

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКЦИИ**

© Х.Д. Амирова, Э.Х. Хушвахтова

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии  
Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан,  
Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель.** Изучить иммуногистохимическую характеристику патологии шейки матки и эндометрия у женщин с гиперпластическими заболеваниями органов репродукции.

**Материалы и методы.** С помощью гистологического и иммуногистохимического методов исследовано 22 биоптата шейки матки, 5 полипов цервикального канала и 10 соскобов эндометрия из полости матки. Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол по стандартной схеме с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7.6.

**Результаты.** При исследовании биоптатов многослойного плоского эпителия (МПЭ) в 6 (27,3%) случаях, где присутствовала цервикальная эктопия шейки матки, отмечался слабо и умеренно выраженный акантоз эпителия без резервноклеточной гиперплазии. В 5 случаях в поверхностном слое МПЭ были выявлены койлоциты, единичные и в виде групп клеток. Цервикальная эктопия шейки была выявлена в 6 (27,3%) биоптатах и характеризовалась наличием желез цервикального типа в соединительнотканной строме экзоцервикса. В 10 случаях присутствовали фрагменты цервикального канала с наличием слизистой оболочки и стромы. Воспалительные изменения с субэпителиальной локализацией в биоптатах шейки матки были выявлены в 3 (13,6%) случаях. В 1 случае был выявлен высокодифференцированный неорговеающий рак шейки матки. Данные иммуногистохимического исследования констатируют высокую частоту положительной экспрессии p16 ink4a в многослойном эпителии шейки матки, то есть у 15 (68,2%) пациенток с патологическими состояниями шейки матки. В 7 случаях отмечалась отрицательная экспрессия белка p16 ink4a в многослойном плоском эпителии.

**Заключение.** Положительная экспрессия p16 ink4a в многослойном плоском эпителии свидетельствует о вирус ассоциированном поражении шейки матки. Положительная экспрессия данного белка в биоптатах эндометрия служит проявлением цитопатического влияния вируса папилломы человека и его роли в патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека; гиперплазия эндометрия; эктопия шейки матки; полип шейки матки; экспрессия p16 ink4a.

**IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATHOLOGY OF UTERINE CERVIX AND ENDOMETRIUM OF WOMEN WITH HYPERPLASTIC DISEASES OF REPRODUCTIVE ORGANS**

Kh.D. Amirova, E.Kh. Hushvahtova

Republic of Tajikistan Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
Dushanbe, Republic of Tajikistan



**Aim.** To study the immunohistochemical characteristic of pathology of the cervix and endometrium in women with hyperplastic diseases of the reproductive organs.

**Materials and Methods.** Using histological and immunohistochemical methods, 22 biopsies of the cervix, 5 polyps of the cervical canal and 10 scrapings of the endometrium from the uterine cavity were studied. Immunohistochemical reaction was conducted according to a standard one-step protocol with a standard scheme with antigen unmasking (high-temperature tissue treatment) in 0.01 M citrate buffer pH 7.6.

**Results.** In the study of biopsy material of stratified squamous epithelium (MPE) in 6 (27.3%) cases where cervical ectopia of the cervix was present, mild and moderate acanthosis of the epithelium was observed without reserve cell hyperplasia. In 5 cases, koilocytes were detected in the surface layer of MPE as single cells or groups of cells. Cervical ectopy of the cervix was detected in 6 (27.3%) biopsy specimens and was characterized by the presence of cervical type glands in the connective tissue stroma of exocervix. In 10 cases, fragments of the cervical canal with the presence of the mucous membrane and stroma were present. Inflammatory changes with subepithelial localization in cervical biopsy specimens were detected in 3 (13.6%) cases. In 1 case, highly differentiated non-keratinizing cervical cancer was detected. Immunohistochemical data indicate a high frequency of positive expression of p16 ink4a in the multilayer cervical epithelium, i.e. in 15 (68.2%) patients with pathological conditions of the cervix. In 7 cases, negative expression of p16 ink4a protein was observed in stratified squamous epithelium.

**Conclusion.** Positive expression of p16 ink4a in stratified squamous epithelium indicates a virus-associated cervical lesion. The positive expression of this protein in endometrial biopsies is a manifestation of the cytopathic effect of the human papilloma virus and its role in the pathogenesis of hyperplastic processes in the endometrium.

