

# Ураження шийки матки на тлі інфікування вірусом папіломи людини: аспекти профілактики, діагностики та лікування

**В. К. Кондратюк<sup>1</sup>, Н. Є. Горбань<sup>2</sup>, І. М. Нікітіна<sup>3</sup>, К. О. Кондратюк<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>3</sup>Сумський державний університет

<sup>4</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Рак шийки матки (РШМ) залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, зумовлюючи значну захворюваність та смертність серед жінок у всьому світі. Незважаючи на великі дослідницькі зусилля та досягнення у стратегіях скринінгу та профілактики, РШМ, як і раніше, є невирішеною проблемою для громадської охорони здоров'я, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Щороку у світі більш ніж у півмільйона жінок діагностують РШМ.

Стаття присвячена огляду сучасних наукових публікацій стосовно профілактики, діагностики та лікування уражень шийки матки на фоні інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). Хронічне інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ у 99,7% є причиною виникнення РШМ. Усебічне розуміння кофакторів персистенції та реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ має вирішальне значення для оптимізації стратегій раннього виявлення, лікування та профілактики рецидивів диспластичних уражень епітелію шийки матки та РШМ.

Науково обґрунтованим, доступним для практичного застосування та клінічно ефективним у пацієнок з наявністю інфікування ВПЛ є вагінальний гель, який містить інгредієнти натурального походження (ніосоми гіалуронової кислоти, ніосоми β-глюкану, фітосоми *Centella asiatica*, екстракт *Coriolus versicolor*, екстракт *Neem*, пребіотик, екстракт *Aloe vera* та ін.) та створює захисний і лікувальний бар'єри у зоні трансформації шийки матки. Блокуючи інтеграцію ВПЛ, гель запобігає утворенню нових уражень, діє як допоміжний засіб для реепітелізації вже існуючих, стимулює регенерацію вагінальної мікробіоти.

Доведено ефективність та безпечність вагінального застосування даного гелю на основі природних компонентів у жінок репродуктивного віку із ВПЛ-асоційованими ураженнями епітелію шийки матки (результати багатоцентрового відкритого контрольованого рандомізованого клінічного дослідження PALOMA, 2021). Установлено доцільність та ефективність його застосування у жінок із ВПЛ-асоційованими ураженнями епітелію шийки матки пізнього репродуктивного та перименопаузального віку. Удосконалення та впровадження у практику системи профілактики патології шийки матки та наблизення її до європейських стандартів є реальним кроком до подолання захворюваності на РШМ. Зазначений вагінальний гель є інноваційним і безпечним лікарським засобом, що містить лише натуральні інгредієнти, а його терапевтична дія спрямована на підвищення кліренсу ВПЛ, репарацію інтраепітеліальних уражень епітелію шийки матки та підтримання нормальної бактеріальної мікрофлори піхви.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, рак шийки матки, профілактика, лікування, вагінальний гель.

## Injuries of the cervix on the background of human papilloma virus infection: aspects of prevention, diagnostics and treatment

**V. K. Kondratiuk, N. E. Horban, I. M. Nikitina, K. O. Kondratiuk**

Cervical cancer (CC) remains a major global health problem, causing significant morbidity and mortality among women worldwide. Despite significant research efforts and advances in screening and prevention strategies, CC remains an unsolved public health challenge, particularly in low- and middle-income countries. Every year in the world, more than half a million women are diagnosed with CC.

The article is devoted to the review of modern scientific publications on the prevention, diagnosis and treatment of cervical lesions on the background of human papilloma virus (HPV) infection. Chronic infection with highly oncogenic strains of HPV in 99.7% is a cause of CC development. A comprehensive understanding of the cofactors of the persistence and realization of the oncogenic potential of HPV is crucial for optimizing strategies for early detection, treatment and prevention of recurrences of dysplastic lesions of the cervical epithelium and cervical cancer.

A vaginal gel that contains ingredients of natural origin (hyaluronic acid niosomes, β-glucan niosomes, *Centella asiatica* phytosomes, *Coriolus versicolor* extract, *Neem* extract, prebiotic, *Aloe vera* extract, etc.) is scientifically based, available for practical use and clinically effective in patients with HPV infection, it makes a protective and therapeutic barrier in the transformation zone of the cervix. The gel blocks the integration of HPV and in such way it prevents the formation of new lesions, acts as an support medication for re-epithelialization of already existing ones, and stimulates the regeneration of the vaginal microbiota.

The effectiveness and safety of vaginal use of this gel which include the natural components in women of reproductive age with HPV-associated lesions of the cervical epithelium has been proven (the results of the multicenter open controlled randomized

clinical trial PALOMA, 2021). The expediency and effectiveness of its use in women with HPV-associated lesions of the cervical epithelium of late reproductive and perimenopausal age have been established. Improvement and implementation in practice of the prevention system of cervical pathology and making it closer to European standards is a real step towards overcoming the cervical cancer rate.

The mentioned vaginal gel is an innovative and safe medicine which contains only natural ingredients, and its therapeutic effect is aimed at increasing the clearance of HPV, repairing intraepithelial lesions of the cervical epithelium and maintaining the normal bacterial microflora of the vagina.

**Keywords:** *human papilloma virus, cervical cancer, prevention, treatment, vaginal gel.*

Рак шийки матки (РШМ) залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, зумовлюючи значну захворюваність та смертність серед жінок у всьому світі. Незважаючи на великі дослідницькі зусилля та досягнення у стратегіях скринінгу та профілактики, РШМ, як і раніше, є не вирішеною проблемою для громадської охорони здоров'я, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Щороку у світі більш ніж у півмільйона жінок діагностують РШМ [1–4].

