



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 618.146-006.14-053.86-07.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН В ПРЕДМЕНОПАУЗЕ НА ОСНОВЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ



Реймназарова Гулсара Джамаловна

Зав. кафедры Физиологии и патологии Ташкентского Государственного Медицинского
Университета, к.м.н., доцент

ORCID: [https:// orcid.org/ ID 0000-0002-9857-6504](https://orcid.org/ID/0000-0002-9857-6504)

e-mail: www.gulsarareymnazarova@gmail.com

Аннотация: Цель: изучить сравнительные клинко-морфологические особенности предраковых процессов шейки матки с использованием инновационных методов исследования у женщин в предменопаузальный период и разработать алгоритм для профилактики рака шейки матки (РШМ). Материалы и методы: обследованы 402 перименопаузальные женщины (30-65 лет): Группа I (n=289) - доброкачественные процессы, Группа II (n=113) - SIL/CIN. Применены морфометрия, иммуногистохимия (p16, Ki-67, p53), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) с энергодисперсионным спектрометрическим анализом (ЭДС), атомно-силовая микроскопия (АСМ). интеграция морфометрических, ИГХ и наномеханических критериев повышает точность дифференциальной диагностики LSIL и HSIL.

Ключевые слова: предраковые процессы шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, морфометрия, иммуногистохимия, сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, перименопауза.

Введение: Неопластический процесс шейки матки находится не на последнем месте, относительно заболеваемости, а также смертности среди женского населения в мире от злокачественных опухолей (Ледина А.В. и соавт., 2018; Манухин И.Б. и соавт., 2018). В европейском списке распространенных женских онкоболезней рак шейки матки на 7-м месте, в России – на 5-м, в Узбекистане -2 место (2). В мире этот недуг занимает четвертое место среди женских онкологических заболеваний. По данным Национального канцер-регистра, заболеваемость выросла с 1103 случаев в 2011 году до 1887 в 2022 году (+69,3%), с прогнозом достижения 2700 случаев к 2030 году [3].

На протяжении всего перименопаузального периода (40-55 лет) показатели заболеваемости остаются стабильно высокими (31,8-39,94 на 100 000), формируя плато максимального риска [4]. Гормональная перестройка приводит к атрофии эпителия, имитирующей дисплазию или маскирующей её, а чувствительность ПАП-теста в перименопаузе составляет лишь около 47% [5]. Смещение зоны трансформации вглубь цервикального канала ограничивает визуализацию при кольпоскопии [6].

Всё это обуславливает необходимость поиска новых объективных методов диагностики предраковых состояний шейки матки у перименопаузальных женщин. Стратегия ВОЗ по



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ускорению элиминации РШМ (90-70-90) до 2030 года определяет приоритет скрининга и ранней диагностики предраковых состояний [1]. Целью данного исследования являлось изучение клинико-морфологических особенностей предраковых процессов шейки матки с использованием морфометрии, ИГХ, СЭМ-ЭДС и АСМ у женщин в предменопаузальный период.

Материалы и методы: Обследованы 402 перименопаузальные женщины в возрасте 30-65 лет, одобренных Этическим комитетом ТГМУ. Пациентки разделены на две группы: Группа I (n=289) - доброкачественные поражения (эрозии, полипы); Группа II (n=113) - SIL (CIN I-III). Средний возраст составил 49,1±8,4 (Группа I) и 53,9±7,2 (Группа II) лет (p=0,014) [7].

Применены следующие методы: морфометрический анализ (n=402) - толщина эпителия, ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦО), плотность клеток; иммуногистохимия (n=40) - маркеры p16INK4a, Ki-67, p53; сканирующая электронная микроскопия (n=37) с ЭДС-элементным анализом (n=31) - содержание C, O, P, S, Ca, Fe в эпителии, железах, сосудах и строме; атомно-силовая микроскопия (n=31) - высота рельефа, размер клеток, стратификация [7, 8].

