, що виникають у процесі розвитку клітин і тканин організму і не пов'язані зі змінами в структурі ДНК. Ключовим механізмом епігенетичної регуляції є метилювання залишків геномної ДНК. Встановлено, що процеси метилювання в неопластичних клітинах значно змінюються порівняно з нормальними клітинами. Ці порушення можуть змінювати структуру хроматину і функції ДНК, роблячи тим самим значний внесок у виникнення генетичної і фенотипічної нестабільності пухлинної клітини. В результаті аномального метилювання при-

## В.К. КОНДРАТЮК

д. мед. н., професор,  
головний науковий співробітник  
відділення планування сім'ї,  
Інститут педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України

## Н.С. ГОРБАНЬ

к. мед. н., науковий співробітник  
відділення планування сім'ї,  
Інститут педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України

## А.І. НАРОЛЬСЬКА

аспірант відділення планування  
сім'ї, Інститут педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України

## А.О. КАЛЮТА

к. мед. н., старший науковий  
співробітник відділення  
планування сім'ї,  
Інститут педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України

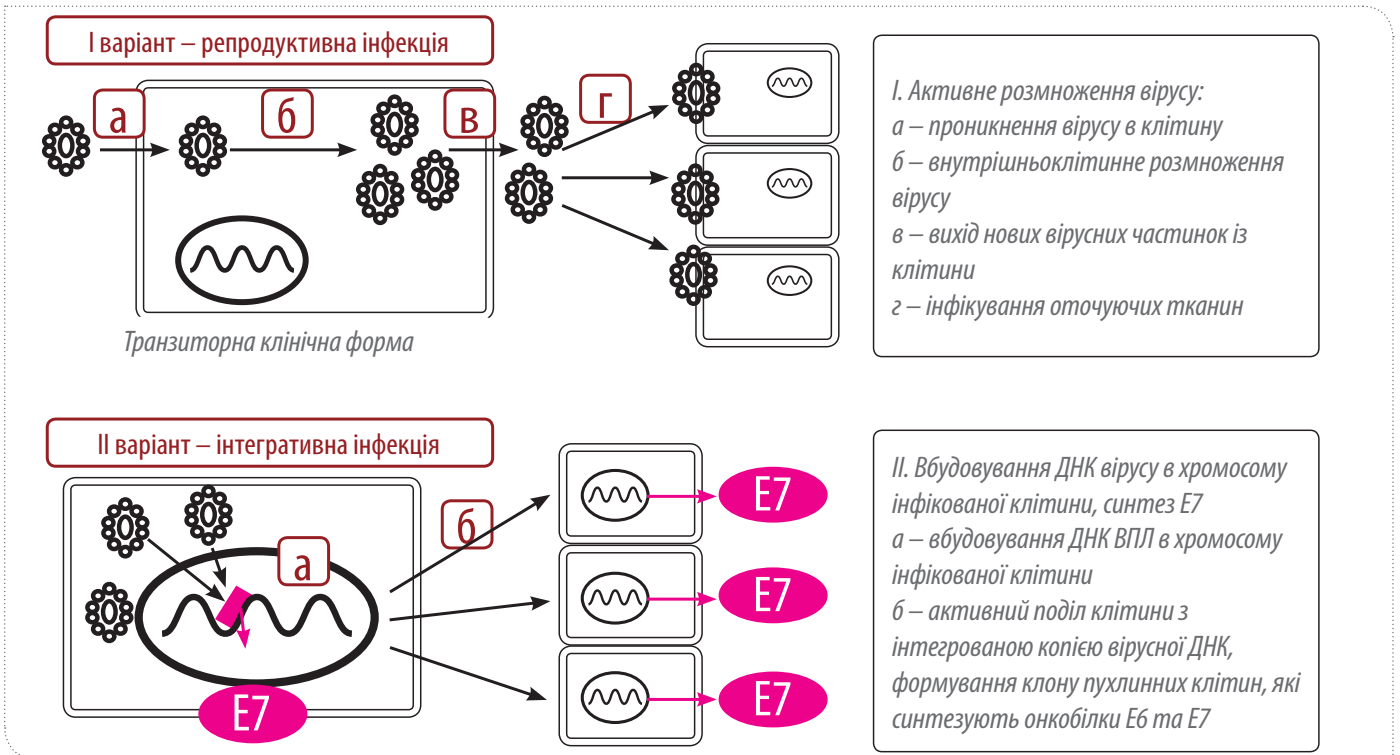


РИСУНОК 1  
 ВАРИАНТИ РОЗВИТКУ  
 ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ

гнічується утворення білкових продуктів, необхідних для нормального клітинного циклу, диференціювання та апоптозу [11–12].

