

Огляди літератури

УДК 616.98+618.146-006.6-02

ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ І КАНЦЕРОГЕНЕЗ ШИЙКИ МАТКИ

©Е. О. Кіндратів

Івано-Франківський національний медуніверситет

РЕЗЮМЕ. У статті представлено значення вірусу папіломи людини (ВПЛ) в канцерогенезі шийки матки. В результаті огляду літератури вітчизняних та закордонних авторів представлені дані про частоту, фактори ризику інфікування ВПЛ, будову ВПЛ, можливі клініко-морфологічні прояви папіломавірусної інфекції та механізми канцерогенезу шийки матки. На основі аналізу зроблено висновок, що з появою концепції цервікального канцерогенезу, зумовленого ВПЛ, змінюється стратегія морфологічної діагностики захворювань шийки матки, зокрема цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) з використанням імуногістохімічних методів. Це дозволить спрогнозувати перебіг ЦІН, виділити групи ризику щодо можливої онкотрансформації, що є суттєвою ланкою в профілактиці раку шийки матки, а також в збереженні та/або відновленні репродуктивної функції жінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірус папіломи людини, канцерогенез, шийка матки.

В Україні за останні десятиріччя спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості онкогінекологічної патології. Серед злоякісних пухлин органів репродуктивної системи жінки рак шийки матки, за різними даними, посідає 2–5 місце [6, 11]. Актуальність РШМ визначається тим, що ця онкопатологія виявляється у жінок репродуктивного віку, особливо у віковій категорії від 29 до 35 років, тому суттєво впливає на популяційні показники населення та на структуру смертності [4]. Цю проблему активно вивчають як за кордоном, так і вітчизняні лікарі різних спеціальностей: гінекологи, онкологи, патологоанатоми, цитологи, радіологи, організатори охорони здоров'я. Внаслідок багатопрофільного вивчення проблеми раку шийки матки значно поглибилися знання етіології, патогенезу, профілактики, клініки, діагностики та лікування цього захворювання [6, 11, 13, 23].

Велика кількість епідеміологічних досліджень вказують на можливі причинні фактори, що сприяють виникненню РШМ: сексуальна поведінка (ранній початок статевого життя, часта зміна сексуальних партнерів, рання вагітність, ігнорування використання бар'єрної контрацепції); вагітність та пологи (4 і більше пологів збільшують ризик у 1,5 раза), застосування гормональних препаратів, соматичні фактори (авітаміноз, зниження імунітету, стреси); порушення нормальної мікрофлори піхви; шкідливі звички, зокрема куріння (20–30 сигарет в день збільшують ризик у 3,8 разів). Під дією нікотину та інших елементів цигаркового диму в шийці матки зменшується кількість клітин Лангерганса, які є частиною Т-лімфоцитарного клітинного місцевого імунітету [3, 6, 9, 11, 12, 16, 21, 23, 24].

Провідну роль займають екзогенні фактори, які передаються статевим шляхом (бактеріальні інфекції, венеричні захворювання). Серед ендогенних модифікуючих факторів канцерогенезу шийки

матки виділяють порушення системної імунної відповіді, зокрема клітинного імунітету [3, 11].

Дані, отримані завдяки новітнім технологіям дослідження, частіше свідчать про зв'язок вірусної інфекції з передпухлинними та пухлинними процесами шийки матки [1, 13, 15, 16, 17, 19, 20]. Особливої уваги заслуговують вірусні інфекції – вірус герпесу 2 серотипу (HSV – 2) та вірус папіломи людини (Human Papilloma Virus, HPV). Перша думка про можливу роль вірусів папіломи в розвитку раку шийки матки була виказана в середині 70-х років. Вважають, що запуск неопластичного процесу шийки матки залежить від синергізму HPV та HSV – 2, де перший виступає в ролі промоторного фактора після ініціюючої дії HSV – 2 з мутагенним потенціалом.

