

4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий // Руководство для врачей. - Санкт-Петербург. - 2000. - с. 571.
5. Марченко Л.А. Современные клинические аспекты эпидемиологии генитального герпеса. // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. В.Н. Приленской. - 2000. - С. 220-229.
6. Манухин И.Б., Т.П. Захарова. Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса у женщин. - Там же. - С. 229-240.
7. НПК «ЭКОФАРМ» Протефлазид // Руководство для врачей. - Киев. - 2003. - 89 с.

8. Приленская В.Н., Роговская С.Н., Межевская Е.А. // Кольпоскопия. М., 1997. - С. 73-81.
9. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки // Клинические лекции. - М.: Медиа сферы. - 1997. - 88 с.
10. Larsen B. Vaginal flora in health and disease // Clin. Obstet. Gynec. - 1993. - Vol 36. - № 1. - 103 p.
11. Dalkvist J., Wahlin J.B. et al. Herpes simplex and mood: a prospective study // Psychosom. Med. 1995, Mar-Apr., 57(2):127-137.
12. Ruiters A., Thin R.N. Genital herpes. A guide to pharmacological therapy // Dreys. - 1994. - № 47(2). - P. 297-304.

Аношина Т.М., Камінський В.В., Григоренко А.М.

## АПОПТОЗЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПЕРЕДРАКУ ТА РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Метою даної роботи було дослідження процесу запрограмованої загибелі клітин при передракових захворюваннях шийки матки і їх прогностичної значимості в розвитку раку шийки матки. Всім пацієнткам досліджуваних груп проводилась імуногістохімічна ідентифікація в заморожених біоптатах шийки матки експресії інгібітора апоптозу білка p-53 і індуктора апоптозу протеїну bcl-2. Враховуючи результати проведених досліджень можна зробити висновок, що одним з патогенетичних механізмів виникнення передраку і раку шийки матки є порушення процесів апоптозу. Оцінка маркерів апоптозу p-53 і bcl-2 при передракових захворюваннях шийки матки може мати значення для діагностики, визначення ступеня онкогенності і контролю ефективності проведеного лікування.

Целью данной работы было исследование процесса запрограммированной гибели клеток при предраковых заболеваниях шейки матки и их прогностической значимости в развитии рака шейки матки. Всем пациенткам исследуемых групп проводилась иммуногистохимическая идентификация в замороженных биоптатах шейки матки экспрессии ингибитора апоптоза белка p-53 и индуктора апоптоза протеина bcl-2. Учитывая результаты проведенных исследований можно сделать вывод, что одним из патогенетических механизмов возникновения предрака и рака шейки матки являются нарушения процессов апоптоза. Оценка маркеров апоптоза p-53 и bcl-2 при предраковых заболеваниях шейки матки может иметь значение для диагностики, определения степени онкогенности и контроля эффективности проведенного лечения.

Taking for the basis the conception of apoptosis role in cancer genesis, the aim of our work is to research apoptosis process failure at precancerous cervical diseases and their predictable importance in cervical cancer.

The research of apoptosis process at women with cervical dysplasia of different degree of danger was done by immunohistochemical analyses by means of expression of genes products bcl-2 and p-53.

One of the pathogenic mechanisms of cervical dysplasia and cervical cancer is the failure of apoptosis process. The estimation of apoptosis at precancerous cervical processes is vital for diagnosis and malignisation risk and control of treatment effectiveness.

**Ключові слова:** дисплазія шийки матки, рак шийки матки, апоптоз, діагностика

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, рак шейки матки, апоптоз, диагностика

**Key words:** cervical dysplasia, cervical cancer, apoptosis, diagnosis

**ВСТУП** В даний час, незважаючи на успіхи сучасної онкогінекології, захворюваність на рак шийки матки в країнах Східної Європи стабільно входить в п'ятірку провідних онкологічних захворювань жінок [2,4]. У зв'язку з цим рання діагностика і адекватне лікування фонових і передракових захворювань є важливим заходом, спрямованим на зниження захворюваності на рак шийки матки [4].

В останні роки вивченню ролі апоптозу, тобто запрограмованої загибелі клітин в розвитку різних патологічних процесів в організмі присвячено багато клінічних, цитологічних, імунологічних і молекулярно-біологічних досліджень. Як відомо, апоптоз є фізіологічним процесом загибелі клітин, спрямованим на підтримку клітинного гомеостазу в різних тканинах організму [1,2,5], включаючи енто- і ектоцервікс. Незважаючи на те, що вивчення молекулярних основ апоптозу знаходиться на початкових стадіях, не вик-

лючається, що пухлинний ріст може бути пов'язаний з дисбалансом між проліферацією клітин і їх запрограмованою загибеллю [2,5].