Статистическая обработка выполнена в SPSS и R Studio: критерий Шапиро-Уилка для нормальности, U-критерий Манна-Уитни для двух групп, Краскел-Уоллис для трёх и более групп, хи-квадрат и точный критерий Фишера для категориальных данных, коэффициент корреляции Спирмена. Порог значимости: $p < 0,05$ [7].

Результаты: Морфометрическая характеристика. Сравнительный анализ морфометрических параметров выявил достоверные различия между группами по всем показателям ($p < 0,001$): толщина эпителия - 64,2±52,4 мкм (Группа I) против 362,5±35,0 мкм (Группа II); зона дисплазии - 11,5±16,0% против 81,8±17,2%; ЯЦО - 0,4±0,1 против 0,8±0,1; диаметр ядра - 4,7±0,9 против 8,3±0,5 мкм; площадь ядра - 25,1±5,3 против 206,0±13,7 мкм² [7].

При раздельном анализе степеней CIN обнаружена прогрессия: толщина эпителия от 135,3±6,5 мкм (CIN I, n=48) до 332,6±7,6 (CIN II, n=35) и 399,2±6,6 мкм (CIN III, n=30); зона дисплазии - от 33,8±2,4% до 65,9±1,1% и 100,0±0,0% соответственно; ЯЦО - от 0,5±0,1 до 0,7±0,1 и 0,9±0,1 (все $p < 0,001$, Краскел-Уоллис) [7].

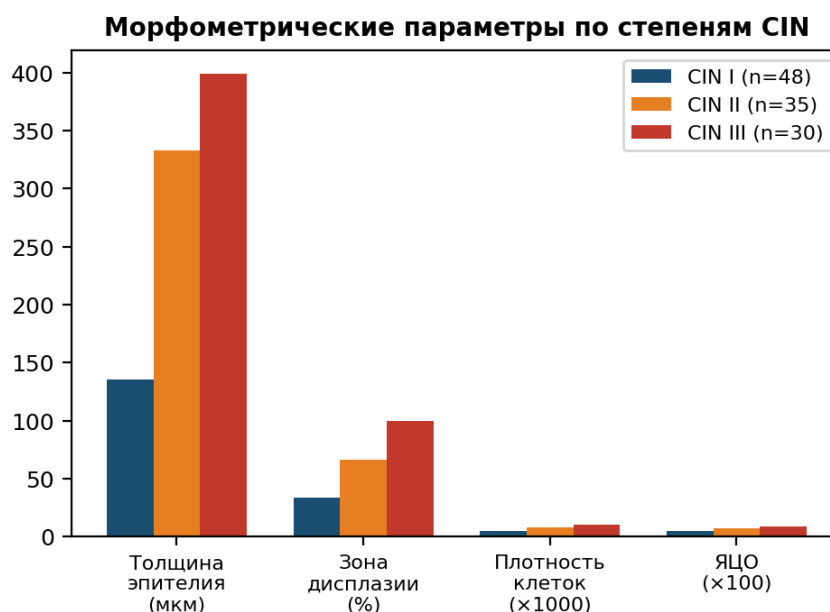


Рис. 1. Морфометрические параметры по степеням CIN (n=113). Все $p < 0,001$.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Иммуногистохимические маркеры. При оценке экспрессии p16INK4a у 40 пациенток выявлено: в Группе I - негативная у 35,7%, очаговая у 42,9%, частично диффузная у 21,4%; в Группе II - выраженная диффузная (блок-тип) у 65,4%, частично диффузная у 19,2%, очаговая у 15,4% ($p < 0,001$, хи-квадрат). Индекс Ki-67: в Группе I - $<10\%$ у 78,6% и 10-20% у 21,4%; в Группе II - $>20\%$ у 57,7% и 10-20% у 42,3% ($p < 0,001$). Уровень p53: $24,2 \pm 4,9$ (Группа I) против $58,8 \pm 15,8$ (Группа II), $p < 0,001$ [9, 10].