Вірусний онкогенез заснований на комбінації наступних критеріїв:

- регулярне виявлення в пухлинних клітинах вірусної ДНК (як в інтегрованій, так і в епісомальній формі);
- клоновані вірусні гени в клітинних системах *in vitro* повинні індукувати злоякісну трансформацію клітини, включаючи клітини людини;
- регулярна експресія генів у пухлинних клітинах;
- існування в природі подібних вірусів, здатних індукувати утворення пухлин в експериментальних тварин;
- епідеміологічні дані, що підтверджують зв'язок між пухлинним процесом і наявністю вірусного генетичного матеріалу в пухлинних клітинах.

Проблема діагностики та лікування HPV обумовлена різким ростом інфікованості, контагіозністю і здатністю даного збудника викликати онкопатологію. HPV виявляється в шкірі, слизових оболонках рота, кон'юнктиви, стравоходу, бронхів, прямої кишки, статевих органах [1, 14, 19, 20]. Встановлено, що HPV може долати трансплацен-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

тарний бар'єр, інфікуючи плід; здатний ушкоджувати цитотрофобласт, викликаючи спонтанні аборти.

Ідентифіковано близько 100 різних типів HPV, детально описано більше 70 типів [1, 25, 27]. Онкогенний потенціал папіломавірусу суттєво коливається. Визначення наявності ДНК вірусу папіломи людини і його типування, а також здатність ініціювати диспластичні зміни і рак дозволило виявити різновиди HPV з різним онкогенним ризиком: високий (типи 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 66); середній (типи 31, 35) і низький (типи 6, 11) [1, 24, 25, 26, 27, 37].

Типи 6, 11, 16, 18, 33 викликають інфікування генітальної, періанальної ділянок. Тип 6 (а, в, с, d, e) виділений з гігантських кондилом Buschke-Loewensten і цервікальних дисплазій [2, 25, 10, 19, 20]. Різні типи викликають або беруть участь в розвитку дисплазій шийки матки (62%), преінвазивного і інвазивного раку шийки матки (38%), гострокінцевих кондилом статевих органів, сечовивідних шляхів (51%), 10% виявлено у клінічно здорових жінок [25]. У 85% пацієток з типовими гострокінцевими кондиломами виявляють інфікування HPV піхви та шийки матки, що відносять до групи високого ризику виникнення РШМ [2]. Найчастіше виявляються типи: HPV – 16 (53%), HPV – 18 (15%), HPV – 45 (9%), HPV – 31 (6%) і HPV – 33 (3%). Встановлено, що HPV – 18 залежний РШМ, особливо на ранніх стадіях, характеризується несприятливим прогнозом. Із 1000 випадків з гістологічною верифікацією інвазивного РШМ в 99,7% була виявлена ДНК HPV [2, 10, 19, 20]. Міжнародні біологічні дослідження РШМ показують, що різні типи HPV мають різну географічну поширеність. Згідно з епідеміологічними даними, ПВІ серед жінок різних етніко-географічних регіонів коливається від 5 до 40%. Мінімальна зареєстрована частота інфікування ВПЛ (5%) спостерігається в Іспанії. В Мексиці, Бразилії, Марокко і Парагваї – країнах з високою захворюваністю на РШМ – 17%, 17%, 20,5%, 20% відповідно здорових жінок є носіями ПВІ. Найвищі показники, до 40% інфікування геніальним HPV, встановлені в Аргентині та Гондурасі [2]. Не дивлячись на високі соціально-економічний та освітній рівень у США, частота виявлення HPV у здорових жінок складає 26%. Цей показник у 1,5–2 рази перевищує рівень HPV-інфікованості в жінок розвинутих європейських країнах, таких як Швеція (12,8%), Данія (10,7%).

Вірус папіломи людини – онковірус, що містить білок і ДНК та входить до складу сімейства Papovaviridae. Геном представлений кільцевою дволанцюговою ДНК, яка має три функціональні ділянки: LCR (long control region), Early (E), і Late (L). Ділянка LCR бере участь в регуляції транскрипції вірусних генів. Регіон У включає гени E1, E2, E4,

E5, E7. Гени L1 і L2 кодують структурні білки вірусного капсиду [1, 10, 31, 32].