**Keywords:** *human papillomavirus; endometrial hyperplasia; cervical ectopia; cervical polyp; p16 ink4a expression.*

Проблемы изучения состояния шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами органов гениталий заключаются в том, что как гиперплазия матки, так и патологические процессы шейки матки являются наиболее часто встречаемыми гинекологическими заболеваниями женских половых органов [1,2].

Среди факторов, провоцирующих гиперпластические заболевания органов репродукции у женщин на первый план выходит папилломавирусная инфекция. Персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска является ведущим фактором развития дисплазии и рака шейки матки [3,4]. Однако не все типы папилломавирусной инфекции имеют онкогенные свойства, исходя из которых, их делят на ВПЧ низкого, среднего и высокого онкогенного риска [5]. Несмотря на широкий выбор методов диагностики ВПЧ, в настоящее время большое внимание уделяют иммуногистохимическим исследованиям, в особенности онкоморфологии, однако иммуноморфологические исследования стали крайне необходимыми, а иногда и обязательными и при широком спектре заболеваний неопухоловой природы [6,7].

Актуальность изучения папилломавирусной инфекции продиктована, прежде всего тем, что данная проблема приобретает не только медицинскую, но и социально-демографическую значимость.

*Цель* – изучить иммуногистохимическую характеристику патологии шейки матки и эндометрия у женщин с гиперпластическими заболеваниями органов репродукции.

**Материалы и методы**

С помощью гистологического и иммуногистохимического методов исследовано 22 биоптата шейки матки, 5 полипов цервикального канала и 10 соскобов эндометрия из полости матки. После взятия, материал фиксировался в 10%

растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов. В соскобах и полипах из цервикального канала исследовали состояние покровного цилиндрического эпителия, цервикального эпителия желез и стромы, метапластические изменения эпителия, воспалительные изменения и состояние циркуляторного русла. В биоптатах эндометрия оценивался тип (пролиферативный, секреторный) и определялись гистологические признаки воспалительного процесса в эндометрии.

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере рН 7.6. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выпол-

нялась по стандартной схеме [8].

Статистическая обработка данных проведена при помощи стандартного пакета программ Excel и Statistica 6.0 с вычислением t-критерия по Стьюденту-Фишеру. Различие показателей считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Все исследованные биоптаты МПЭ шейки матки имели типовое гистологическое строение с делением на базальный, промежуточный и поверхностный слои с четкой базальной мембраной. В 6 (27,3%) случаях, где присутствовала цервикальная эктопия шейки матки, отмечался слабо и умеренно выраженный акантоз эпителия без резервноклеточной гиперплазии. В 5 случаях в поверхностном слое МПЭ были выявлены койлоциты, единичные и в виде групп клеток (рис. 1).

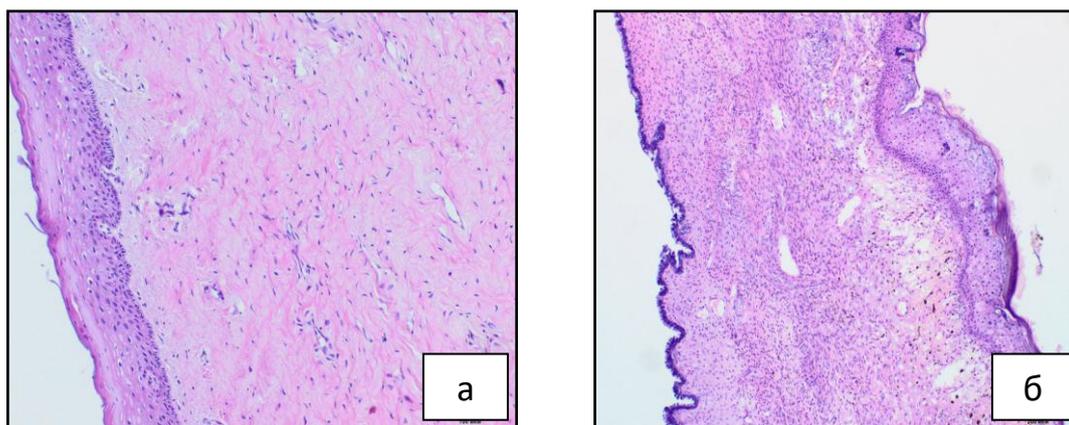


Рис. 1. Шейка матки: а) Многослойный плоский эпителий и соединительнотканная строма типового строения, Г-Э  $\times 200$ ; б) цервикальная эктопия шейки матки с субэпителиальными отеком и кровоизлияниями, Г-Э  $\times 100$

