

АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

И.И. Фролова

Госпиталь для ветеранов войн № 2 г. Москвы

Представлены современные концепции этиологии и патогенеза предраковых заболеваний и рака шейки матки. Подробно рассмотрены роль вирусов папилломы человека, апоптоза, эндогенных и экзогенных половых стероидов в этиопатогенезе цервикальных эпителиальных неоплазий и рака шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, факторы риска, апоптоз, пролиферация, эстрогены, папилломавирусы.

Aspects of etiopathogenesis for cervical cancer

I.I. Frolova

Hospital of the Veterans of Wars № 2, Moscow

The review deals with the narration of the peculiarities of main factors etiological and pathogenesis of cervical cancer.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, risk factors, apoptosis, cell proliferation, estrogens, papillomaviruses.

Многочисленные данные научной литературы свидетельствуют о полиэтиологичности патологических процессов экто- и эндоцервикса, но ключевым фактором этиопатогенеза рака шейки матки (РШМ) и цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН), несомненно является инфицирование вирусами папилломы человека (ВПЧ) [8,44,57].

Результаты эпидемиологических исследований подтверждают роль раннего начала половой жизни, ранних первых родов, частой смены половых партнеров, курения, и ряда инфекций, передающихся половым путем в возникновении ЦИН и РШМ [20,39].

Раннему началу половой жизни уделяется особое внимание, так как в возрасте 14 – 18 лет незрелый многослойный плоский эпителий шейки матки особенно подвержен действию канцерогенных и ко-канцерогенных агентов [2].

В ряде эпидемиологических и клинико-статистических исследований показано, что РШМ сравнительно редко поражает мусульманок и евреек, мужья которых подвергались циркумцизии [21]. Этот факт свидетельствует о возможном канцерогенном действии белков смегмы. Однако, по мнению R.Reid [48], канцерогены

(белки гистон и протамин) содержатся не в смегме, а в сперме: протамин спермы в культуре тканей вызывает атипичию многослойного плоского эпителия шейки матки.

В некоторых исследованиях [45] отмечается увеличение заболеваемости инвазивным *РШМ* у женщин с низким социально-экономическим уровнем и образовательным цензом, в других работах [5] такая корреляция отсутствует.

Большой интерес представляет исследование L.A. Brinton и соавторами [20], в котором изучались *факторы риска развития злокачественных опухолей шейки матки в зависимости от гистологической структуры опухоли*. Ученые пришли к выводу, что на развитие аденокарциномы шейки матки не влияют ни возраст начала половой жизни, ни перенесенные сексуально-трансмиссивные инфекции; мало влияют сексуальные, репродуктивные и социально-экономические факторы, только количество половых партнеров имеет некоторое значение. Одинаково значимой в этиологии аденокарциномы и *РШМ* признана роль ВПЧ.

В настоящее время имеются убедительные *данные о высоком риске РШМ у курящих женщин*. Отмечается ассоциация курения с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров. Допускается ко-канцерогенная роль содержащегося в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты нитрозамины в присутствии специфической бактериальной инфекции [32]. Никотин и другие компоненты дыма (3-4 бензопирен, антрацен) были найдены в цервикальной слизи активных и пассивных курильщиц. Под действием этих веществ в шейке матки уменьшается число клеток Лангерганса, являющихся важнейшей частью Т-лимфоцитарного клеточно-опосредованного иммунитета.

Фактор наследственности в этиопатогенезе *РШМ* особой роли не играет [2,5].

До настоящего времени дискутируется *роль травмы*, связанной с родами и абортами, как момента, предрасполагающего к развитию *РШМ*. В данном контексте имеют значение посттравматические нарушения трофики и иннервации в тканях шейки матки. В исследовании N. Munoz [44] показано, что риск развития *РШМ* достоверно выше у женщин, имеющих семь и более родов. В других работах такая корреляция отсутствует [5].

D.A. Grimes, K.E. Economy [30] выдвинули концепцию, согласно которой *диета* с повышенным содержанием витамина С снижает риск развития *РШМ*. Исследование группы ученых под руководством P. Kjellberg [39] не подтвердило протекторную роль диеты с высоким содержанием аскорбиновой кислоты, в то же время авторы указали на правомочность дальнейших исследований в этом направлении.

Наряду с доказанной ролью ВПЧ в генезе цервикального рака, *значимость* других *инфекционных агентов* как кофакторов развития ЦИН и РШМ дискутируется.

Было показано, что у женщин, инфицированных вирусом простого герпеса второго типа (ВПГ-2) риск развития РШМ повышается в 2-4 раза. Данные некоторых исследователей говорят о том, что ВПГ-2 наряду с ВПЧ способен индуцировать РШМ [23]. В работе Adam E. [15] показано, что инфицирование ВПГ-2 часто предшествует заражению ВПЧ. С. Bernard [18] на основании одновременного присутствия в биоптатах шейки матки пациенток с ЦИН и РШМ геномного материала ВПЧ и ВПГ-2 предполагает, что оба вируса являются взаимозависимыми онкогенными факторами.

Цитомегаловирус человека стимулирует неопластическую трансформацию клеток эктоцервикса, инфицированных ВПЧ *in vitro*, и участвует в развитии ЦИН [60].

Отмечено, что у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), ЦИН прогрессирует быстрее, чем обычно [24]. Это можно объяснить ВИЧ-индуцированной иммуносупрессией и/или взаимодействием двух вирусов (ВИЧ и ВПЧ). РШМ является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью (55%) у ВИЧ-инфицированных женщин, за ним следуют лимфома и саркома Капоши [43]. Среди «болезней-признаков СПИД» РШМ занимает 6-е место по частоте встречаемости. Интересен тот факт, что у ВИЧ-инфицированных пациенток, страдающих РШМ, иммуносупрессия была выражена в меньшей степени, чем у ВИЧ-инфицированных женщин с опухолями других локализаций. В то же время, у больных СПИД с РШМ, последний был причиной смерти в 95% случаев; у больных СПИД и другими опухолями других локализаций, последние приводили к смерти в 60% случаев [43].