Провідна роль у неотрансформації належить білкам регіону E. Ініціюючим фактором є мутація гену E1, що сприяє інтеграції ВПЛ-ДНК в хромосоми клітини господаря. Цей процес може також супроводжуватися інактивацією білка E2, втрата функціональної активності якого призводить до надмірної експресії E6 та E7, які безпосередньо запускають процеси пухлинної трансформації [1, 31, 32, 35, 37, 38]. Онкогенні властивості E6 та E7 обумовлені їх здатністю утворювати комплекси з негативними регуляторами клітинного росту – білками p53 (для E6) і Rb (для E7). P53 та Rb відповідають в нормі за диференціювання і ріст клітин, які в результаті мутації або пошкодження перетворюються в онкогени, викликаючи безконтрольну проліферацію. Білки E6 та E7, взаємодіючи з білками p53 та Rb, викликають їх дегідратацію. Це призводить до запобігання апоптозу, пригнічується вироблення інтерферону, продовжується тривалість життя клітини за рахунок активації теломерази, посилюється клітинна проліферація, порушуються захисні регуляторні механізми, які забезпечують репарацію ДНК, що веде до дестабілізації генома, індукуює хромосомні мутації і аберації генів господаря, що є ендогенним фактором пухлинного прогресування. Детальний молекулярний аналіз такої активності дозволив виділити біомаркери, зокрема інгібітора циклінзалежної кінази p16 INK4a [5, 10, 30, 31, 32].

При ВПЛ-інфекції статевих органів у жінок внаслідок дестабілізації внутрішнього середовища в периферійній крові з'являються подразники, які призводять до функціональної перебудови клітин фагоцитарної системи. Тобто, активація фагоцитів у хворих з ВПЛ-інфекцією супроводжувалась частковим пригніченням резервних можливостей системи фагоцитозу, що може спричинити формування недостатньої імунної відповіді організму на дію вірусу [9, 12, 33].

Вірус в розвитку проходить дві стадії: епісомальну та інтегративну. Для епісомальної стадії характерним є те, що вірус знаходять поза хромосомою, при цьому жінка може інфікувати інших, але сама не хворіє, а її організм, при певних сприятливих умовах, може сам еліминувати патоген. В інтегративній – вірус вбудований в геном клітини, що може бути причиною розвитку доброякісних та злоякісних захворювань [1, 2]. Хоча ця закономірність не є абсолютною, оскільки в ряді випадків в злоякісних пухлинах ідентифікується епісомальна форма ДНК ВПЛ, або комбінація епісомальної та інтегративної форм персистенції вірусу.

Виділені наступні етапи канцерогенезу шийки матки, зумовленого вірусами папілом: 1) первинне інфікування вірусом, 2) персистенція геному ВПЛ в епісомальній формі та можливість продукції ві-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

русних частинок з наступним вторинним інфікуванням; 3) інтеграція вірусної ДНК в клітинний геном; 4) індукція мутацій в клітинній ДНК, що викликають нестабільність клітинного геному; 5) селекція клону клітин з мутантною ДНК; 6) активне розмноження даного клону клітин та ріст пухлини.

Носієм ВПЛ є людина. Основний шлях передачі генітальної папіломавірусної інфекції – статевий, можливий і контактний-побутовий шлях передачі інфекції (медичний інструментарій, рукавички). Вірус надзвичайно контагіозний і швидко розмножується в організмі людини. Інкубаційний період триває від 1 до 20 місяців, а інколи і декілька років [1, 2].

Папіломавіруси інфікують тільки незрілі клітини, внаслідок мікротравм, що оголюють базальний шар або на межі стику різних типів епітелію, де проліферуючі клітини знаходяться близько до поверхні. У верхніх шарах епітеліального пласта відбувається реплікація вірусної ДНК, експресія пізніх генів та накопичення віріонів. Цей процес завершується у зрілих епітеліальних пластах. Надалі може наступити елімінація вірусного пулу клітин, або ж злаякісна трансформація морфологічних змін епітелію.