Диффузная блок-экспрессия p16 и индекс Ki-67 $> 20\%$ являются критическими критериями HSIL. Данные согласуются с результатами Mandal et al. (2019), продемонстрировавшими, что пропорция женщин с экспрессией p16 возрастает с гистологической тяжестью: от 33,3% при CIN 1 до 73,8% при CIN 3 [9].

Экспрессия ИГХ-маркеров (n=40)

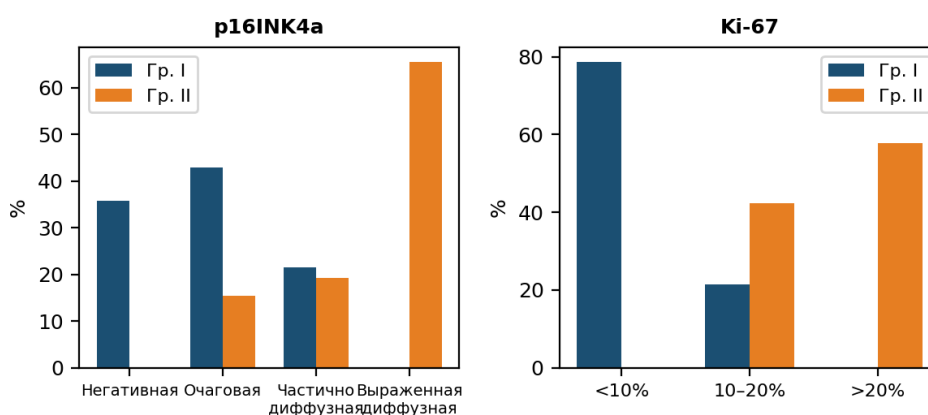


Рис. 2. Экспрессия ИГХ-маркеров p16 и Ki-67 по группам (n=40).

Сканирующая электронная микроскопия. Количественные SEM-параметры: Группа I (n=13) против Группы II (n=24-25): высота МПНЭ - $1,09 \pm 1,03$ против $0,57 \pm 0,79$ мкм ($p < 0,001$, Welch t-test); количество слоёв - $7,72 \pm 3,54$ против $3,83 \pm 1,29$ ($p < 0,001$); расстояние между капиллярами - $3,79 \pm 2,00$ против $207,91 \pm 128,8$ мкм ($p < 0,001$, Mann-Whitney). При разбивке по CIN: CIN I (n=10) - расстояние $108,82 \pm 37,28$ мкм; CIN II (n=8) - $264,64 \pm 105,97$ мкм; CIN III (n=7) - $352,14 \pm 111,38$ мкм ($p < 0,001$) [7, 11].

Количественные SEM-параметры

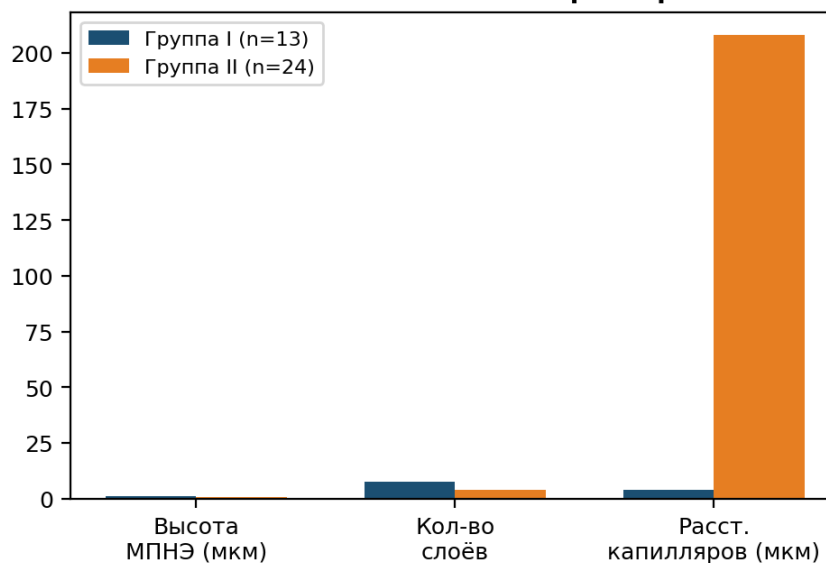


Рис. 3. Количественные SEM-параметры: Группа I vs Группа II.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

