

© И.А. Бехтерева, А.Е. Доросевич, 2009
УДК 618.146:611.018.7

И.А. Бехтерева и А.Е. Доросевич

ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО И СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО КОМПОНЕНТОВ ВЛАГАЛИЩНОЙ ЧАСТИ ШЕЙКИ МАТКИ

Кафедра патологической анатомии (зав. — проф. А.Е. Доросевич) Смоленской государственной медицинской академии, e-mail: biapatan@yahoo.com; ogyzsoip@yandex.ru

Обзор содержит анализ современных сведений о тканевых и клеточных компонентах влагалищной части шейки матки (ВЧШМ) женщины и их взаимоотношениях в норме и при развитии патологических процессов. Дается подробная гистологическая и иммуноцитохимическая характеристика двух видов эпителия – многослойного плоского и столбчатого; описываются закономерности и механизмы смещения границы между ними в различные возрастные периоды. Обсуждаются данные о взаимоотношении пролиферативной активности и интенсивности апоптоза в эпителии ВЧШМ на разных стадиях развития. Приводятся сведения о соединительнотканном компоненте (строме), его сосудистых и нервных структурах. Рассматриваются клеточные элементы иммунной системы, присутствующие в ВЧШМ. Отмечается значение гормонов и других биологически активных веществ в регуляции функции тканей ВЧШМ и координации взаимодействий между ними.

Ключевые слова: шейка матки, эпителий, соединительная ткань, молекулярные маркеры.

В процессе эволюции между эпителием и стромой сложилась тесная функциональная и морфологическая взаимосвязь, проявляющаяся не только в физиологических условиях, но и при различных патологических процессах, эта корреляция прослеживается и при опухолевом росте [11, 23].

Строение и функция репродуктивной системы женщин в различные возрастные периоды регулируются эндокринной, нервной и иммунной системами организма. Рядом отечественных и зарубежных исследователей проведена параллель между состоянием шейки матки (ШМ), влагалища и наружных половых органов у пациенток от подросткового возраста до глубокой постменопаузы [1, 9, 38].

ШМ и верхняя треть влагалища образуются из парамезонефральных протоков путем их слияния [8]. Процесс начинается с 5–6-й недели внутриутробного развития и заканчивается к 18-й неделе. До 33-й недели ШМ составляет до $\frac{3}{4}$ общей длины матки, к 40-й неделе — уменьшается до $\frac{2}{3}$ [9, 37].

Нижний отдел слившихся парамезонефральных протоков достигает уrogenитального синуса и формирует влагалище, его канализация заканчивается к 21–22-й неделе внутриутробного развития. ШМ начинает дифференцироваться с 4-летнего возраста, но обычно ее удается определять с 8–9 лет, тогда она составляет $\frac{2}{3}$ длины матки. В возрасте 11–12 лет ШМ отчетливо дифференцируется, намечается образование угла между телом и ШМ. Угол между телом и ШМ хорошо определяется к 17 годам [9, 37].

Эпителий ШМ представлен двумя основными видами: многослойным плоским и призматическим. В раннем постнатальном периоде онтогенеза многослойный плоский эпителий (МПЭ) ШМ вполне зрелый и содержит большое количество гликогена, что обусловлено влиянием материнских эстрогенов. Когда содержание гормонов снижается, созревание эпителия не достигает конечной стадии, и гликоген быстро исчезает [15, 36]. Атрофия эпителия сохраняется до периода менархе, после которого под влиянием эстрогенов созревание эпителия возобновляется и появляется гликоген [9].

Призматический эпителий (ПЭ) состоит из одного слоя муцинсекретирующих клеток, расположенных как на поверхности, так и в железистых структурах. Смещение высокого ПЭ на участки влагалищной части ШМ называют эктопией. У новорожденных девочек ШМ на 50% покрыта МПЭ и на 50% — ПЭ. От наружного зева и до $\frac{2}{3}$ эктоцервикса всю видимую поверхность занимает ПЭ (врожденная эктопия).

В препубертатном периоде размер этой эктопии практически не изменяется [9]. В этом периоде под действием половых гормонов начинается медленное замещение ПЭ многослойным плоским неороговевающим эпителием. Оно происходит не за счет резервных клеток, а путем смещения МПЭ от периферии по направлению к наружному зеву. К началу половой жизни весь эктоцервикс в норме должен быть покрыт МПЭ. Если девушка-подросток начинает вести активную половую жизнь с 15–16-летнего возраста, то процесс нормального замещения одного вида эпителием дру-

гим нарушается с формированием зоны трансформации [17].