Неотрансформація епітелію шийки матки залежить від персистенції HPV-інфекції. Вік старше 30 років, короткий інтервал часу між виявленням онкогенних типів HPV в клітинах екзоцервіксу були незалежними показниками персистенції. Висока концентрація вірусу також є показником персистенції. Одним з важливих факторів персистенції є число сексуальних партнерів за останні 5 років.

В більшості випадків ПВІ має безсимптомний або субклінічний перебіг [7]. У 1 % сексуально активних людей спостерігаються явні клінічні ознаки інфікування, які проявляються у вигляді гострокінцевих кондилом або папіломатозу.

Для вивчення етіологічних та патогенетичних аспектів вірусного канцерогенезу використовуються надзвичайно широкий спектр високоспеціалізованих методів: вірусологічні, імуноферментні, імунофлуоресцентні, молекулярно-біологічні, електронномікроскопічні та цитометричні дослідження [14, 18, 27, 30, 31]. Ранні молекулярно-епідеміологічні дослідження ролі HPV в патогенезі РШМ використовували метод гібридизації *in situ* для визначення ДНК вірусу. Вони показували, що цервікальна ПВІ не пов'язана із сексуальною активністю. Такий висновок, головним чином, був обумовлений використанням недостатньо точних та чутливих методик.

У якості першого виявлення папіломавірусної інфекції в діагностичному матеріалі і для формування груп ризику за малігнізацією епітелію шийки матки рекомендується використовувати цитоскринінг. В основу концепції масового скринінгу передракових станів шийки матки лягли перша стаття

Paranicolau і Traut «Дослідження вагінальних мазків в діагностиці раку шийки матки». Деякі особливості РШМ роблять його ідеальним захворюванням для організації скринінгових програм: тривала і надійна впізнана преклінічна фаза; високий рівень ранньої діагностики – скринінг-тест; у випадку лікування передракових форм захворюваності та смертність може бути радикально знижена.

Патогномонічною та цитоморфологічною ознакою папіломавірусної інфекції є койлоцитоз [14, 20, 25, 29]. Койлоцит – специфічна маркерна клітина проміжного або поверхневих шарів шийки матки. Клітини, як правило, оксифільно забарвлені, неправильної, витягнутої чи овальної форми з чіткими межами, з вираженою зоною просвітлення довкола ядра, яка отримала назву «перинуклеарне гало». Вважають, що внаслідок порушення метаболізму, пов'язаного з репродукцією вірусу, відбувається частковий лізис цитоплазми навколоядерної зони з утворенням численних порожнини, злиттям їх та утворенням балоноподібних клітин. Розміри перинуклеарного гало різноманітні. Преважно зустрічається пікнотичне, гіперхромне ядро з широкою зоною просвітлення. У деяких випадках спостерігається збільшене гіперхромне ядро з вузькою зоною гало із звивистою та потовщеною нуклеолою. В цитоплазмі наявні гранули кератогіаліну та підвищена вакуолізація. При електронній мікроскопії в койлоцитах виявляють кристалічні стрілки вірусних частинок, які характерні для сімейства паповавірусів, інколи – некристалічні скупчення навколо хроматину або в цитоплазмі. Частинки виявляють переважно в ядрі, а також навколо перинуклеарній ділянці просвітлення. При доброякісних ураженнях частинки розміщуються епісомально, при раку – вбудовані в геном клітини.

В зв'язку з цитопатичною дією вірусу цитоплазма епітеліальних уражених клітин на різних ділянках по-різному сприймає забарвлення. Особливо чітко виражена ця ознака при забарвленні препаратів за Папаніколау, відтінки синьо-зелених і малиново-червоних тонів в одній клітині видно навіть при малому збільшенні, це так звана амфифілія цитоплазми. Часто зустрічаються двоядерні і багатоядерні клітини з перинуклеарною зоною просвітлення (койлоцити) і без неї.