Из инфекций, передающихся половым путем, у женщин с ЦИН наиболее часто встречаются *Gardnerella vaginalis*, *Candida species*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamidia trachomatis* [8]. У 28% пациенток с перечисленными инфекциями при цитологическом исследовании мазков с шейки матки выявляется клеточная атипия [40]. Ассоциацию между бактериальным вагинозом и ЦИН можно объяснить тем, что бактерии продуцируют нитрозамины, которые при взаимодействии с ВПЧ способны выступать в качестве кофакторов развития неопластической трансформации эпителия шейки матки [28]. В работе Т. Anttila и соавторами [16] доказана ассоциация серотипа *G Chlamidia trachomatis* с РШМ, возможности ассоциации серотипов *I* и *D* с РШМ изучаются. В настоящее время большинство ученых считают, что сопутствующие ВПЧ инфекции половых путей способствуют прогрессии степени ЦИН и не влияют на уже возникший РШМ [6,15,60]. В то же время, результаты исследования А. Ferrera и соавторами [25]

показали, что наличие антител ко всем инфекционным агентам, кроме ВПЧ, не связано с риском развития ЦИН и РШМ.

Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки немаловажную роль играет *состояние иммунной системы*, в частности клеточно-опосредованного иммунитета. Исследованиями последних десятилетий установлено, что иммунодефицит является обязательным компонентом любой вирусной инфекции [8]. У больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) гениталий отмечено снижение содержания в крови лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса, подавление способности лейкоцитов продуцировать лейкоцитарный и иммунный интерфероны, изменения в гуморальных факторах местной защиты [26]. Снижение числа Т-клеток дает основание для предположения о дефекте местного иммунитета. Резкое снижение местного иммунитета у больных ПВИ выражается в снижении в цервикальной слизи Ig A и IgG при повышенной концентрации IgM [8]. Нарушения системы местного иммунитета объясняют высокую частоту рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки после проведенного лечения.

Данные литературы о влиянии *стероидной контрацепции* на частоту возникновения ЦИН и РШМ разноречивы. В 1992 году эксперты ВОЗ пришли к выводу, что длительное применение (в течение 5 и более лет) оральных контрацептивов (ОК) приводит к незначительному увеличению риска РШМ. Масштабное исследование V. Beral [17] подтвердило эту закономерность. Исследование L.A. Brinton [20] показало, что риск развития аденокарциномы шейки матки при применении ОК повышается почти в два раза. До настоящего времени остается неясным, связано ли это с изолированным действием ОК или с влиянием комплекса факторов, таких как раннее начало половой жизни и частая смена партнеров. По данным VI Всемирного конгресса по гинекологической эндокринологии (Швейцария, 1998), у женщин в возрасте 45-54 лет, ранее применявших ОК, повышена частота премалигнизационного поражения шейки матки, что возможно связано с более тщательным скринингом или отсутствием применения барьерных методов контрацепции у таких женщин. Ряд исследователей не исключают возможность канцерогенного эффекта сочетанного действия эстрогенного компонента ОК, табачного дыма [3,38] и ВПЧ [17] на эпителий шейки матки. В других работах не отмечено корреляции между применением ОК и возникновением ЦИН и РШМ [5,13,39]. На основании вышеизложенного, женщин, длительно применяющих ОК, целесообразно отнести к группе риска по развитию РШМ.

Применение внутриматочных контрацептивов не повышает риска развития ЦИН и РШМ [2]. Использование же *барьерных методов контрацепции* приводит к достоверному снижению заболеваемости РШМ [2,5,6].

Влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на частоту ЦИН и РШМ изучено недостаточно. Исследования J.V. Lacey и соавторами [41] показали выраженную ассоциацию эстрогенного компонента ЗГТ с возникновением аденокарциномы шейки матки и слабую ассоциацию с развитием РШМ. Короткие курсы ЗГТ (2 года и менее) не повышают риска развития РШМ [55].

Роль вирусов папилломы человека в этиопатогенезе рака шейки матки

РШМ является первой среди злокачественных опухолей, в отношении которой установлена вирусная этиология. По результатам проведенного в 1999 году исследования, ДНК ВПЧ обнаруживалась более чем в 99% случаев РШМ [57]. Информационный бюллетень ВОЗ от 09.07.1996 года официально подтвердил, что причиной возникновения РШМ являются ВПЧ. Сегодня известно более 100 типов ВПЧ, подробно описаны около 80 типов. Из всех идентифицированных типов 34 поражают аногенитальную область.

Онкогенный потенциал ВПЧ существенно варьирует: по способности инициировать ЦИН и РШМ, ВПЧ условно разделены на группы «высокого» и «низкого» риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Типы ВПЧ «низкого» риска (6,11,42,43,44) являются причиной остроконечных кондилом, часто выявляются при ЦИН легкой и средней степени и крайне редко связаны с РШМ. ВПЧ-типы «высокого» риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 64, 68) выявляются в РШМ и ЦИН средней и тяжелой степени в различных соотношениях [57]. Типы 31, 33, 35, 51 и 52 некоторые авторы называют «промежуточными», так как они реже встречаются при РШМ, чем при ЦИН средней и тяжелой степеней. Остальные типы не включены в классификацию, в связи с тем, что четко не прослеживается их явная принадлежность к одному из этих классов. Обнаружение 16, 18 и 33 типов ВПЧ в ЦИН иммуногистохимическим методом позволяет классифицировать такие процессы как «дисплазии с высоким риском развития РШМ» [11].

По данным ряда авторов, ВПЧ 18 и 16 типов чаще выявляется у молодых женщин [1,32]. Однако, исследования E.M. Smith и соавторами [55] показали, что частота ВПЧ-инфекции у женщин в постменопаузе значительно выше, чем предполагалось ранее.

