



**ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ КАСПАЗ-3 И КАСПАЗ-9 ПРИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ.**

**Закирова Дилноза Хабибуллаевна**

свободный соискатель кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины  
Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, Министерство  
Здравоохранения РУз



**Аннотация.** Было проведено изучение степени информативности протеаз апоптоза, в качестве прогностических маркеров, в развитии ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных поражений шейки матки различных степеней тяжести. Диагностика ВПЧ проводилась методом ПЦР-типирования с определением вирусной нагрузки. Для количественного определения уровней каспазы-3 и каспазы-9 использовался сэндвич-метод ИФА.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека - ВПЧ, цервикальные интраэпителиальные поражения – CIN, протеазы апоптоза – каспаза-3 и каспаза – 9.

**BACHADON BO‘YNI EPITELIYSINING HPV BILAN BOG‘LIQ SHIKASTLANISHLARIDA KASPAZA-3 VA KASPAZA-9 DARAJASINI O‘RGANISH.**

**Annotatsiya.** Apoptoz proteazlarining informatsion darajasi, prognostik belgilar sifatida, turli darajadagi og‘irlikdagi HPV bilan bog‘liq, intraepitelial servikal lezyonlarning rivojlanishida o‘rganildi. HPV diagnostikasi virusli yukni aniqlash bilan PCR yozish usuli bilan amalga oshirildi. Kaspaz-3 va kaspaz-9 darajasini aniqlash uchun Elisa sendvich usuli ishlatilgan. Proteazlarining informatsion darajasi, prognostik belgilar sifatida, turli darajadagi og‘irlikdagi HPV bilan bog‘liq.

**Kalit so‘zlar:** inson papillomavirusi-HPV, bachadon bo‘yni intraepitelial lezyonlari – CIN, apoptoz proteazlari-kaspaza – 3 va kaspaza-9.

**INVESTIGATION OF THE LEVEL OF CASPASE-3 AND CASPASE-9 IN HPV-ASSOCIATED LESIONS OF THE CERVICAL EPITHELIUM.**

**Abstract.** The degree of informative value of apoptosis proteases as prognostic markers in the development of HPV-associated intraepithelial lesions of the cervix of various degrees of severity was studied. HPV was diagnosed by PCR typing with determination of viral load. The sandwich ELISA method was used to quantify the levels of caspase-3 and caspase-9.

**Key words:** human papillomavirus - HPV, cervical intraepithelial lesions – CIN, apoptosis proteases – caspase-3 and caspase –9.

**Актуальность.** Рак шейки матки остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем женского здоровья. В 99 % случаев его развитие связано с персистенцией



вируса папилломы человека (ВПЧ), способствующего формированию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) различной степени тяжести.

Наиболее эффективным способом профилактики рака шейки матки является ранняя диагностика и своевременное лечение преинвазивных повреждений эпителия шейки матки [1]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) характеризуется потенциально предраковой трансформацией и аномальным ростом (дисплазией) плоскоклеточного эпителия на поверхности шейки матки [2]. Различают легкую, умеренную и тяжелую дисплазию шейки матки (CIN 1, CIN 2 и CIN 3 соответственно). Прогрессирование в инвазивный рак происходит примерно в 1% случаев выявления CIN 1, в 5% – при CIN 2 и, по меньшей мере, в 12-15% случаев CIN 3 [3].

Тактика ведения пациенток с CIN легкой степени резко изменилась за последнее десятилетие. Считалось, что лечение пациенток с легкой дисплазией является обязательным и предотвращает развитие рака шейки матки. Однако в последние годы эта теория была опровергнута результатами исследований, в которых было показано, что у женщин с нормальным иммунным ответом и гормональным фоном, при отсутствии хронической воспалительной реакции стромы и низкой вирусной активности в подавляющем большинстве случаев наблюдается спонтанный регресс CIN слабой степени [4]. Таким образом, выжидательная тактика ведения CIN слабой степени является наиболее предпочтительной, так как хирургические методы лечения оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию, а вероятность регресса заболевания в отсутствие лечения очень высока [5, 6].

Молекулярные механизмы неопластической трансформации эпителия шейки матки во многом опосредованы нарушениями апоптоза. Особая роль принадлежит каспазам – цистеиновым протеазам, регулирующим процессы программированной клеточной гибели. Известно, что каспаза-9 активирует внутренний (митохондриальный) путь апоптоза, а каспаза-3 является эффекторной («исполнительной») каспазой, обеспечивающей деградацию клеточных структур. Изучение активности каспаз позволяет глубже понять механизмы канцерогенеза и определить новые диагностические и прогностические маркеры ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

**Цель исследования.** Оценить уровень экспрессии каспазы-3 и каспазы-9 в клетках цервикального эпителия у женщин с ВПЧ-ассоциированными поражениями различной степени тяжести для определения их диагностического и прогностического значения.

