

ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Крысалова Т.И.^{1,2}, Калаева Е.А.², Калаев В.Н.²

АНОМАЛИИ ЯДРА В КЛЕТКАХ МНОГОСЛОЙНОГО ПЛОСКОГО НЕОРОГОВЕВАЮЩЕГО И ЦИЛИНДРИЧЕСКОГО ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

¹ БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 18» Минздрава РФ, 394074, Воронеж, Россия;

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 394018, Воронеж, Россия

Цель работы – установление частот встречаемости клеток с аномалиями ядра в многослойном плоском неороговевающем (МПНЭ) и цилиндрическом эпителии (ЦЭ) шейки матки (ШМ) у жительниц г. Воронежа 3-х возрастных групп. Обследованы 60 женщин без гинекологической патологии. 1-ю группу составили 20 нерожавших женщин 17–19 лет, во 2-ю группу вошли 20 женщин в возрасте 20–30 лет с одними родами и в 3-ю группу – 20 женщин в возрасте 60–65 лет с двумя родами в анамнезе. Мазки высушивали на воздухе, фиксировали по Май-Грюнвальду, окрашивали по Романовскому. В МПНЭ ШМ выявлено 17 типов ядерных aberrаций, в ЦЭ – 12. Впервые обнаружены микроядра и протрузии ядра в ЦЭ ШМ. Доли клеток МПНЭ с протрузиями, насечками, ядрами атипичной формы, перинуклеарными вакуолями, конденсацией хроматина, вакуолизацией ядра и суммарное количество клеток с аномалиями были выше у женщин из 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами, количество клеток с карิโอпикнозом в 3-й группе было минимальным. Только в группе 20–30-летних женщин были обнаружены клетки с несколькими протрузиями в ядре, липидными каплями и гранулами гликогена; число клеток с началом карิโอлизиса в этой группе превышало аналогичный показатель в 1-й и 3-й группах. В ЦЭ с увеличением возраста увеличилась доля клеток с карิโอпикнозом и снизилась – с краевой конденсацией хроматина и гранулами секрета. Во 2-й группе отмечено максимальное количество клеток с насечками. Суммарная доля клеток ЦЭ с аномалиями с возрастом не изменялась. Таким образом, МПНЭ ШМ менее стабилен с точки зрения поддержания цитогенетического гомеостаза, чем ЦЭ: обнаружено большее количество типов аномалий ядра и сильнее выражены возрастные изменения. Однако суммарная доля клеток ЦЭ с aberrациями у женщин из 1-й и 2-й групп была выше, чем МПНЭ. Требуется устанавливать отдельные нормы для разных возрастных групп и разных типов эпителия ШМ.

Ключевые слова: аномалии ядра; многослойный плоский неороговевающий эпителий; нормальные значения; цилиндрический эпителий; шейка матки

Для цитирования: Крысалова Т. И., Калаева Е. А., Калаев В. Н. Аномалии ядра в клетках многослойного плоского неороговевающего и цилиндрического эпителия шейки матки в разных возрастных группах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (2):79–86. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-79-86>

Для корреспонденции: Калаева Елена Анатольевна, канд. биол. наук, доцент; e-mail: kalaevae@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 16.11.2023
Принята к печати 04.12.2023
Опубликовано 15.02.2024

Krysalova T. I.^{1,2}, Kalaeva E. A.², Kalaev V. N.²

NUCLEAR ANOMALIES IN THE CELLS OF THE STRATIFIED SQUAMOUS NON-KERATINIZING AND CYLINDRICAL EPITHELIA OF THE CERVICUS IN DIFFERENT AGE GROUPS

¹ Voronezh City Clinical Polyclinic No. 18 Ministry of Health of the Russian Federation, 394074, Voronezh, Russia;

² Voronezh State University Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 394018, Voronezh, Russia

The purpose of the work is to establish the frequency of occurrence of cells with nuclear anomalies in the stratified squamous non-keratinizing epithelium (SSnCE) and columnar epithelium (CE) of the cervix in Voronezh residents of 3 age groups. 60 women without gynecological pathology were examined. The 1st group consisted of 20 nulliparous women aged 17–19 years, the 2nd group included 20 women aged 20–30 years with one birth, and the 3rd group included 20 women aged 60–65 years with a history of two births. The smears were air dried, fixed according to May-Grunwald, and stained according to Romanovsky. 17 types of nuclear aberrations were identified in the SSnCE of the cervix, and 12 in the CE. Micronuclei and nuclear protrusions were discovered for the first time in the CE of the cervix. The proportion of SSnCE cells with protrusions, notches, atypically shaped nuclei, perinuclear vacuoles, chromatin condensation, nuclear vacuolization and the total number of cells with abnormalities were higher in women from group 3 compared to groups 1 and 2, the number of cells with karyopyknosis in group 3 was minimal. Only in the group of 20–30 year old women cells with several protrusions in the nucleus and with lipid droplets and glycogen granules were found; the number of cells with the onset of karyolysis in this group exceeded the same indicator in groups 1 and 3. In the CE, with increasing age, the proportion of cells with karyopyknosis increased and the proportion with marginal chromatin condensation and secretion granules decreased. In group 2, the maximum number of cells with notches was noted. The total proportion of CE cells with abnormalities did not change with age. Thus, cervical SSnCE is less stable from the point of view of maintaining cytogenetic homeostasis than CE: a greater number of types of nuclear anomalies were detected and age-related changes were more pronounced. However, the total proportion of CE cells with

aberrations in women from groups 1 and 2 was higher than SSnCE. It is necessary to establish separate standards for different age groups and different types of cervical epithelium.