В ШМ имеется линия стыка однослойного ПЭ с МПЭ, которая называется зоной трансформации (или переходной, стыковой зоной) в виде так называемого «метапластического плоского эпителия» [10, 43], который встречается настолько часто в различные периоды жизни женщины, что его перестают относить к патологически измененной ткани [39, 41]. Локализация оригинальной пограничной линии и распространенность эндоцервикальной эктопии детерминированы эмбриологическим прекращением внутренней миграции плоского эпителия.

Определено 2 пути, по которым происходит замещение ПЭ на МПЭ. Первый путь характерен для нормального замещения одного эпителия другим у подростков. В этом случае происходит прямое вращение нативного многослойного эпителия под ПЭ [17, 24]. Тяжи МПЭ подрастают под ПЭ и распространяются между последним и его базальной мембраной. Когда клетки МПЭ развиваются и созревают, эндоцервикальные клетки частично смещаются вверх и затем слущиваются [24, 41]. Прогрессия плоскоклеточной эпидермизации зависит от местных и окружающих факторов внешней среды, основным из которых является низкий рН влагалища [24].

Второй путь включает формирование зоны трансформации. Он основан на дифференцировке резервных клеток ПЭ и их превращении в клетки МПЭ. I стадия этого процесса характеризуется появлением мелких клеток на базальной мембране ПЭ. Они в большом количестве синтезируют нуклеиновые кислоты и являются бипотентными, т.е. способными превращаться как в ПЭ, так и в МПЭ. Далее происходит ранняя плоскоклеточная дифференцировка резервных клеток и их превращение в клетки МПЭ. Именно в этот период незрелые плоскоклеточные элементы наиболее подвержены воздействию вирусных и бактериальных агентов, а особенно инфицированию вирусом папилломы человека [17, 24]. Как правило, на границе МПЭ и ПЭ чаще всего и возникает опухольный рост [2, 28, 29].

Период *половой зрелости* (репродуктивный) занимает около 30 лет в жизни женщины. Функция репродуктивной системы в этот период связана с регуляцией овариально-менструального цикла. В нейронах гипоталамуса происходит импульсный выброс релизинг-факторов (фоллитропин-релизинг-фактора и лютропин-релизинг-фактора), которые обеспечивают выброс двух гонадотропинов, стимулирующих, в свою очередь, гормонопродуцирующую функцию яичников. В этот период слизистая оболочка влагалища пре-

терпевает циклические изменения в соответствии с фазами менструального цикла [16, 17, 24, 36].

В структуре МПЭ различают 4 слоя. Базальный слой представлен мелкими клетками с крупным ядром, цитоплазмой, лишенной гликогена и гормоночувствительными рецепторами мембраны. Базальные клетки ответственны за рост и регенерацию МПЭ, а при патологии они являются источником пролиферативных процессов [24, 40, 48]. Парабазальный слой представлен 2–3 рядами более крупных клеток с большим ядром и базофильной цитоплазмой, не содержащей гликогена. Они обладают высокой митотической активностью и участвуют в процессах роста, регенерации и дифференцировки МПЭ [17, 40, 43]. Слой промежуточных клеток состоит из 6–12 рядов крупных полигональных клеток с небольшим ядром. Их цитоплазма содержит большое количество гликогена, в верхних рядах клеток имеется кератин [24, 40, 43].

Поверхностный слой хорошо определяется в пролиферативной фазе менструального цикла. Он состоит из 12–18 рядов крупных клеток с мелким пикнотичным ядром, богатых гликогеном и кератином [17].

Перименопаузальный период, по определению ВОЗ, включает в себя возрастной период от 45 лет до 5 лет после наступления менопаузы и характеризуется снижением иммунитета, повышением частоты аутоиммунных заболеваний, хронизацией патологических процессов, снижением резистентности организма к агрессивным факторам внешней среды, развитием остеопороза [38].

Старение гипоталамуса сопряжено с повышением порога его чувствительности к эстрогенам, приводящим к нарушению отрицательной обратной связи и увеличению содержания гонадотропинов, что характерно для всего перименопаузального периода. При физиологическом течении перименопаузального периода происходит постепенное снижение гормональной функции яичников, которая клинически характеризуется наступлением менопаузы. Старение репродуктивной системы определяется снижением пролиферативного потенциала клеток [38].

Одним из следствий гормональных изменений в организме является реакция слизистой оболочки ШМ. Стык между МПЭ и ПЭ смещается вглубь канала ШМ [27, 46]. Другая особенность этого периода заключается в появлении атрофических и дистрофических изменений в эпителиальном пласте и соединительной ткани. Уменьшается толщина слоев МПЭ, снижается количество клеток, содержащих гликоген, сглаживаются и исчезают соединительнотканые сосочки, редуцируются сосудистые петли [17, 21, 24].