Большие эпидемиологические исследования показали, что риск развития РШМ тесно связан с наличием и персистенцией ВПЧ группы высокого риска [51]. ВПЧ 16

типа в 50%-70% случаев встречается в высокодифференцированных РШМ [50]. В то же время, ВПЧ 18 типа более чем в 50% случаев ассоциирован с аденокарциномами и РШМ низкой степени дифференцировки [49]. Выявлена четкая корреляция между инфицированием ВПЧ 18-го типа и быстрым темпом опухолевой прогрессии с неблагоприятным прогнозом [49,57].

Многие авторы [6, 60] подчеркивают, что для индукции опухолевого роста только инфицирования ВПЧ недостаточно, и указывают на роль кофакторов в ВПЧ-зависимом канцерогенезе. Присутствуя в организме, вирусы не всегда вызывают заболевание. Установлено транзитное и постоянное носительство ВПЧ. Постоянное носительство со временем приводит к ЦИН сначала легкой степени, затем средней и тяжелой, которая заканчивается развитием инвазивного РШМ [51]. На трансформацию латентного носительства ВПЧ в ЦИН влияют следующие факторы: вирусный фактор (типы 16 и 18 персистируют в организме дольше, чем низкоонкогенные); иммунологическая реакция организма женщины на внедрение вируса (генетически детерминированная или приобретенная под влиянием факторов окружающей среды); кофакторы (гормональный фон и курение) [32,27]. Немаловажным является тот факт, что носительство ВПЧ не является пожизненным. По данным ВОЗ (1997), при отсутствии отягощающих факторов в течение 3-х лет ЦИН низкой степени тяжести, содержащие ВПЧ, подвергаются регрессии в 50-62% наблюдений. По сведениям ученых Калифорнийского университета (США), у 70% молодых ВПЧ-инфицированных женщин ДНК ВПЧ перестает определяться на протяжении первых 24-х месяцев наблюдения. Скорость элиминации значительно снижается при инфицировании несколькими типами ВПЧ.

ВПЧ попадает в клетки слизистой оболочки цервикального канала при половом контакте через микроповреждения (преимущественно в зоне трансформации) и поражает базальные слои эпителия. Вызываемые вирусами патоморфологические изменения M.N. Schiffman [51] классифицирует как: 1) доброкачественная атипия; 2) LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) или ЦИН I – дисплазия легкой степени без койлоцитоза или с признаками койлоцитоза; HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions) или ЦИН II – умеренная дисплазия; выраженная дисплазия или интраэпителиальный рак (in situ) – ЦИН III.

ВПЧ относится к семейству папавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной ДНК. Геном ВПЧ функционально делится на два основных фрагмента: поздний (L) и ранний (E). Ранний участок составляет около 70% генома и контролирует реализацию двух его основных функций: репродукцию вируса и трансформацию

пораженных клеток. В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах: эписомальной (вне хромосом) и интегрированной в клеточный геном. В тканях ЦИН обнаруживаются эписомальные формы, в большинстве случаев РШМ вирусные последовательности определяются в интегрированной форме [60]. Имеются сообщения об обнаружении вирусной ДНК в клетках РШМ как в интегрированной так и в эписомальной формах. Выявлены существенные различия в характере интеграции ВПЧ 16 и 18 типов. Процесс интеграции сопровождается частичной потерей генетического материала вируса, при этом вирусный геном теряет способность к полной репликации: в клетках, содержащих вирусный геном, продукция вирусных частиц отсутствует. При персистенции вирусной ДНК в интегрированной форме, при наличии предрасполагающих факторов происходит реализация закодированной в геноме вируса программы, что приводит к пролиферации и усиленному синтезу клеткой-хозяином ДНК и РНК. При этом клетки приобретают повышенную способность к делению. Поскольку синтез собственных белков подавлен, дифференцировка и созревание клеток не наступают. Такие клетки, достигнув границы 2-3-го ряда промежуточного слоя эпителия шейки матки, подвергаются разрушению, изменяя при этом динамику клеточного обновления эпителиального пласта: возникает неоплазия, в основе которой лежит пролиферация и структурная перестройка эпителиальных клеток. Таким образом, интеграция индуцирует нестабильность клеточного генома и, как следствие - нарушения в различных хромосомах. Предполагается, что интеграция вирусной ДНК представляет собой активационный механизм прогрессии от тяжелой степени ЦИН к РШМ [6].

В процессе опухолевой трансформации ключевую роль играют вирусные гены E6 и E7, активность которых контролируется регуляторным участком вирусного генома [60]. Онкобелок E6 выступает в роли коактиватора, взаимодействующего с факторами транскрипции и элементами основного транскрипционного комплекса.

Направление действия белка E6 (супрессорное или трансактивирующее) определяется характером, положением и числом сайтов связывания транскрипционных факторов в промоторах. Промотор p97 ВПЧ типа 16 может играть роль в поддержании латентного состояния вирусной инфекции. С онкобелком E6 ВПЧ типов 16 и 18 взаимодействуют как минимум 7 клеточных белков, в настоящее время идентифицировано 3 из них: p53, E6-AP, E6-VP. Ген p53 ассоциирован как с контролем клеточного роста, так и с неопластической трансформацией; делеции или мутации в некоторых случаях превращают p53 в активный онкоген. Доказан механизм инактивации p53 путем связывания с онкобелком E6 ВПЧ типов 16 и 18, приводящий к

потере контроля за пролиферацией клеток. Клеточный белок E6-AP (E6-associated protein) в комплексе с онкобелком E6 участвует в деградации p53 и снижает уровень p53 в ВПЧ-иммortalизованных клетках. Взаимодействие белка E6-BP (E6-binding protein) с геном E6 ВПЧ типов 16 и 18 приводит к ингибированию процесса дифференцировки клеток и, возможно, создает условия для репликации вирусной ДНК. Вирусный белок E7 нарушает регуляцию контроля клеточного цикла, образуя стабильный неактивный комплекс с серией регулирующих клеточный цикл белков: отменяет остановку клеток в G-фазе клеточного цикла, оказывает митогенное действие и стимулирует неконтролируемый синтез ДНК. Кроме того, E7 стимулирует развитие событий в S-фазе клеточного цикла путем инициации репликации вирусных генов и нарушения регуляции пролиферации трансформированных клеток. Увеличение уровня E7 вызывает стимуляцию апоптозной гибели клеток. Однако до сих пор отсутствует стройное представление о механизме взаимодействия вирусного белка E6 с клеточными белками *in vivo* [60].