Хронічне інфікування високоонкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ) у 99,7% є причиною розвитку РШМ. Вірус переважно передається статевим шляхом, однак його передача не вимагає статевого акту з проникненням, оскільки вона також може відбуватися при тілесному контакті, включаючи анальний та оральний секс, а також при контакті з гострими конділомами [2, 5].

Злоякісна трансформація клітин шийки матки та розвиток пухлини мають багатофакторне походження і залежать від онкогенності генотипу ВПЛ, кофакторів (генетичний та імунологічний статус, високий паритет, наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), застосування оральних контрацептивів, тютюнопаління, погані соціально-економічні умови, харчування тощо) [6–8].

Світова наукова спільнота приділяє надзвичайну увагу вивченню епідеміології, патогенезу, лікуванню та розробленню профілактики неопластичних процесів взагалі та РШМ зокрема. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) закликала до дій щодо викорінення РШМ як проблеми суспільної охорони здоров'я. Було розроблено стратегію потрібного втручання з чітко визначеними глобальними цілями, які мають бути досягнуті до 2030 р.:

- 90% дівчаток мають бути повністю щеплені вакциною проти ВПЛ до 15 років;
- 70% жінок потребують дворазового скринінгу високоєфективним тестом до 35 та 45 років відповідно;
- 90% жінок з виявленим захворюванням шийки матки потребують адекватного лікування та догляду [9, 10].

Профілактика за допомогою вакцинації, скринінгу з виявленням штамів ВПЛ високого ризику за результатами мазків за Папаніколау є найбільш ефективними методами зниження тягаря РШМ та смертності від нього. Тестування дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) ВПЛ сьогодні замінює цитологію у скринінгу РШМ. Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, саме його рекомендують використовувати як основний тест як на етапі первинного скринінгу, так і під час сортування й лікування [11–13].

Більшість програм скринінгу РШМ у всьому світі використовують для виявлення ВПЛ як основний інструмент відповідно до рекомендацій ВООЗ. Мета комбінації вакцинації проти ВПЛ та скринінгу на ВПЛ – зробити РШМ рідкісним явищем, який ще залишається основною причиною смерті від раку у всьому світі [14–16].

Ранній початок статевого життя та велика кількість сексуальних партнерів є факторами підвищеного ризику зараження ВПЛ та іншими ІПСШ. Травматизація епітелію шийки матки – механічна чи внаслідок ІПСШ – може сприяти проникненню ВПЛ у базальний шар епітелію шийки матки. РШМ передують ураження епітелію шийки матки ВПЛ, у тому числі плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (cervical intraepithelial neoplasia – CIN I) та плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) – CIN II, CIN III), які зазвичай діагностують у жінок репродуктивного віку [17].

Лікування дисплазії шийки матки варіюється залежно від віку пацієнтки, наявності вагітності, поширеності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та оцінки ризику розвитку CIN III на підставі комбінації лабораторних, інструментальних результатів обстеження та анамнезу. Усім невагітним пацієнткам, незалежно від віку, з гістопатологічним діагнозом CIN III рекомендується лікування (спостереження є неприйнятним), причому ексцизійне лікування краще абляційного [18].

Невагітним пацієнткам із CIN II рекомендується лікування, якщо побоювання пацієнтки щодо впливу ефекту лікування на майбутню вагітність не переважають такі щодо РШМ. Для пацієнток віком до 25 років можливе спостереження за допомогою кольпоскопії, цитологічного дослідження і тестування на ВПЛ [18, 19].

Хірургічна ексцизійна терапія може бути виконана з використанням процедури петльової електрохірургічної ексцизії (Loop electrosurgical excision procedure – LEEP), біопсії холодним ножом або біопсії лазерним конусом. Численні дослідження намагалися визначити ті чи інші переваги методу вибору, але жоден з методів не був визнаний найкращим з погляду ефективності лікування або виникнення рецидивів захворювання після лікування [19].

Оскільки персистенція ВПЛ є провідним і єдиним фактором, що впливає на ризик прогресування уражень CIN у дисплазію шийки матки високого ступеня і рак, було запропоновано проводити ад'ювантну вакцинацію у пацієнток, які отримали лікування з приво-

ду дисплазії шийки матки високого ступеня (CIN III). Незважаючи на передові методи діагностики та лікування, включаючи кольпоскопію, LEEP та хірургічну конізацію, рецидив чи залишкова хвороба уражує від 6,0 до 30% пацієнток [18–20].

Відтак всебічне розуміння кофакторів персистенції та реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ має вирішальне значення для оптимізації стратегій профілактики, раннього виявлення, лікування та профілактики рецидивів диспластичних уражень епітелію шийки матки та РШМ [21, 22].

*ВПЛ та онкогенез*

Існує понад 100 різних типів ВПЛ, які поділяються на три групи ризику: високий, середній та низький залежно від їхнього потенційного зв'язку з РШМ. Типи ВПЛ високого ризику можуть спричинювати персистувальні інфекції та призводити до розвитку передракових уражень, які зрештою можуть прогресувати у рак. До типів високого ризику належать штами ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58-й та 59-й. Слід наголосити, що ВПЛ 16-го та 18-го типу є найпоширенішими штамми високого ризику, відповідальними приблизно за 95% випадків РШМ [23, 24].

