

28. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. – 2011. – Vol. 65 (6). – P. 725-732.

29. Novak N., Bieber T., Allam J.P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. – 2011. – Vol. 65 (6). – P. 733-739.

30. Passalacqua G., Ledford D., Cox L., et al. Allergen-specific immunotherapy // In: WAO white book on allergy. – P. 110-115. – <http://www.worldallergy.org/publications> (26.08.2014).

31. Ring J., Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen specific immunotherapy (ASIT) // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 713-724.

32. Rolland J.M., Gardner L.M., O'Hehir R.E. Allergen-related approaches to immunotherapy // *Pharmacol. Therap.* – 2009. – Vol. 121. – P. 249-253.

33. Shamji M.H., Ljorring C., Francis J.N., et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 217-226.

34. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // *Allergy*. – Vol. 64 (91). – P. 1-59.

35. Wilson D.R., Torres Lima M., et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: Systemic review and meta-analysis // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – P. 4-12.

Координаты для связи с авторами: Воронина Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС с курсами функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, тел. +7-924-403-00-32, e-mail: mdvoronina@yandex.ru; Жолондзь Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсами функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, зав. аллергологическим кабинетом 301-го ВКГ, тел. +7-924-214-20-13, e-mail: tata231050@list.ru; Мамровская Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом фтизиатрии ДВГМУ, врач аллерголог-иммунолог КДП 301-го ВКГ, тел. +7-924-203-66-15, e-mail: combox.tm@yandex.ru; Лавицкая Татьяна Федоровна – клинический ординатор кафедры терапии с курсами функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, тел. +7-924-109-54-26, e-mail: Lavtatiana1@yandex.ru.



УДК 618.146-006.5-037:[616-018:001.4](048.8)

И.И. Курунова¹, Т.Ф. Боровская², Л.П. Ковальская²

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ КЛАССИФИКАЦИЙ ПРИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

¹Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД», 680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-98-05-39;

²Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева Амурского, 35, тел. 8-(4212)-98-05-39, г. Хабаровск

Резюме

Представлен обзор литературы по существующим гистологическим классификациям предраковых изменений эпителия шейки матки, этапы их возникновения, преимущества и недостатки. Основой классификации с использованием термина CIN является классическая концепция канцерогенеза с последовательной сменой неоплазий с постепенным увеличением их степени. Преимуществом современной классификации с понятием SIL является обоснованность биологического отличия и потенциала прогрессии в рак, согласование цитологической и гистологической классификаций и попытка унификации понятий. Выбор единой классификации, опирающейся на биологические основы дисплазий шейки матки, является необходимым условием для стандартизации гистологических заключений.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, терминология, классификация.

I.I. Kurunova¹, T.F. Borovskaya², L.P. Kovalskaya²

TERMINOLOGY ASPECTS OF HISTOLOGICAL CLASSIFICATIONS IN DISPLASTIC PROCESS OF UTERUS CERVIX EPITHELIUM

¹Railroad hospital;

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The authors present the review of literature on histological classifications of precancerous changes of the cervix uteri, stages of their development, their advantages and disadvantages. The authors described morphological criteria and princi-

ples of differential diagnosis. Biological features of CIN remain so far insufficiently studied and need further in-depth study and specification. Advantages of modern classification of SIL are reflection of essence of biological process and coordination of cytological and histological classifications. A course of a disease prognosis, assessment of prospects of transition of one degree of neoplasia into other and an outcome in an invasive cancer is important for standardization of histological studies.

Key words: dysplasia of the uterus cervix, terminology, classification.

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время продолжает оставаться актуальной проблемой во многих регионах мира. В странах, где на государственном уровне отсутствует внедрение скрининга РШМ, методы цитологической и гистохимической диагностики патологических состояний шейки матки (ШМ) крайне востребованы, а изучение аспектов классификации и морфологической идентификации изменений эпителия ШМ остается актуальным [2, 20]. В то же время в странах, где внедрен скрининг РШМ, использование современных знаний морфологии и классификации позволяет верифицировать различные патологические состояния ШМ и определять прогноз течения болезни [2, 15, 16, 44].