Транскрипцию вирусных онкогенов E6 и E7 в нетрансформируемых ВПЧ-инфицированных клетках регулирует E2 протеин ВПЧ. Злокачественная трансформация обычно сопровождается деструкцией гена E₂ с последующим нарушением регуляции экспрессии E6 и E7. Показано, что повторное внедрение протеина E2 в ВПЧ-16-трансформированные линии клеток РШМ приводит к снижению скорости роста, а отсутствие сывороточных факторов роста – к гибели клеток через апоптоз. Разрушение гена E₂ приводит к появлению ВПЧ-трансформированных клеток, которые менее подвержены апоптозу и, следовательно, более склонны к опухолевой трансформации [50]. Однако доказательств прямого влияния ВПЧ на пути управления апоптозом не получено [54]. С. Isacson и соавт. [34] установлено, что степень апоптоза при ВПЧ-инфицировании коррелирует скорее с пролиферативной активностью, чем с типом инфекции.

В настоящее время РШМ является уникальной моделью для изучения вирусного канцерогенеза и определения ассоциаций между вызываемыми ВПЧ молекулярно-генетическими изменениями и особенностями клинического течения и прогноза заболевания.

Роль эндогенных половых стероидов в генезе заболеваний шейки матки

Еще в 1947 году крупнейший онкоморфолог М.Ф. Глазунов указал на дисгормональную природу эктопии шейки матки. В 50-х годах Н. Burtows и Е. Horing высказали предположение о том, что влияние эстрогенов, в том числе в физиологических концентрациях, на опухолевый рост, связано с усилением

митогенеза. В начале 60-х годов XX века Н.И. Вольфсон и Р.М. Соколовский в эксперименте на грызунах отчетливо показали способность эктоцервикса дифференцироваться под влиянием эстрогенов в многослойный плоский эпителий, а под влиянием андрогенов - в цилиндрический. Созданная ими модель позволяла «управлять» воздействием гормонов «подвижным» эпителием влагалища грызунов. Результаты исследования подкреплялись данными о так называемых врожденных эрозиях шейки матки, зависимость которых от гормонального статуса выступает чрезвычайно отчетливо.

Исследование, проведенное в лаборатории В.М. Дильмана в 1968 году, показало, что у больных РШМ, находящихся в менопаузе имеется достоверное повышение экскреции эстрогенов. Причем, уровень эстрогенов у больных РШМ в постменопаузе был в два раза выше, чем у пациенток в постменопаузе, страдающих раком эндометрия.

А.Б. Деражне (1972) называл гормональный дисбаланс одним из модифицирующих факторов РШМ. I. Berenblum (1978) так же считал гормоны факторами, создающими условия для развития опухолей (conditional factors).

В 90-х годах опубликованы данные исследований, подтверждающих роль абсолютной или относительной гиперэстрогении в генезе лейкоплакии шейки матки. Показано повышение гонадотропной функции, нарушение метаболизма эстрогенов с преобладанием содержания эстрадиола, изменения в соотношении дезоксигенированных и оксигенированных форм 17-кетостероидов в сторону увеличения содержания последних. [4]. Е.В. Коханевич, К.П. Ганина [7] отмечают, что гиперэстрогения способствует прогрессированию степени ЦИН, а прогестины блокируют фазу инициации опухоли.

Иммуногистохимическое исследование [13] распределения рецепторов к эстрогенам в эктоцервиксе показало, что в неизменном эпителии шейки матки рецепторы локализуются исключительно в ядрах базального и парабазального клеточных слоев. При лейкоплакии шейки матки количество клеток с рецепторами, а так же выраженность их экспрессии в ядрах эпителиальных клеток резко увеличивалась по сравнению с контролем. В случаях с ЦИН I, количество клеток с положительной иммуногистохимической реакцией на эстрогеновые рецепторы уменьшалось, даже по сравнению с контролем. У пациенток с ЦИН II-III практически все неопластические клетки эпителия лишены рецепторов к эстрогенам. Таким образом, в данном исследовании показано, что неопластическая трансформация эпителия эктоцервикса приводит к нарушению центрального контроля над ростом эпителиальных клеток: по

мере нарастания неопластических изменений в эпителии шейки матки снижается его чувствительность к эстрогенным влияниям.

Наряду с многочисленными сторонниками концепции системной гиперэстрогении [1,2], имеются так же сторонники локальной или органной гиперэстрогении [12,33,42]. Группой ученых во главе с Г.А. Савицким [12] было обследовано 600 пациенток, оперированных по поводу миомы матки (без учета возраста больных, характера менструального цикла, характера роста и размеров миомы матки). Сопоставлялось содержание половых стероидов в крови локтевой и маточных вен. Концентрации основных половых стероидов в общем кровотоке у обследованных женщин были близки к норме, при том что концентрация эстрадиола и прогестерона в маточных венах превышала норму в 2-3 раза. Кроме того, авторы определяли содержание эстрадиола и прогестерона в крови из трубно-маточных артериол: содержание половых гормонов в этих порциях крови было всегда выше в 2-8 раз, чем их содержание в крови локтевой вены. С точки зрения R. Hunter и соавт. [33], обнаружение различия концентрации половых стероидов в разных сосудистых контурах являются доказательством существования механизма противоточного «переноса» гормонов из яичниковых вен в артериальные сосудистые контуры яичника и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних половых органов. Таким образом, многолетние клинические исследования [12] и многочисленные экспериментальные данные [33] позволяют предположить, что в организме женщины существует относительно независимая субовариальная система регуляции трубно-маточного гомеостаза (в частности, гормонального гомеостаза). J.H. Liehr [42] так же считает, что источником качественного изменения в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, могут быть процессы локального/внутриклеточного метаболизма.