СЭМ-ЭДС элементный анализ. Элементный профиль стромы при CIN продемонстрировал закономерные изменения: содержание кислорода снижалось с $27,73 \pm 2,05\%$ (CIN I) до $22,58 \pm 2,50\%$ (CIN III, $p=0,0045$); фосфор - с $0,32 \pm 0,03\%$ до $0,12 \pm 0,02\%$ ($p < 0,001$); кальций - возрастал с $0,01 \pm 0,01\%$ до $0,97 \pm 0,08\%$ ($p < 0,001$); сера - повышалась с $0,24 \pm 0,02\%$ до $0,60 \pm 0,05\%$ ($p < 0,001$). В железистом эпителии появление железа (Fe) отмечено только при CIN II ($0,45 \pm 0,02\%$) и CIN III ($0,52 \pm 0,02\%$), что является специфическим маркером кистозной трансформации и микрогеморрагий ($p < 0,001$) [7].

Снижение содержания углерода в эпителии с $75,91\%$ (CIN I) до $65,80\%$ (CIN III, $p=0,0012$) указывает на переход клеток на анаэробный метаболизм (эффект Варбурга) [12]. Рост кальция от $0,02\%$ до $0,79\%$ ($p < 0,001$) связан с активацией Ca-зависимых сигнальных путей пролиферации [7].

Элементный профиль стромы при CIN

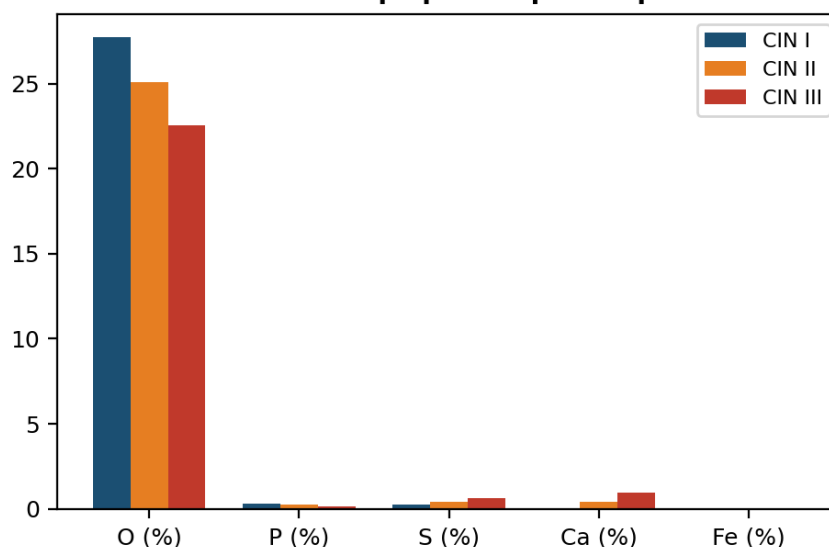


Рис. 4. Элементный профиль стромы по степеням CIN (n=28).