Key words: nuclear anomalies, stratified squamous non-keratinizing epithelium, normal values, columnar epithelium, cervix

For citation: Krysalova T.I., Kalaeva E.A., Kalaev V.N. Nuclear anomalies in the cells of the stratified squamous non-keratinizing and cylindrical epithelia of the cervix in different age groups. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (2): 79-86 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-79-86>

For correspondence: Kalaeva Elena Anatolyevna, Ph.D. Biol. Sci., Associate Professor; e-mail: kalaevae@gmail.com

Information about authors:

Krysalova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-6360-5088>;

Kalaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3668-0816>;

Kalaev V. N., <https://orcid.org/0000-0002-4247-4509>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 16.11.2023

Accepted 04.12.2023

Published 00.02.2024

Введение. В настоящее время для диагностики заболеваний шейки матки (ШМ) используют цитологическое исследование мазков с влажной части шейки и из цервикального канала (чувствительность теста составляет 55–74 %, специфичность – 65–70 %), расширенную кольпоскопию (чувствительность – 60–80 %, специфичность – 40–50 %), ВПЧ-тестирование (чувствительность – 68–88 %, специфичность – 68–97 %) [1–6]. Недостаточные диагностические возможности используемых тестов приводят к неоправданным вмешательствам в случае ложноположительных результатов, или к необратимым изменениям эпителия в случае ложноотрицательных результатов. Например, рак шейки матки (РШМ) занимает третье место в структуре всех онкологических заболеваний у женщин [7]. В России в 2020 году злокачественные новообразования шейки матки были обнаружены у 15 500 женщин, что составило 19,7 на 100 тыс. женского населения РФ, и только в 30,8 % случаев рак был диагностирован на стадии *in situ* [8–12].

Цитологический анализ мазков после окрашивания по Папаниколау (ПАП-тест) и жидкостная цитология с использованием системы CytoScreen (автоматическое приготовление, окрашивание, оценка препарата) относятся к традиционным методам диагностики состояния шейки матки. В настоящее время для классификации состояний эпителия ШМ широко используется система Bethesda (TBS, с уточнениями 2015 года) [13, 14]. Анализ результатов применения CytoScreen и Bethesda позволил установить, что вопреки ожидаемому повышению скорости и точности исследования, возникает необходимость перепроверки большого количества мазков категории ASC-US (atypical squamous cells – of undetermined significance, атипичные плоские клетки неясного значения) [13, 15], так как выявляются наибольшие разночтения при отнесении мазка к категории ASC-US или ASC-H (atypical squamous cells cannot exclude HSIL – атипичные плоские клетки, нельзя исключить тяжелые повреждения).

Очевидно, что развитие автоматизированных методов приготовления и анализа цитологических препаратов для решения задач онкоцитологии требует формирования ко-

личественных критериев оценивания [16]. Однако среди специалистов до сих пор не существует единого мнения даже насчет того, сколько клеток на препарате следует просматривать, являются ли единичные атипичные клетки признаком злокачественной трансформации тканей или должна накопиться определенная «критическая масса» таких клеток, чтобы можно было с уверенностью говорить о развитии патологического процесса.

Внедрение диагностических методик, опирающихся не только на качественные признаки, но и на количественные критерии, позволит, с одной стороны, повысить эффективность выявления потенциально обратимых эпителиальных изменений, а с другой – снизить количество необоснованных инвазивных лечебно-диагностических манипуляций [17–24].

В связи с вышеизложенным, нами была предпринята попытка установить частоты встречаемости аберрантных клеток в многослойном плоском неороговевающем эпителии и цилиндрическом эпителии шейки матки у здоровых женщин в трех возрастных группах (17 – 19, 20 – 30 и 60 – 65 лет), проживающих в районе г. Воронежа, территориально прикрепленном к БУЗ ВО «ВГКП № 18». От всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материал и методы. Были обследованы 3 группы женщин разного возраста. Критерии включения для всех групп: неотягощенный гинекологический анамнез (отсутствуют установленные гинекологические диагнозы), проживание на территории, прикрепленной к БУЗ ВО «ВГКП № 18». 1-я группа ($n=20$) – женщины в возрасте 17–19 лет без беременностей в анамнезе. 2-я группа ($n=20$) – женщины 20–30 лет, в анамнезе одни роды, выкидышей и аборт не было. 3-я группа ($n=20$) – женщины 60–65 лет с атрофией эпителия (менопауза у всех 10–15 лет), в анамнезе двое родов, выкидышей и аборт не было. Взятие мазка у женщин репродуктивного возраста производили в середине менструального цикла (11–17-й день) [10,11].

Материал для цитологического исследования получали максимально щадящим методом: никаких диагностических манипуляций с шейкой матки не произ-