Среди нарушений гормоночувствительности могут быть выделены изменения количественного и качественного характера, а так же их сочетания. Они выражаются сдвигами в числе рецепторных молекул, в их пространственной конфигурации, в особенностях сопряжения со значительным числом пострецепторных механизмов и т.д. [3]. Выяснилось так же, что при длительной эстрогенной депривации эстрогеновые рецепторы меняются качественно, становясь более чувствительными к эстрогенам, в то же время обеспечивая селективную активацию определенных генов [36]. Кроме того, исследования L. Israels и S. Israels [35] показали, что при экспрессии эктопических для данной ткани рецепторов к гормонам, последние могут играть роль факторов роста опухоли. Помимо изменений на уровне рецепторов, все большее внимание

исследователей привлекают к себе нарушения клеточного генома, участвующие в обеспечении восприятия гормонального сигнала. В частности показано, что варианты усиления эстрогенной стимуляции, связанные с неспособностью мутантной формы антионкогена p53 репрессировать трансактивационную функцию рецепторов эстрогенов являются вторичными [59]. Однако, по некоторым данным, эстрогены могут оказывать влияние на свою собственную экспрессию. Подобная авторегуляция способна приводить к накоплению рецепторов в ряде тканей-мишеней и, как следствие, к гиперреактивности соответствующей сигнальной системы [3].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что опухолевая трансформация (инициация) происходит под влиянием прямых канцерогенных воздействий, в то время как гормоны могут вызывать активацию опухолевого роста [2,35]. Однако некоторые авторы [3,42,58] выделяют два типа гормонального канцерогенеза: промоторный и генотоксический. Первый из них является в определенном смысле «естественным» и реализуется в случае избыточной гормональной стимуляции на базе физиологических (нередко мутагенных) эффектов гормонов. При генотоксическом варианте гормоны или продукты их метаболизма ведут себя как истинные канцерогены. Риск перевода промоторного варианта в генотоксический повышается при наложении усиленного гормонального сигнала на влияние некоторых факторов внешней среды (например, табачного дыма) и на особые периоды онтогенеза, способствующие формированию т.н. краевых эффектов гормонов [3]. Не исключено, что тому же могут способствовать некоторые этнические и генетические особенности организма. Превращение эстрогенов в катехолэстрогены и в последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является, по современным представлениям, основой для реализации ДНК-повреждающих гормональных эффектов. Универсальность таких повреждений и их потенцирование одними и теми же факторами является причиной сходства некоторых механизмов старения репродуктивной системы с генотоксическим вариантом канцерогенеза [3].

В настоящее время известно, что стероидные гормоны играют важную роль в формировании и прогрессировании РШМ путем увеличения уровня белков E2 и E7 ВПЧ, синтезируемых в пораженных вирусом эпителиальных клетках. Кроме того, по данным некоторых авторов, эстрогены и их метаболиты принимают участие в регуляции апоптоза [37].

Апоптоз. Проллиферативная активность эпителия шейки матки

Инфицирование ВПЧ является необходимым, но не решающим фактором развития РШМ. В процессы иммортализации и трансформации вовлечены клеточные факторы, участвующие в регуляции клеточного цикла и в дифференцировке клеток [6].

Изменения в генетическом аппарате опухолей несомненно связаны с их генетически запрограммированной клеточной гибелью, обозначаемой термином «апоптоз». Предполагается, что, по крайней мере, один вовлеченный в прогрессирование ЦИН в РШМ фактор – это снижение скорости нормальной (апоптозной) гибели клеток [52].

Апоптоз представляет собой универсальный механизм физиологической и патологической гибели клеток. Феномен апоптоза привлек к себе внимание исследователей тем, что расширил представление о механизмах возникновения как опухолевых, так и неопухолевых заболеваний. Если раньше считалось, что опухоли возникают только за счет неконтролируемой пролиферации клеток, то сейчас установлено, что нарастание клеточной массы может происходить также и за счет нарушения процесса гибели клеток.

Принято считать, что основное предназначение апоптоза как физиологического процесса – поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах и тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. По мнению некоторых авторов [9], апоптоз играет двойную роль: положительную – самоубийство клеток приводит к гибели антигена, и отрицательную – самоубийство клеток снижает содержание иммунокомпетентных клеток.

В отличие от гибели клеток, вызываемой патологической ситуацией, процессы апоптоза происходят в ядре и цитоплазме при сохранении целостности клеточной оболочки. Апоптоз начинается с того момента, когда происходит повреждение ДНК, вызывающее перерыв в цикле ее репродукции. Если не происходит «ремонт» ДНК, клетки вступают в фазу апоптозной гибели [53]. Если генетические механизмы, вовлеченные в этот процесс, нарушаются, смерть клетки может не наступить. Дальнейшие мутации приводят к появлению злокачественного фенотипа и к росту опухоли. Необходимо отметить, что в каждой неоплазии клеточная популяция может быть гетерогенной и в ней встречаются как клетки с нарушенной программой апоптоза, так и клетки, сохранившие ее и способные при определенных условиях вступать в апоптоз. Соотношение тех и других клеток может значительно варьировать, определяя те или иные клинические особенности патологического процесса [35].