Проникаючи через ділянки пошкодженого епітелію шийки матки, ВПЛ інфікує стовбурові клітини базального шару, які у подальшому є постійним джерелом інфікування епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистувальним реплікативно неактивним вірусом. Життєвий цикл

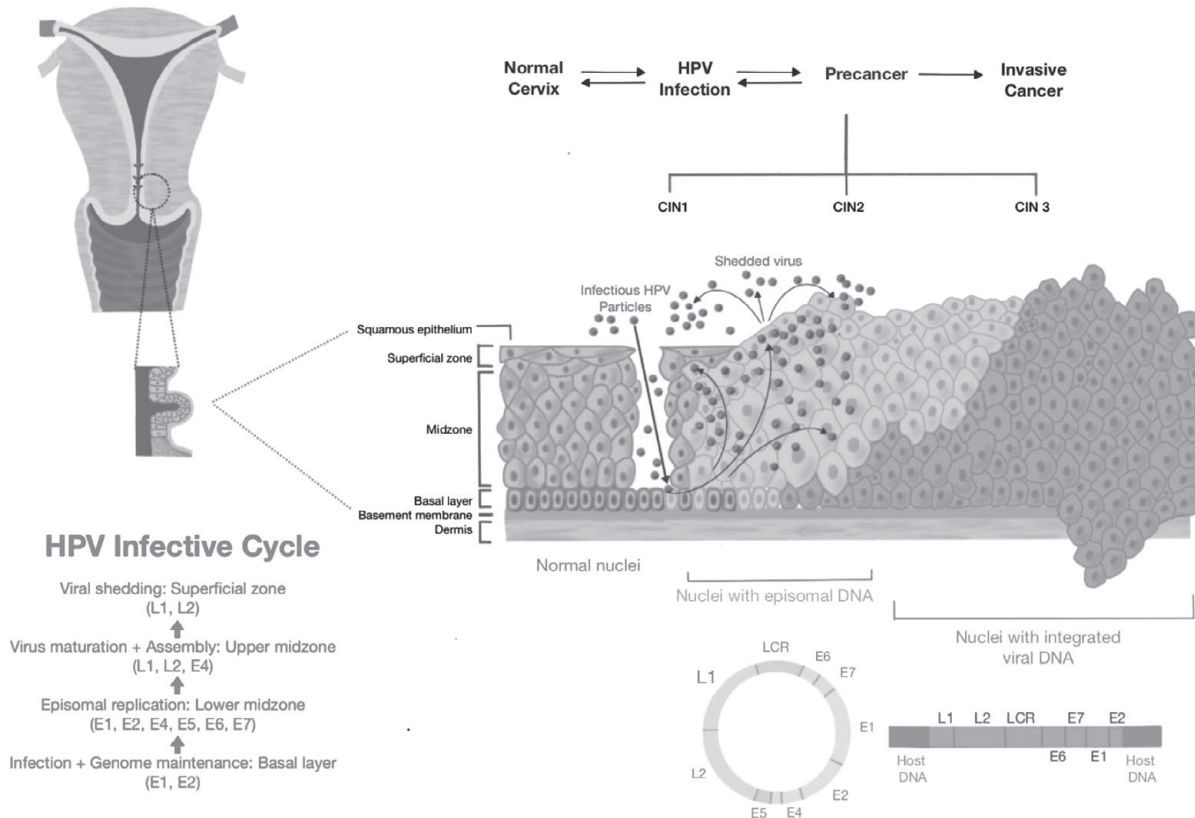
ВПЛ тісно пов'язаний з диференціюванням епітеліальних клітин хазяїна:

- а) зараження і встановлення вірусної ДНК у вигляді багатокопійної ядерної плазмиди, що відбувається тільки у базальних клітинах багатoshарового епітелію, що діляться;
- б) підтримання низької копійності вірусної ДНК;
- с) ампліфікація ДНК з високим числом копій та інкапсуляція диференційованих епітеліальних клітин з отриманням потомства віріонів.

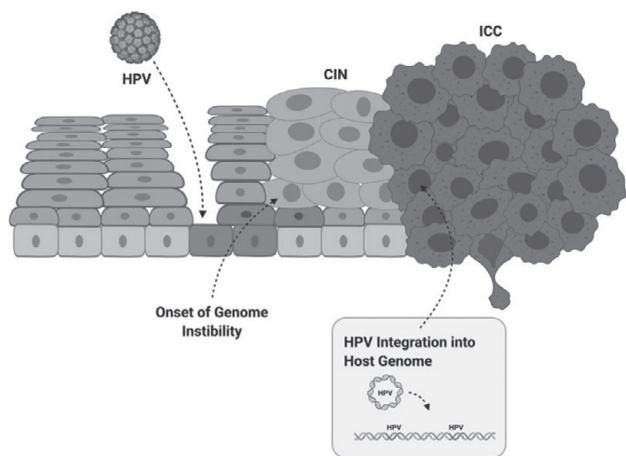
Ранні гени ВПЛ експресуються протягом усього життєвого циклу вірусу, тоді як пізні капсидні гени L1 і L2 експресуються лише у термінально диференційованих епітеліальних клітинах, що наведені на рис. 1 [25–27].