Виникаючі мутації і аномальні епігенетичні модифікації призводять до зміни рівня експресії відповідних регуляторних білків – учасників туморогенних сигнальних каскадів, а також до зниження активності ДНК-репаративних внутрішньоклітинних систем. Епігенетичні зміни в геномі клітини можуть виникнути задовго до її злоякісної трансформації [10, 11].

гормонального фону, безперечно відіграє певну роль в процесі онкотрансформації [13–15].

Під дією цитохрому Р450 відбувається конверсія естрадіолу в 16α-гідроксиестрон (16α-OHE1) і 2-гідроксистерон (2ОН-E1). 16α-OHE1 зв'язується ковалентними зв'язками з естрогеновими рецепторами. 2ОН-E1 має слабкі естрогенні властивості і, на відміну від 16α-OHE1, не впливає на проліферацію клітин. При підвищенні рівня 2ОН-E1 відзначається тенденція до загибелі пухлинних клітин (рис. 2) [16, 17].

Активна репродукція ВПЛ індукує утворення в інфікованих клітинах 16α-OHE1, відповідального за метаболічну і проліферативну активність клітин (рис. 3). Встановлено, що тканинні зміни в цервікальному каналі, зумовлені ВПЛ, локалізовані головним чином в естрогенчутливих зонах [17].

ВПЛ через комплекс «гормон-рецептор» стимулює синтез онкобілків Е6 та Е7, які, з одного боку, активують механізми патологічної проліферації клітин, а з іншого – блокують противірусний імунологічний захист. Тобто, експресія онкогенів Е6 і Е7 вірус-інфікованими епітеліальними клітинами шийки матки – це фактично ініціація їх пухлинної трансформації. В свою чергу патологічна клітинна проліферація залежить від гормонального фактора, ростових факторів, впливу цитокінів [16, 17].

Для позначення передраку шийки матки довго використовували термін «дисплазія», запропонований J.W. Reagan в 1956 р. і затверджений ВООЗ у 1973 р. На даний час загальноприйнято позначення CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія). Останнім часом для позначення патологічних процесів в

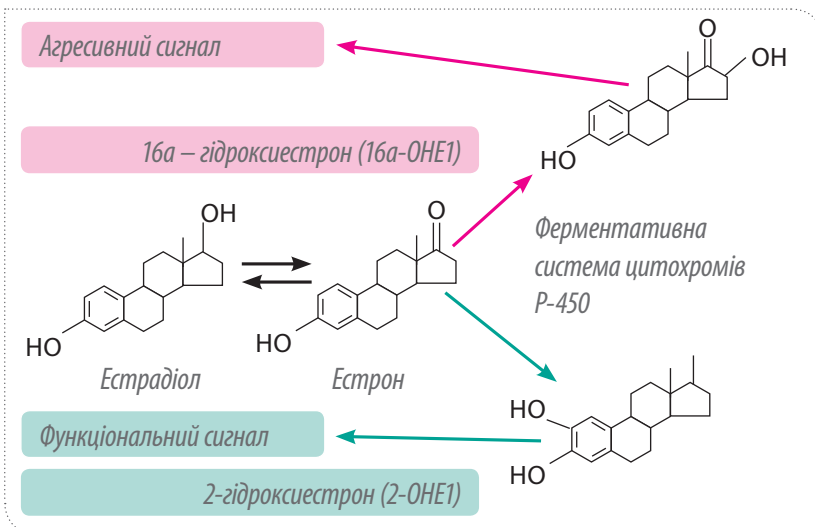


РИСУНОК 2.  
 МЕТАБОЛІЗМ ЕСТРАДІОЛУ

Важливий вплив на розвиток ВПЛ-обумовлених канцерогенних процесів шийки матки має гормональний фактор. Естрогени регулюють диференціювання й проліферацію епітеліальних клітин шийки матки, а гестагени є відповідальними за десквамацію зроговілих клітин поверхневих шарів епітелію. Порушення рівноваги між цими процесами, що викликане зміною

багат шаровому плоскому епітелії застосовують термін SIL (Squamous Intraepithelial Lesion – сквамозні інтраепітеліальні ушкодження), який в 1988 р. запропонували цитологи [18].