водили, шейку не обрабатывали, слизь не удаляли или, если слизи много – удаляли ее частично тампоном, не надавливая на шейку. Щетку вводили в наружный зев шейки матки, осторожно направляя центральную часть щетки по оси цервикального канала. Далее щетку–наконечник поворачивали на 360° по часовой стрелке, от 3-х до 5-ти раз, достигая тем самым получения достаточного количества клеток с экзоцервикса, эндоцервикса и зоны трансформации. Клеточный материал со щетки распределяли тонким слоем по предметному стеклу. Мазки подвергали сухой фиксации, затем обрабатывали фиксатором-красителем по Май-Грюнвальду и окрашивали азур–эозином по Романовскому. На каждом препарате просматривали 1000 клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия и 500 клеток цилиндрического эпителия. Анализ препаратов осуществляли на микроскопе Микмед–6 (ЛОМО, Россия). Для каждого микропрепарата вычисляли частоту встречаемости клеток с аномалиями ядра в многослойном плоском неороговевающем эпителии и цилиндрическом эпителии как отношение числа клеток с той или иной аберрацией к общему числу проанализированных клеток (%). Всего было просмотрено 60 000 клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия и 30 000 клеток цилиндрического эпителия.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Stadia 7.0 (InCo, Россия). Группировку данных и их обработку осуществляли согласно рекомендациям А.П. Кулаичева [25]. Вычисляли среднее, стандартное отклонение, медиану, лимиты для каждого показателя. Сравнение выборок проводили с использованием непараметрического Х-критерия рангов Ван–дер–Вардена, так как распределение частот встречаемости аберрантных клеток не подчиняется нормальному закону. Вводили поправку Бонферрони на множественное сравнение: различия считали достоверным при $p < 0.0167$.

Результаты. Аномалии ядра в клетках многослойного плоского неороговевающего эпителия шейки матки. На препаратах многослойного плоского неороговевающего эпителия шейки матки были обнаружены следующие клеточные формы: с нормальным ядром, с одним или несколькими микроядрами, ядро с одной или несколькими протрузиями, с микроядрами и протрузиями, многоядерные клетки, ядра с одной или несколькими насечками (перетяжками), ядра атипичной (неправильной) формы, ядро с перинуклеарными вакуолями, с признаками апоптоза (ядра с конденсированным хроматином, вакуолями, кариорексисом, кариопикнозом, началом кариолизиса, апоптозными тельцами), с липидными каплями и гранулами гликогена в цитоплазме.

Результаты исследования частот встречаемости клеток с аномалиями ядра в многослойном плоском неороговевающем эпителии представлены в табл. 1.

Частота встречаемости клеток с одним микроядром в 1-й группе обследованных в среднем составила $1.10 \pm 0.20\%$ (от 0.68 до 1.52%); во 2-й группе – $1.20 \pm 0.27\%$ (от 0.65 до 1.75%); в 3-й группе – $2.65 \pm 0.50\%$ (от 1.61 до 3.69%). Таким образом, в постменопаузе частота встречаемости данной аберрации увеличилась.

Клетки с несколькими микроядрами в 1-й группе не были обнаружены; во 2-й группе частота их встре-

чаемости составила $0.10 \pm 0.07\%$ (от 0 до 0.24%); в 3-й группе – $0.15 \pm 0.11\%$ (от 0 до 0.38%). Различий между 2-й и 3-й группами не было выявлено.

Частота встречаемости клеток с одной протрузией в 1-й группе составила $10.05 \pm 0.73\%$ (от 8.53 до 11.57%); во 2-й группе – $13.85 \pm 1.17\%$ (11.43 – 16.27%); в 3-й группе – $26.65 \pm 2.43\%$ (21.62 – 31.68%). С увеличением возраста обследуемых частота встречаемости данной аберрации возрастала.

Клетки с несколькими протрузиями в ядре у здоровых женщин 1-й группы не были обнаружены; у женщин 2-й группы частота их встречаемости составила $1.85 \pm 0.36\%$ (1.10 – 2.60%); у женщин 3-й группы – $0.55 \pm 0.20\%$ (0.14 – 0.96%). Частота встречаемости описываемой аномалии с возрастом не изменялась.

Клетки с микроядрами и протрузиями у женщин 1-й и 2-й группы не встречались; в 3-й группе их частота составила $0.20 \pm 0.09\%$ (0.01 – 0.39%).

Многоядерные клетки у женщин 1-й группы встречались с частотой $0.30 \pm 0.15\%$ (0 – 0.60%); у женщин 2-й группы данная патология не была обнаружена; у женщин 3-й группы – $1.45 \pm 0.59\%$ (0.23 – 2.67%). Различий между 1-й и 3-й группами не было выявлено.

Частота встречаемости клеток с одной насечкой (перетяжкой) в ядре у женщин 1-й группы составила $7.65 \pm 0.91\%$ (5.76 – 9.54%); у женщин 2-й группы – $6.90 \pm 0.73\%$ (5.38 – 8.42%); у женщин 3-й группы возросла до $11.50 \pm 1.38\%$ (8.64 – 14.36%).

Клетки с несколькими насечками (перетяжками) в ядре у женщин 1-й группы не были обнаружены; частота встречаемости данного типа нарушений во 2-й группе женщин составила $1.00 \pm 0.32\%$ (0,33 – 1.67%); в 3-й группе – $0.60 \pm 0.26\%$ (0.05 – 1.15%).

Встречаемость клеток с ядрами атипичной (неправильной) формы в 1-й группе составила $2.35 \pm 0.18\%$ (1.98 – 2.72%); во 2-й – $2.70 \pm 0.19\%$ (2.30 – 3.10%); в 3-й группе увеличилась по сравнению с 1-й и 2-й группами до $5.40 \pm 0.73\%$ (3.90 – 6.90%).

Клетки с перинуклеарными вакуолями в ядре встречались у женщин 1-й группы с частотой $0.55 \pm 0.18\%$ (0.17 – 0.93%); 2-й группы – $0.55 \pm 0.21\%$ (0.11 – 0.99%), 3-й группы – $5.30 \pm 1.01\%$ (3.22 – 7.38%). С увеличением возраста частота встречаемости данной патологии повышалась (см. табл. 1).