В последние годы в литературе широко обсуждаются вопросы молекулярной диагностики предопухолевых и опухолевых процессов в ШМ с использованием различных моноклональных антител. Чтобы иметь правильное представление о молекулярных маркерах при опухолевом росте, необходимо знать характер распределения данных маркеров в нормальном эпителии ШМ. Имеются сообщения о целесообразности использования маркера SCC (squamous cell carcinoma antigen) для диагностики рака ШМ. Показано, что в эмбриогенезе SCC обнаруживается в околоплодных водах, начиная с 16-й недели. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что SCC определяется в шиповатом и зернистом слоях МПЭ [30].

Д.Г. Силагадзе и соавт. [31] показали, что эпителиоциты при плоскоклеточном раке ШМ экспрессируют в цитоплазме базально-клеточный антиген (БКАГ), который обнаруживается уже на 8–9-й неделе в однослойном эмбриональном эпидермисе, а на 16-й неделе, когда все слои МПЭ сформированы, БКАГ выявляется исключительно в цитоплазме клеток базального слоя.

Иммуногистохимическое исследование МПЭ показало наличие цитоплазматических протеинов, специфичных для окончательной дифференцировки клеток. Кератин промежуточных клеток является гетерогенным и относится к гетерогенному высокомолекулярному кератину. Он характерен для зрелого ороговевающего МПЭ и отсутствует в ПЭ и незрелой ткани при плоскоклеточной метаплазии [45]. Имеется также предшественник этого протеина — инволюкрин, который присутствует в промежуточном, поверхностном и парабазальном слоях МПЭ. Имеется и другой маркер окончательной дифференцировки клеток МПЭ — филаггрин (гистидинобогатый протеин, подобный содержащемуся в кератиногалииновых гранулах), в неизменной ШМ он экспрессируется в промежуточном и поверхностном слоях эпителия [45].

В настоящее время для определения пролиферативной активности клеток опухолей различной локализации широкое распространение получили антитела PC-10, реагирующие с формалинрезистентным эпитопом ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), который накапливается во время клеточного цикла, и Ki 67, которые имеют различный характер экспрессии в атипичных клетках одной и той же опухоли [16]. Г.А. Франк и соавт. [34] показали, что в нормальном МПЭ ШМ PCNA не выявляется (в ткани влажной части ШМ не было ни одного окрашенного ядра, ни в одном из исследованных препаратов) [37].

До сих пор неясно, каким образом предраковые изменения тканей ШМ переходят в рак. E. Sheets и

соавт. [52, 53] изучили процесс расщепления хроматина как показатель апоптоза и нашли, что его индекс при переходе предопухолевого состояния тканей ШМ к опухоли значительно снизился: от $3,5 \pm 0,4\%$ в нормальном эпителии до $4,8 \pm 0,4\%$ — при слабовыраженной дисплазии плоского эпителия, $1,4 \pm 0,4\%$ — при отчетливо выраженной дисплазии и $0,4 \pm 0,1\%$ — при плоскоклеточном раке. По сравнению с нормальным эпителием общее число клеток на 10 мм^2 площади ткани значительно увеличилось: от 124 ± 12 в нормальном эпителии до $162 \pm 9,7$ при слабовыраженном повреждении плоского эпителия, 315 ± 31 — при отчетливо выраженном его повреждении и 413 ± 32 — при плоскоклеточном раке. Авторы считают, что усиление атипии клеток ШМ связано со снижением активности апоптоза.

Поэтому большое значение приобретают статистические исследования, к которым относится работа С. Isacson и соавт. [49], посвященная оценке корреляционной зависимости между пролиферативной активностью, интенсивностью апоптоза и онкогенностью вируса папилломы человека в тканях цервикальных неоплазий. Было показано, что апоптотические клетки выявлялись в единичных случаях при дисплазиях ШМ I степени и отсутствовали в нормальном эпителии.

В литературе отмечается прямая корреляция между экспрессией p53, Ki 67, p16^{INK4a} и тяжестью патологических изменений эпителия [18]. В результате иммуногистохимических исследований обнаружено, что при всех степенях дисплазии число клеток, положительно реагирующих на Ki67 и p16^{INK4a}, значимо увеличивалось по сравнению с нормой. Положительная ядерная экспрессия данных маркеров в нормальном МПЭ ШМ, как правило, была минимальной, все они преимущественно располагались в базальном слое [7, 19, 46].