Попередня діагностика ДШМ полягає у виявленні атипичних клітин (клітин дисплазії) у цитологічних мазках. Мазки на онкоцитологію виконують щороку всім сексуально активним жінкам, а також тим, що досягли 18-річного віку. Цитологічне дослідження за Папаніколау (PAP-тест) виявляється інформативним у 60–90% випадків та не дозволяє повністю виключити захворювання на РШМ. Остаточний діагноз встановлюють тільки за результатами біопсії. Місце виконання біопсії визначають за допомогою кольпоскопії (огляду шийки матки під оптичним збільшенням) [19, 20].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, найхарактернішими морфологічними ознаками дисплазії є:

1) клітинна атипія (ядерний поліморфізм, гіперхромазія, стратифікація ядер, збільшення ядерно-цитоплазматичного індексу);

2) порушення диференціювання; зменшення або припинення продукції слизу клітинами епітелію;

3) порушення архітектоники слизової оболонки (ірегулярна структура крипти, проліферація і розгалуження залоз із формуванням поверхневих і внутрішньозалозистих сочкових структур).

Розрізняють три ступеня ДШМ залежно від глибини патологічного процесу:

• легка ДШМ (CIN I, дисплазія I) – зміни в будові клітин виражені слабо і зачіпають нижню третину багат шарового плоского епітелію;

• помірна ДШМ (CIN II, дисплазія II) – зміни в будові клітин спостерігаються в нижній і середній третинах товщі плоского епітелію;

• важка ДШМ або неінвазивний рак (CIN III, дисплазія III) – патологічні зміни зустрічаються у всій товщі епітеліальних клітин, але не поширюються на судини, м'язи, нервові закінчення, як при інвазивному РШМ [18–20].

При визначенні тактики ведення хворої з дисплазією, обумовленою ВПЛ, враховують вираженість змін, вік та репродуктивні наміри пацієнтки. Легка ДШМ в 50–60% випадків самостійно піддається зворотному розвитку, а в інших випадках стабілізується або прогресує. При легкій дисплазії показане динамічне спостереження і специфічне лікування за умови виявлення урогенітальних інфекцій. При помірній та тяжкій дисплазії показана конізація шийки матки (електрична, лазерна, радіохвильова). За наявності раку *in situ* у жінок репродуктивного віку виконують конізацію шийки матки з пошаровим інтраопераційним гістологічним дослідженням, що дозволяє точно визначити стадію процесу та максимально зберегти шийку матки. У пацієнток в постменопаузі методом вибору є екстирпація матки [21, 22].

Слід окремо зазначити, що, у зв'язку з появою вірусної концепції цервікального канцерогенезу, принципово змінилися підходи до лікування диспластичних процесів шийки матки. Актуальною є етіопатогенетична терапія, яка має два основні напрямки: вплив на етіологічний фактор (ВПЛ) та на основні механізми канцерогенезу [23, 24].

На жаль, в даний час не існує лікарських засобів, що безпосередньо впливають на ВПЛ. Вплив на основні механізми канцерогенезу полягає в інгібуванні експресії онкогенів ВПЛ E6, E7 та синтезу 16- $\alpha$ -ОНЕ1; інгібуванні ДНК-метил-

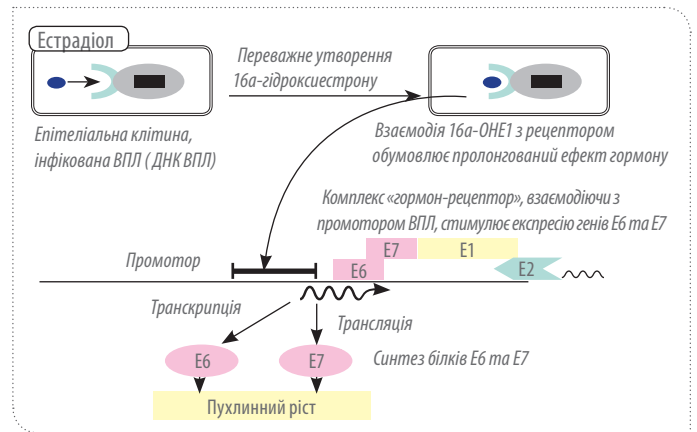


РИСУНОК 3.