Цервикальная эктопия шейки матки была выявлена в 6 (27,3%) биоптатах и характеризовалась наличием желез цервикального типа в соединительнотканной строме экзоцервикса. В 4 случаях отмечена частичная эпидермизация цервикальной эктопии с замещением высокого призматического эпителия желез цервикального типа незрелым многослойным плоским эпителием (рис. 2). МПЭ влагалищной части шейки матки во всех случаях характеризовался неравномерно выра-

женными дистрофическими изменениями слабой (4 случая) и умеренной степени (2 случая).

В 10 случаях присутствовали фрагменты цервикального канала с наличием слизистой оболочки и стромы. В 6 случаях высокий призматический эпителий цервикального канала имел типовое строение, при этом в 4-х случаях отмечались явления очаговой плоскоклеточной (незрелой и зрелой) метаплазии без атипии (рис. 3).

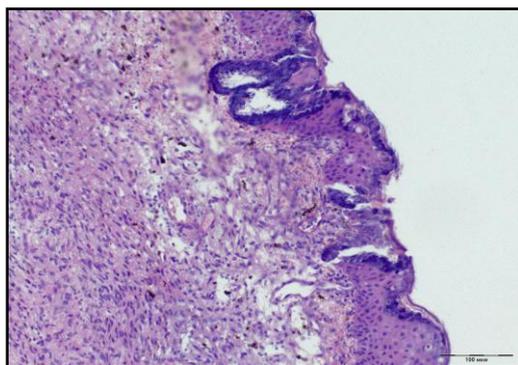


Рис. 2. Цервикальная эктопия шейки матки с участками незрелой плоскоклеточной метаплазии, Г-Э  $\times 200$

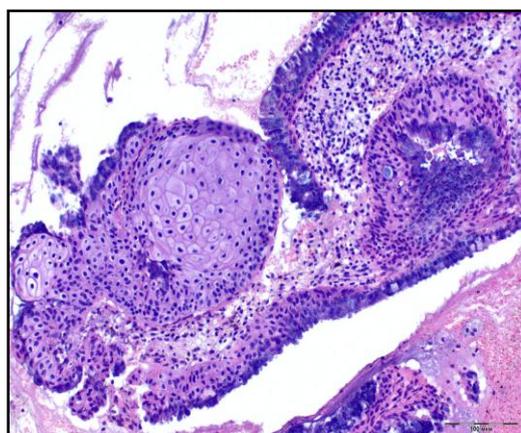


Рис. 3. Слизистая оболочка цервикального канала с участками зрелой плоскоклеточной метаплазии, Г-Э  $\times 200$

Подлежащая строма была представлена соединительнотканными волокнами с очаговым слабым отеком и наличием умеренного числа сосудов капиллярного типа с умеренной и слабой степенью кровенаполнения.

В 5 (22,7%) случаях от общего числа обследованного материала МПЭ шейки матки был в виде пластов со скудным количеством подлежащей стромы и характеризовался типовым строением без неопластических изменений.

Соединительнотканная строма шейки матки имела умеренную (12 случаев) и слабую (2 случая) степень васкуляризации и была представлена сосудами капиллярного типа с умеренным кровенаполнением сосудистого русла. Кроме того, в 2-х случаях была отмечена гиперваскуляризация

стромы с умеренным полнокровием сосудов и очагами кровоизлияний (рис. 4).

Воспалительные изменения с субэпителиальной локализацией в биоптатах шейки матки были выявлены в 3 (13,6%) случаях. В 2-х случаях неравномерно распространенная умеренно выраженная экссудативная (нейтрофильная) инфильтрация отмечалась при цервикальной эктопии шейки матки и в 1 случае без таковой, однако имела значительную примесь эозинофилов (рис. 5).

Стоит отметить, что при исследовании биоптатов в 1 случае был выявлен высокодифференцированный неорганогенный рак шейки матки. Многослойный плоский эпителий характеризовался нарушением стратификации, значительным изменением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра.

Ядра с неравномерно выраженным дискариозом, анизоцитозом, гиперхроматозом, наличием четко визуализируемых ядры-

шек и нарушением распределения хроматина, в отдельных ядрах по типу крупноглыбчатого (рис. 6).