Не дивлячись на виділені патогномонічні ознаки ПВІ, часто зустрічаються помилки цитологічного скринінгу. Неефективний цитологічний скринінг часто пов'язаний з неправильним взяттям мазка, поганою технікою його приготування, неправильним дослідженням, неадекватним контролем якості дослідження, неправильною інтерпретацією цитологічних результатів, невірною клінічною тактикою тощо.

Гістологічні ознаки ПВІ часто переплітаються з ознаками пренеопластичних змін, і не може бути

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

проведена чітка межа між вірусним інфікуванням та передраковим станом. У таких випадках необхідними методами діагностики є кольпоскопія та типування вірусу папіломи людини.

Патоморфологічні зміни, які викликають віруси папіломи людини в шийці матки, Kurz (1993) і Schiffman (1994) класифікують наступним чином:

– доброякісна атипія LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) або CIN-I (Cervical Intraepithelial Neoplasia) – дисплазія легкого ступеня без койлоцитозу або з ознаками койлоцитозу;

– HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions), CIN-II – помірна дисплазія;

– виражена інтраепітеліальна дисплазія або внутрішньоепітеліальний рак (in situ) – CIN-III.

Класифікація пухлин BOOЗ: патологія і генетика пухлин молочної залози і жіночих статевих органів (Travassoli F.A., Devilee P., 2003) містить традиційну класифікацію ВПЛ-асоційованих інтраепітеліальних уражень шийки матки (табл. 1) і пропонує виділяти два ступені ураження шийки матки, що дасть можливість стандартизувати заключення проведених досліджень і сформувати єдиний підхід до оцінки прогнозу захворювання [7, 10, 24].

Таблиця 1. Традиційна класифікація ВПЛ-асоційованих інтраепітеліальних уражень шийки матки (Travassoli F.A., Devilee P., 2003)

Термін	Категорія ризику ВПЛ	Порівняння класифікаційних систем		
		Двоюрисна «two-tiered»	Дисплазія / CIS	ППП
Екзофітна кондилома	Низький ризик	–	–	Н-ППП
Плоскоклітинна папілома	Низький ризик	–	–	Н-ППП
Плоска кондилома	Низький і високий ризик	–	–	Н-ППП
ЦІН-1	Високий ризик	ЦІН низького ступеня	Легка дисплазія	Н-ППП
ЦІН-2	Високий ризик	ЦІН високого ступеня	Помірна дисплазія	В-ППП
ЦІН-3		ЦІН високого ступеня	Тяжка дисплазія /CIS	В-ППП

ЦІН=цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
 ППП плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження
 CIS=carcinoma in situ
 Н-ППП=ППП низького ступеня
 В-ППП=ППП високого ступеня

З появою концепції цервікального канцерогенезу, зумовленого ВПЛ, змінилась стратегія профілактики та тактика лікування диспластичних процесів шийки матки [8, 36]. Сьогодні на перший план виходить етіопатогенетичне лікування цервікальних неоплазій, оскільки використання тільки хірургічного методу лікування обумовило високий процент рецидивів. Крім цього, лікування генітальної папіломавірусної інфекції жінок з безпліддям розглядають як один з етапів лікування порушеної фертильності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башмакова М. А. Папилломавирусная инфекция // М. А. Башмакова, А. М. Савичева. – Н. Новгород : НГМА, 2002. – 21 с.
 2. Бебнева Т. Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки / Т. Н. Бебнева, В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2001. – Т. 3 (3). – С. 77–81.
 3. Вакуленко Г. Щ. Значення екзогенних супутніх факторів ризику в розвитку початкових форм раку шийки матки / Г. Щ. Вакуленко // ПАГ. – 2000. – №4. – С. 11–113.
 4. Вдовиченко Ю. П. Особливості папіломовірусної інфекції і дисплазії шийки матки у дівчат-підлітків /

Застосування нових скринінгових технологій, комплексу морфофункціональних досліджень з використанням імуногістохімії, полімеразно-ланцюгової реакції типування ВПЛ відкриває нові можливості для своєчасного виявлення передракових станів шийки матки, дозволяє спрогнозувати їх перебіг, виділити групи ризику, що є суттєвою ланкою у профілактиці РШМ, а також сприяє збереженню та/або відновленню репродуктивної функції жінки.