ВПЛ має здатність проникати у базальні клітини епітелію через пошкоджений епітелій шийки матки, при цьому метапластичний епітелій є найбільш уразливим. Персистенція ВПЛ-інфекції відбувається на тлі широкого набору механізмів ухилення від імунної відповіді, які розвинули папіломавіруси високого ризику. На тлі персистувальної інфекції можуть розвинути дисплазія шийки матки та цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), які можуть прогресувати в інвазивний РШМ (інтеграція вірусної ДНК у клітинний геном хазяїна). Прогресування захворювання залежить від тривалості персистенції типу ВПЛ та наявності початкових ознак диспластичного процесу, а саме LSIL [28–30].

Інтеграція вірусного геному і порушення регуляції білка E2, що регулює онкобілки E6 та E7, призводять



**Рис. 1. Інфекційний цикл ВПЛ та цервікальний канцерогенез [27]**



**Рис. 2. Еволюція інфекції ВПЛ до інтраепітеліальної неоплазії шийки матки та інвазивного РШМ [32]**

до їхньої надекспресії та неконтрольованого поділу клітин. Вірус уражує клітини базального шару та здійснює інфекційний цикл, який дуже схожий на програму диференціювання оточуючих клітин, що ускладнює його розпізнавання імунною системою хазяїна [31–33].

Унаслідок втрати стабільності геному через мутації пухлинного білка-супресора та виникнення додаткових соматичних мутацій пухлина «проривається» через базальний шар епітелію шийки матки та класифікується як рак. У цьому контексті слід виділити фактори, на які неможливо вплинути (тип вірусу, наявність генетичної схильності до захворювання), та чинники, які можна коригувати (стан мікробіому, цілісність епітелію та статус імунного захисту); рис. 2 [32, 34–36].

Більшість сучасних рекомендацій зазначають, що при первинному виявленні CIN I (LSIL) можна призначати лікування або продовжувати спостереження за даними пацієнтками, якщо зміни зберігаються протягом щонайменше двох років. Регресію ураження CIN I відзначають тоді, коли цитологічний мазок стає нормальним. Персистенцію захворювання фіксують за підтвердження ураження CIN I шляхом біопсії через два роки. Доведено взаємозв'язок між тривалістю персистенції ВПЛ та прогресуванням патологічного процесу. Прогресування хвороби встановлюють при гістологічно підтвердженій CIN II [37–39].

Елімінацію ВПЛ відзначають приблизно у 80% пацієнток, при цьому регресію диспластичного ураження епітелію шийки матки фіксують у 70–80% випадків. Проте у кожному конкретному клінічному випадку важливо прогнозувати, яким шляхом буде розвиватися процес (прогрес чи регрес захворювання). Наявність та експресія ВПЛ в організмі є недостатнім чинником для канцерогенезу. Ймовірно, на додачу до вірусної експресії генів-ініціаторів цервікальної неоплазії існують інші кофактори, що вагомо впливають на розвиток пухлинної прогресії епітелію шийки матки [38–41].

Одним з надзвичайно значущих кофакторів персистенції ВПЛ є стан мікробіоценозу піхви. У жінок з патологією шийки матки виявляють умовно-патогенну флору та/або патогенну мікрофлору бактеріальної, ві-

русної, грибкової або змішаної етіології. При неспецифічних запальних процесах патологічні зміни у слизовій оболонці шийки матки зумовлені дією умовно-патогенних мікроорганізмів, серед яких найчастіше спостерігається кишкова паличка, стрептококи, стафілококи.

У здоровій вагінальній флорі переважають лактобацили, різні види бактерій можуть спричинити появу низки патологічних симптомів, що клінічно діагностують як «бактеріальний вагіноз» (БВ). Цей стан «полімікробізму» також збільшує ризик розвитку деяких ПСШ, у тому числі ВПЛ [42–47].

Докази зв'язку зміненої вагінальної флори з небажаними наслідками ВПЛ накопичувалися ще з 1990-х років. Зменшення кількості лактобактерій, що продукують молочну кислоту, спричинює аномально високий рівень рН піхви (> 4,5), може також спричинити надмірне бактеріальне зростання та зменшення захисної флори. У ділянках ектопії та зоні трансформації епітелію шийки матки у патологічному середовищі піхви згодом розвивається запальна реакція, і вони є місцем тривалої персистенції різноманітних патогенів, що може сприяти розвитку диспластичних процесів [45–47].

Результати наукових досліджень свідчать, що у здорової вагінальній флорі зазвичай переважають лактобактерії, в основному представлені видом *L. crispatus*. Цей вид справляє захисний ефект, виділяє молочну кислоту та білки, які знижують рН піхви, що робить навколишнє середовище несприятливим для аномальних цервіковагінальних бактерій [48].

БВ також пов'язаний з підвищеним продукуванням ферментів, які руйнують епітеліальну вистілку, що може призвести до ініціації ВПЛ-інфекції. Зокрема, один вид лактобактерій (*L. iners*) виробляє менш корисну форму молочної кислоти, а також здатен виробляти сполуки, що можуть руйнувати епітеліальний та слизовий шари і, за відсутності генів синтезу бактеріоцину, сприяти розвитку патогенної мікрофлори.

Крім того, наявність БВ асоціюється з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів та хронічним запальним процесом на ділянках слизової оболонки піхви. Доведено, що жінки з підвищеним рівнем прозапального інтерлейкіну-1 $\beta$  приблизно у 300 разів більш схильні до персистувальної інфекції ВПЛ [49–52].