Следует отметить иммуногистохимическую неоднородность эпителиальной выстилки влажной части ШМ в эмбриональном периоде. Так, у плодов в 20–26 нед развития эпителий ШМ отличается от дефинитивного эпителия экспрессией цитокератина (ЦКР) 17 в цилиндрических клетках эндоцервикса и в базальных клетках плоского эпителия влажной части, экспрессией ЦКР 8 в супрабазальных слоях эктоцервикса, отсутствием в последнем ЦКР 1, 2, 10 [27]. В ряде работ при иммуногистохимическом исследовании было отмечено, что набор ЦКР в эктоцервиксе вблизи стыка с эндоцервиксом отличался от такового в эктоцервиксе, который располагался рядом с влажной выстилкой. Если в первом участке ЦКР 1, 10 выявлялись в поверхностном слое слабо, то во втором — значительно сильнее. В стыковой зоне в базальных клетках эктоцервикса спорадически

отмечалась экспрессия ЦКР 8, однако вблизи влагалищного свода он не выявлялся. Для ПЭ эндоцервикального канала характерна экспрессия ЦКР 8, 18 [27]. Резервные клетки экспрессируют как ЦКР 8, 18, которые характерны для однослойных эпителиев, так и ЦКР 1, 2, 5, 6, 10, 14, 17, специфичные для переходного, неороговевающего и ороговевающего плоского эпителия [27, 50, 51].

При иммуногистохимическом методе исследования в базальном и парабазальном слоях выявляются ЦКР 5 и 14, в промежуточном и поверхностных слоях был выявлен ЦКР 1, 2 и 10 [27].

В работе С.В. Петрова и соавт. [26] выявлено, что в базальных клетках экзоцервикса в норме отмечалась цитоплазматическая экспрессия белка c-gas(ran) и слабая реакция на белок ets2. Клетки промежуточного и поверхностного слоев не экспрессируют исследованные онкобелки. Резервные клетки эндоцервикса имеют ядерную реакцию с антителами к онкопротеинам p53, c-fos, а также цитоплазматическую экспрессию к c-gas.

Элементарный источник тканевого питания состоит из артериол, капилляров, венул, лимфатических сосудов, соединительнотканых элементов, специфических для данного органа клеток, снабженных нервными элементами [32, 39]. Особое внимание заслуживает регионарный лимфатический дренаж, состоящий из интерстициальных путей несосудистой микроциркуляции, регионарных лимфатических сосудов и узлов [5].

Обобщение и осмысление известных положений, касающихся морфометрических и иммуногистохимических маркеров прогрессии опухолевого роста, сегодня невозможно без учета изменений эпителиального и соединительнотканного (стромального) компонента в опухоли и, прежде всего, коммуникационных систем. Коммуникационные системы — это открытые системы, состоящие из совокупности структурно-функциональных единиц: сосуды микроциркуляторного русла (МЦР), нервные терминалы, непосредственное клеточное окружение указанных структур, находящихся в гистофизиологических взаимоотношениях, обеспечивающих структурные основы гомеостаза [12, 13].

В ШМ, соответственно ее двум оболочкам — слизистой и мышечной, обнаружена своеобразная двухслойная система специализированных емкостных сосудов, идентифицированных как синусоидные вены. Первый слой синусоидных вен располагается в виде сети в соединительнотканной основе слизистой оболочки. Глубже он продолжается во второй слой, представленный обширной сетью синусоидных вен мышечной оболочки, где они находятся либо между тонкими пучками мышечных клеток, либо в едином соединительнотканном ложе с артериями, окружая их

со всех сторон. Наличие в этом слое «улитковых» артерий свидетельствует о возможности ускоренного кровенаполнения синусоидных вен подобно кавернозным телам [22].

В ряде работ, посвященных исследованию вегетативных нервных терминалей (ВНТ), показано наличие как адренергических, так и холинергических нервных структур в тканях влагалищной части ШМ. В тканях неизменной влагалищной части ШМ оба звена ВНТ находятся под эпителием и в более глубоких отделах собственной пластинки слизистой оболочки. Под эпителием ВНТ располагаются хаотично и представлены тонкими извитыми структурами, имеющими равномерную интенсивность окраски. В более глубоких отделах ВНТ располагаются ближе к сосудам МЦР. Отдельные ВНТ оплетают сосуды: артериолы, венулы и капилляры. Зачастую ВНТ вокруг крупных сосудов артериального типа образуют разнообразные сплетения. Реже в собственной пластинке слизистой оболочки располагаются отдельные нервные волокна и даже крупные стволы, состоящие из нескольких более тонких волокон с равномерной окраской. Адренергические нервные терминалы (АНТ) выявляются в виде тонких нитей с характерным изумрудно-зеленым свечением и равномерным распределением медиатора. Чаще всего встречаются крупные нервные стволы, которые разветвляются на тонкие одиночные терминалы с менее интенсивным свечением.