Генетическая регуляция апоптоза сложна и не до конца изучена. Существуют гены как способствующие апоптозу - проапоптозный ген p53, так и подавляющие апоптоз – антиапоптозный ген bcl 2. В программированной смерти клеток этим белкам принадлежит ключевая роль, они же вероятнее всего участвуют в процессах канцерогенеза, и, соответственно, могут рассматриваться как прогностические факторы при РШМ [46].

Центральную роль в развитии апоптоза играет т.н. «дикий» (wild) тип гена-онкосупрессора p53 и кодируемый им протеин P53, который контролирует начальную фазу цикла клеточного деления. Одной стороной программы функции гена p53 является блокада митоза в контрольной точке перехода G1 фазы в S фазу. Другая сторона связана с запуском многоступенчатой и многокомпонентной, способной многократно дублироваться и образовывать разнообразные кооперации программы, направленной либо на удаление поврежденного участка ДНК и ее репарацию, либо на уничтожение поврежденной клетки, т.е. развитие апоптоза [19]. В норме p53 функционирует как «молекулярный полицейский», осуществляющий защиту генома [11]. Нарушения процесса апоптоза наступают тогда, когда ключевой ген этого процесса p53 теряет свои функции. Это может произойти в результате мутации гена p53 и образования мутантного типа mt p53, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады p53 другими протеинами (как в патологических, так и в физиологических условиях). К протеинам, блокирующим p53 и, как следствие апоптоз относятся эндогенные (BCL-2) и экзогенные вирусные протеины. Например, протеин E6 ВПЧ блокирует функцию p53 и предупреждает апоптоз уже на ранних стадиях развития РШМ [53]. Доказано, что продолжительная экспрессия онкогенов ВПЧ ведет к деградации P53, а это в свою очередь приводит к геномной нестабильности цервикальных клеток и их неконтролируемому делению [56]. Таким образом, мутация p53 приводит к нарушению внутриклеточных механизмов регуляции клеточного цикла, не дает реализоваться апоптозу, чем способствует опухолевому росту и усилению процесса неоангиогенеза. Кроме того, mt p53 участвует наряду с другими онкогенами в обеспечении процессов инвазии и метастазирования [10]. Мутация гена p53 выявлена практически во всех типах опухолей человека, в среднем в 50-80 % случаев при каждой локализации. Мутированный ген p53 является ранним маркером процессов малигнизации и опухолевой прогрессии. Во многих типах опухолей человека обнаружена корреляция между увеличением экспрессии mt p53 и нарастанием морфологической атипии и степени злокачественности [35].

BCL-2 – один из основных эндогенных ингибиторов апоптоза, который при определенных условиях способен вызывать как клеточную пролиферацию, так и клеточную смерть. Угнетение апоптоза при участии bcl-2 считается более значимым для онкогенеза, чем повышение пролиферативной активности [22]. BCL-2 локализуется на наружной мембране митохондрий и принадлежит к большому семейству, насчитывающему 16 членов. Одни из них ингибируют апоптоз (BCL-2, BCL X1 и пр.), другие активируют (BAX, BAD, BID и др.). В митохондриях BCL-2 стабилизирует мембрану, управляет транспортом ионов, образуя ионные поры, предупреждает выход ряда факторов, индуцирующих апоптоз. Таким образом, BCL-2 подавляет апоптоз двумя способами: за счет непосредственного влияния на митохондрии и за счет взаимодействия с другими белками. Предположительно, проницаемость митохондрий определяется соотношением проапоптозных и антиапоптозных членов семейства BCL-2 в мембране [49]. В некоторых клетках BCL-2 подавляет апоптоз за счет связывания белков, поступающие из цитозоля и секвестрирования их на митохондриальных мембранах [31].

Генетические нарушения, ускоряя гибель клеток, влияют на режим пролиферации и тем самым способствуют нарушению тканевого контроля. Известно, что скорость роста опухоли определяется балансом пролиферативной активности и апоптоза. А.Е. Черезов [14] предложил *тканевую модель рака*, согласно одному из положений которой, специфичной для гормонального рака является только его первая фаза - гормональный дисбаланс, инициирующий хроническую пролиферацию в ткани гормонозависимого органа. Если канцероген слабый, то для инициации опухолеобразования необходим очень длительный период воздействия. Различные сочетания силы канцерогена и времени воздействия дают различную картину опухолеобразования, что обусловлено тем или иным режимом пролиферации. Начиная со стадии избыточной хронической пролиферации, все виды опухолеобразования развиваются по общему механизму. Таким образом, в основе неконтролируемой пролиферации лежит нарушение тканевого гомеостаза. В рамках тканевой модели дается попытка объяснить, почему не все опухоли, а лишь часть из них прогрессирует до злокачественной формы, а предраковые состояния не всегда переходят в рак. По мнению автора, эта закономерность определяется способностью гомеостатических систем выдерживать большие нагрузки без потери устойчивости, и восстанавливаться при прекращении патогенного воздействия. В пользу такого представления говорит существование наряду со злокачественными опухолями доброкачественных опухолей.

Во многих опухолях человека отмечается прямая корреляция между интенсивностью спонтанного апоптоза и активностью пролиферации [35]. Для 74% больных ЦИН характерна умеренная или выраженная пролиферативная активность [8].

Большой интерес представляют исследования, посвященные изучению процессов апоптоза и пролиферации при ЦИН и РШМ с целью оценки трансформации клеточных характеристик неопластических изменений в эпителии шейки матки. Н.Furuуа и соавторами [29] исследовали популяции клеток в нормальном эпителии, при ЦИН, *carcinoma in situ* (CIS) и РШМ. Относительное содержание клеток в состоянии апоптоза снижалось по мере прогрессирования процесса: при CIS было достоверно ниже, чем при ЦИН. В то же время, относительное содержание клеток в цикле пролиферации повышалось по мере прогрессирования патологического процесса.