Накопичені результати наукових досліджень демонструють, що певні вірусні інфекції, включаючи ВПЛ, віруси гепатиту В та С, віруси герпесу людини, можуть сприяти розвитку патологічного процесу та прогресуванню РШМ. Молекулярні механізми, залучені до зв'язку між вірусними інфекціями та розвитком РШМ:

- інтерференція вірусних онкогенів з клітинними регуляторними білками, що призводить до неконтрольованої клітинної проліферації та злоякісної трансформації;
- інактивація генів-супресорів пухлин вірусними білками;
- ухилення вірусів від імунної відповіді хазяїна;
- індукція стійкої запальної реакції – внесок у мікрооточення, що сприяє розвитку пухлин;
- епігенетичні модифікації, що призводять до аберрантної експресії генів;

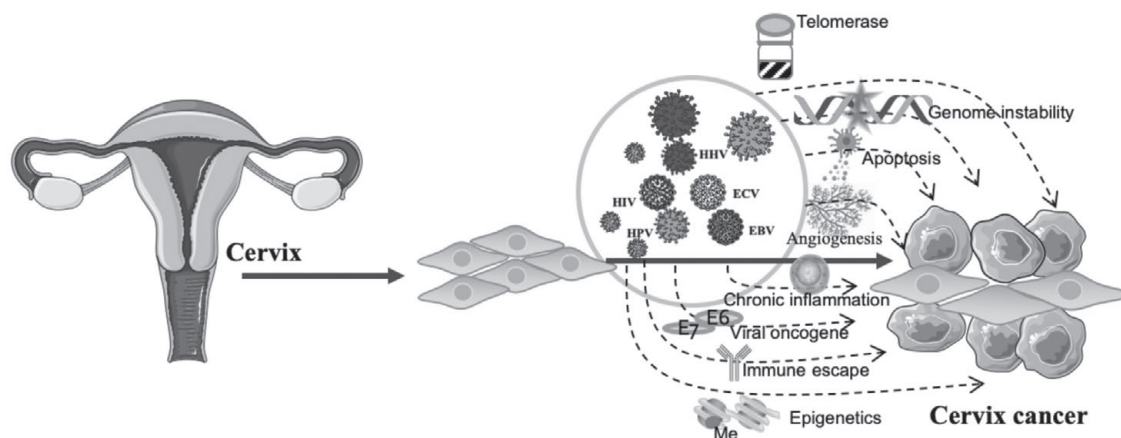


Рис. 3. Вірусний патогенез раку шийки матки [53]

- стимуляція ангиогенезу вірусами;
- активація теломери вірусними білками, що призводить до іморталізації клітин.

Розуміння складної взаємодії між вірусними інфекціями та ризиком розвитку РШМ має вирішальне значення для розроблення нових профілактичних і терапевтичних стратегій; рис. 3 [53, 54].

Оксидантний стрес також є значущим фактором, що сприяє активації неопластичного потенціалу ВПЛ-інфекції. Установлено, що вірусіндукований мутагенез реалізується через експресію білка ранньої проліферації ВПЛ Е6, котрий активує гіперпродукування активних форм кисню, що призводить до ураження ДНК клітин плоского епітелію шийки матки.

Оксидантний стрес призводить до збільшення продукування активних форм кисню і як наслідок – окиснювальної модифікації білків: їхньої агрегації та фрагментації, що супроводжується незворотними змінами фізико-хімічних та біологічних властивостей білкової молекули. Вважають, що взаємодія активних форм кисню з ДНК лежить в основі мутагенного, канцерогенного та тератогенного процесів [55–57].

Відтак, особливістю ВПЛ є здатність до тривалого латентного перебування в організмі людини, безсимптомний та атиповий перебіг інфекції. Ураховуючи особливості життєдіяльності ВПЛ, можливу його спонтанну прогресію після інфікування, актуальними є питання щодо застосування оптимальних профілактично-лікувальних заходів за наявності диспластичних уражень епітелію у жінок репродуктивного віку на тлі інфікування ВПЛ.

Науково обґрунтованим, доступним для практичного застосування та клінічно ефективним у пацієнток з ВПЛ є вагінальний гель PAPILOCARE® (фармацевтична компанія Gedeon Richter), котрий поєднує інгредієнти натурального походження та утворює захисний і лікувальний бар'єри у зоні трансформації шийки матки. Діючі речовини вагінального гелю PAPILOCARE® глибоко проникають у базальний шар епітелію та пролонговано вивільнюються, що забезпечує утворення захисного мукоадгезивного гелю-плівки на слизовій оболонці шийки матки та піхви із довготривалою бар'єрною дією [58, 59].

До складу вагінального гелю PAPILOCARE® входять:

- *екстракт Coriolus versicolor* (гриб коріолус різнобарвний) – локальна імуномодулювальна, антиоксидантна, відновлювальна, реепітелізувальна дія при ураженнях та мікропошкодженнях шийки матки та піхви (за рахунок реепітелізації відбувається потенційна мінімізація поверхні з ймовірною інтеграцією ВПЛ).