Выявляются также крупные стволы с высоким содержанием ацетилхолинэстеразы. Они окрашиваются в интенсивно-коричневый цвет с равномерным распределением ацетилхолинэстеразы по ходу волокон. В некоторых терминалах ацетилхолинэстераза располагается в виде мелких гранул. От крупных нервных стволов отходят мелкие волокна светло-коричневого цвета. Помимо этого, в собственной пластинке слизистой оболочки встречается большое количество свободно лежащих холинергических нервных терминалов с умеренным количеством фермента. В непосредственной близости от ВНТ среди клеточных элементов преобладают фибробласты. В меньшем количестве встречаются фиброциты и далее по убывающей степени встречаемости — эндотелиоциты, лимфоциты, плазмоциты, макрофаги [3].

Иммунная система дистальных отделов женского репродуктивного тракта обеспечивается дендритными антигенпредставляющими клетками, которые являются основным компонентом ее афферентного звена. По наблюдениям В.Л. Быкова [6], внутриэпидермальные макрофаги (клетки Лангерганса — КЛ) в эпителии влагалища и ШМ мышей не различаются по морфологическим признакам и плотности расположения.

Тела КЛ лежат в базальном и парабазальном (глубоком шиповатом) слоях МПЭ. От них отходят ветвящиеся отростки, которые проникают в наружные отделы шиповатого слоя. Ветвление отростков КЛ у мышей и крыс в эпителии влагалища и ШМ выражено слабее, чем у человека, а сами отростки короче. Главным ультраструктурным маркером КЛ служат особые мембранные гранулы (Бирбека) в форме теннисной ракетки с поперечной исчерченностью, которые, возможно, участвуют в рецепторно-опосредованном эндоцитозе и антигенпредставляющей функции КЛ. В ШМ человека главным местом расположения КЛ является МПЭ слизистой оболочки влагалищной ее части. Выделяют несколько их субпопуляций, различающихся экспрессией ряда специфических маркеров — антигена Т6 (CD1a), белка S-100 и АТФазы, в собственной пластинке слизистой оболочки ШМ они отсутствуют. В нормальном эпителии ШМ человека большая часть (79%) КЛ характеризуется слабым ветвлением отростков, они контактируют с интраэпителиальными лимфоцитами, некоторые же пронизывают базальную мембрану и вступают в контакт с эндотелиоцитами капилляров соединительнотканых сосочков. При сравнительно-возрастном исследовании типичные КЛ выявлены в эпителии слизистой оболочки вагинальной части ШМ уже у 30–40-недельных плодов и новорожденных детей. В эпителии формирующейся переходной зоны их больше, чем в зрелом МПЭ. У девочек до наступления менархе плотность расположения КЛ в 3–4 раза выше, чем у плодов. У взрослых женщин она несколько снижается, а в постменопаузальном периоде вновь повышается (в 1,5–2 раза по сравнению с таковой в репродуктивном периоде). По другим данным, содержание КЛ в эпителии влагалищной части ШМ в репродуктивном и постменопаузальном периодах не различается. Особый интерес вызывают КЛ в эпителии ШМ в области переходной зоны, часто подвергающейся неопластической трансформации. Содержание КЛ в этой зоне значимо не отличается от такового в зрелом эпителии, однако на плоскостных препаратах оно отчетливо выше [6].

При иммуногистохимическом изучении рецепторов эстрогенов в неизмененном эпителии влагалищной части ШМ И.И. Фроловой и соавт. [35] отмечено, что эти рецепторы локализуются исключительно в ядрах клеток базального и парабазального слоя. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии половых стероидов на клетки соединительной ткани. Например, эстрогены могут оказывать как иммуностимулирующее, так и иммунодепрессивное действие на соединительнотканые клетки, однако прямое регулирующее влияние гормональных факторов