С 1927 года для обозначения доброкачественных пролиферативных процессов различных органов и тканей использовали термин «дисплазия эпителия» [18]. Согласно данному термину, в основе диспластических изменений лежит изменение степени дифференцировки эпителия тканей и гибель дифференцированных клеток при недостаточности дифференцировки камбиальных элементов с явлениями атипии, либо образование многослойного плоского эпителия из пролиферирующих камбиальных (резервных) клеток призматического эпителия путем метаплазии [11, 12, 18, 36].

По результатам исследований многочисленных авторов, изучавших данный процесс с начала 20 века, клеточные изменения при дисплазии сопровождаются увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения, потерей полярности клеток эпителиального пласта с развитием глубокого нарушения метаболизма, приводящих к нарушению нормальной стратификации эпителия в связи с гиперплазией базальных и парабазальных клеток [11, 12, 16, 17, 25, 34-37, 44]. В это же время в литературе появились сведения о количественных изменениях в хромосомах при дисплазиях. Так А.И. Spriggs (1974) установил, что при слабой дисплазии отмечается диплоидный и тетраплоидный набор хромосом в клетках эпителиального пласта, в то время как при тяжелой дисплазии некоторые или все клетки анеуплоидны [42].

Термин «дисплазия», применительно к ШМ, был введен J.W. Reagan, et al. (1953) в 1953 году, а в 1956 году J.W. Reagan, et al. (1956) было предложено использование данного термина в одном из разделов гистологической классификации заболеваний ШМ [34, 35]. Термины «дисплазия шейки матки» и «карцинома in situ» были приняты к использованию на I Международном конгрессе цитологов (Париж, 1962). Градация в зависимости от ширины зоны, занимаемой базалоидными клетками в эпителиальном пласте, включающая слабую, умеренную, тяжелую степени и карциному in situ, определены экспертами ВОЗ в 1972 году в качестве основы цитологической и гистологической классификаций. Данная трактовка патологических со-

стояний ШМ и по настоящее время остается распространенной в России [1, 2, 6, 7, 9].

В 50-70-х годах 20 столетия единого мнения по поводу предопухолевых и регенераторных изменений при различных степенях выраженности дисплазии и рака in situ не было сформулировано [2, 12, 17, 19, 28, 35].

Так, J.W. Reagan, et al. (1956) придерживались мнения, что разделение неизвизивных предраковых изменений ШМ на дисплазию и карциному in situ при гистологическом исследовании было возможным и подразумевало существование биологических различий. При этом дисплазия, даже тяжелая, считалась обратимым процессом. С другой стороны, карцинома in situ рассматривалась как высокозлокачественный процесс. Критериями отличия между тяжелой дисплазией и карциномой in situ являлось наличие одного слоя уплощенных клеток на поверхности эпителиального пласта, характеризующихся их моноклоновой пролиферацией и анеуплоидизацией ядерной ДНК [13, 34, 44], отсутствием признаков инвазии и включения выстилки цервикальных желез в патологический процесс [2, 12, 13, 19, 35].

В тоже время J.A. Kirkland, et al. (1966), J. Crocke, et al. (1968) не выявили четких биологических критериев для дифференцировки тяжелой дисплазии и карциномы in situ [17, 28].

В результате длительных дискуссий выделенная в 1956 году J.W. Reagan, et al. (1956) карцинома in situ получила свое морфологическое подтверждение и, в последующем, была уточнена и расшифрована результатами исследований современных ученых [1, 17, 20, 29]. Так, в частности, S.H. Song, et al. (2006), Н.В. Данилова с соавт. (2010) не только подтвердили обоснованность введения данной морфологической формы, но и уточнили цитологические отличия тяжелой дисплазии от карциномы in situ, включающие такие молекулярные основы опухолевой трансформации, как нарушение механизма дифференцировки, трансдифференцировку, включение механизма метаплазии, сопровождающиеся способностью клеток к микроинвазии, что согласуется с ранними исследованиями J.A. Kirkland, et al. (1966) и J. Crocker, et al. (1968) [1, 2, 17, 28, 29, 41].

В дальнейшем, обобщение многочисленных данных о едином процессе перехода дисплазии ШМ в рак in situ, позволили R.M. Richard еще в 1973 г. предложить новую концепцию, согласно которой все предраковые изменения эпителия представляют собой единый неопластический процесс пролиферации клеток, названный им цервикальной интраэпителиальной неоплазией (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) [37]. Автором было показано, что CIN является облигатным предраком в виде многостадийного процесса, который при прогрессировании неизбежно приводит к инвазивному раку [37]. И, уже через 2 года, на II Всемирном Конгрессе цервикальной патологии и кольпоскопии

(Австрия, г. Граце, 1975) было предложено включить в классификацию термин CIN I, II, III, где CIN III объединяет тяжелую дисплазию и рак *in situ* [5, 12, 13, 25, 26, 43]. Данная концепция цервикального канцерогенеза предполагает последовательную смену неоплазий с постепенным увеличением их степени (CIN I – CIN II – CIN III).