**Материалы и методы.** В исследование включены 193 женщины в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст –  $32,1 \pm 2,4$  года), находившиеся под наблюдением на базе кафедры Акушерства, гинекологии и Перинатальной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент).

В основную группу ( $n = 153$ ) были включены пациентки с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени (CIN I–II). Анализ проводился отдельно в группах женщин, которым была диагностирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия различной степени тяжести, подтвержденная гистологическими методами.

В контрольную группу ( $n = 40$ ) вошли женщины без ВПЧ-инфекции и морфологических изменений эпителия шейки матки.

Диагностика ВПЧ проводилась методом ПЦР-типирования с определением вирусной нагрузки. Для количественного определения уровней каспазы-3 и каспазы-9 использовался сэндвич-метод ИФА с применением наборов фирмы *Cloud-Clone Corp.* (США). Материалом для исследования служили эпителиальные клетки, полученные из зоны трансформации с помощью стерильной щетки *Cervix Brush*. Оптическую плотность измеряли при 450 нм на автоматическом фотометре. Результаты анализировались с использованием пакета SPSS v.18.0, статистическая значимость различий определялась по критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ).



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI**  
**JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**  
**2 - TOM, MAXSUS SON. 2026**  
**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

**Полученные результаты.** Согласно дизайну исследования для наиболее полной оценки состояния цервикальной зоны была произведена оценка апоптотических изменений при внедрении ВПЧ в геном клетки при CIN I. Учитывая то, что основным условием для прогрессии неоплазии является персистенция ВПЧ, механизм осуществления этой программы зависит от состояния эпителиоцитов и иммунного ответа организма. В развитии иммунного ответа цервикальной зоны ведущую роль играет процесс апоптоза, основными звеньями которого являются каспазы.

Согласно клиническим рекомендациям, пациенткам с CIN I «предпочтительна выжидательная тактика», однако при наличии ВПЧ возможно и лечение продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, эффективность его исследуется по изменениям вирусной нагрузки. На основании этого пациентки внутри группы I исследования случайным образом были разделены на две подгруппы: Ia – в количестве 27 человек – находилась под динамическим наблюдением, а Ib включала 28 человек, которые находились так же под наблюдением и получали терапию препаратом на основе аллоферона, разрешенным для лечения папилломавирусной инфекции (Аллокин Альфа). Для оценки выраженности апоптотических изменений через 3 и 6 месяцев были оценены показатели каспазы 3 и каспазы 9. Оценка статистической достоверности изменений активности каспазы 3 и каспазы 9 проводилась в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни (табл. 1).

Таблица 1.

Изменения уровня каспаз 3 и 9 в подгруппах в ходе лечения.

		каспаза 3	каспаза 9
Контроль		0,18±0,027	0,204±0,033
до лечения		2,661±0,434***	2,219±0,323***
подгруппа Ia	3 мес	2,077±0,321***	1,809±0,226***
	6 мес	1,742±0,242***	1,84±0,263***
подгруппа Ib	3 мес	1,468±0,23***	1,548±0,23***
	6 мес	1,335±0,186***	0,957±0,138***

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контролем.

Интерпретируя результаты значений уровнями каспазы 3 и каспазы 9 в подгруппах через 3 и 6 месяцев, было установлено, что все показатели достоверно отличались между подгруппами и относительно значений до лечения ( $p < 0,05$ ). Значительное повышение уровней обеих каспаз по сравнению с контролем – caspase-3:  $2,661 \pm 0,434$  нг/мл, caspase-9:  $2,219 \pm 0,323$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) свидетельствует о выраженной активации апоптоза на фоне неопластического процесса. В подгруппе Ia (через 3 и 6 месяцев): Отмечается постепенное снижение уровня caspase-3 с  $2,077 \pm 0,321$  до  $1,742 \pm 0,242$  нг/мл, и caspase-9 – с  $1,809 \pm 0,226$  до  $1,84 \pm 0,263$  нг/мл.

Снижение выраженности апоптоза указывает на положительный ответ на проводимую терапию и восстановление клеточного гомеостаза.