Таким чином, опираючись на вищевказану апоптоззалежну концепцію онкогенезу, метою нашої роботи стало дослідження порушень процесів запрограмованої загибелі клітин при передракових захворюваннях шийки матки і їх прогностичної значимості в розвитку раку шийки матки.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** У досліджувану групу були включені 52 жінки, що знаходилися на обстеженні і лікуванні з приводу передракових захворювань шийки матки в жіночій консультації та гінекологічному відділенні пологового будинку №4 м. Києва та гінекологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №6

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У ході дослідження виділені наступні клінічні групи: 1-ша – здорові жінки - 11 пацієнток, 2-га – легка дисплазія – IIIa тип мазка – 9 пацієнток, 3-тя – помірна дисплазія – III тип мазка – 13 пацієнток, 4-та – важка дисплазія – IIIb тип мазка – 11 пацієнток, 5-та – рак шийки матки – IV тип мазка – 8 пацієнток

Розподіл клінічних груп проводився відповідно до результатів цитологічного дослідження, а саме згідно з типом цитологічного мазка, підтвердженого результатом патоморфологічного дослідження та результатами кольпоскопічного дослідження.

Всім пацієнткам вищевказаних груп проводилась імуногістохімічна ідентифікація в заморожених біоптатах шийки матки експресії інгібітора апоптозу білка p-53 і індуктора апоптозу протеїну bcl-2. Імунореактивність визначалася за допомогою світлового мікроскопа, а ступінь імунозабарвлення bcl-2 і p-53 оцінювався за 4-бальною шкалою наступним чином: візуалізація забарвлених клітин до 25% – інтерпретувалось як відсутність імунозабарвлення (фонове забарвлення), до 50% – слабке забарвлення, до 75% клітин – розцінювалось як середня інтенсивність забарвлення і більше 75% – сильне забарвлення.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У ході проведеного дослідження були отримані наступні результати.

При дослідженні індуктора апоптозу продуктів гена bcl-2 протеїну у диспластичному епітелії шийки матки в досліджуваних групах пацієнток було виявлено, що зі зростанням ступеня важкості дисплазії експресія зазначеного протеїну знижувалася від сильного цитоплазматичного забарвлення в групі здорових жінок до повної його відсутності в групі хворих на рак шийки матки. Так, в зразках тканини ектоцервікса в групі здорових жінок візуалізувалось близько 87% імунореактивних до продуктів гена bcl-2 клітин, в групі хворих з легким ступенем дисплазії визначалось 53% імунозабарвлених клітин, при середньому ступені дисплазії 41% імунореактивних клітин, при важкій дисплазії – 25%, а при раку шийки матки в більшості випадків клітини були

bcl-2-негативними, та інтенсивність імунозабарвлення складала близько 17%, сильне або середнє цитоплазматичне забарвлення не було виявлено у жодному випадку.

В результаті імуногістохімічного дослідження експресії білка p-53 в біоптатах шийки матки хворих з дисплазіями ектоцервікса різних ступенів важкості були отримані наступні результати. У всіх здорових жінок і в групі жінок з легкою дисплазією шийки матки у жодному випадку не була виявлена експресія білка p53, тобто мало місце імунонегативне забарвлення зразків досліджуваної тканини та кількість імунореактивних ядер складала 6% в контрольній групі і 4% в групі жінок з легкою дисплазією. Появу слабкої реакції ядер на імунозабарвлення нами виявлено при середньому ступені важкості дисплазії (27% імунореактивних до білка p53 ядер), зі зростанням ступеня важкості дисплазії до раку шийки матки експресія білка p53 збільшувалася. Так, кількість імунореактивних ядер в біоптатах шийки матки хворих з важкою дисплазією становила 73%, при раку шийки матки – 84%. Слід зазначити, що при раку шийки матки сильна реакція клітин ураженого епітелію на імунозабарвлення була виявлена тільки в 3 жінок, в інших спостерігалася середня реакція. Різна інтенсивність імунозабарвлення клітин епітелію при раку шийки матки залежить, очевидно, від виду ракової пухлини і ступеня її диференціювання, що вимагає проведення додаткових досліджень.

Що стосується інтенсивності апоптозу залежно від кольпоскопічної семіотики вищевказаної передракової патології шийки матки, нами було виявлено, що інтенсивність імунозабарвлення bcl-2 протеїну була істотно нижчою при дис-

плазіях гіперплазованого або багат шарового плоского епітелію порівняно з дисплазіями метаплазованого епітелію. Найбільш слабка інтенсивність імунозабарвлення bcl-2 була виявлена при папілярній зоні дисплазії гіперплазованого епітелію (22-37%), дещо вища при передпухлинній зоні трансформації гіперплазованого епітелію (33-59% позитивно забарвлених клітин) і відносно висока при полях дисплазії гіперплазованого епітелію (41-78% імунореактивних клітин).

**ВИСНОВКИ** Таким чином, з огляду на результати наших досліджень можна зробити висновок, що одним з патогенетичних механізмів виникнення передраку і раку шийки матки є порушення процесів апоптозу.