С 2002 года в литературе появились данные, что процесс канцерогенеза происходит на фоне персистенции ВПЧ, который, присутствуя в эпителиальной или интегративной форме в стволовых клетках зоны трансформации, лежащих под цилиндрическим эпителием и участвующих в регенераторных и метапластических процессах, нарушает процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток с появлением способности их к инвазивному росту [3, 4, 5, 6, 8, 21, 22, 27, 30, 32, 45].

Существенная роль в регуляции функции вирусных онкогенов и прогрессии заболевания принадлежит вторичным генетическим изменениям. Функционирование вирусных онкобелков вызывает дестабилизацию хромосом, что может быть причиной активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров [8]. Нарастание генетической нестабильности инфицированных стволовых клеток приводит к возникновению все более агрессивных клонов незрелых эпителиальных клеток, способных занять ту или иную часть толщины эпителиального пласта [27, 30, 39, 46].

Однако с концепцией CIN согласны не все [1, 10, 23, 36, 37, 45, 46]. Выраженная форма дисплазии по морфологическим, гистохимическим и электронно-микроскопическим свойствам, хотя и близка к раку *in situ*, но все же отличается от нее по глубине и степени поражения эпителиального пласта в целом. В связи с чем, по мнению И.А. Яковлевой и соавт. (1976), предложение R.M. Richart (1973) объединить тяжелую дисплазию и интраэпителиальный рак, как единый процесс, не оправдывает себя, поскольку рак *in situ* – это рак, но без признаков инвазивного роста, а дисплазия – морфологический предрак [13, 37].

Действительно, введение нового термина «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» не внесло ничего нового в представления о сущности дисплазии и интраэпителиального рака. Автор данной концепции, по существу, лишь объединил тяжелую форму дисплазии и рак *in situ* под рубрикой CIN III, сохранив понятие слабой (CIN I) и умеренной (CIN II) дисплазии [36, 37].

Дальнейшие исследования в этой области [10, 23, 45, 46] показали, что в основе дисплазии лежат процессы интенсивной пролиферации и полиплоидизации клеток, в то время как в основе рака *in situ* – опухолевая трансформация, которая подтверждается способностью клеток к микроинвазии [13, 33].

В последние десятилетия появилась новая информация о патогенезе РШМ [2-5, 10, 30, 32, 33, 39, 43-46]. Согласно новым данным, гистологические изменения, относимые к дисплазии или неоплазии, зачастую не выступают как единый процесс на разных стадиях и не всегда являются облигатным предраком. Показано, что CIN I представляет собой регенераторно-воспалительный процесс, а морфологические признаки, соот-

ветствующие CIN II и III, чаще всего обсуждаются в контексте неоплазии [10, 32, 45, 46].

В 70-80-е годы применялось множество различных модификаций и классификаций диспластических изменений ШМ. Дальнейшее изучение молекулярных маркеров неопластических изменений ШМ, а также генетических и эпигенетических факторов прогрессии, привело к попытке унифицировать используемую терминологию.

В 1988 году Национальным институтом по изучению проблем рака (Bethesda, штат Мэриленд, США) была предложена новая классификация для описания цервикальных мазков – The Bethesda System (TBS), основанная на дифференциальных возможностях Партеста и получившая свое название по месту создания в г. Бетесда [40]. Новая Терминологическая система Бетесда (ТБС) была рекомендована ВОЗ (2002) и внедрена для использования при гистопатологических исследованиях в большинстве стран мира, в том числе России, и наиболее соответствует биологии канцерогенеза ШМ.

Согласно пересмотру 1988 года, для интерпретации результатов гистопатологического исследования ШМ предложено использовать два термина, предусматривающие выделение плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion, LGSIL) и плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, HGSIL), где LGSIL соответствует морфологическим критериям CIN I, а HGSIL – CIN II и CIN III [10, 16, 23, 31, 33, 40].