У своєму складі гриб *Coriolus versicolor* має полісахариди β-глюкану, здатні зумовлювати селективний апоптоз ракових клітин, не впливаючи на здорові клітини, а також полісахарид крестин, відомий своїми імуностимулювальними властивостями, протимікробною та протипухлинною дією. Біомаса гриба діє як неспецифічний імуномодулятор, зміцнюючи імунну систему, зумовлює індукцію протизапальних цитокінів, інтерферону-γ, впливає на НК-клітини й через експресію фактора некрозу пухлини стимулює апоптоз [60–62];

- *фітосоми Centella asiatica* (центела азіатська, тигрова трава) – імуномодулювальна, реепітелізувальна дія, спрямована на відновлення ураженої слизової оболонки [63–65];
- *ніосоми гіалуронової кислоти* – зволожувальна дія, підтримка еластичності тканини, профілактика рубцювання [66, 67];
- *ніосоми β-глюкану* – антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність епітелію слизових оболонок, нормалізують мікробіоту піхви [68, 69];
- *екстракт Neem* (мелія індійська) – індуктор локальної імунної дії, сприяє природному процесу загоєння [70, 71];
- *BioEcolia®* – пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікробіоти піхви [72];
- *екстракт Aloe vera* – чинить зволожувальну, реепітелізувальну й відновлювальну дію на епітелій шийки матки та піхви [72, 73].

PAPILOCARE® – гель, що утворює плівку на слизовій оболонці шийки матки, створюючи захисний бар'єр та перешкоджаючи інтеграції ВПЛ. Блокуючи його інтеграцію, гель запобігає утворенню нових ура-

жень, а також діє як допоміжний засіб для реепітелізації вже існуючих, стимулює регенерацію вагінальної мікробіоти [58, 59].

*Показання до використання:*

- для контролю і сприяння реепітелізації зони трансформації шийки матки з метою запобігання ризику розвитку диспластичних інтраепітеліальних уражень легкого ступеня (LSIL), спричинених ВПЛ;
- для допоміжного лікування інтраепітеліальних уражень, спричинених ВПЛ;
- для відновлення і сприяння реепітелізації пошкоджень слизової оболонки шийки матки і піхви;
- для лікування сухості слизової оболонки шийки матки і піхви;
- для відновлення балансу вагінальної мікрофлори; для поліпшення загального стану піхви;
- для пришвидшення загоєння висипки, спричиненої розчухуванням через відчуття поколювання або свербіж;
- для формування захисної плівки, яка швидко зменшує дискомфорт, створюючи належні умови для природного процесу загоєння.

*Спосіб застосування* гелю PAPILOCARE®: тривалість лікування становить 6 міс, але може бути збільшена за призначенням лікаря. Для отримання бажаних результатів важливо пройти повний курс терапії. Починати лікування рекомендується після менструації. Перший місяць: застосовувати одну канюлю на добу 21 день поспіль, потім слід зробити перерву на наступні 7 днів. Наступні місяці (з 2-го до 6-го місяця): застосовувати одну канюлю через добу протягом 21 дня [59].

Ефективність та безпечність застосування вагінального гелю PAPILOCARE® у жінок репродуктивного віку із ВПЛ-асоційованими ураженнями епітелію шийки матки доведено за результатами багатоцентрового відкритого контрольованого рандомізованого клінічного дослідження PALOMA. Через 3 та 6 міс використання вагінального гелю PAPILOCARE® нормалізацію результатів ПАП-тесту (при LSIL) фіксували відповідно у 79,5 і 87,8% пацієнок з наявністю ВПЛ високого ризику порівняно з пацієнками, яким терапію не проводили (52,0 і 56,0% відповідно).

Після шестимісячного періоду спостереження кліренс ВПЛ відзначали у більшості жінок, яким при-

значали лікування (62,5%), порівняно з тими, хто не отримував терапії (40,0%). Реепітелізація шийки матки у жінок, які застосовували вагінальний гель PAPILOCARE®, була вищою, ніж у групі спостереження (середнє значення 4,5 проти 4,1 відповідно), а його використання добре переносилося пацієнтками. Також відзначено зниження рівня стресу у пацієнок, які отримували лікування, порівняно з пацієнтками, які його не отримували [74].

Santiago Palacios Gil-Antuñano та співавтори (2022) акцентують увагу на сприйнятливості жінок до ВПЛ у різні періоди життя. На думку авторів, у жінок пізнього репродуктивного віку та у перименопаузальний період ризик інфікування ВПЛ є вищим порівняно з жінками репродуктивного віку. Це пов'язано зі зниженням рівня естрогенів, що зумовлює інволюцію слизових оболонок піхви з подальшим розвитком атрофії епітелію й дефіциту лактобактерій (як наслідок – нестача перексиду водню, молочної кислоти й бактеріоцинів), що створює сприятливе середовище для розмноження патогенів та ураження епітелію шийки матки та піхви ВПЛ. Автори підкреслюють доцільність та ефективність застосування комплексного підходу до ведення даного контингенту пацієнок із застосуванням саме гелю PAPILOCARE® [75].

## ВИСНОВКИ

Удосконалення та впровадження у практику системи профілактики патології шийки матки та наближення її до європейських стандартів є реальним кроком до подолання захворюваності на рак шийки матки.

За останнє десятиліття був досягнутий суттєвий прогрес як у діагностичних, так і у терапевтичних втручаннях у жінок з диспластичними ураженнями епітелію шийки матки на тлі інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). Відповідно до результатів багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень сформульовано конкретні науково обґрунтовані та практичні рекомендації.

Вагінальний гель PAPILOCARE® – інноваційний, ефективний і безпечний лікарський засіб, що містить тільки натуральні інгредієнти, а його терапевтична дія спрямована на підвищення кліренсу ВПЛ, репарацію цервікальних інтраепітеліальних уражень та відновлення і збереження нормальної бактеріальної мікрофлори піхви.

