**Білодід Ольга Олександрівна. Ендогенний інтерферон, показник апоптозу та інтеграція в геном вірусу папіломи людини 16 типу як фактори ризику розвитку раку шийки матки : дис... канд. мед. наук: 14.01.07 / Харківська медична академія післядипломної освіти. — Х., 2007. — 152арк. — Бібліогр.: арк. 133-152**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Білодід О.О. Ендогенний інтерферон, показник апоптозу та інтеграція в геном вірусу папіломи людини 16 типу як фактори ризику розвитку раку шийки матки. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Донецькийдержавний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк, 2007.  На підставі результатів обстеження 472 хворих у віці від 18 до 45 років із різною патологією шийки матки (від фонової патології до інвазивного раку) і 40 здорових жінок установлено значення рівня ендогенного інтерферону-a (ІНФ-a) в крові, проліферативній активності епітелію шийки матки та апоптозного індексу (АІ) для виникнення інтеграції вірусу папіломи людини (ВПЛ) 16 типу в геном клітини і показана роль фактора інтеграції в прогресії передраку в інвазивний РШМ. Показано, що високий рівень ІНФ-a в крові хворих, інфікованих ВПЛ, обмежує мітотичну активність клітин і перешкоджає інтеграції вірусу в геном епітелію шийки матки. Висока проліферативна активність епітелію шийки матки може бути зумовлена не тільки властивостями ВПЛ, але й неспецифічним запальним процесом, який може діяти як ініціюючий фактор РШМ. Установлено, що сполучення інтеграції ВПЛ 16 типу і зниженого АІ є однією з умов, необхідних для прогресії передраку шийки матки в мікро- та інвазивний рак. Наявність інтеграції ВПЛ 16 типу в геном у хворих із дисплазією I-III ст. і Ca in situ потребує більш радикальних методів лікування, тому що органозберігаючі методи призводять до частого виникнення рецидивів. Використання препаратів інтерферону (в дозах, рекомендованих для лікування ВПЛ інфекції) є ефективним тільки у хворих із епісомальною формою ВПЛ і не впливає на ефективність лікування хворих із ВПЛ, інтегрованим в геном клітини. | |
| |  | | --- | | В дисертації обґрунтовано значення рівня ендогенного ІНФ-a в крові, проліферативної активності епітелію шийки матки та АІ для виникнення інтеграції ВПЛ 16 типу в геном клітини і показана роль фактора інтеграції у прогресії передраку в інвазивний РШМ.   1. У міру поглиблення ступеня тяжкості патології шийки матки від фонової (24,0±6,0%) до рецидиву дисплазії I-II ст. (35,3±7,8%) та преінвазивного раку (63,3±4,4%) частота виявлення ВПЛ високого онкогенного ризику (16, 18, 31 і 33 типу) вірогідно (р<0,05) зростає. У той же час виникнення інтеграції ВПЛ 16 типу в геном клітини вірогідно частіше (р<0,001) діагностується тільки у хворих з рецидивом дисплазії III ст. і Ca in situ (71,4 ±6,04%), що об’єднує цю групу з мікро- (80,0±7,3%) та інвазивними стадіями (75,0±5,5%) РШМ, і принципово відрізняє (р<0,05) їх від хворих із фоновою патологією шийки матки (0%), дисплазією I-II ст. (25±6,0%) та преінвазивними формами РШМ, діагностованими вперше (63,3±4,4%). 