Разделение предопухолевых изменений ШМ на две группы вместо трех, по мнению IARC (2005), оправдано, т. к. первая группа (LGSIL) представляет собой биологически отличный вариант от второй группы (HGSIL). LGSIL гетерогенно по выявляемым типам HPV 6 и 11 типа (имеющих низкий злокачественный потенциал) [38], по клональности, плоидности, но гетерозиготны в специфических хромосомных локусах. В то время как HGSIL, ассоциированное с ВПЧ 16 и 18 типа (с высоким онкогенным потенциалом), характеризуется преимущественной моноклональностью, анеуплоидией и потерей гетерозиготности [14, 24, 38].

Более того, в своем развитии LGSIL часто подвергаются спонтанной регрессии и имеют более низкий потенциал прогрессии в инвазивный рак [45]. В связи с приведенными выше данными использование термина «повреждение» (lesion, SIL) более предпочтительно по сравнению с термином «неоплазия» (neoplasia, CIN).

То есть, в результате пересмотра гистологической классификации поражений ШМ 2002 года (ВОЗ), изменения эпителиального слоя ШМ трактуются с новых позиций, в которых к предопухолевым изменениям эпителия ШМ относятся как LGSIL, так и HGSIL [1, 45].

Следовательно, первые гистологические термины «дисплазии» (легкая, умеренная и тяжелая) и «рак *in situ*» учитывали клеточную атипию и степень утраты дифференцировки. В дальнейшем, для обозначения дисплазий различной степени выраженности, был принят термин «CIN I-III» (Cervical Intraepithelial Neo-

plasia), предложенный для обозначения неопластической пролиферации клеток, при этом CIN III включает тяжелую дисплазию и рак in situ (CIS). С 1990 г. получило распространение упрощенное обозначение LSIL/HSIL (low/high squamous intraepithelial lesions), хотя эта схема и удобна для практического использования, она полностью не отражает морфологическую картину, объединяя понятия CIN II и CIN III.

Таким образом, понятия «дисплазия» и «рак in situ» применительно к ШМ были востребованы с 1953 по 1973 гг. с целью дифференциальной диагностики степени выраженности дис- и неопластических процессов. Дальнейшие исследования в области канцерогенеза позволили обосновать новый подход к диагностике неопластических процессов, названный CIN, недо-

статком которого, по мнению ряда авторов, является объединение тяжелой дисплазии и рака in situ. Система CIN, представленная как многостадийный процесс, не отражает биологической сущности опухолевой трансформации. С развитием исследований в области молекулярной биологии и вирусологии, начиная с 1988 г., появилась новая терминология (LGSIL/HGSIL) в диагностике патологии ШМ, что имеет преимущество перед другими терминами. Новая интерпретация изменений ШМ объясняет механизмы запуска выраженных изменений при ассоциации с HPV с наличием высокого злокачественного потенциала, при этом незначительные изменения в ШМ отождествляются с инфицированием HPV низкого уровня канцерогенности и характеризуются обратимостью развития (LGSIL).