Атомно-силовая микроскопия. АСМ-параметры: эрозия (n=7) против CIN (n=24) - высота рельефа $1,13 \pm 0,28$ против $0,94 \pm 0,30$ мкм ($p < 0,001$); размер клеток $0,25 \pm 0,08$ против $0,33 \pm 0,12$ мкм ($p < 0,001$). При раздельном анализе: CIN I (n=9) - $1,18 \pm 0,13$ мкм; CIN II (n=7) - $1,00 \pm 0,20$ мкм; CIN III (n=8) - $0,74 \pm 0,27$ мкм ($p=0,028$, Краскел-Уоллис). Сравнение LSIL (n=9) vs HSIL (n=15): высота $1,18 \pm 0,13$ vs $0,81 \pm 0,20$ мкм ($p < 0,001$); размер клеток $0,23 \pm 0,05$ vs $0,38 \pm 0,14$ мкм ($p < 0,001$) [7, 13].

Стратификация слоев: сохранена при CIN I (9/9) и нарушена при CIN II (7/7) и CIN III (8/8), $p < 0,001$ (хи-квадрат). Структура поверхности: упорядочена при CIN I (9/9), хаотична при CIN II (7/7) и CIN III (8/8), $p < 0,001$. Данные АСМ объективно дифференцируют LSIL и HSIL по наномеханическим параметрам с высоким уровнем значимости [13, 14].

Обсуждение: Проведённое исследование продемонстрировало, что интеграция традиционных и инновационных методов (АСМ, СЭМ-ЭДС)кратно повышает точность дифференциальной диагностики LSIL и HSIL у перименопаузальных женщин. Полученные результаты согласуются с данными Bolormaa et al. (2023), показавшими, что скрининговые программы в Узбекистане нуждаются в совершенствовании [2], а также с результатами Sharipova et al. (2024), выявившими распространённость ВПЧ высокого риска 7,4% среди женщин Узбекистана [15].

Диагностические пороги LSIL vs HSIL

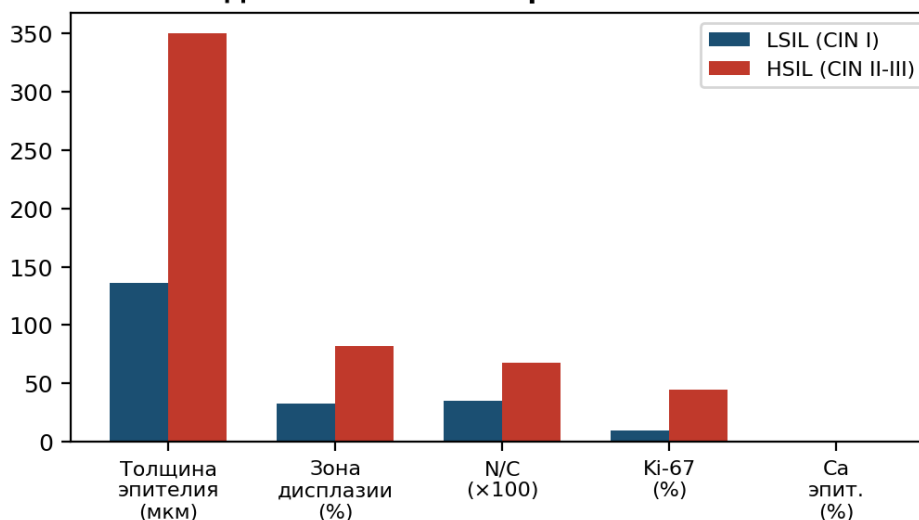


Рис. 5. Диагностические пороги дифференциации LSIL и HSIL.

Установлены пороговые значения для объективной верификации: толщина эпителия 136-200 мкм (LSIL) vs 300-400 мкм (HSIL); зона дисплазии 33% vs 65-100%; ЯЦО 0,30-0,40 vs 0,50-0,85; Ki-67 < 10% vs > 30%; высота рельефа АСМ > 1,10 мкм vs < 0,90 мкм; Са эпителия ≈ 0,02% vs 0,65-0,79% (все $p < 0,001$). Данные пороги являются объективными критериями для патоморфологической верификации и позволяют стандартизовать оценку в региональной практике [7].