Поскольку продолжительность жизни эпителиальных клеток невелика, а естественным способом элиминации старых клеток является апоптоз, на препаратах были обнаружены клетки, находящиеся на разных стадиях данного процесса. Так, на долю клеток с конденсированным хроматином в ядре в 1-й группе приходилось $4.05 \pm 0.29\%$ (3.44 – 4.66%) всех обнаруженных нарушений; во 2-й группе – $6.15 \pm 0.63\%$ (4.84 – 7.46%); в 3-й группе – $39.20 \pm 5.27\%$ (28.29 – 50.11%). Клетки с конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра были также обнаружены во всех возрастных группах. Частота встречаемости данного типа нарушений у женщин 1-й группы составила $4.65 \pm 0.45\%$ (3.72 – 5.58%); у женщин 2-й группы – $6.80 \pm 1.03\%$ (4.68 – 8.92%); у женщин 3-й группы – $23.60 \pm 4.31\%$ (14.68 – 32.52%). Встречаемость указанных типов аномалий ядра с возрастом увеличивалась. Кариорексис в 1-й и 2-й группах не был обнаружен; частота его встречаемости в 3-й группе составила $9.50 \pm 3.21\%$ (2.87 – 16.13%).

Таблица 1

Медианные частоты встречаемости (%) клеток с аномалиями ядра в многослойном плоском неороговевающем эпителии шейки матки в разных возрастных группах у жительниц г. Воронежа

Виды ядерных патологий	Возраст, годы		
	1-я группа (17–19 лет)	2-я группа (20–30 лет)	3-я группа (60–65 лет)
Клетка с микроядром	1.0	1.0	2.0
Клетка с несколькими микроядрами	0.0	0.0	0.0
Ядро с протрузией	9.0	13.5*	24.5**,б
Ядро с несколькими протрузиями	0.0	1.5	0.0 б
Клетка с микроядрами и протрузиями	0.0	0.0	0.0
Многоядерные клетки	0.0	0.0	0.0
Ядро с насечкой (перетяжкой)	8.0	7.0	10.0*б
Ядро с несколькими насечками (перетяжками)	0.0	0.0	0.0
Ядро атипичной формы	2.0	3.0	4.5**,б
Ядро с перинуклеарными вакуолями	0.0	0.0	4.5**,б
Ядро с конденсированным хроматином	4.0	5.0*	30.0**,б
Клетка с конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра	4.0	4.5	10.0**,б
Кариорексис	0.0	0.0	4.0
Кариопикноз	54.5	34.0**	31.0**
Начало кариолизиса	2.0	4.5**	0.5 б
Апоптозные тельца	2.0	2.5	1.5
Клетка с липидными каплями и гранулами гликогена	0.0	1.5	0.0 б
Всего клеток с нарушениями	100.1±7.5	84.3±4.7	169.6±13.8**,б

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – различия с 1-й группой достоверны ($p < 0.0167$); ** – различия со 1-й группой достоверны ($p < 0.001$); б – различия со 2-й группой достоверны ($p < 0.001$).

Частота встречаемости клеток с кариолизисом в 1-й группе составила $1.80 \pm 0.37\%$ ($1.03 - 2.57\%$); во 2-й – $4.05 \pm 0.58\%$ ($2.86 - 5.24\%$); в 3-й – $1.85 \pm 0.55\%$ ($0.71 - 2.99\%$). Установлено, что чаще всего клетки с данной аномалией обнаруживались у женщин из 2-й группы.

Частота встречаемости апоптозных телец в клетках плоского неороговевающего эпителия в 1-й группе составила $1.80 \pm 0.44\%$ ($0.89 - 2.71\%$), во 2-й – $2.55 \pm 0.56\%$ ($1.38 - 3.72\%$); в 3-й – $2.25 \pm 0.83\%$ ($0.54 - 3.96\%$). Различий по данному показателю между группами сравнения обнаружено не было.

Клетки многослойного плоского неороговевающего эпителия с липидными каплями и гранулами гликогена в цитоплазме в 1-й группе встречались с частотой $1.10 \pm 0.35\%$ ($0.37 - 1.83\%$); во 2-й группе анализируемый показатель возрастал до $2.35 \pm 0.62\%$ ($1.06 - 3.64\%$); в 3-й группе – снижался до $0.40 \pm 0.23\%$ ($0 - 0.88\%$).

Суммарная частота встречаемости клеток с нарушениями в 1-й группе составила $100.10 \pm 7.50\%$ ($84.58 - 115.62\%$); во 2-й группе – $84.30 \pm 4.66\%$ ($74.66 - 93.94\%$); в 3-й группе – $169.60 \pm 13.84\%$ ($140.98 - 198.22\%$). Таким образом, суммарная частота встречаемости клеток с нарушениями с возрастом увеличивалась.

Аномалии ядра в клетках цилиндрического эпителия шейки матки. Результаты исследования частот встречаемости клеток с аномалиями ядра в цилиндрическом эпителии у трех групп женщин разного возраста представлены в табл. 2.

Клетки с микроядрами в цилиндрическом эпителии описываются впервые. Частота встречаемости данного типа нарушений в 1-й группе составила $0.80 \pm 0.26\%$ ($0.26 - 1.34\%$); во 2-й группе – $0.80 \pm 0.34\%$ ($0.10 - 0.90\%$); в 3-й группе – $2.10 \pm 0.72\%$ ($0.62 - 3.58\%$). Частота встречаемости данной аберрации с возрастом не изменялась.

