**РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ**

 **РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

***Дугар С. О., Фішензон І. Ф., Сафаргаліна-Корнілова Н. А.***

*Харківський національний медичний університет,*

*м. Харків, Україна*

dugarsofia99@gmail.com

Рак шийки матки – це злоякісний патологічний процес, що характеризується переродженням епітелію шийки матки, при ураженні онкогенним вірусом на тлі передракового стану. Займає 6 місце у світі серед злоякісних пухлин взагалі та 3 місце серед онкологічних захворювань жінок. Це захворювання є серйозною проблемою, адже є основною причиною смертності жінок репродуктивного віку. Уражує матку і піхву; сечовий міхур, сечоводи і пряму кишку; придатки матки; метастазує у віддалені органи і тканини. Пік захворюваності припадає на жінок 35-60 років. Тому безсумнівно, ця проблема є надзвичайно актуальною.

Гістологічно виділяють 2 форми раку – плоскоклітинна, яка розвивається з плоского епітелію піхвової частини шийки матки, та залозистий (аденокарцинома) із циліндричного епітелію цервікального каналу.

На сьогодні доведено, що канцерогеном у розвитку цього виду раку є вірус папіломи людини типи 16, 18, 31, 33, 45 та вірус герпесу типу 2. Фонові захворювання (псевдоерозія, поліпи, лейкоплакія, гострокінцеві та плоскі папіломи) та передракові стани (дисплазія), генетична схильність сприяють запуску механізмів вірусного канцерогенезу.

Деякі вірусні гени, а саме Е5, Е6 і Е7 є факторами трансформації клітин, і проявляють свій онкогенний потенціал шляхом сайленсування генів-супресорів пухлинного росту - р53 і RB 105.

Білок Е5, формуючи комплекси з рецепторами епідермального фактору росту та колонієстимулюючого фактора, стимулює проліферацію. Показано, що Е5 може запобігати апоптозу. Білки Е6 та Е7 взаємодіють з р53 і ВАК, стимулюючи убіквінтинування та протеоліз регуляторних білків. Це призводить до інактивації каспазного шляху апоптозу і порушення механізмів репарації ДНК, що сприяє дестабілізації генома. Крім того, Е6 та Е7 пригнічує синтез інтерферону, активує експресію теломерази і запобігає деградації тирозинкіназ сімейства SRC, посилюючи, таким чином, проліферацію клітин.

В останні десятиріччя в онкології провідним є дослідження впливу наявності певних локусів різних генів та ступінь їх експресії на розвиток пухлин. Враховуючи розповсюдженість раку шейки матки, ця тенденція не могла уникнути і його. Нами була досліджена остання інформація з цього приводу та розроблений перелік провідних генів у патогенезі раку шийки матки.

При дослідженні впливу віруса папіломи людини на клітини була виявлена позитивна кореляція активності канцерогенезу та ампліфікації гена РНК полімерази людини (hTERC). У жінок без патології шийки матки відзначається частота даного показнику на рівні 12,5%, а у хворих на рак шийки матки – 85,7%. Враховуючи ступінь впливу віруса папіломи людини на цей вид раку та його зв’язок з геном hTERC, останній можно віднести до ключових факторів у цервікальному канцерогенезі.

Як відомо, для розвитку багатьох варіантів онкології, у тому числі і для раку шийки матки, характерна дизрегуляція клітинної проліферації та сигнального шляху Wnt. При дослідженні геномного матеріалу цервікальних клітин було виявлено 38 генів, що впливають на швидкість ділення клітин, та 19, які впливають на вищезазначений сигнальний шлях, та лише один ген відноситься до обох цих груп. Це ген – фактор регуляції Na+/H+ обмінника 1 (NHERF1). Подальші дослідження показали, що рівень мРНК даного гена у цитоплазмі ракових клітин шийки матки різко знижений, що підтверджує його провідну роль у розвитку пухлини.

Говорячи про карценогенез, не можна не згадати сімейство білків р53, серед яких у розвитку раку шийки матки ключовим став білок р67, а точніше його ізоформа ΔNp63α. Було виявлено, що саме цей білок інгібує активність проліферації пухлинних клітин шийки матки та перешкоджає прогресуванню патології. Рівень експресії гена, що кодує даний білок, виявився значно зниженим у ракових клітинах на початковий стадіях захворювання, а на останніх стадіях визначався повний нокдаун цього гена.

Останні молекулярні дослідження виявили, що зміна рівня експресії деяких нкРНК є характерною для цервікального канцерогенезу, та може стати основою для одного з провідних діагностичних методів раку шийки матки. До таких нкРНК відносяться GAS5 (нокдаун гена призводить до стимуляції розвитку пухлини та метастазування), MALAT1 (підвищення експресії призводить до клінічного прогресування захворювання), HOTAIR (рівень експресії позитивно корелює з метастазуванням в регіональні лімфовузли).

Вищезазначені гени є провідними у цервікальному канцерогенезі, але під час нашого дослідження були виявлені також й інші гени, які впливають на цей процес, наприклад нкРНК CCAT2, GRSF1, REX1, SCN8A, SOCS1.