## Відомості про авторів

**Кондратюк Валентина Костянтинівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail:* kondratiuk1968valentina@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6220-2116

**Горбань Наталія Євгенівна** – д-р мед. наук, завідувачка, відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 547-16-92. *E-mail:* n.gorban@i.ua

ORCID: 0000-0001-8175-6579

**Нікітіна Ірина Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології в планування сім'ї, Сумський державний університет; тел.: (066) 294-73-60. *E-mail:* nikitina1med@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6595-2502

**Кондратюк Катерина Олексіївна** – канд. мед. наук, доц., кафедра ендокринології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail:* kate.kondratiuk88@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5915-1821

## Information about the authors

**Kondratiuk Valentyna K.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of obstetrics, gynecology and fetal medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-6220-2116

**Horban Nataliia Ye.** – MD, PhD, DSc, Head, Department of medical and psychosocial problems of family health, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*  
ORCID 0000-0001-8175-6579

**Nikitina Iryna M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of obstetrics, gynecology in family planning, Sumy State University; tel.: (066) 294-73-60. *E-mail: nikitina1med@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-6595-2502

**Kondratiuk Kateryna O.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of endocrinology, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 353-98-94.  
*E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-5915-1821

## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Global Strategy Towards Eliminating Cervical Cancer as a Public Health Problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
- Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, Anderson BO, Kim J, Jeronimo J, et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. *Lancet*. 2017;389(10071):861-70. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31795-0.
- Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4.
- Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-08. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.
- Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol*. 1994;140(8):700-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117318.
- Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):257-64. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70208-0.
- Arnheim Dahlström L, Andersson K, Luostarinen T, Thoresen S, Ögmundsdóttir H, Tryggvadóttir L, et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(12):2541-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0761.
- Wild C, Weiderpass E, Stewart B, editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 595 p.
- World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/359005>.
- Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer*. 2008;98(1):15-21. doi: 10.1038/sj.bjc.6604146.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20. doi: 10.1002/ijc.24010.
- Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083-95. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031.
- Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017;2(2):e96-e107. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30007-5.
- Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):291-319. doi: 10.1128/CMR.00013-15.
- Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):362-72. doi: 10.1128/MMBR.68.2.362-372.2004.
- World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: 2nd edition. [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 115 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240030824>.
- Hu SY, Zhao XL, Zhang Y, Qiao YL, Zhao FH, Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Interpretation of «WHO guideline for screening and treatment of cervical precancer lesions for cervical cancer prevention: 2nd edition. 2021;101(34):2653-7.
- Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596-602. doi: 10.1080/13697137.2019.1600500.
- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:303-15. doi: 10.1093/jnci/djj067.
- Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006;16:83-97. doi: 10.1002/rmv.488.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virol*. 2010;401(1):70-9. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.002.
- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:8. doi: 10.1186/1750-9378-4-8.
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):123-37. doi: 10.1093/aje/kwn036.
- McBride AA. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biol Chem*. 2017;398:919-27. doi: 10.1515/hsz-2017-0113.
- Illah O, Olaitan A. Updates on HPV Vaccination. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):243. doi: 10.3390/diagnostics13020243.
- Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1996;74(3):488-90. doi: 10.1038/bjc.1996.388.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(5):55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multi-stage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):553-60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1406.
- Klinghutz AJ, Foster SA, McDougall JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature*. 1996;380:79-82. doi: 10.1038/380079a0.
- Porter VL, Marra MA. The Drivers, Mechanisms, and Consequences of Genome Instability in HPV-Driven Cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4623. doi: 10.3390/cancers14194623.
- Shen-Gunther J, Wang Y, Lai Z, Poage GM, Perez L, Huang TH. Deep sequencing of HPV E6/E7 genes reveals loss of genotypic diversity and gain of clonal dominance in high-grade intraepithelial lesions of the cervix. *BMC Genomics*. 2017;18(1):231. doi: 10.1186/s12864-017-3612-y.
- Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res*. 2023;15:200258. doi: 10.1016/j.tvr.2023.200258.
- Woodman CB, Collins SI, Young LS.