**ЕСТРОГЕНИ, ВПЛ ТА КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН ШИЙКИ МАТКИ**

трансферази та стимулюванні пухлинносупресорного білка фосфатази PTEN [25].

В останні роки з'явилися роботи, які свідчать про те, що речовини природного походження (індол-3-карбінол та епігаллокатехін-3-галлат) можуть мати патогенетично обґрунтовану профілактичну дію на розвиток передракових і ракових станів шийки матки. Зокрема, доведено, що *in vitro* та *in vivo* індол-3-карбінол нівелює естрадіолзалежну індукцію онкогенів E6, E7; нормалізує метаболізм естрадіолу в клітинах, інфікованих ВПЛ; індукує апоптотичні процеси ВПЛ-інфікованих клітин [26–30].

Деякі автори засвідчують, що флавоноїд епігаллокатехін-3-галлат є ефективним інгібітором ферменту ДНК-метилтрансферази, спрямовано регулює активність пухлинносупресорних генів, що відповідають за протипухлинний захист організму. В першу чергу це стосується регуляції епігенетичних модифікацій [31, 32].

Доведено, що застосування індол-3-карбінолу в комплексі з противірусною терапією при генітальній папіломавірусній інфекції дозволяє досягти високої напруженості противірусного імунітету і забезпечити мінімальну кількість рецидивів [34].

Застосування епігаллокатехін-3-галлату у пацієнтів після хірургічних методів лікування підсилює репаративні процеси і знижує ризики формування патологічних рубців [35].

Клінічний досвід російських вчених, які спостерігали 195 пацієнтів у віці  $22 \pm 1,3$  року з клінічними, субклінічними і латентними формами папіломавірусної інфекції геніталій, викликаної ВПЛ типів 6/11, показав, що лікування протягом 4–5 міс. за загальноприйнятими схемами: деструктивні методи в комбінації з імунотропною терапією, в тому числі з використанням інтерферонів та індукторів інтерферону у 36% випадків (у 46 жінок і 24 чоловіків) не мала успіху; у пацієнтів виникали рецидиви захворювання, реєструвалися ВПЛ-позитивні результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). В той же час додавання до загальноприйнятих схем лікування індол-3-карбінолу і епігаллокатехін-3-галлату зробило істотний позитивний вплив на процес одужання як хворих з резистентними формами папіломавірусної інфекції, так і вірусноносіїв. Ефект лікування з додаванням індол-3-карбінолу і епігаллокатехін-3-галлату полягав у статистично значущому (в 4,7 разу) зниженні частоти рецидивів захворювання та попередження їх виникнення у пацієнтів з клінічно вираженими формами захворювання та у вірусноносіїв [36].

Клінічні спостереження на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика з включенням 107 жінок репродуктивного віку показали зв'язок між регресією патологічних процесів шийки матки, інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ) і призначенням індол-3-карбінолу і епігаллокатехін-3-галлату в режимі монотерапії. Було визначено, що у пацієнток, які застосовували індол-3-карбінол 200 мг і епігаллокатехін-3-галлат 45 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців були виявлені регресивні зміни передпухлинних процесів епітелію шийки матки. При цитологічному дослідженні відзначено перехід CIN-3 в CIN-2 і CIN-2 в CIN-1 з появою фонових процесів епітелію шийки матки.

При кольпоскопічному дослідженні в динаміці спостерігалися зменшення зони ураження епітелію шийки матки [33].