на строю органов считается доказанным [14]. В литературе имеются данные о многократном возрастании случаев онкологических заболеваний органов репродуктивной системы женщин, которым при экстракорпоральном оплодотворении проводили гормональную стимуляцию организма с целью вызывания суперовуляции яйцеклеток в яичниках [33]. Глубокая дезорганизация эпителия и соединительной ткани при развитии дисгормональных процессов (включая и опухолевый рост) дает повод анализировать изменения этих двух типов тканей одновременно с учетом степени гормонального дисбаланса. В экспериментальных работах по изучению соединительной ткани и эпителия репродуктивного тракта самок золотистых хомячков Т.Б. Журавлевой и Л.М. Антиповой [14] установлено, что циклические изменения эпителия влагалища, ШМ и тела матки сопровождаются синхронными изменениями соединительной ткани. При этом реакция ее свободных клеток была более выраженной, чем изменения МЦР и волокнистых структур. Наиболее глубокие изменения эпителия репродуктивного тракта развиваются при насыщении организма эстрогенами. В МПЭ влагалища и ШМ выявляются пролиферация клеток базального слоя и гиперкератоз, при этом синхронные изменения наблюдаются и в соединительной ткани с инфильтрацией ее эозинофильными гранулоцитами, плазмócитами. Авторы подчеркивают, что накопление лимфоцитов и плазмócитов в тканях гормонозависимых органов означает участие иммунных механизмов в наблюдающихся тканевых перестройках [14].

Имеются данные о существовании интерстициальных пространств, которые объединяют совокупность клеточных и неклеточных элементов соединительной ткани, расположенных между сосудистыми звеньями МЦР и рабочими клетками органов [4, 19]. Основное назначение системы микроциркуляции — создание сбалансированного транспорта веществ через стенку сосудов, соответствующего функциональным потребностям органа. Комплекс мембранных элементов, располагающихся на границе между кровью и рабочими клетками органа, получил название гистогематического барьера [42]. Основная функция его — проницаемость, которая находится под контролем нервной системы. Нервный контроль осуществляется по бессинаптическому («диффузный синапс») принципу за счет нервных терминалей различной медиаторной природы [44, 47]. Физиологически активные вещества по действию на МЦР делят на регуляторы системного действия — нейромедиаторы (норадреналин, адреналин, ацетилхолин), гормональные (половые гормоны) и регуляторы местного действия — гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины [25]. Половые гормоны

изменяют проницаемость капилляров, активизируют поверхность эндотелиоцитов.

Анализ изученной литературы показал, что в неизменной ШМ в различные возрастные периоды обнаруживается вариабельность соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, проявляющаяся изменениями эпителия, клеточных и волокнистых элементов соединительной ткани, сосудов, качественными и количественными особенностями клеточного инфильтрата и распределения веществ, выявляющихся гистохимически неоднородными [9, 10, 15, 22, 36, 38, 41].

Взаимодействие клеточных популяций эпителиального и соединительнотканного компонентов влажной части ШМ определяется не только на тканевом, клеточном, молекулярном уровнях организации живого. Синхронизация указанных взаимодействий — основополагающее звено жизнеобеспечения этих компонентов. Однако о синхронизации на молекулярном уровне говорить необходимо с осторожностью, так как недостаточно работ, освещающих структурно-функциональные особенности клеток соединительнотканного компонента в норме. Поэтому углубленное изучение молекулярно-биологических особенностей клеток мезенхимального происхождения расширит имеющиеся знания об их структурно-функциональных чертах. Это позволит полнее раскрыть гистофизиологические характеристики таких понятий, как гистион, коммуникационные системы, что в известной степени станет отправной точкой выявления новых особенностей синхронных взаимодействий эпителиальных и соединительнотканых компонентов в условиях относительной нормы. Более того, это может стать и своеобразным плацдармом для уточнения молекулярно-биологических основ становления и развития рака ШМ.