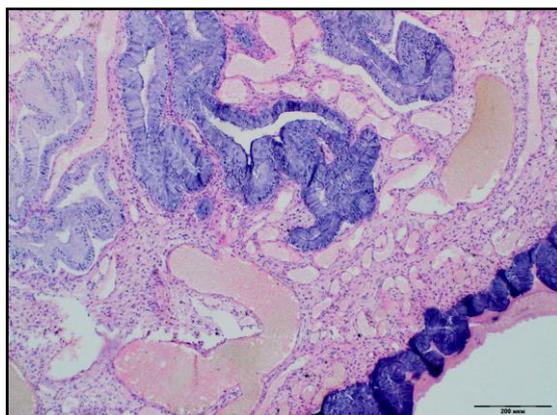


Рис. 4. Стенка цервикального канала с гиперваскуляризацией и полнокровием капиллярного русла, Г-Э × 100

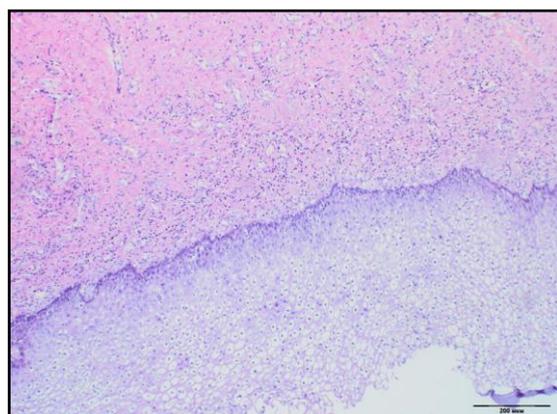


Рис. 5. Субэпителиальная круглоклеточная воспалительная инфильтрация при цервикальной эктопии шейки матки, Г-Э × 100

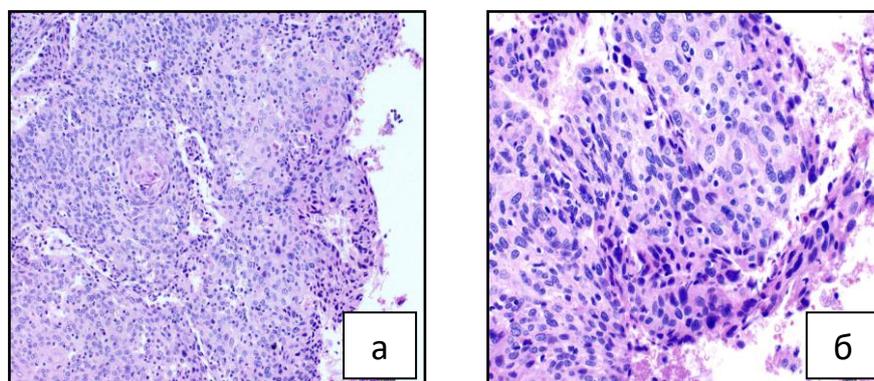


Рис. 6. Высокодифференцированный плоскоклеточный неорगेвающий рак шейки матки: а – нарушение стратификации МПЭ со значительным изменением ядерно-цитоплазматического соотношения, Г-Э × 200; б – ядра МПЭ с выраженным анизоцитозом, гиперхроматозом, Г-Э × 400

При проведении иммуногистохимического исследования фрагмента шейки матки с цервикальной неоплазией отмечена положительная экспрессия белка регулятора клеточного цикла p16 ink4a (рис. 7).

Результаты гистологического исследования биоптатов шейки матки выявили гистологические признаки вирусного поражения многослойного плоского эпите-

лия (койлоцитоз МПЭ) и цервикальную эктопию шейки матки в каждом 3 исследуемом случае.

Данные иммуногистохимического исследования констатируют, что положительная экспрессия белка p16 ink4a в МПЭ шейки матки диагностирована у 15 пациенток с патологическими состояниями шейки матки (рис. 8).