Литература

1. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. Предраковые изменения эпителия шейки матки: терминология и принципы дифференциальной диагностики (обзор) // Архив патологии. – 2010. – № 4. – С. 12-16.
2. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. Дифференциальная диагностика предопухолевых и регенераторных изменений эпителия шейки матки с использованием иммуногистохимического метода // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 2. – С. 10-14.
3. Киселев Ф.Л., Мазуренко Н.Н., Волгарева Г.М. с соавт. Взаимодействие вирусных и клеточных генов при раке шейки матки // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 224-232.
4. Киселев Ф.Л., Мазуренко Н.Н., Киселева Н.П. Молекулярные маркеры рака шейки матки // Вестник РАМН. – 2002. – № 1. – С. 8-14.
5. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки // Вестник РАН. – 2007. – № 11. – С. 25-32.
6. Короленкова Л.И. Сочетание цервикальных эпителиальных неоплазий разной степени в процессе канцерогенеза – объективная причина диагностических ошибок при CIN и микроинвазивном раке шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2011. – Т. 1, № 22. – С. 50.
7. Короленкова Л.И., Степанова Е.В., Ермилова В.Д. с соавт. Экспрессия pAkt при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и микроинвазивном раке шейки матки // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 6. – С. 777-780.
8. Мазуренко Н.Н. Роль клеточных факторов в прогрессии рака шейки матки // Материалы конгрессов и конференций IV Российской онкологической конференции. – Режим доступа: www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/07.php (Дата обращения 12.02.2014).
9. Нейштад Э.Л., Крулевский В.А. Дифференциальная диагностика опухолей шейки матки. – СПб.: КультИнформПресс, 2012. – С. 85-90.
10. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей / под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – С. 8-22.
11. Петрова А.С., Корякина Р.Ф., Лукина Т.А. Цитологическая диагностика дисплазии эпителия // Архив патологии. – 1985. – Т. XLVII, № 11. – С. 3-6.
12. Яковлева И.А., Кукутэ Б.Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам. – Кишинев: Штиинца, 1979. – С. 3-77.
13. Яковлева И.А., Черный А.П. Морфология и гистогенез дисплазии шейки матки // Архив патологии. – 1985. – Т. XLVII, № 11. – С. 32-36.
14. Bergeron C., Barrasso R., Beaudenon S., et al. Human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low- and high-grade lesion // Am. J. Surg. Pathol. – 1992. – Vol. 16, № 7. – P. 641-649.
15. Bromfield P.I., Duncan J.D. Cervical screening and teenage women // Recent Adv. in Obstetrics and Gynecol. – 1997. – № 18. – P. 155-160.
16. Cooper K., Evans M., Mount S. Biology and evolution of cervical squamous intraepithelial lesion: a hypothesis with diagnostic prognostic implications // Adv. Anat. Pathol. – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 200-2003.
17. Crocker J., Fox H., Langley F.A. Consistency of the histological diagnosis of epithelial abnormalities the cervix utery // J. Clin. Pathol. – 1968. – Vol. 21. – P. 67-70.
18. Fisher-Wasel B. – In: Handbook der normally und pathological. – Berlin, 1927. – Bd.14, T. 2.
19. Fu Y.S., Reagan J.W., Richart R.M. Definition of precursors // Gynecol. Oncol. – 1981. – Vol. 11, № 1. – P. 11-18.
20. Hirai Y., Nishide K., Yamauchi K., Fujimoto I. Cytomorphologic, cytometric and histomorphologic observations after laser therapy for cervical lesions // J. Reprod. Med. – 1994. – Vol. 37, № 3. – P. 267-272.
21. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A., et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208. – P. 152-164.
22. Jo H., Kim J.W. Implications of HPV infection in uterine cervical cancer // Cancer Ther. – 2005. – Vol. 37. – P. 419-434.
23. Grote H.J., Nguen H.V., Leick A.G., et al. Identification of progressive cervical epithelial cell abnormalities using DNA image cytometry // Cancer. – 2004. – Vol. 102, № 6. – P. 373-379.
24. IARC. Cervix cancer screening. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. IARC

Handbooks of Cancer Prevention. – Lyon: IARC Press, 2005. – Vol. 10.

25. International Histology of Tumors – № 8. – Cytology of the Female Genital Tract. – Geneva, 1973.

26. International Histology of Tumors – № 13. – Histological Typing of Female Genital Tract Tumors. – Geneva, 1975.

27. Keating J.T., Ince T., Crum C.P. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis // *Adv. Anat. Pathol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 83-92.

28. Kirkland J.A. Mitotic and chromosomal abnormalities in carcinoma in situ of the uterine cervix. – *Cancer* 20, 1966.

29. Kirkland D., Aardema M., Henderson L., et al. // Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens. – Sensitivity, specificity and relative predictivity // *Mutate Res.* – 2005. – № 584. – P. 1-256.

30. Kovanda A., Juvan U., Sterbenc A., et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in woman with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) lesions in Slovenia // *Acta Dermatovenol. Alp. Panonica Adriat.* – 2009. – Vol. 18. – P. 47-52.

31. Luff R.D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. The Bethesda System Editorial Committee // *Hum. Pathol.* – 1992. – Vol. 23, № 7. – P. 719-721.

32. Mc. Credie M.R., Sharples K.J., Paul C., et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // *Lancet Oncol.* – 2008. – № 9. – P. 425-434.

33. Queiroz C., Silva T.C., Alves V.A., et al. Comparative study of the expression of cellular cycle proteins in cervical intraepithelial lesions // *Pathol. Res. Pract.* – 2006. – Vol. 202, № 10. – P. 731-737.