ЛИТЕРАТУРА

- Баггиш М. Кольпоскопия. Атлас-справочник. М., Практика, 2008.
- Бакшеев Н.С., Миляновский А.И. и Ильяшенко Н.А. Злокачественные новообразования женских половых органов. М., Медицина, 1977.
- Бехтерева И.А., Доросевич А.Е. и Судиловская В.В. Особенности гистоархитектоники вегетативных нервных терминалей и их клеточного окружения в тканях рака влажной порции шейки матки. В кн.: Современные проблемы клинической патоморфологии: Тезисы Всерос. конф., посвящ. памяти проф. О.К. Хмельницкого. СПб., Издат. дом СПбМАПО, 2005, с. 25–27.
- Бобрик И.И., Черкасов В.Г. и Шевченко Е.А. Ультраструктурные закономерности новообразования вторичных кровеносных микрососудов в пренатальном периоде морфогенеза человека. Арх. анат., 1989, т. 96, вып. 2, с. 23–26.
- Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация. Морфология, 2005, т. 128, вып. 4, с. 25–28.
- Быков В.Л. Дендритические антиген представляющие клетки дистального отдела женского репродуктивного тракта в норме, эксперименте и при патологических состояниях. Арх. пат., 1997, т. 59, № 6, с. 69–73.
- Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. и др. Экспрессия маркера p16^{INK4a} в раке шейки матки. Арх. пат., 2002, т. 64, № 1, с. 22–24.
- Волкова О.В. и Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М., Медицина, 1976.
- Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб., Фолиант, 2000.
- Деражне А.Б. Преклинический рак шейки матки. Л., 1972.
- Дикштейн Е.А. и Василенко И.В. Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в опухолях и методы их изучения. Арх. пат., 1987, т. 49, № 6, с. 87–94.
- Доросевич А.Е. Коммуникационные системы и опухолевый рост. Актовая речь. Смоленск, Универсум, 2007.
- Доросевич А.Е., Голубев О.А., Абросимов С.Ю. и Бехтерева И.А. Роль коммуникационных систем в морфогенезе рака молочной железы. Вопр. онкол., 1998, №4, с. 398–402.
- Журавлева Т.Б. и Антипова Л.М. Свободные клетки соединительной ткани при патологической пролиферации эпителия и при опухолевом росте. Арх. пат., 1975, т. 37, № 3, с. 3–13.
- Иванова О.И. и Павлович В.Г. Предраковые заболевания шейки матки. Л., 1983.
- Коржевский Д.Э., Отеллин В.А. и Литвинчук Л.Ф. Морфологические и цитохимические свойства клеток глиобластомы человека линии Т98G при культивировании в монослое. Морфология, 2003, т. 123, вып. 2, с. 39–42.
- Крстич Р.В. Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека. СПб., СОТИС, 2001.
- Кувейда Д.А., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н. и др. Молекулярные маркеры диспластических изменений шейки матки. В кн.: Тезисы науч. работ 9-го Всерос. съезда дерматовенерологов. Т. 2. М., 2005, с. 53–54.
- Куприянов В.В., Караганов Я.Л. и Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. М., Медицина, 1975.
- Лазеры в хирургии. Под ред. О.К. Скобелкина. М., Медицина, 1989.
- Мелехова Н.Ю. Папилломавирусные поражения шейки матки у пациенток различного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2005.
- Мягкова М.А. Изменения кровеносных сосудов шейки матки при ее деформациях и гипертрофии. Арх. пат., 1988, т. 50, № 2, с. 43–49.
- Николаев А.А. и Ягубов А.С. О строомообразовании в эпителиальных злокачественных опухолях. Арх. пат., 1975, т. 37, № 2, с. 21–28.
- Никулин Н.К., Кунцевич Л.Д. и Борщевская Р.П. Клинико-иммунологические особенности остроконечных кондилом у девушек-подростков. Росс. журн. кожн. и венерических болезней, 1999, № 6, с. 33–36.