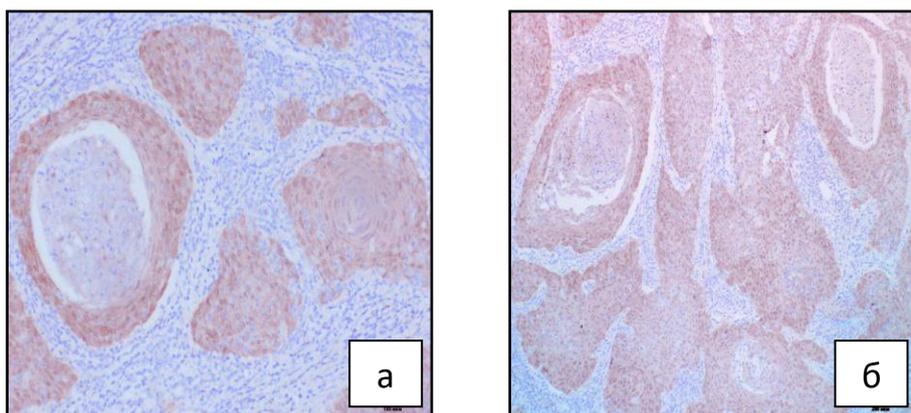


Рис. 7. Положительная экспрессия p16 ink4a в биоптате шейки матки при высокодифференцированном плоскоклеточном неорговевающем раке (а, б), ИГХ  $\times 200$

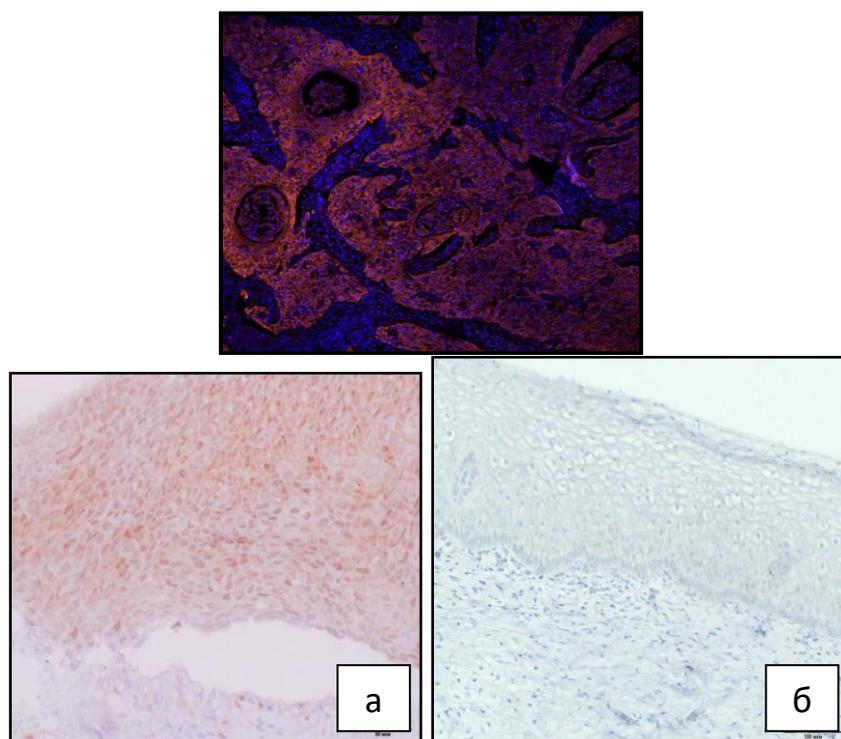


Рис. 8. Экспрессия белка p16 ink4a в МПЭ шейки матки: а) положительная экспрессия белка p16 ink4a, ИГХ  $\times 200$ ; б) отрицательная экспрессия белка p16 ink4a, ИГХ  $\times 200$

В 7 случаях отмечалась отрицательная экспрессия белка p16 ink4a в многослойном плоском эпителии.

При гистологическом исследовании полипов цервикального канала (5 случаев) все образцы характеризовались железисто-

фиброзной структурой. Снаружи полипы были покрыты высоким призматическим (цервикальным) эпителием типового строения, при этом в 3-х случаях отмечались дистрофические изменения и слабо выраженное экссудативное воспаление (рис. 9).