34. Reagan J.W., Seidman I.L., Siracusa V. Dysplasia of the uterine cervix // *Cancer (Philad.)*, 1953. – Vol. 6. – P. 224-235.

35. Reagan J.W., Hamonic M.J. Dysplasia of the uterine cervix // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1956. – Vol. 63, № 6. – P. 1236-1244.

36. Richart R.M. – Colpomicroscopic studies of cervical intraepithelial neoplasia – Ibid // *Cancer (Phila.)*, 1966. – Vol. 19. – P. 1635-1639.

37. Richard R.M. Cervical intraepithelial neoplasia // *Pathol. Annu.* – 1973. – Vol. 8. – P. 301-328.

38. Richard R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia // *Obstet. and Gynecol.* – 1990. – Vol. 75, № 1. – P. 131-133.

39. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A. Meijer CHPV-unmediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications // *J. Pathol.* – 2006. – Vol. 208. – P. 152-164.

40. Solomon D., Davey D., Kurman R., et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287, № 16. – P. 2114-2119.

41. Song S.H., Lee J.K., Oh M.G., et al. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1608-1613.

42. Spriggs A.I. In: Chromosomes and cancer. – New York. – 1974. – P. 423-450.

43. Tavassoli F.A., Deville P. Pathology & Genetics of Tumours of the Breast & Female Genital Organs. IARC / World Health Organization Classification of Tumours. – Lyon: WHO Press, 2003. – Vol. 5.

44. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer // *Gynecol. Obstet. fertile.* – 2008. – Vol. 6. – P. 650-655.

45. Wright T.C., Kurman R.J., Ferenczy A. Precancerous lesion of the cervix / ed. R.J. Kurman // *Blaunstein's pathology of the female genital tract.* – New York, 2002. – P. 253-325.

46. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // *J. Natl. cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, № 9. – P. 690-69.

Literature

1. Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G. Precancerous cervix epithelium dysplasia: terminology and principles of differential diagnostics (overview) // *Arch. Path.* – Vol. 4. – P. 12-16.

2. Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G. Differential diagnostics of precancerous and regenerative dysplasia of cervix epithelium with immunohistochemistry method // *Arch. Path.* – 2011. – Vol. 73, № 2. – P. 10-14.

3. Kiselev F.L., Mazurenko N.N., Volgareva G.M. and others. Viral and cellular genes interaction in cervical cancer // *Molecular biology.* – 2004. – Vol. 28. – № 2. – P. 224-232.

4. Kiselev F.L., Mazurenko N.N., Kiseleva N.P. and others. Molecular markers of cervical cancer // *Annals of the Russian Academy Of Medical Sciences.* – 2002. – № 1. – P. 8-14.

5. Kiselev F.L. Genetic and epigenetic factors of cervical cancer progression // *Annals of the Russian Academy Of Medical Sciences.* – 2007. – № 11. – P. 25-32.

6. Korolenkova L.I. Combination of cervical neoplasia of different stages in the process of carcinogenesis- objective reason for diagnosis mistakes in CIN and microinvasive cervical cancer // *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* – 2011. – Vol. 1, № 22. – P. 50.

7. Korolenkova L.I., Stepanova E.V., Ermilova V.D., et al. P16 expression in intraepithelial cervical neoplasia and microinvasive cervical cancer // *Problems in oncology.* – 2012. – Vol. 58, № 6. – P. 777-780.

8. Mazurenko N.N. The role of cellular factors in cervical cancer progression // *Materials of congresses and conferences: IV Russian Oncology Conference.* – www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/07.php.

9. Neishtad E.L., Krulevskiy V.A. Differential diagnostics of cervical tumours. – Spb.: KultInformPress publishing house, 2012. – P. 85-90.