Ядро с протрузиями в цилиндрическом эпителии

ШМ также описывается впервые. Частота встречаемости данного типа нарушений в 1-й группе составила $24.90 \pm 2.73\%$ ($19.25 - 30.55\%$); во 2-й – $27.30 \pm 1.96\%$ ($23.25 - 31.35\%$); в 3-й – $30.60 \pm 3.06\%$ ($24.28 - 36.92\%$). Частота встречаемости ядер с протрузиями с возрастом не изменялась.

Многоядерные клетки в 1-й группе встречались со средней частотой $0.20 \pm 0.14\%$ ($0 - 0.48\%$); во 2-й – $0.20 \pm 0.14\%$ ($0 - 0.48\%$); в 3-й – $0.30 \pm 0.16\%$ ($0 - 0.64\%$). Различий между группами сравнений выявлено не было.

Частота встречаемости ядер с насечками/перетяжками в 1-й группе составила $9.10 \pm 1.11\%$ ($6.81 - 11.39\%$), во 2-й группе повышалась до $15.80 \pm 1.64\%$ ($12.39 - 19.21\%$) и снижалась у женщин из 3-й группы до $10.50 \pm 1.93\%$ ($6.51 - 14.49\%$).

В норме ядра цилиндрического эпителия имеют округло-овальную форму. Неувеличенные ядра вытянутой, сигарообразной или треугольной формы в клетках цилиндрического эпителия ШМ у здоровых женщин были отнесены к ядрам атипичной (неправильной) формы [26]. Частота встречаемости данного типа нарушений с возрастом не изменялась и составила в 1-й группе $8.30 \pm 1.06\%$ ($6.11 - 10.49\%$); во 2-й – $9.40 \pm 1.17\%$ ($6.98 - 11.82\%$); в 3-й – $10.70 \pm 0.93\%$ ($8.77 - 12.63\%$).

Клетки с перинуклеарными вакуолями в ядре в 1-й группе встречались с частотой $7.30 \pm 0.50\%$ ($5.13 - 9.47\%$); во 2-й – $7.30 \pm 1.53\%$ ($4.13 - 10.47\%$); в 3-й – $4.80 \pm 0.86\%$ ($3.02 - 6.58\%$). Статистически достоверных различий между группами по данному показателю не выявлено.

Ядра с краевой конденсацией хроматина – это ядра с выраженными дегенеративными изменениями (подобные изменения считаются проявлением цитопатического эффекта вирусов) [13]. Частота встречаемости

данного типа нарушений с возрастом уменьшалась: в 1-й группе она составила $6.30 \pm 1.24\%$ ($3.73 - 8.87\%$); во 2-й группе – $5.90 \pm 1.73\%$ ($2.32 - 9.48\%$); в 3-й группе – $0.80 \pm 0.47\%$ ($0 - 1.77\%$).

Таблица 2

Медианные частоты встречаемости (%) клеток с аномалиями ядра в цилиндрическом эпителии шейки матки в разных возрастных группах у жительниц г. Воронежа

Виды ядерных патологий	Возраст, годы		
	1-я группа (17–19 лет)	2-я группа (20–30 лет)	3-я группа (60–65 лет)
Клетка с микроядром	0.0	0.0	0.0
Ядро с протрузиями	20.0	28.0	27.0
Многоядерная клетка	0.0	0.0	0.0
Ядро с насечками (перетяжками)	7.0	16.0**	10.0
Ядро атипичной формы	6.0	9.0	10.0
Ядро с перинуклеарными вакуолями	7.0	8.0	4.0
Ядро с краевой конденсацией хроматина	8.0	2.0	0.0**,б
Ядро с конденсированным хроматином	40.0	40.0	40.0
Клетка с конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра	40.0	35.0	20**,а
Начало кариолизиса	0.0	0.0	0.0
Кариопикноз	4.0	0.0	7.0*,б
Клетка с гранулами секрета	26.0	20.0**	4.0**,б
Всего клеток с нарушениями	171.4±6.8	169.4±11.9	163.5±10.7

Примечание. а – различия со 2-й группой достоверны ($p < 0.0167$).

Частота встречаемости ядер с конденсированным хроматином в 1-й группе составила $42.30 \pm 4.23\%$ ($33.55 - 51.05\%$); во 2-й – $43.00 \pm 3.83\%$ ($35.07 - 50.93\%$); в 3-й – $57.40 \pm 6.20\%$ ($44.58 - 70.22\%$). Частота встречаемости ядер с конденсированным хроматином в клетках ЦЭ с возрастом не изменялась.

Клетки с конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра обнаруживались у женщин из 1-й группы с частотой $40.00 \pm 3.32\%$ ($33.12 - 46.88\%$); из 2-й – $40.70 \pm 5.96\%$ ($28.37 - 53.03\%$); из 3-й – $26.50 \pm 4.77\%$ ($16.63 - 36.37\%$). Наблюдалось снижение встречаемости данного типа нарушений с возрастом.

Клетки с началом кариолизиса у женщин в 1-й и 2-й группах не встречались; в 3-й группе обнаруживались с частотой $1.50 \pm 0.87\%$ ($0 - 3.30\%$).

Частота встречаемости клеток с кариопикнозом в 1-й группе составила $4.70 \pm 0.74\%$ ($3.16 - 6.24\%$); снижалась во 2-й группе до $2.10 \pm 0.70\%$ ($0.65 - 3.55\%$) и снова возрастала в 3-й группе до $9.90 \pm 1.92\%$ ($5.93 - 13.87\%$).