На сьогодні в Україні представлений новий комбінований препарат комплексної дії – Епігалін. Природні речовини індол-3-карбінол і епігаллокатехін-3-галлат, що входять до складу Епігаліну, мають мультитаргетну дію, здатні вливати на декілька патологічних молекулярних механізмів, що обумовлюють те або інше захворювання. При цьому, дані речовини не викликають ускладнень і не мають негативних побічних ефектів. Складові Епігаліну пригнічують запалення, інгібують ріст пухлинних клітин, блокуючи всі шляхи стимуляції патологічної клітинної проліферації (гормон- і цитокінзалежної, індукованої ростовими факторами), пригнічують пухлинний неоангіогенез, стимулюють апоптоз трансформованих клітин, підвищують імунні функції, зменшують резистентність і підсилюють дію інших лікарських засобів.

## ВИСНОВКИ

1. Епітеліальна ДШМ є передраковим станом і однією з найпоширеніших форм онкологічної патології у всьому світі – карциноми шийки матки. Розвиток епітеліальної дисплазії і РШМ тісно пов'язане з активністю ВПЛ.

2. Для формування незворотної неоплазії необхідні:

• індукція метаболічних механізмів конверсії естрадіолу в 16 $\alpha$ -ОНЕ1, що відіграє ключову роль в раковому переродженні ВПЛ-інфікованих клітин;

• активна експресія онкогенів Е6 і Е7 вірусу, яка стимулюється взаємодією комплексу «гормон-рецептор» з промотором ДНК ВПЛ;

• індукція множинних ушкоджень хромосомної ДНК в інфікованій клітині як завершальний процес пухлинної трансформації;

• посилення клітинного поділу, неоангіогенезу та інвазії, тобто основних біологічних процесів, що опосередковують канцерогенез.

3. З плином часу в результаті послідовної селекції клітинних клонів, що містять інтегровану вірусну ДНК і володіють підвищеною малігнізуючою активністю, формується злоякісна пухлина.

4. Перспективними щодо профілактики та супроводжуваної терапії патології шийки матки є Епігалін – натуральний онкопротектор з антипроліферативним (протипухлинним) механізмом дії. В одній капсулі Епігаліну міститься 200 мг індол-3-карбінолу і 45 мг епігаллокатехіну-3-галлату. Поєднання цих природних речовин є особливо успішним, оскільки окремі складові є взаємодоповнюючими та посилюючими. Епігалін призначається по 1 капсулі двічі на день після їжі; препарат приймається протягом 6 місяців.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рак в Україні 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України, Київ.– 13.– 124 с. Cancer in Ukraine 2010-2011. Morbidity, mortality, cancer service performance. Bull. National Cancer Registry of Ukraine, Kyiv,13,124 p.

2. Jemal, A. Bray, F. Melissa, M. Ferlay, J. et al. «Global cancer statistics.» Cancer J. for Clinicians, 61(2)(2011):69-90.

3. Arbyn, M. Castellsagué, X. de Sanjosé, S. et al. «Worldwide burden of cervical cancer in 2008.» Ann. Oncol., 22(12)(2011):2675-86.

4. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Ежова Л.С. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин // М.: «Медиа Медика». Гинекология.– 2004.– Т. 6. No 2.– С. 57–59.

Rogovskaya, S.I. Prilepskaya, V.N. Kondrikov, N.I. Yezhova, L.S. «Clinical and morphological features of human papillomavirus genital infection in women.» М.: «Media Medica», Gynecology,6(2)(2004):57-59.

5. Costa, S.I. De Simone, P. Venturoli, S. «Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization.» Gynecol Oncol, Aug;90(2)(2003):358-65.

6. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции // Под ред. В.Н. Прилепской // М., «МЕДпресс-информ».– 2008.– 383 с. Prilepskaya, V.N. «Pathology of the cervix and genital infections.» М., «MEDpress-Inform» (2008):383 p.

7. Greenfield, I. Cuthill, S. «Antivirals. In: Sterling J.C., Tyring S.K. editors. Human papillomaviruses.» Clinical and scientific advances. London (U.K.): Arnold;(2001):120-30.

8. Munoz, N. Bosch F.X. de Sanjose, S. Herrero, R. Castellsague, X. Shah, K.V. et al. «Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.» N Engl J Med, 348(2003):518-527.

9. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение // М.: Студия «Мирада Вива».– 2005. – С. 5–9. Molochkov, V.A. Kiselev, V.I. Rudyh, I.V. Scherbo, S.N. «HPV infection – clinical features, diagnosis, treatment.» M. Studio «Mirada Viva» (2005):5-9.

10. Chagas, B.S. Batista, M.V. Crovella, S. «Novel E6 and E7 oncogenes variants of human papillomavirus type 31 in Brazilian women with abnormal cervical cytology.» Infect Genet Evol, Jun;16(2013):13-8.

11. Cheung, T.H. Lo, K.W. Yim, S.F. «Epigenetic and genetic alternation of PTEN in cervical neoplasm.» Gynecol Oncol, Jun;93(3)(2004):621-627.

12. Ojesina, A.I. Lichtenstein, L. Freeman, S.S. «Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas.» Nature, Feb 20;506(7488)(2014):371-5.

13. Nair, H.B. Luthra, R. Kirma, N. et al. «Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation.» Cancer Res,65(2005):11164-11173.

14. Monsonego, J. Magdelenat, H. Catalan, F. et al. «Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions.» Int. J. Cancer,48(4)(1991):533-539.

15. Coelho, F.R. Prado, J.C. Pereira Sobrinho, J.S. et al. «Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia.» Braz. J. Med. Biol. Res,37(1)(2004):83-88.

16. Coelho, F.R. Prado, J.C. Pereira Sobrinho, J.S. Hamada, G. Landman, G. Pinto, C.A. Nonogaki, S. Villa, L.L. «Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia.» Braz J Med Biol Res, Jan;37(1)(2004):83-8.

17. Roman, A. Munger, K. «The papillomavirus E7 proteins.» Virology, Oct;445(1-2)(2013):138-68.

18. Arbyn, M. Anttila, A. Jordan, J. et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition – summary document. *Ann. Oncol.*, 21(3)(2010):448-458.
19. Sobin, L.H. Greene F.L. «Global TNM advisory group.» *Cancer*, 100(5)(2004):1106.
20. Singer, A. Monaghan, J.M. editors. «Lower genital tract precancer. Colposcopy, pathology and treatment.» 2nd ed. Oxford (U.K.):Blackwell(2000).
21. Wright, T.C.Jr. Cox, J.T. Massad, L.S. Twiggs, L.B. Wilkinson, E.J. «2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities.» *JAMA*, 287(2002):2120-9.
22. Ryu, A. Nam, K. Chung, S. Kim, J. Lee, H. Koh, E. Bae, D. «Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia.» *J Gynecol Oncol*, Jun;21(2)(2010):87-92.
23. Киселев В.И. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции. Патология шейки матки и генитальные инфекции // Под ред. В.Н. Прилепской // М., «МЕДпресс-информ». – 2008. – С. 53–60.
- Kiselev, V.I. «Molecular mechanisms of pathogenesis of hyperplastic and dysplastic diseases of the reproductive system and the ways of their pharmacological correction. Pathology of the cervix and genital infections.» М., «MEDpress-Inform» (2008):53-60.
24. Kim, Y.S1. Milner, J.A. «Targets for indole-3-carbinol in cancer prevention.» *J Nutr Biochem*, Feb;16(2)(2005):65-73.
25. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л. и др. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Патология шейки матки и генитальные инфекции // Под ред. В.Н. Прилепской // М., «МЕДпресс-информ». – 2008. – С.: 87–94.
- Kiselev, V.I. Apolikhina, I.A. Muzyzhnek, E.L. «Pathogenic and other approaches to the treatment of HPV-associated cervical disease. Pathology of the cervix and genital infections.» М., «MEDpress-Inform» (2008):87-94.
26. Wang, J. Jiang, Y.F. «Natural compounds as anticancer agents: Experimental evidence.» *World J Exp Med*, Jun 20;2(3)(2012):45-57. eCollection 2012.
27. Michnovicz, J.J1. Adlercreutz, H. Bradlow, H.L. «Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans.» *J Natl Cancer Inst*, May, 21;89(10)(1997):718-23.
28. Rosen, C.A1. Bryson, P.C. «Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results.» *J Voice*, Jun;18(2)(2004):248-53.
29. Michnovicz, J.J1. Adlercreutz, H. Bradlow, H.L. «Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans.» *J Natl Cancer Inst*, May, 21;89(10)(1997):718-23.
30. Bell, M.C1. Crowley-Nowick, P. Bradlow, H.L. «Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN.» *Gynecol Oncol*, Aug;78(2)(2000):123-9.
31. Fang, M.Z1. Wang, Y. Ai, N. Hou, Z. «Tea polyphenol-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines.» *Cancer Res*, Nov, 15;63(22)(2003):7563-70.
32. Lee, W.J. Shim, J.Y. Zhu, B.T. «Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids.» *Mol Pharmacol*, Oct;68(4)(2005):1018-30. Epub 2005 Jul 21.
33. Борис Е.Н. и др. Современный подход к диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки на фоне вируса папилломы человека // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 126–132.
- Boris, E.N. et al. «Modern approach to the diagnosis and treatment of precancerous disease against human papillomavirus.» *Women's Health*, 4 (70) (2012): 126-132.
34. Молочков В.А. Применение индинола при генитальных бородавках // Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии. – 2010. – № 10. – С.19–21.
- Molochkov, V.A. «Application Indinol with genital warts.» *Effective pharmacotherapy in dermatovenerology and dermatocosmetology*, 10 (2012): 19-21.
35. Ключарева С.В., Нечаева О.С. Папилломавирусная инфекция: проблемы и пути решения // Вестник Эстетической Медицины. – 2009. – № 2. – С. 1–8.
- Klyuchareva, S.V., Nechaeva, O.S. «Human papillomavirus infection: problems and solutions.» *Journal of Aesthetic Medicine*, 2 (2009): 1-8.
36. Шперлинг Н.В. и др. Опыт применения индинола при рецидивирующей папилломавирусной инфекции гениталий // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 2. – С. 4–8.
- Sperling, N.V. et al. «Experience of using Indinol for recurrent genital human papillomavirus infection.» *Clinical Dermatology and Venereology*, 2 (2009): 4-8. □

## ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**В.К. Кондратюк**, д. мед. н., профессор, головний науковий співробітник відділення планування сім'ї, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

**Н.Е. Горбань**, к. мед. н., науковий співробітник відділення планування сім'ї, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

**А.И. Нарольская**, аспирант відділення планування сім'ї, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

**А.А. Калюта**, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення планування сім'ї, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Дисплазии эпителия шейки матки относятся к предраковым заболеваниям и могут в 30% случаев трансформироваться в рак шейки матки. Развитие эпителиальной дисплазии и рака шейки матки тесно связано с активностью вируса папилломы человека. Для формирования необратимой неоплазии необходимы: индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16α-ОНЕ1; активная экспрессия онкогенов Е6 и Е7 вируса папилломы человека; индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке; усиление биологических процессов, опосредующие канцерогенез. Со временем в результате селекции клеточных клонов, содержащих интегрированную вирусную ДНК, формируется злокачественная опухоль. Перспективными в отношении профилактики и сопровождающей терапии патологии шейки матки является эпигалин – натуральный онкопротектор с противоопухолевым механизмом действия.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, рак шейки матки, вирус папилломы человека, эпигалин.

## CERVICAL DYSPLASIA: ETIOLOGY, PATOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

**V.K. Kondratuk**, MD, professor, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

**N.E. Gorban**, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

**A.I. Narolskaya**, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

**A.A. Kalyuta**, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

Cervical dysplasia is precancerous diseases and may transform into cervical cancer in 30% of cases. Development of epithelial dysplasia and cervical cancer is closely associated with the activity of the human papilloma virus. Such processes are needed for the formation of irreversible neoplasia: induction of the mechanisms of metabolic conversion of estradiol into 16α-ONE1; active expression of human papillomavirus E6 and E7 oncogenes; induction of multiple lesions in the chromosomal DNA of the infected cell; enhancement of biological processes, mediating carcinogenesis. Over time, selection of cell clones containing the integrated viral DNA is formed into a malignant tumor. Epigalain is a promise natural drug with antitumor mechanism of action for the prevention and accompanying therapy of the cervical pathology.

**Key words:** cervical dysplasia, cervical cancer, human papilloma virus, Epigalain.