10. Cervical tumours. Morphology diagnostics and genetics / ed. by Yu.Yii. Andreeva, G.A. Franka // *Physi-*

- cian guidance. – M.: Practical medicine publishing house, 2012. – P. 8-22.
11. Petrova A.S., Koryakina R.F., Lukina T.A., et al. Cytological diagnostics of epithelium dysplasia // Arch. Path. – 1985 – Vol. XLVII, № 11. – P. 3-6.
12. Yakovleva I.A., Kukute B.G. Morphological diagnostics of precancerous processes and uterus tumours via biopsy and scrapings. – Kishinev: Shtiintsa, 1979. – P. 3-77.
13. Yakovlev I.A., Cherniy A.P. Morphology and histogenesis of cervical dysplasia // Arch. Path. – 1985. – Vol. XLVII, № 11. – P. 32-36.
14. Bergeron C., Barrasso R., Beaudenon S., et al. Human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low- and high-grade lesion // Am. J. Surg. Pathol. – 1992. – Vol. 16, № 7. – P. 641-649.
15. Bromfield P.I., Duncan J.D. Cervical screening and teenage women // Recent Adv. in Obstetrics and Gynecol. – 1997. – № 18. – P. 155-160.
16. Cooper K., Evans M., Mount S. Biology and evolution of cervical squamous intraepithelial lesion: a hypothesis with diagnostic prognostic implications // Adv. Anat. Pathol. – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 200-203.
17. Crocker J., Fox H., Langley F.A. Consistency of the histological diagnosis of epithelial abnormalities the cervix utery // J. Clin. Pathol. – 1968. – Vol. 21. – P. 67-70.
18. Fisher-Wasel B. – In: Handbook der normally und pathological. – Berlin, 1927. – Bd. 14, T. 2.
19. Fu Y.S., Reagan J.W., Richart R.M. Definition of precursors // Gynecol. Oncol. – 1981. – Vol. 11, № 1. – P. 11-18.
20. Hirai Y., Nishide K., Yamauchi K., Fujimoto I. Cytomorphologic, cytometric and histomorphologic observations after laser therapy for cervical lesions // J. Reprod. Med. – 1994. – Vol. 37, № 3. – P. 267-272.
21. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A., et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208. – P. 152-164.
22. Jo H., Kim J.W. Implications of HPV infection in uterine cervical cancer // Cancer Ther. – 2005. – Vol. 37. – P. 419-434.
23. Grote H.J., Nguen H.V., Leick A.G., et al. Identification of progressive cervical epithelial cell abnormalities using DNA image cytometry // Cancer. – 2004. – Vol. 102, № 6. – P. 373-379.
24. IARC. Cervix cancer screening. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. IARC Handbooks of Cancer Prevention. – Lyon: IARC Press, 2005. – Vol. 10.
25. International Histology of Tumors – № 8. – Cytology of the Female Genital Tract. – Geneva, 1973.
26. International Histology of Tumors – № 13. – Histological Typing of Female Genital Tract Tumors. – Geneva, 1975.
27. Keating J.T., Ince T., Crum C.P. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis // Adv. Anat. Pathol. – 2001. – Vol. 8. – P. 83-92.
28. Kirkland J.A. Mitotic and chromosomal abnormalities in carcinoma in situ of the uterine cervix. – Cancer 20, 1966.
29. Kirkland D., Aardema M., Henderson L., et al. // Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens. – Sensitivity, specificity and relative predictivity // Mutate Res. – 2005. – № 584. – P. 1-256.
30. Kovanda A., Juvan U., Sterbenc A., et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in woman with cervical intraepithelial neoplasia grade 3(CIN3) lesions in Slovenia // Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat. – 2009. – Vol. 18. – P. 47-52.
31. Luff R.D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cryptologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. The Bethesda System Editorial Committee // Hum. Pathol. – 1992. – Vol. 23, № 7. – P. 719-721.
32. Mc. Credie M.R., Sharples K.J., Paul C., et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // Lancet Oncol. – 2008. – № 9. – P. 425-434.
33. Queiroz C., Silva T.C., Alves V.A., et al. Comparative study of the expression of cellular cycle proteins in cervical intraepithelial lesions // Pathol. Res. Pract. – 2006. – Vol. 202, № 10. – P. 731-737.
34. Reagan J.W., Seideman I.L., Siracusa V. Dysplasia of the uterine cervix // Cancer (Philad.), 1953. – Vol. 6. – P. 224-235.
35. Reagan J.W., Hamonic M.J. Dysplasia of the uterine cervix // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1956. – Vol. 63, № 6. – P. 1236-1244.
36. Richart R.M. – Colpomicroscopic studies of cervical intraepithelial neoplasia – Ibid // Cancer (Phila.), 1966. – Vol. 19. – P. 1635-1639.
37. Richard R.M. Cervical intraepithelial neoplasia // Pathol. Annu. – 1973. – Vol.8. – P. 301-328.
38. Richard R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia // Obstet. and Gynecol. – 1990. – Vol. 75, № 1. – P. 131-133.
39. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A., Meijer CHPV-unmediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208. – P. 152-164.
40. Solomon D., Davey D., Kurman R., et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 16. – P. 2114-2119.
41. Song S.H., Lee J.K., Oh M.G., et al. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16. – P. 1608-1613.
42. Spriggs A.I. In: Chromosomes and cancer. – New York. – 1974. – P. 423-450.
43. Tavassoli F.A., Deville P. Pathology & Genetics of Tumours of the Breast & Female Genital Organs. IARS/World Health Organization Classification of Tumours. – Lyon: WHO Press, 2003. – Vol. 5.
44. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer // Gynecol. Obstet fertile. – 2008. – Vol. 6. – P. 650-655.