Зі зростанням ступеня важкості дисплазії шийки матки в ядрах клітин прогресивно накопичується інгібітор апоптозу білок p-53 і знижується експресія активатора апоптозу протеїну bcl-2, що свідчить про значне зниження процесу програмованої клітинної загибелі і неконтрольовану клітинну проліферацію.

Оцінка маркерів апоптозу p-53 і bcl-2 при передракових захворюваннях шийки матки може мати значення для діагностики, визначення ступеня онкогенності і контролю ефективності проведеного лікування.

1. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель // С.Пб. - Наука. - 1996. - 276 с.
2. Романенко А.М. Апоптоз и рак // Арх. Патол. - 1996. - №3. - С.18-23.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология // С.Пб.: Сотис. 2000. - 224 с.
4. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. Справочное пособие. - Мн.: Выш. шк., 2000. - 368 с.
5. Wyllie A.N. Apoptosis // Brit. J. Cancer. - 1993. - Vol.67. - P. 205-208

Маляр В.А., Розумик І.І., Хаща І.І., Цмур О.В.

## МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ ПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВІ ЙОДУ

Ужгородський національний університет, м.Ужгород

Лікування доброякісних захворювань шийки матки і до сьогодні є актуальною проблемою у гінекології. Це обумовлено не тільки високою частотою і розвитком її у жінок репродуктивного віку, але й недостатньою ефективністю існуючих методів лікування. Відомо, що HPV дуже рідко поширюється у вигляді моноінфекції, а передаються в асоціації з іншою мікрофлорою та вірусами, які не мають безпосереднього відношення до виникнення дисплазій, але сприяють їх появі. За мету дослідження поставлено перевірку ефективності запропонованого методу лікування доброякісних процесів шийки матки шляхом місцевого застосування препаратів на основі йоду (йоддицерин з бетадином) у поєднанні з антибіотиками широкого спектра дії. Проведено спостереження 108 жінок у віці від 22 до 48 років. Відмічено позитивний клінічний ефект. Таку апробовану схему лікування можна рекомендувати для широкого застосування при фонових процесах шийки матки.

Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки является актуальной проблемой гинекологии. Это обусловлено не только высокой частотой и развитием их у женщин молодого возраста, но и недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Известно, что HPV очень редко распространяется в виде моноинфекции, а передается в ассоциации с другой микрофлорой и вирусами, которые не имеют непосредственного отношения к возникновению дисплазий, но способствуют их развитию. Целью исследования стала проверка эффективности предложенного метода лечения доброкачественных процессов шейки матки на основе местного использования препаратов йода (йоддицерин в сочетании с бетадином) вместе с антибиотиками широкого спектра действия. Мы провели исследование 108 больных в возрасте от 22 до 48 лет. Отмечен позитивный клинический эффект предложенной схемы лечения, которую мы предлагаем для широкого использования при фоновых процессах шейки матки.

Comprehensive study involves clinical, colposcopic, cytological, bacterioscopic methods. Cervicitis occupies a special place in the structure of diseases of the uterine cervix. Its etiology and pathogenesis has been so far controversial. The occurrence of cervicitis in reproductive females follows prior inflammations of the uterus, impaired function; exposures and injuries are also of great importance.

Many different treatments for cervicitis have been proposed. Our study shows, that the most effective treatments by iodine application. Our treatment was provided to 104 women in the age group of 22-48 and has appeared as an accessible, effective and simple method of treatment of cervical benign diseases.

**Ключові слова:** цервіцит, йоддицерин, бетадин.

**Ключевые слова:** цервицит, йоддицерин, бетадин.

**Key words:** cervicitis, joddicerin, betadin.

**ВСТУП** Лікування доброякісних захворювань шийки матки і до сьогодні є актуальною проблемою у гінекології, оскільки вони складають близько 80% від усіх патологічних змін шийки матки [3,5,6,8,12]. Останнім часом у науковій літературі інтенсивно дискутуються питання про роль фонових захворювань у розвитку карциногенезу [2,9,10,11]. Рак шийки матки залишається першим серед злоякісних пухлин, щодо яких встановлено вірусну етіологію [2,3,6,8]. Оскільки етіопатогенетична роль вірусу папіломи людини (human papillomavirus, HPV) у цьому процесі на даний час не викликає сумнівів, найчастіше наводяться дані про особливості ураження HPV різних контингентів хворих, роль інших факторів, таких, як неспецифічна флора, а також захворювань, що передаються статевим шляхом [4,7,8]. Відомо, що HPV дуже рідко поширюється у вигляді моноінфекції, папіломавіруси, як правило, передаються в асоціації з іншою мікрофлорою та вірусами [1,4,8]. Такі методи лікування, як діатермокоагуляція шийки матки, лазервапоризація CO<sub>2</sub> – лазером, кріодеструкція мають побічну негативну дію і не справляють етіопатогенетичного впливу, оскільки відбувається проникнення інфекції на ранову поверхню, що викликає розвиток запального процесу, зокрема екзо- і ендо-