Количество секреторных гранул в цитоплазме цилиндрических клеток колебалось в связи с фазами секреторного процесса. Частота встречаемости клеток с гранулами секрета с возрастом уменьшалась и составила в 1-й группе $27.50 \pm 3.58\%$ ($20.09 - 34.91\%$); во 2-й – $17.20 \pm 1.88\%$ ($13.32 - 21.08\%$); в 3-й – $8.40 \pm 2.40\%$ ($3.45 - 13.35\%$).

Суммарная частота встречаемости клеток ЦЭ с нарушениями в 1-й группе составила $171.40 \pm 6.75\%$ ($157.45 - 185.35\%$); во 2-й – $169.40 \pm 11.93\%$ ($146.72 - 194.08\%$); в 3-й – $163.50 \pm 10.69\%$ ($141.39 - 185.61\%$). Значения данного показателя с возрастом не изменялись.

Обсуждение. Описаны ядерные аномалии, встречающиеся в клетках многослойного плоского неороговевающего эпителия и цилиндрического эпителия шейки матки. Впервые отмечено наличие протрузий ядра и микроядер в клетках цилиндрического эпителия шейки матки. Установлены частоты встречаемости клеток с аномалиями ядра и пределы их варьирования в 3-х возрастных группах (17–19, 20–30, 60–65 лет) у жительниц г. Воронежа.

В многослойном плоском неороговевающем эпителии ШМ обнаружено больше разновидностей ядерных аберраций (17 типов), чем в клетках цилиндрического эпителия (12 типов). Отмечено увеличение частоты встречаемости клеток с протрузиями, насечками, ядрами атипичной формы, перинуклеарными вакуолями, конденсацией хроматина, вакуолизацией ядра и суммарного количества клеток с аномалиями в группе 60–65-летних женщин по сравнению с 17–19 и 20–30-летними. Вместе с тем, в указанной возрастной группе обнаружено минимальное количество клеток с кариопикнозом. Только в группе 20–30-летних женщин были обнаружены клетки с несколькими протрузиями в ядре, с липидными каплями и гранулами гликогена; число клеток с началом кариолизиса в этой группе превышало аналогичный показатель в 1-й и 3-й группах (рис. 1).

В цилиндрическом эпителии с увеличением возраста обследуемых наблюдалось увеличение доли клеток с кариопикнозом и снижение частоты встречаемости клеток с краевой конденсацией хроматина и с гранулами секрета. Во 2-й группе отмечено максимальное количество клеток с насечками. Суммарное количество числа клеток цилиндрического эпителия с аномалиями с возрастом не изменялось (рис. 2).

Заключение. Таким образом, многослойный плоский неороговевающий эпителий шейки матки представляет собой более неустойчивую с точки зрения поддержания цитогенетического гомеостаза группу клеток, чем цилиндрический эпителий. Для данного типа клеток обнаружено большее количество вариантов аномалий ядра и сильнее выражены возрастные изменения. Однако суммарная доля клеток цилиндрического эпителия с аномалиями ядра у женщин 17–19 и 20–30 лет выше, чем доля клеток плоского эпителия.

Поэтому для объективной оценки состояния слизистой оболочки шейки матки следует устанавливать отдельные нормы для разных возрастных групп и для разных типов эпителия.

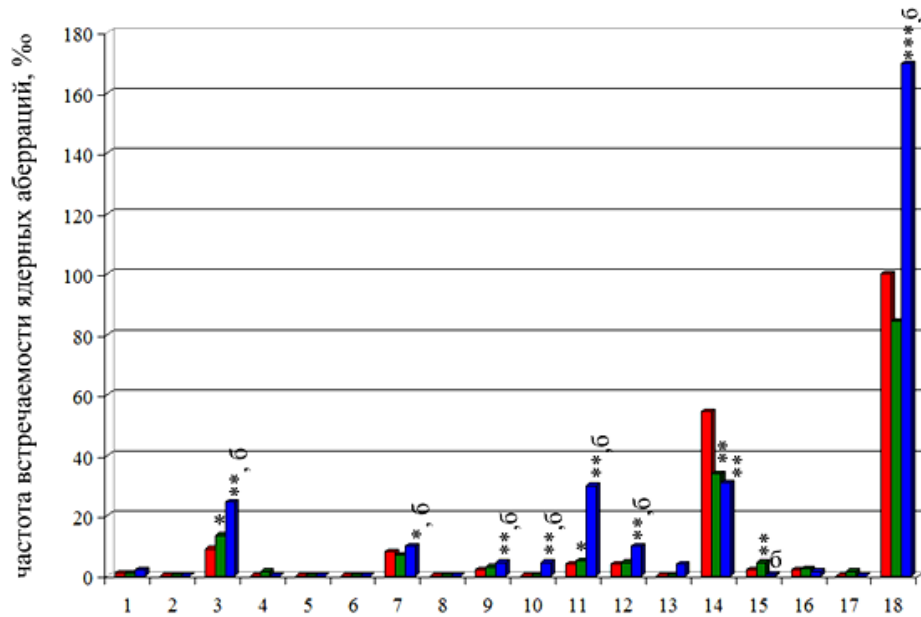


Рис. 1. Частота встречаемости ядерных aberrаций в многослойном плоском неороговевающем эпителии шейки матки в разных возрастных группах.

Здесь и на рис. 2: красные столбики – 1-я группа, зеленые – 2-я группа, синие – 3-я группа.

* - различия с 1-й группой достоверны ($p < 0.0167$); ** – различия с 1-й группой достоверны ($p < 0.001$); б – различия со 2-й группой достоверны ($p < 0.001$).