Ю. П. Вдовиченко, В. В. Станкевич // Перинатологія та педіатрія. – Київ, 2002. – № 3. – С. 11–13.
 5. Экспрессия белкового маркера p16INK 4a в раке шейки матки / Г. М. Волгарева, Л. Э. Завалишина, Г. А. Франк, Ю. Ю. Андреева // Архив патологии. – 2002. – № 1. – С. 22–25.
 6. Заридзе Д. Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Архив патологии. – 2002. – № 2. – С. 53–62.
 7. Зотиков Л. О. Клініко-морфологічні особливості ураження шийки матки при папіломовірусній інфекції /

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

- Л. О. Зотиков, І. Б. Вовк, А. О. Калюта // Репродуктивное здоровье женщины. – Киев, 2007. – № 3. – С. 104–109.
8. Ивашин А. В. Радиохирургическое лечение патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека / А. В. Ивашин, Е. Ю. Мелехова, Е. В. Галицинина // Гинекология. – 2003. – № 5. – С. 200–202.
9. Иммунный ответ при ВПЛ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний половых органов женщин / Лакатош В. П., Лазаренко Л. Н., Спивак Н. Я., Ляненко Л. А. // Врачебное дело. – 1998. – № 7. – С. 25–36.
10. Киселев В. И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы / В. И. Киселев, О. И. Киселев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 31–38.
11. Козаченко В. П. Рак шейки матки / В. П. Козаченко // Совр. онкол. – 2001. – Т. 2 (2). – С. 2–4.
12. Крутикова Е. І. Клітинні фактори локального імунітету шийки матки при фонових та передракових захворюваннях, асоційованих із папіломавірусною інфекцією // ПАГ. – 2003. – № 4. – С. 58–60.
13. Купріяно М. В. Роль папіломавірусної інфекції в генезі раку шийки матки // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 4. – С. 66–70.
14. Сучасні уявлення про папіломавірусну інфекцію та її роль в патогенезі передпухлинних та пухлинних процесів у шийці матки / Лакатош В. П., Лазаренко Л. М., Ляненко Л. О. [та ін.] // Лікар. справа. – 1999. – № 2. – С. 22–31.
15. Мазуренко Н. Н. Роль вирус папилломы в канцерогенезе шейки матки / Н. Н. Мазуренко // Современ. Онкол. – 2000. – № 1. – С. 7–10.
16. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В. И. Новик // Практ. Онкология. – 2002. – Т.3, № 3. – С. 156–162.
17. Купріяно М. В. Роль папіломавірусної інфекції в генезі раку шийки матки / М. В. Купріяно // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 4. – С. 66–70.
18. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2000 – 288 с.
19. Подистов Ю. И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (Обзор литературы) // Клини. лаб. диагност. – 2003. – № 5. – С. 44–50.
20. Прилепская В. Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В. Н. Прилепская, Н. И. Кондриков, Т. Н. Бебнева // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – с. 80–82.
21. Рудакова Е. Б. Возрастные особенности патологии шейки матки / Е. Б. Рудакова, О. Ю. Панова, И. Р. Вотрина // Гинекология. – 2004. – № 4. – С. 184–188.
22. Сафронникова Н. Р. Факторы онкологического риска при папилломавирусной инфекции / Н. Р. Сафронникова, М. И. Зарайский, А. Б. Чухловин // Вопр. Онкол. – 2003. – Т. 49, №4. – С. 450–454.
23. Степула В. В. Рак шийки матки в Україні: проблеми і розв'язання / В. В. Степула, О. В. Лук'ячук, А. І. Рибін // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 83–86.
24. Трушина О. И. Роль папилломавирусной инфекции в генезе РШМ / О. И. Трушина, Е. Г. Новикова // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 45–52.
25. Agnantis N. J. The current status of HPV DNA testing / N. J. Agnantis, A. Sotiriadis, E. Paraskevaidis // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 24. – P. 351–603.
26. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study / J. Cuzick, A. Szarewski, H. Cubie [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362(9399). – P. 1871–1876.
27. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6 / A. De Jong, M. I. van Poelgeest, van der J. M. Hulst [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, №15. – P. 5449–5455.
28. Poreba E. Biologia molekularna wirusow Pipilloma / E. Poreba // Post. Biol. Komorki – 1998. – Vol. 25, № 3. – P. 379–401.
29. P73beta, unlike p53, suppresses growth and induces apoptosis of human papillomavirus E6-expressing cancer cells / N. S. Prabhu, K. Somasundaram, K. Satyamoorthy [et al.] // Int. J. Oncol. – 1998. – Vol. 13(1). – P. 5–9.
30. L. Rapp The papillomavirus E6 proteins / L. Rapp, J. J. Chen // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1378(1). – P. 1–19.
31. Pim D. HPV-18 E6*1 protein modulates the E6-directed degradation of p53 by binding to full-length HPV-18 E6 / D. Pim, L. Banks // Oncogene. – 1999. – Vol. 18(52). – P. 7403–7408.
32. Role of macrophages in papillomavirus infection / A. Bianchi, R. Dachez, G. Polli 165–168.
33. Munoz N. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study / N. Munoz, S. Francheschi // Lancet. – 2002. – Vol. 359 (9312). – P. 1093–1101.
34. Rorke E. A. Antisense human papillomavirus (HPV) E6/E7 expression, reduced stability of epidermal growth factor, and diminished growth of HPV-positive tumor cells / E. A. Rorke // J. Nat. Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89, №17. – P. 1243–1245.
35. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine / C. D. Harro, Y. Y. Pang, R. B. Roden [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 284–292.
36. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 / M. Scheffner, B. A. Wernes, J. M. Huibregtse [et al.] // Cell. – 1990. – Vol. 63. – P. 1129–1136.
37. The E7 oncoprotein of human papillomavirus type 16 stabilizes p53 through a mechanism independent of p19 (ARF) / S. E. Seavey, M. Holubar, L. J. Saucedo, M. E. Perry // J. Virol. – 1999. – Vol. 73(9). – P. 7590–7598.
38. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology / D. Solomon, D. Davey, R. Kurman [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287 (16). – P. 2114–2118.
39. Thomas M. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV / M. Thomas, D. Pim, L. Banks // Oncogene. – 1999. – Vol. 18(53). – P. 7690–7700.
40. Wentzensen N. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of female lower genital tract / N. Wentzensen, S. Vinokurova, M. von Knebel Doeberit // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 11. – P. 3678–3684.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND CERVICAL CARCINOGENESIS

©E. O. Kindrativ

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

SUMMARY. The article presents the role of Human papilloma virus (HPV) in cervical carcinogenesis. After review of domestic and foreign authors' materials we presented data on the incidence, risk factors of HPV infection, structure of HPV, possible clinical-morphological manifestations of Human papilloma virus infection and the mechanisms of cervical carcinogenesis. Based on the analysis we concluded that upon uprising of the concept of HIV-dependent cervical cancer there changes morphological diagnosis of cervical cancer strategy, particularly of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), using immune histochemical methods. This will allow us to predict the course of CIN, to allocate risk groups for possible oncologic transformation that is an essential element in the prevention of cervical cancer, as well as in maintaining and/or restoring the reproductive function of women.

KEY WORDS: Human papilloma virus, carcinogenesis, cervix uteri.

Отримано 4.02.2015