В подгруппе Ib (через 3 и 6 месяцев): имеет место тенденция к ещё большему снижению уровней каспаз: caspase-3: с  $1,468 \pm 0,23$  до  $1,335 \pm 0,186$  нг/мл, caspase-9: с  $1,548 \pm 0,23$  до  $0,957 \pm 0,138$  нг/мл, ( $p < 0,001$ ). Это отражает более выраженную нормализацию апоптотической активности и, вероятно, эффективность назначенного лечения.

До лечения у пациенток наблюдалась выраженная активация каспазозависимого апоптоза, связанная с прогрессированием цервикальной неоплазии. После проведенной терапии выявлено достоверное снижение уровней caspase-3 и caspase-9, особенно через 6 месяцев, что свидетельствует об уменьшении повреждения эпителия и стабилизации клеточного цикла.



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI**  
**JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**  
**2 - TOM, MAXSUS SON. 2026**  
**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

Таким образом, можно заключить, что эффективное лечение CIN способствует нормализации апоптотических процессов, отражая восстановление регуляции клеточной гибели и обратное развитие патологических изменений.

**Обсуждение.** Так как, некоторые авторы полагают, что цервикальная неоплазия легкой степени косвенно указывает на активность иммунной системы [9, 10] то, возможно, установленный уровень каспаз является достаточным для лизиса атипических клеток. Однако под воздействием противовирусного лечения процесс лизиса клеток многослойного плоского эпителия, пораженных вирусом папилломы человека, протекает интенсивнее, о чем свидетельствовало более динамичное достоверное снижение уровней каспазы 3 и каспазы-9.

У пациенток с CIN I отмечалось умеренное, а с CIN II — выраженное повышение уровней обеих каспаз по сравнению с контрольной группой. Активность каспазы-3 возрастала в 3 раза, а каспазы-9 — почти в 2,5 раза относительно нормы, что указывает на усиление апоптоза в ответ на вирус-индуцированные клеточные повреждения.

Полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости между степенью тяжести цервикальных поражений и активностью каспазо-зависимого апоптоза. Повышение уровней каспазы-9 отражает активацию митохондриального пути апоптоза, запускаемого под воздействием вирусных онкобелков E6 и E7. Увеличение концентрации каспазы-3 указывает на разрушение клеточных структур и начало процессов дегенерации эпителия.

Таким образом, прогрессирование неопластических изменений при ВПЧ-инфекции сопровождается активацией апоптотического каскада, вероятно, как компенсаторная реакция организма, направленная на удаление атипичных клеток. Снижение активности каспаз после лечения (по данным динамического наблюдения) может служить биохимическим маркером эффективности терапии и стабилизации клеточного цикла.

**Выводы.**

1. При ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки лёгкой и умеренной степени выявлено достоверное повышение уровней каспазы-3 и каспазы-9, отражающее активацию каспазозависимого апоптоза.
2. Уровень экспрессии данных ферментов коррелирует со степенью тяжести неопластического процесса и может служить диагностическим и прогностическим критерием течения CIN.
3. Определение каспазы-3 и каспазы-9 рекомендуется включить в комплексную оценку состояния цервикального эпителия у женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией.
4. Полученные результаты целесообразно использовать для динамического контроля эффективности противовирусной и хирургической терапии CIN I–II.

**Литература:**

1. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Смешанные вульвовагинальные инфекции. Опыт применения комбинированной локальной терапии // Научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья» - Ташкент 2017.- № 3-А №1, С.110-111.
2. Гафурова Ф.А., Артикходжаева Г.Ш. Новые возможности в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки // Научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья» –Ташкент 2013. - №3-В. С.68-70.
3. Абрамовских О. С., Алехина К. А., Савочкина А. Ю., Пряхина К. Е. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7. С. 46–47.
4. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека // Документ по позиции ВОЗ. 2014. № 43. С. 465–492.



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI**  
**JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**  
**2 - TOM, MAXSUS SON. 2026**  
**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

5. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Саранцев А. Н., Морозова К. В., Суворова В. А. Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии // Лечебное дело. 2016. № 4. С. 52–56.
6. Клинические рекомендации. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. М., 2017. 55 с.
7. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.
8. Роговская С. И., Ледина А. В., Ипастова И. Д. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний // Status praesens. 2017. 16 с.
9. Стукань А. И., Бодня В. Н., Дулина Е. В., Леонов А. А., Александров В. И. Роль вируса папилломы человека в развитии рака ротоглотки // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5. С. 154–157.
10. Шевелева А. С. Вирус папилломы человека как основной фактор возникновения рака шейки матки // Молодой ученый. 2016. № 30. С. 127–129.