25. Писарев А.А. Влияние физиологически активных веществ и фармакологических препаратов на микроциркуляторное русло. Фармакол. и токсикол., 1981, т. 44, № 2, с. 247–252.
26. Петров С.В., Мазуренко Н.Н., Сухова Н.М. и др. Экспрессия клеточных онкогенов в нормальном, метапластическом, диспластическом эпителии и плоскоклеточном раке шейки матки. Арх. пат., 1994, т. 56, № 4, с. 22–30.
27. Петров С.В., Райхлин Н.Т., Сере Г. и Смедтс Ф. Иммуногистохимическая характеристика и ультраструктурные особенности плоскоклеточного рака шейки матки экзоцервикального и эндоцервикального (резевноклеточного или метапластического) генеза. Арх. пат., 1996, т. 58, № 2, с. 13–21.
28. Прилепская В.Н. и Кондриков Н.И. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки. Гинекология для практических врачей, 2000, № 3, с. 80–82.
29. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
30. Сергеева Н.С., Дубовицкая О.Б., Новикова Н.В. и др. Антиген плоскоклеточного рака (SCC) в норме, при раке шейки матки и других патологических состояниях. Рос. онкол. журн., 2004, № 5, с. 50–54.
31. Силагадзе Д.Г., Белецкая Л.В., Челедзе П.В. и др. Иммуноморфологическая (свето- и электронно-микроскопическая) диагностика плоскоклеточного рака человека с помощью моноклональных антител. Арх. пат., 1987, т. 49, № 8, с. 23–29.
32. Смоляр Е.М., Должиков А.А. и Польская В.С. Морфофункциональные параллели строения микроциркуляторного русла некоторых периферических нервов и параневрия. В кн.: Труды Крымского мед. института. Симферополь, 1989, с. 33–36.
33. Стадников А.А. и Шевлюк Н.Н. Стволовые клетки и репаративная регенерация в постнатальном онтогенезе млекопитающих. Морфология, 2006, т. 130, вып. 6, с. 84–88.
34. Франк Г.А., Минкина Г.Н., Кулагина Л.А. и др. Антиген ядер пролиферирующих клеток при предраковой патологии шейки матки. Арх. пат., 1997, т. 59, № 1, с. 30–33.
35. Фролова И.И., Местергази Г.М., Радзинский В.Е. и др. Иммуногистохимические исследования дискератоза и неопластических изменений экзоцервикса при гинекологической патологии. Арх. пат., 2002, т. 64, № 6, с. 23–26.
36. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки матки и тела матки. СПб., СОТИС, 2004.
37. Хэм А. и Кормак Д. Гистология. Т. 5, М., Мир, 1983.
38. Царева Н.В. Состояние шейки матки у женщин в постменопаузе до и в процессе заместительной гормонотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
39. Чернух А.М. и Есипова И.Л. Микроциркуляция в норме и патологии. Арх. пат., 1975, т. 37, № 4, с. 21–27.
40. Черный А.П. Изменения структур клеточной поверхности и организации эпителиальной ткани в процессе развития рака шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1986.
41. Черный А.П. и Яковлева Н.И. Эпителиальные стыковые зоны анального канала и шейки матки: ультраструктура некоторых опухолей этих зон. Арх. пат., 1990, т. 52, № 9, с. 34–39.
42. Шахламов В.А. Капилляры. М., Медицина, 1971.
43. Яковлева И.А., Черный А.П. и Ботнарь Э.Р. Эпителий шейки матки в процессе малигнизации. Кишинев, Штиинца, 1981.
44. Aroesty J. and Gross J. Convection and diffusion in the microcirculation. Microvasc. Res., 1970, № 3, p. 247–267.
45. Czernobilsky B., Moll R., Franke W.W. et al. Intermediate filaments of normal and neoplastic tissues of the female genital tract with emphasis on problems of differential tumor diagnosis. Pathol. Res. Pract., 1984, v. 179, p. 31.
46. Dallenbach-Hellweg G., Trank M.J. and von Knebel Doeberitz M. Traditional and new molecular methods for early detection of cervical cancer. Apx. пат., 2004, т. 66, № 1, с. 35–39.
47. Dewhirst M.W., Vinuya R.Z., Ong E.T. et al. Effects of bradykinin on the hemodynamics of tumor and granulating normal tissue microvasculature. Radiat-Res., 1992, v. 130, № 3, p. 345–354.
48. Friedrich E.R. The normal morphology and ultrastructure of cervix. In: The biology of the cervix. Chicago, Univ. Chicago Press, 1973, p. 79–102.
49. Isacson C., Kessis T.D., Hedric L. and Cho K.R. Both cell proliferation and apoptosis increase with grade in cervical neoplasia but do not correlate with human papillomavirus type. Cancer Res. 1996, v. 56, № 4, p. 669–674.
50. Moll R., Franke W., Schiller D. et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell, 1982, v. 31, p. 11–24.
51. Moll R., Levy R., Czernobilsky B. et al. Cytokeratins of normal epithelia and some neoplasms of the female genital tract. Lab. Invest., 1983, v. 49, p. 599–610.
52. Sheets E.E., Crum C.P. and Yeh J. Association between cervical neoplasia and apoptosis as detected by in situ nuclear labeling. Gynecol. Oncol., 1996, v. 63, № 1, p. 94–100.
53. Sheets E.E. and Yeh J. The role of apoptosis in gynaecological malignancies. Ann. Med., 1997, v. 29, № 2, p. 121–126.

Поступила в редакцию 15.03.09

HISTOPHYSIOLOGY OF EPITHELIAL AND CONNECTIVE TISSUE COMPONENTS OF THE VAGINAL PORTION OF THE UTERINE CERVIX

I.A. Bekhtereva and A.Ye. Dorosevich

This review provides an analysis of current data on the tissue and cell components of the vaginal portion of the uterine cervix (ectocervix – EC) in human female and on their interrelations under normal conditions and in the development of some pathological processes. Detailed histological and immunocytochemical characteristic is given to two types of the epithelium – stratified squamous and columnar; the regularities and mechanisms of their junction displacement during various age periods are described. The data on the relation between the proliferation activity and apoptosis intensity in EC epithelium at different developmental stages are discussed. The data are presented on connective tissue component (stroma), its vascular and nervous structures. Cellular elements of the immune system contained in EC are examined. The significance of hormones and other biologically active molecules in the control of EC tissue functions and in coordination of their interaction, is emphasized.

Key words: uterine cervix, epithelium, connective tissue, molecular markers.

Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical Academy