Заключение: Таким образом, полученные результаты морфометрического анализа показал достоверную прогрессию от CIN I к CIN III, характеризующиеся изменением толщины эпителия от 135,3 до 399,2 мкм, зона дисплазии от 33,8% до 100%.

ИГХ-маркеры p16 и Ki-67 подтверждают степень поражения: диффузная блок-экспрессия p16 и Ki-67 > 20% являются критическими критериями HSIL.

АСМ выявило «механический коллапс» рельефа, который был в пределах 1,18 до 0,81 мкм ($p < 0,001$), утрата стратификации и хаотичная архитектура поверхности.

СЭМ-ЭДС установил элементные «отпечатки» малигнизации: снижение C, рост Ca и Fe, появление Fe в железах как специфический маркер кистозной трансформации.

Список литературы

1. World Health Organization. WHO strategy to accelerate cervical cancer elimination, 90-70-90 targets by 2030. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240092287>
2. Bolormaa B, Yusupov B, Akhmedova M, Yoo YJ, Choe SA. Human papillomavirus knowledge and cervical cancer screening practice among Uzbekistan women. Clin Exp Obstet Gynecol. 2023;50(1):4. doi: 10.31083/j.ceog5001004
3. Rim CH, Lee WJ, Musaev B, et al. Comparison of breast cancer and cervical cancer in Uzbekistan and Korea: the first report of the Uzbekistan-Korea oncology consortium. Medicina. 2022;58(10):1428. doi: 10.3390/medicina58101428
4. Aimagambetova G, Chan CK, Ukybassova T, et al. Cervical cancer screening and prevention in Kazakhstan and Central Asia. J Med Screen. 2020;27(1):3-7. doi: 10.1177/0969141320902482
5. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, et al. Papanicolaou test sensitivity and reasons for cytology screening nonparticipation. Prev Med. 2021;152:106754.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI 2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

6. Znaor A, Ryzhov A, Losada M, et al. Breast and cervical cancer screening practices in nine countries of Eastern Europe and Central Asia: a population-based survey. *J Cancer Policy*. 2023;38:100436. doi: 10.1016/j.jcpo.2023.100436
7. Petrov MP, Sokolov I. Machine learning allows for distinguishing precancerous and cancerous human epithelial cervical cells using high-resolution AFM imaging of adhesion maps. *Cells*. 2023;12(21):2536. doi: 10.3390/cells12212536
8. Mandal R, Ghosh I, Banerjee D, et al. Correlation between p16/Ki-67 expression and the grade of cervical intraepithelial neoplasias. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(5):445-453. doi: 10.1097/PGP.0000000000000617
9. Lim S, Lee MJ, Cho I, Hong R, Lim SC. Efficacy of p16 and Ki-67 immunostaining in the detection of squamous intraepithelial lesions in a high-risk HPV group. *Oncol Lett*. 2015;10(6):3599-3604. doi: 10.3892/ol.2015.4071
10. Sharipova IP, Musabaev E, Sadirova S, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus genotypes among women in Uzbekistan, 2021-2023. *J Gynecol Oncol*. 2025;36:e7. doi: 10.3802/jgo.2025.36.e7
11. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309-314.
12. Gama Goicochea AG, Alas SJ. Computer simulations of the mechanical response of brushes on the surface of cancerous epithelial cells. *Sci Rep*. 2015;5:13218. doi: 10.1038/srep13218
13. Lampart FL, Vetter R, Wang Y, et al. Morphometry and mechanical instability at the onset of epithelial bladder cancer. *Nat Phys*. 2025;21:443-452. doi: 10.1038/s41567-024-02735-2
14. Yang Q, Zhu Y, Liou H, et al. A cocktail of MCM2 and TOP2A, p16INK4a and Ki-67 as biomarkers for the improved diagnosis of cervical intraepithelial lesion. *Pol J Pathol*. 2013;14(1):29-36. doi: 10.5114/pjp.2013.34599