45. Wright T.C., Kurman R.J., Ferenczy A. Precancerous lesion of the cervix / ed. R.J. Kurman // Blaunstein's pathology of the female genital tract. – New York, 2002. – P. 253-325.

46. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // J. Natl. cancer Inst. – 2000. – Vol. 92, № 9. – P. 690-69.

Координаты для связи с авторами: Курунова Ирина Игоревна – аспирант кафедры патологической анатомии ДВГМУ, зав. ПАО НУЗ ДКБ на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-99-61, e-mail: irina.kurunova@dkb-dv.ru; Боровская Татьяна Федоровна – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической диагностики ДВГМУ, тел. +7-914-546-79-54, e-mail: botanya@mail.ru; Ковальская Людмила Павловна – зав. клинко-диагностической лаборатории Клиники семейной медицины ДВГМУ, тел. +7-924-216-93-75.



УДК 615.322:582.948.2:615.03(048.8)

Л.М. Таран, Е.В. Слободенюк, А.Я. Башаров

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШИКОНИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000,
ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Ценными биологически активными веществами Воробейника краснокорневого являются нафтохинон шиконин и его производные. В результате проведения многочисленных исследований в разное время разными группами ученых была подтверждена выраженная фармакологическая активность данных соединений. Исследователи обнаружили наличие у шиконина и его производных противовоспалительного, ранозаживляющего, антиоксидантного, противомикробного, противогрибкового, противовирусного, противоопухолевого эффектов. Из-за своей ценности в качестве фармакологического средства, на сегодняшний день, многие исследования направлены также на понимание процесса образования данных биологически активных веществ. Представленный литературный обзор посвящен обобщению многолетнего опыта зарубежных и отечественных ученых в области изучения фармакологических свойств шиконина и его производных.

Ключевые слова: воробейник краснокорневой, семейство Бурачниковые, нафтохиноны, шиконин, производные шиконина.

L.M. Taran, E.V. Slobodenuk, A.Ya. Basharov

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SHIKONIN AND ITS DERIVATIVES

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

Naphthoquinone shikonin and its derivatives are valuable biologically active substances of *Lithospermum erythrorhizon*. A pronounced pharmacological activity of these compounds was confirmed by numerous studies at different times by many groups of scientists. The researchers found that shikonin and its derivatives have anti-inflammatory, wound-healing, antioxidant, antimicrobial, antifungal, antiviral, anti-tumor effects. At present, many studies are also aimed at understanding the process of formation of these biologically active substances, because these substances are valuable pharmacological agents. This review of the literature is devoted to generalizing of long experience of foreign and domestic scientists in the study of the pharmacological properties of shikonin and its derivatives.

Key words: *Lithospermum erythrorhizon*, Boraginaceae, naphthoquinones, shikonin, derivatives of shikonin.

Результатом взаимодействия растений с окружающими факторами является образование ими разнообразных химических веществ. Эти вторичные метаболиты часто являются характерными для конкретных растений и семейств. Так, многие представители семейства Бурачниковые (Boraginaceae), например, из рода Алканна, Арнебия, Воробейник, Оносма, Синяк, образуют нафтохиноны преимущественно в клетках

корней [1, 11, 20]. За последние десятилетия из-за выраженных фармакологических свойств возрос интерес к шиконину – биологически активному веществу нафтохиноновой природы, – который является одним из активных компонентов корней Воробейника краснокорневого (*Lithospermum erythrorhizon* Sieb.). Шиконин и его производные образуются строго регулируемым образом в специфических клетках растущего