По оси абсцисс: 1 – клетка с микроядром, 2 – клетка с несколькими микроядрами; 3 – ядро с протрузией, 4 – ядро с несколькими протрузиями, 5 – клетка с микроядрами и протрузиями, 6 – многоядерные клетки; 7 – ядро с насечкой (перетяжкой), 8 – ядро с несколькими насечками (перетяжками), 9 – ядро атипичной формы, 10 – ядро с перинуклеарными вакуолями, 11 – ядро с конденсированным хроматином, 12 – клетка с конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра, 13 – кариорексис, 14 – кариопикноз, 15 – начало кариолизиса, 16 – апоптотные тельца, 17 – клетка с липидными каплями и гранулами гликогена, 18 – всего клеток с нарушениями.

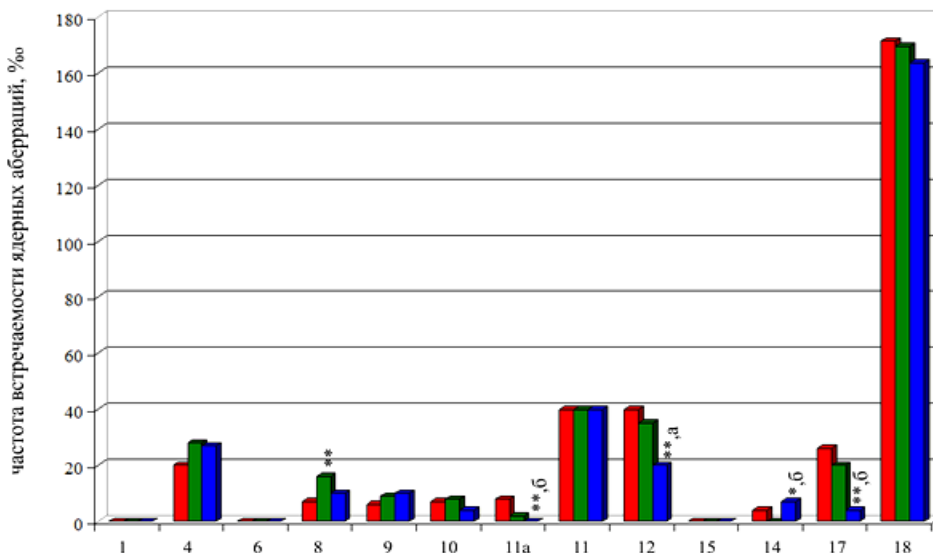


Рис. 2. Частота встречаемости ядерных aberrаций в цилиндрическом эпителии шейки матки в разных возрастных группах.

11a – ядро с краевой конденсацией хроматина; а – различия со 2-й группой достоверны ($p < 0.0167$).

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4 - 6, 11, 21 - 23, 26 с.м.)
 REFERENCES)

- Новик В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. СПб: ИПП «Ладога»; 2012.
- Титмушш Э., Адамс К.А. Шейка матки. Цитологический атлас. М.: Практическая медицина; 2009.
- Цервикальная цитология по системе Бетесда: Терминология, кри-

терии и пояснения. Найяр Р., Уилбур Д., ред. М.: Практическая медицина; 2017.

- Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ; 2021.
- Аксаментов А.К., Мельникова Н.В., Колышкина Н.А., Кучерова О.Н.,