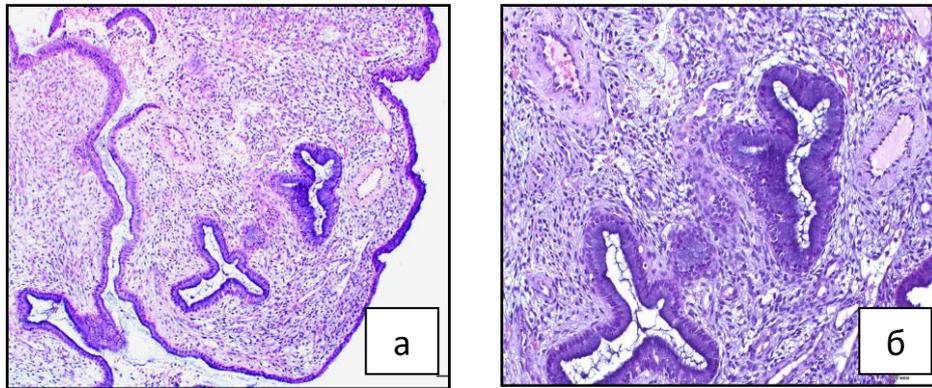


Рис. 9. Структура полипа цервикального канала. а – фиброзная строма и цервикальные железы, Г-Э  $\times 100$ ; б – сосуды полипа с фиброзом стенки, Г-Э  $\times 200$

Экспрессия белка p16 ink4a в полипах цервикального канала была отрицательная в 3 случаях, и положительная экспрессия отмечалась в 2 случаях в поверхностном эпителии.

Учитывая высокую частоту положительной экспрессии p16 ink4a в многослойном эпителии шейки матки (15/22) в 10 случаях была проведена оценка данного маркера в биоптатах эндометрия.

В 2 соскобах из полости матки эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции с вытянутыми железами, имеющими щелевидный просвет. Эпителий желез с куполообразным апикальным краем и светлым пузырьковидным ядром, расположенным на базальной мем-

бране. Стромальные клетки эндометрия характеризовались увеличенным ядром, четко визуализируемой цитоплазмой. В обоих образцах отмечался неравномерно выраженный отек стромы и скудная рассеянная мононуклеарная инфильтрация. В 1 биоптате эндометрий характеризовался слабо выраженными секреторными изменениями желез и стромы.

В 7 соскобах из полости матки эндометрий соответствовал морфологической картине гиперплазии без атипии: железы с округлыми или слабо овальными просветами, эпителий желез с четким апикальным краем и гиперхромным овальным ядром, расположенным на базальной мембране, отмечалось наличие митозов (рис. 10).

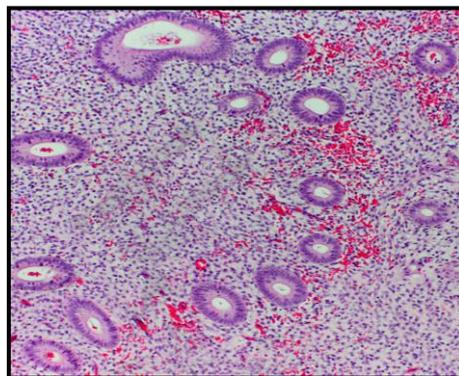


Рис. 10. Гиперплазия эндометрия без атипии, Г-Э  $\times 100$

Строма плотная с небольшими гиперхромными ядрами стромальных клеток и невизуализирующимся ободком цитоплазмы, митозами. В 2-х случаях был выявлен очаговый отек стромы, в 4-х случаях слабо выраженные фибропластические процессы с перигландулярной и периваскулярной локализацией.

При иммуногистохимическом исследовании соскобов эндометрия у пациенток с гиперплазией без атипии отмечалась положительная экспрессия исследуемого маркера у 8 пациенток. При этом в 6 случаях присутствовала положительная экспрессия в железах и поверхностном эпителии эндометрия и только в 2-х случаях отмечалась в стромальном компоненте.

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что положительная экспрессия p16 ink4a в МПЭ свидетельствует о вирусас-

социированном поражении шейки матки. Положительная экспрессия данного белка в биоптатах эндометрия служит проявлением цитопатического влияния вируса папилломы человека и его роли в патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

**Этика.** В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

### Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, редактирование – Хушхватова Э.Х.

Сбор материалов, общая ответственность – Амирова Х.Д.

Подготовка текста, анализ полученных данных – Хушхватова Э.Х., Амирова Х.Д.