- The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:11-22. doi: 10.1038/nrc2050.
36. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017;231:21-33. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.023.
37. Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):617.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.033.
38. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM; ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1582-9. doi: 10.1086/516784.
39. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65. doi: 10.1136/jcp.55.4.244.
40. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*. 2017;9(10):267. doi: 10.3390/v9100267.
41. World Health Organization. Cervical Cancer Elimination [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.
42. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
43. Berggrund M, Gustavsson I, Aarnio R, Lindberg JH, Sanner K, Wikström I, et al. Temporal changes in the vaginal microbiota in self-samples and its association with persistent HPV16 infection and CIN2. *Viol J*. 2020;17(1):147. doi: 10.1186/s12985-020-01420-z.
44. Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, Nelson TM, Rath JM, Glover ED, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG*. 2020;127(2):182-92. doi: 10.1111/1471-0528.15981.
45. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
46. Cheng L, Norenhag J, Hu YOO, Brusselaers N, Fransson E, Åhrlund-Richter A, et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2020;6(1):39. doi: 10.1038/s41522-020-00146-8.
47. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e45201. doi: 10.1371/journal.pone.0045201.
48. Eslami S, Hadjati J, Motevaseli E, Mirzaei R, Farashi Bonab S, Ansarpour B, et al. *Lactobacillus crispatus* strain SJ-3C-US induces human dendritic cells (DCs) maturation and confers an anti-inflammatory phenotype to DCs. *APMIS*. 2016;124(8):697-710. doi: 10.1111/apm.12556.
49. Renngeng Z, Renyong G, Jinxi W, Wei Z, Zongxin L. Contribution of *Lactobacillus iners* to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:792787.
50. Carter KA, Fischer MD, Petrova MI, Balkus JE. Epidemiologic Evidence on the Role of *Lactobacillus iners* in Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis: A Series of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sex Transm Dis*. 2023;50(4):224-35. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001744.
51. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):10200. doi: 10.1038/s41598-017-09842-6.
52. Shi W, Zhu H, Yuan L, Chen X, Huang X, Wang K, et al. Vaginal microbiota and HPV clearance: A longitudinal study. *Front Oncol*. 2022;12:955150. doi: 10.3389/fonc.2022.955150.
53. Chu D, Liu T, Yao Y. Implications of viral infections and oncogenesis in uterine cervical carcinoma etiology and pathogenesis. *Front Microbiol*. 2023;14:1194431. doi: 10.3389/fmicb.2023.1194431.
54. Cherpès TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis*. 2008;35(1):78-83. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0.
55. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C, et al. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. *J Immunol Res*. 2018;2018:5315816. doi: 10.1155/2018/5315816.
56. Lin HY, Fu Q, Kao YH, Tseng TS, Reiss K, Cameron JE, Ronis MJ, Su J, Nair N, Chang HM, Hagensee ME. Antioxidants Associated With Oncogenic Human Papillomavirus Infection in Women. *J Infect Dis*. 2021;224(9):1520-8. doi: 10.1093/infdis/jiab148.
57. Ojha PS, Maste MM, Tubachi S, Patil VS. Human papillomavirus and cervical cancer: an insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. *Virusdis-ease*. 2022;33(2):132-54. doi: 10.1007/s13337-022-00768-w.
58. Riera M, Rupérez B, Lázaro I. Effect of a multi-ingredient vaginal gel on clearance and/or cytology normalization in high-risk HPV positive patients. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:16.
59. ProCare Health. Instructions for use of Papilocare® Vaginal Gel [Internet]. 2022. Available from: <http://papilocare.com>.
60. Couto S. Evaluation of *Corioliolus versicolor* supplementation in HPV patients. *Clin J of Mycol*. 2007;2(1):2-5.
61. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, et al. Evaluation of the immunomodulatory properties of a *Corioliolus versicolor*-based vaginal gel in an in vitro human vaginal epithelium model test (poster presentation). In: 31st International Papillomavirus Conference. International Papillomavirus Society, 2017 28 Febr - 4 March, Cape Town. Cape Town; 2017. 1 p.
62. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Corioliolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):21. doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
63. Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev*. 2009;14(3):226-46.
64. ProCare Health. Papilocare® Vaginal Gel [Internet]. 2022. Available from: <https://papilocare.com/>.
65. Jodar A, Soto L, Turell E, Cortés J. Monotherapy With a Non-Hormonal *Centella Asiatica*, Hyaluronic Acid, and Prebiotic-Based Vaginal Gel in Women With Bacterial Vaginosis: Case Series. *Clin Med Insights Case Rep*. 2023;16:11795476231157244. doi: 10.1177/11795476231157244.
66. Rajera R, Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(7):945-53. doi: 10.1248/bpb.34.945.
67. Laganà AS, Chiantera V, Gerli S, Proietti S, Lepore E, Unfer V, Carugno J, Favilli A. Preventing Persistence of HPV Infection with Natural Molecules. *Pathogens*. 2023;12(3):416. doi: 10.3390/pathogens12030416.
68. Chaichian S, Moazzami B, Sadoughi F, Haddad Kashani H, Zaroudi M, Asemi Z. Functional activities of beta-glucans in the prevention or treatment of cervical cancer. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):24. doi: 10.1186/s13048-020-00626-7.
69. Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol*. 2009;2:25. doi: 10.1186/1756-8722-2-25.
70. Moga MA, Bălan A, Anastasiu CV, Dimienescu OG, Neculoiu CD, Gavrîș C. An Overview on the Anticancer Activity of *Azadirachta indica* (Neem) in Gynecological Cancers. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3898. doi: 10.3390/ijms19123898.
71. Krishnan NM, Katoh H, Palve V, Pareek M, Sato R, Ishikawa S, et al. Functional genomics screen with pooled shRNA library and gene expression profiling with extracts of *Azadirachta indica* identify potential pathways for therapeutic targets in head and neck squamous cell carcinoma. *Peer J*. 2019;7:e6464. doi: 10.7717/peerj.6464.
72. Diniz LRL, Calado LL, Duarte ABS, de Sousa DP. *Centella asiatica* and Its Metabolite Asiatic Acid: Wound Healing Effects and Therapeutic Potential. *Metabolites*. 2023;13(2):276. doi: 10.3390/metabo13020276.
73. Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules*. 2020;25(6):1324. doi: 10.3390/molecules25061324.
74. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, et al. Efficacy of a *Corioliolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(2):130-6. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596.
75. Gil-Antuñano SP, Serrano Cogollor L, López Díaz AC, González Rodríguez SP, Dexeus Carter D, Centeno Mediavilla C, et al. Efficacy of a *Corioliolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Human Papillomavirus-Positive Women Older Than 40 Years: A Sub-Analysis of PALOMA Study. *J Pers Med*. 2022;12(10):1559. doi: 10.3390/jpm12101559.

Стаття надійшла до редакції 21.08.2023. – Дата першого рішення 25.08.2023. – Стаття подана до друку 27.09.2023