Данные другого исследования [13] показали увеличение экспрессии продуктов мутантного типа гена p53 по мере нарастания неопластических процессов в эпителии шейки матки от ЦИН I до ЦИН III. При изучении пролиферативной активности с помощью моноклональных антител к белку Ki-67 в том же исследовании установлено, что в случаях с ЦИН количество клеток с положительной ядерной реакцией на Ki-67 прогрессивно увеличивается по мере нарастания степени ЦИН.

Полученные данные позволяют предположить, что снижение интенсивности апоптоза может отражать атипичические изменения в клетках эктоцервикса в процессе их неопластической трансформации, а пролиферативная активность в неопластическом эпителии возникает в периоде перехода ЦИН в CIS.

В заключение необходимо подчеркнуть, что ключ к решению проблемы снижения заболеваемости РШМ находится в области профилактики, ранней диагностики, своевременного и адекватного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Наиболее перспективными направлениями в данной области исследований является разработка методов ранней диагностики РШМ и поиск маркеров, которые могут быть использованы в клинической практике как факторы, определяющие прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. / Пер. с немецкого. Под ред. С.И. Роговской. – М.: ГЭОТАР-МЕД. 2002. – 287 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – С.195-229.
3. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука. - 2000. – 199 с.

4. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. / Под редакцией проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс. 2000. - 423 с.
5. Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Гью Дж. Репродуктивное здоровье (в 2-х томах). Т.2. Редкие инфекции. Пер. с англ. / Под ред. Л.Кейта, Г.Бергера, Д. Эдельмана. – М.: Медицина. 1998. С. 390-402.
6. Киселёв Ф.Л. // Вопросы вирусологии. Клонирование трансформированных генов вирусов папилломы человека типа 18. – 1997, № 6, С. 248-251.
7. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. – Киев: Вища школа, 1997. - 49 с.
8. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрограф-медиа, 2001. – 112 с.
9. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз клеток иммунной системы. // Успехи Совр. Биологии. – 1991. – Т. 111, №2, С. 246-259.
10. Ровенский Ю.А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 9, С. 1204-1221.
11. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. /Под ред. С.В. Петрова, Н.Г. Райхмана. /Казань. – 2000. – 287 с.
12. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2000. - 236 с.
13. Фролова И.И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений эктоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии. // Автореферат дисс. канд. мед. наук. – М., 2002. – 19 с.
14. Черезов А.Е. Общая теория рака: тканевой подход. – М.: Изд-во МГУ, 1997. – 252 с.
15. Adam E., Kaufman R.H., Adler-Storthz R. A prospective study of association of herpes simplex virus and human papillomavirus infection with cervical neoplasia in women exposed to diethylstilbestrol in utero. // Int. J. Cancer – 1985. – No 1: P. 19-26.
16. Anttila T. et al. Serotypes of Chlamidia trachomatis and risk for cervical squamous cell carcinoma. // JAMA. – 2001. – V. 285, No. 1, P. 47-51.
17. Beral V., Hermon C., Kay C. et al. Mortality associated with oral contraceptives use: 25 year follow up of cohort of 46000. // Brit. Med. J. – 1999. – V. 318, P. 96-101.
18. Bernard C., Mouglin C., Madoz L. et al. Viral coinfections in human papillomavirus-associated anogenital lesions according to the serostatus for the human immunodeficiency virus. // Int. J. Cancer – 1992. – V. 52, P. 731-735.
19. Bowen J., Bowen S., Jones A. Mitosis and Apoptosis. Matters of life and death. - London: Chapman & Hall. - 1998. – 240 p.

20. Brinton L.A., Herrero R., Reeves W.S. et al. Risk Factors for Cervical Cancer by Hystology. // *Gynec. Oncol.* – 1993. – V. 51, No. 3, P. 301-306.
21. Castellsague X. et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 346 (15), P.1105-1112.
22. Chao D.T., Korsmeyer S.J. BCL-2 family: regulators of cell death. // *Ann. Rev. Immunol.* – 1998. – V. 160, P. 395-419.
23. Dhanawada K.R., Garrett L., Smith P. Characterizations of human keratinocytes transformed by high risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2. // *J. Gen. Virol.* – 1993. – V. 74, P. 955-963.
24. Drapkin A.L., Livingston E.J., Dodge R. Cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in southeastern US population. // *South. Med. J.* – 1997. – V. 90, No. 9: P. 893-896.
25. Ferrera A., Bay M.F., Herbrink P. et al. A sero-epidemiological study of the relationship between transmitted agents and cervical cancer in Honduras. // *Int. J. Cancer.* – 1997. – V. 73, No. 6, P. 781-785.
26. Frankowski A., Wictorowicz K., Kedria W. et al. Lymphocyte subpopulations in the blood of women with HPV 16 positive and negative cervical cancer. // *Eur. J. Gynecol Oncol.* - 1997. – V. 18, No. 5: P. 394-396.
27. Frazer I.H. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. // *Austral. J. Dermatol.* – 1998. – V. 39, Suppl. 1, P. 5-7.
28. Frega A., Stentella P., Sperga G. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor? // *Eur. J. Gynecol Oncol.* – 1997. – V. 18, No.1, P. 76-77.
29. Furua H., Yabushita H., Nogushi M., Nakanisi M. Apoptosis and cell growth fraction in normal, dysplastic and neoplastic squamous epithelium of uterine cervix. // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* – 1995. – V. 47, No. 2, P. 141-148.
30. Grimes D.A., Economy K.E. Primary prevention of gynecologic cancers. // *Am. J. Obst. Gynec.* – 1995. – V. 172, P. 227-235.
31. Hengartner M.O. Death cycle and Swiss army knives. // *Nature.* - 1998. - V. 391, P.441
32. Ho G.Y.F., Kadish A.S., Burk R.D. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factor for high-grade cervical intraepithelial displasia. // *Int J. Cancer.* – 1998. – V. 78, P. 281-285.
33. Hunter R., Cook B., Peyser K. Regulation of oviduct function in pigs by local transfer of ovarian steroid and prostaglandins: a mechanism to influence sperm transport. // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* – 1983. – V. 14, No. 4, P. 225-232.