### Литература

1. Куведва Д.А., Трофимова О.Б., Большенко Н.В. и др. Распространенность папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска и ассоциированной с вирусом папилломы человека онкологической патологии среди пациенток дерматовенерологического профиля // *Инфекционные болезни*. 2009. Т. 7, №4. С. 28-32.
2. Абазьева О.В., Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., и др. Современные методы лечения заболеваний шейки матки // *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2013. №4. С. 106-108.
3. Кузьмицкая Е.В. Особенности экспрессии онкомаркера p16 ink4a у женщин с диспластическими заболеваниями шейки матки в возрастном аспекте. В кн.: *Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии*. М.; 2014. С. 47-48.
4. Botez M. *Laserterapia neinvazivă în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin*. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău; 2015.
5. Мартиросян М.М., Ниаури Д.А., Степанова Е.В., и др. Особенности папилломавирусной инфекции шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т. 4, №1. С. 51-56.
6. Сухих Г.В., Прилепская В.Н., ред. *Профилактика рака шейки матки*. М.; 2012.
7. Ходжамурадов Г.М., Исмоилов М.М., Шарипов Г.Н., и др. *Внематочная беременность, локализованная в культе не до конца удаленной ма-*

точной трубы // *Вестник Авиценны*. 2015. №1. С. 50-54.

8. Петров С.В., Райхлин Н.Т., ред. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей*. Казань; 2004.

### References

1. Kuevda DA, Trofimova OB, Bol'shenko NV, et al. The incidence rate of papilloma virus infection of high cancerogenous risk and human papilloma virus-associated oncogynecological pathology among dermatovenereological patients. *Infectious Diseases*. 2009;7(4):28-32. (In Russ).
2. Abazyeva OV, Belocerkovceva LD, Kovalenko LV, et al. Cervical diseases treatment using modern methods. *Journal of Ural Medical Academic*. 2013;(4):106-8. (In Russ).
3. Kuz'mickaya EV. Osobennosti ekspressii onkomarkera p16ink4a u zhenshchin s displasticheskimi zabolovaniyami shejki matki v vozrastnom aspekte. In.: *Reproduktivnyj potencial Rossii: versii i kontraversii*. Moscow; 2014. P. 47-8. (In Russ).
4. Botez M. *Laserterapia neinvazivă în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin*. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău; 2015.
5. Martirosyan MM, Niauru DA, Stepanova YeV, et al. Specificities of papilloma virus infection of cervix uteri in HIV-infected women in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2012;4(1):51-6. (In Russ).
6. Cuhih GV, Prilepskaya VN, editors. *Profilaktika raka shejki matki*. Moscow; 2012. (In Russ).

7. Khojamuradov GM, Ismoilov MM, Sharipov GN, et al. Ectopic pregnancy localized in cults of halves excising fallopian tubes. *Avicenna Bulletin*. 2015;(1):50-4. (In Russ).
8. Petrov SV, Rajhlin NT, editors. *Rukovodstvo po immunogistohimicheskoj diagnostike opuholej*. Kazan'; 2004. (In Russ).

---

**Информация об авторах [Authors Info]**

**Хушвахтова Эргашой Хушвахтовна** – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии, Душанбе, Таджикистан.

SPIN: 9439-8858, ORCID ID: 0000-0002-3851-2736.

**Ergashoy Kh. Hushvakhtova** – MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

SPIN: 9439-8858, ORCID ID: 0000-0002-3851-2736.

**\*Амирова Хуросон Давлатовна** – аспирант, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии, Душанбе, Таджикистан. e-mail: taj-mediac@yandex.ru

SPIN: 3021-9669, ORCID ID: 0000-0001-9400-3883.

**Khuroson D. Amirova** – PhD-Student, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Dushanbe, Republic of Tajikistan. e-mail: taj-mediac@yandex.ru

SPIN: 3021-9669, ORCID ID: 0000-0001-9400-3883.

---

**Цитировать:** Амирова Х.Д., Хушвахтова Э.Х. Иммуногистохимическая характеристика патологии шейки матки и эндометрия у женщин с гиперпластическими заболеваниями органов репродукции // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 391-399. doi:10.23888/HMJ201973391-399

**To cite this article:** Amirova KhD, Hushvahtova EK. Immunohistochemical characteristics of the pathology of the cervix of the uterus and endometrium of women with hyperplastic diseases of reproductive organs. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):391-9. doi:10.23888/HMJ201973391-399

**Поступила / Received:** 15.02.2019  
**Принята в печать / Accepted:** 20.09.2019