- Баклаушев В.П. Дополнительные диагностические возможности в практике ПАП-теста методом жидкостной цитологии. *Клиническая практика*. 2021; 12(1):82–9. DOI: 10.17816/clinpract64982.
9. Елгина С.И., Золотарева О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Применение жидкостной цитологии в ранней диагностике рака шейки матки. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 3(74):46–9.
10. Константинова Ю.С., Крашенков О.П., Рябов М.М., Байандина Н.Н., Федосеева Н.Н. Автоматизированный цервикальный скрининг на основе жидкостной цитологии (ПАП-тест). Современные подходы в машинном обучении анализа изображений. *Трудный пациент*. 2021; 19 (4):25–9. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-25-29.
12. Журман В.Н., Масленникова Т.Ю., Елисеева Е.В., Матюшкина Л.С. Эффективность жидкостной цитологии как скрининга рака шейки матки. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022; 4:6-18. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-6-18.
13. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р., Белокриницкая Т.Е. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака [письмо Минздрава РФ от 2 ноября 2017 г. №15-4/10/2-7676]. URL: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/%D0%B4%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B8_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5_%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D1%88%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%B8_%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8_%D1%81_%D0%BF%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%B0.pdf (дата обращения 07.11.2023)
14. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас. Шабалова И.П., Касоян К.Т., ред. М.- Тверь: Триада; 2016.
15. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
16. Самородов А.В. Формирование требований к размеру выборки клеток в задачах цитологической диагностики рака молочной железы. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2023; 26(1):27-34. DOI: 10.18127/j15604136-202301-03.
17. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: патогенетическое обоснование лечения пациенток в репродуктивном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(3):66-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-66-72.
18. Бебнева Т.Н., Роговская С.И., Подзолкова Н.М. Кольпоскопия в диагностике цервикальной патологии: как практикующему врачу получить максимальную информацию? *Доктор. Ру*. 2014; Suppl.1: 42-5.
19. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; 4(14):92-101.
20. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Цервикальная папилломавирусная инфекция. Возможности комбинированной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2016; 10:26-32. DOI: 10.18565/aig.2016.10.26-32.
24. Боровкова Л.В., Ионова Е.В., Игнатъев А.А. Ранняя диагностика заболеваний шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(4):28-34. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-28-34.
25. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных. М.: ФОРУМ; ИНФРА-М; 2006.
- Tsitologicheskii atlas]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. (in Russian)
3. Cervical cytology according to the Bethesda system: Terminology, criteria and explanations [Tservikal'naya tsitologiya po sisteme Betesda: Terminologiya, kriterii i poyasneniya]. Nayyar R., Wilbur D., eds. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. (in Russian)
4. Fenech M., Chang W.P., Kirsch-Volders M., Holland N., Bonassi S., Zeiger E. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis–block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mut. Res.* 2003; 534 (1):65–75. DOI: 10.1016/s1383-5718(02)00249-8. PMID: 12504755.
5. Jaudan A. Induction of apoptosis by pinostrobin in human cervical cancer. *PLoS One*. 2018; 13(2):e0191523. DOI: 10.1371/journal.pone.0191523.
6. Kamal M., Topiwala F. Nonneoplastic cervical cytology. *CytoJournal*. 2022; 19: 25.
7. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 g. (zabolevaemost' i smertnost')]. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., eds. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. (in Russian)
8. Aksamentov A.K., Mel'nikova N.V., Kolyshkina N.A., Kucherova O.N., Baklaushhev V.P. Additional diagnostic capabilities in the practice of Pap testing using liquid cytology. *Klinicheskaya praktika*. 2021; 12(1): 82–9. DOI: 10.17816/clinpract64982. (in Russian)
9. Elgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Yu. The use of liquid-based cytology in the early diagnosis of cervical cancer. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 3(74):46–9. (in Russian)
10. Konstantinova Yu.S., Krashenkov O.P., Ryabov M.M., Bayandina N.N., Fedoseeva N.N. Automated cervical screening based on liquid cytology (PAP test). Modern approaches in machine learning for image analysis. *Trudnyi patsient*. 2021; 19 (4):25–9. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-25-29. (in Russian)
11. Zhang S., Xu H., Zhang L., Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin. J. Cancer Res.* 2020; 32 (6):720–8. DOI: 10.21147/j.issn.
12. Zhurman V.N., Maslennikova T.Yu., Eliseeva E.V., Matyushkina L.S. The effectiveness of liquid cytology as a screening for cervical cancer. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4:6-18. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-6-18. (in Russian)
13. Adamyana L.V., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramova G.R., Belokrinitskaya T.E. et al. Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention [letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 2, 2017 No. 15-4/10/2-7676]. [Dobrokachestvennye i predrakovye zabolevaniya sheyki матки s pozitsii profilaktiki raka [pis'mo Minzdrava RF ot 2 noyabrya 2017 g. №15-4/10/2-7676]]. URL: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/%D0%B4%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B8_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5_%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D1%88%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%B8_%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8_%D1%81_%D0%BF%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%B0.pdf (accessed 07.11.2023). (in Russian)
14. Cytology liquid and traditional in diseases of the cervix. Cytological atlas [Tsitologiya zhidkostnaya i traditsionnaya pri zabolevaniyakh sheyki матки. Tsitologicheskii atlas]. Shabalova I.P., Kasoyan K.T., eds. Moscow - Tver': Triada; 2016. (in Russian)
15. Rogovskaya S.I. Practical colposcopy [Prakticheskaya kol'poskopiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian).
16. Samorodov A.V. Formation of requirements for cell sample size in tasks of cytological diagnosis of breast cancer. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2023; 26(1):27-34. DOI: 10.18127/j15604136-202301-03. (in Russian)
17. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection: pathogenetic rationale for the treatment of patients in the reproductive period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 17(3):66-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-66-72. (in Russian)

REFERENCES

1. Novik V.I. Screening and differential cytomorphological diagnosis of cervical cancer [Skrining i differentsial'naya tsitomorfologicheskaya diagnostika raka sheyki матки]. St. Petersburg: Ladoga; 2012. (in Russian)
2. Titmushsh E., Adams K.A. Cervix. Cytological atlas [Sheika матки.

18. Bebneva T.N., Rogovskaya S.I., Podzolkova N.M. Colposcopy in the diagnosis of cervical pathology: how can a practicing physician obtain maximum information? *Doktor. Ru.* 2014; S.1:42-5. (in Russian)
19. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view of the problem and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2016; 4(14): 92-101. (in Russian)
20. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Cervical papillomavirus infection. Possibilities of combination therapy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 10: 26-32. DOI: 10.18565/aig.2016.10.26-32. (in Russian)
21. Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Stasinou S.M., Martin-Hirsch P., Bennett P. et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 28(349):g6192. DOI: 10.1136/bmj.g6192.
22. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Shipulina O.Yu. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine.* 2013; 31(Suppl. 7):H46-58. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.043.
23. Siegler E., Sharir K., Lavie O., Saked-Misan P., Machulki L., Auslender R. et al. The prevalence of HPV types in women with CIN 2-3 or cervical cancer in Haifa district, Israel. *Minerva Ginecol.* 2017; 69(3):211-7. DOI: 10.23736/S0026-4784.16.03980-0.
24. Borovkova L.V., Ionova E.V., Ignat'ev A.A. Early diagnosis of cervical diseases. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2019; 18(4):28-34. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-28-34. (in Russian)
25. Kulaichev A.P. Methods and tools for complex data analysis [Metody i sredstva kompleksnogo analiza dannyh]. Moscow: FORUM; INFRA-M; 2006. (in Russian)
26. Tang J.R., Mat Isa N.A., Ch'ng E.S. Evaluating Nuclear Membrane Irregularity for the Classification of Cervical Squamous Epithelial Cells. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0164389. DOI: 10.1371/journal.pone.0164389.