34. Isacson C., Kessis T.D., Hendrick L., Cho K.R. Both cell proliferation and apoptosis increase with lesion grade in cervical neoplasia but do not correlate with human papillomavirus type. // *Cancer Res.* – 1996. – V. 53, No. 4, P. 669-674.
35. Israels L., Israels E. Apoptosis. // *The oncologist.* – 1999. – V.4, No. 4: 332-339.
36. Jeng M.-H., Shupnic M.A., Bender T.P., Santen R.J. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells. // *Endocrinology.* – 1998. – V. 139, P. 4164-4174.
37. Kiess W., Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death/apoptosis. // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – V. 138, P. 482-491.
38. King M.M., Hollingsworth A., Cuzick J., Garner R.C. The detection of adducts in human cervix tissue DNA using ³²P-postlabelling: a study of the relationship with smoking history and oral contraceptive use. // *Carcinogenesis.* – 1994. – V. 15, P. 1097-1100.
39. Kjellberg L. et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. // *Br. J. Cancer.* – 2000. – No. 82, P. 1332-1338.
40. Kuzeva V., Kostova P., Kamarashev J. et al. Colposcopic, cytological and histological findings in female patients with STD. // *Abstr. 4th Congr. Of Eur. Acad. Of Dermatol. Venerol.* – Brussel, Belgium. - 1995. – V. 5 (Supple 1), P. 1-123.
41. Lacey J.V., Brinton L.A., Barnes W.A. et al. Use of Hormone Replacement Therapy and Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Uterine Cervix. // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – V. 77, No. 1, P. 149-154.
42. Liehr J.G. Mechanism of metabolic activation and inactivation of catechol estrogens: a basis of genotoxicity. // *Polycycl. Arom. Compounds.* – 1994. – V. 6, P. 229-239.
43. Maiman M. et al. Cervical cancer as HIV - symptom. // *Obstet Gynecol.* - 1997. – V. 87, P. 74-76.
44. Munoz N. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. // *Lancet.* – 2002 (March 30). - No. 359, P. 1093-1101.
45. Mukherjee B., Sengupta S., Shaudhuri S., Biswas L.N., Maiti P.A Case-control study of reproductive risk factors associated with cervical cancer. // *Int. J. Cancer.* – 1994. – V. 59, No. 4, P. 476-482.
46. Padovan P., Salmaso R., Marchetti M., Padovan R. Prognostic value of bcl2, p53, and Ki67 in invasive squamous carcinoma of the uterine. // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2000. – V. 21, No. 3, P. 267-272.
47. Reed J.C. Double identity for proteins of the Bcl-2 family. // *Nature.* – 1997. – V. 387, P. 773.

48. Reid R., Stanhope C.P., Herchmann B.R. et al. Genital Warts and cervical cancer. / 1Y/ A colposcopic index for differentiating subclinical papillomavirus infection from cervical intraepithelial neoplasia. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – V. 149, P. 815-823.
49. Riethdorf S., Riethdorf L., Milde-Langosch K. et al. Differences in HPV 16 and HPV 18 E6/E7 oncogene expression between in situ and invasive adenocarcinoma of the cervix uteri. // *Virchows Arch.* (in press) – 2000.
50. Sanchez-Perez A.M., Soriano S., Clarc A.R., Gaston K. Disruption of the papillomavirus type 16 E2 gene protect cervical carcinoma cells from E2 F-induced apoptosis. // *J. Gen. Virol.* – 1997. – V. 78 (Pt. 11), P. 3000-3018.
51. Schiffman M.N., Brinton L.A. The epidemiology of cervical carcinogenesis. // *Cancer* – 1995. – V. 76, P. 1888-1901.
52. Sheets E.E., Crum C.P., Yeh J. Association between cervical neoplasia and apoptosis as detected by in situ nuclear labeling. // *Gynecol.Oncol.* – 1996. – V. 63, No. 1, P. 94-100.
53. Sheets E.E., Yeh J. The role of apoptosis in gynaecological malignancies. // *Ann. Med.* – 1997. – V. 29, No. 2, P. 121-126.
54. Shoji Y., Saegusa M., Takano Y. et al. Correlation of apoptosis with tumor cell differentiation, progression, and HPV infection in cervical carcinoma. // *J. Clin. Pathol.* – 1996. – V. 49, No. 2, P. 134-138.
55. Smith E.M., Jonson S.R., Figuerres E.J. et al. The Frequency of Human Papillomavirus Detection in Postmenopausal Women Replacement Therapy. // *Gynec. Oncol.* – 1997. – V. 65, No. 3, P. 441-446.
56. Toledo-Cuevas E.M., Garcia-Carranca A. La proteina P53 y los oncogenes de papillomavirus humanos en la carcinogenesis del cuello uterino. // *Revista de investigation Clinica.* – 1996. – V. 48, No. 1, P. 59-68.
57. Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M. M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J.F., Peto J., Meijjer C.J.L.M., Munoz N. Human papillomavirus is necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. // *J. Pathol.* – 1999. – V.189, No. 1, P. 12-19.
58. Yager J.D., Liehr J.G. Molecular mechanisms of oestrogen carcinogenesis. // *Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* – 1996. – V. 36, P. 203-232.
59. Yu C.L., Driggers P., Barreraa-Hernandez G., Cheng S. The tumor suppressor p53 is negative regulator of the estrogen receptor signaling pathways. // *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* – 1997. – V. 239, P. 617-620.
60. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of Human papillomavirus infection in cancer of the cervix. // *Cancer.* – 1994. – V. 343, P. 955-957.