2. На етапі розвитку інвазивного раку (дисплазія I-II ст. (3,7±1,9%), дисплазія III ст. і Ca in situ (20,0±3,6%), рецидив дисплазії III ст. і Ca in situ (50,0±6,7%) інтегрована форма ВПЛ частіше (р<0,001) сполучається з епісомальною, на відміну від мікро- (60,0±8,9%) та інвазивного (65,0±7,9%) РШМ, при яких переважають тільки інтегровані форми ВПЛ 16 типу. 3. Високий рівень ендогенного ІНФ-a в крові хворих, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, обмежує проліферативну активність епітелію шийки матки і перешкоджає (знижує ймовірність) інтеграції вірусу в геном. Інтеграція ВПЛ 16 типу в геном клітини у хворих із дисплазією I-III ст. і Ca in situ відбувається на фоні зниженого рівня ІНФ-a в крові (8,0±1,3 пкг/мл у порівнянні з 18,83±2,8 пкг/мл, р<0,01 при епісомальній формі), зниженого показника апоптозу (АІ склав 0,78±0,21% у порівнянні з 1,53±0,29%, р<0,05 при епісомальній формі ВПЛ) і підвищеній проліферативній активності епітелію шийки матки (МІ склав 2,78±0,42%о у порівнянні з 1,87%о, р<0,05 при епісомальній формі). 4. Висока проліферативна активність епітелію шийки матки може бути зумовлена не тільки властивостями ВПЛ, але й неспецифічним запальним процесом: МІ склав – при фоновій патології 0,34±0,03%о з запаленням і 0,21±0,02%о, р<0,05 без запалення; при дисплазії I-III ст. і Ca in situ 2,39±0,19%о і 1,72±0,10%о, р<0,01; при рецидиві дисплазії I-III ст. і Ca in situ 2,56±0,37%о і 1,71±0,19%о, р<0,05, відповідно). Сполучення інтеграції ВПЛ і зниженого АІ на фоні високої проліферативної активності епітелію шийки матки є однією з умов, необхідних для прогресії передраку шийки матки в мікро- та інвазивний рак. 5. АІ залежить від характеру патології шийки матки: фонові зміна на шийці матки супроводжуються вірогідним збільшенням АІ у порівнянні з контролем (1,09±0,09% і 0,78±0,07%, відповідно); дисплазія III ст. і Са in situ (1,51±0,11%) – вірогідним ростом у порівнянні з фоновою патологією, дисплазією I-II ст., а мікро- та інвазивні форми раку (1,83±0,22% і 3,82±0,43%, відповідно, р<0,01) – у порівнянні з фоновою патологією, дисплазією I-III ст. і Са in situ. 6. ВПЛ високого онкогенного ризику впливають на показники апоптозу, зокрема знижують АІ, в процесі переходу передпухлинної патології в преінвазивний та мікроінвазивний РШМ. Так, при розвитку у хворих дисплазії III ст. і Са in situ (1,30±0,13% при ВПЛ+ і 1,87±0,26% при ВПЛ-) і рецидиву дисплазії I-III ст. і Са in situ (0,55±0,09% при ВПЛ+ і 1,85±0,65% при ВПЛ-) наявність ВПЛ високого онкогенного ризику призвела до вірогідного зниження показника апоптозу, порівняно з аналогічною групою хворих, не інфікованих ВПЛ. У хворих із мікроінвазивним РШМ така залежність вже не простежується (1,77±0,29% при ВПЛ+ і 2,07±0,79% при ВПЛ-). 7. Наявність інтеграції ВПЛ 16 типу в геном у хворих із дисплазією I-III ст. і Ca in situ потребує більш радикальних методів лікування, тому що органозберігаючі методи призводять до більш (p<0,001) частого виникнення рецидивів (66,7%, ВІ 50,1%–81,4% у порівнянні з 24,0%, ВІ 16,1%–32,9% у хворих без інтеграції, але інфікованих ВПЛ, ВР=2,8, ВІ 1,8–4,2). Використання препаратів інтерферону (в дозах, рекомендованих для лікування ВПЛ інфекції) є ефективним (p<0,001) тільки у хворих із епісомальною формою ВПЛ (частота рецидивів 7,7%, ДІ 2,0%–16,6% при використанніінтерферону і 41,7%, ВІ 35,2%–59,2% без інтерферонотерапії, ВР=5,4, ВІ 2,0–14,7) і не впливає (p=0,55) на ефективність лікування хворих із інтегрованим в геном клітини ВПЛ (частота рецидування 75,0%, ВІ 49,5%–93,5% при використанні і 60,0% ВІ 36,8%–81,0% без інтерферонотерапії) | |