

თამარ სვანაძე, მარიამ გაჩეჩილაძე, გიორგი ბურკაძე  
პრობლემური საკითხები საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების  
მოლეკულური მახასიათებლებისა და ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის  
განსაზღვრაში  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*TAMAR SVANADZE, MARIAM GACHECHILADZE, GEORGE BURKADZE*  
**PROBLEMATIC ISSUES IN THE EVALUATION OF MOLECULAR CHARACTERISTICS AND  
POTENTIAL NEOPLASTIC TRANSFORMATION OF CERVICAL METAPLASIA**  
Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

Metaplasia represents the replacement of one differentiated cell type with another differentiated cell type, which is frequently seen in uterine cervix, particularly in endocervical epithelium. There are many different types of metaplasia in endocervix. It is suggested that metaplasia represents the fertile soil for the development of neoplasia. However, which cases of metaplasia transform into neoplasia, which type of metaplasia is more related to neoplastic transformation or if there are some molecular markers which can predict the potential of neoplastic transformation, are nowadays less known. Current review represents the critical discussion of the available literature with regards to the evaluation of molecular markers and the potential of neoplastic transformation in cervical metaplasia.

**Key Words:** Metaplasia, Neoplastic transformation, Endocervix

მეტაპლაზიური პროცესები წარმოადგენს უჯრედთა ერთი ტიპის გადაკეთებას მეორე ტიპად ერთი ქსოვილის ფარგლებში. ოფიციალური განმარტებით იგი მიეკუთვნება შეგუებით-კომპენსაციური პროცესების ჯგუფს, რომელიც ვითარდება შეცვლილი გარემოს პირობების, ჰორმონული სტიმულაციის, ანთებითი პროცესების განვითარების საპასუხოდ. რადგან მის განვითარებას ან პირდაპირ ან გაშუალებულად თან სდევს სიმსივნური პროცესების განვითარება, ისინი განიხილება, როგორც პრეკანცერული მდგომარეობა, მალიგნიზაციის სხვადასხვა პოტენციალით [1]. მეტაპლაზიის ტიპი დამოკიდებულია თვითონ სამიზნე ქსოვილის ტიპზე. საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზია წარმოადგენს ენდოცერვიკალური ეპითელიუმის ჩანაცვლებას ბრტყელუჯრედოვანი, ფალოპის მილების, ნაწლავისებური, ენდომეტრიული, გარდამავალუჯრედოვანი ან ოქსიფილური ეპითელიუმით.

ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ეწოდება ცილინდული ენდოცერვიკალური ეპითელიუმის ჩანაცვლებას მრავალშრიანი ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმით, რომელიც სავარაუდოდ ვითარდება ცილინდული უჯრედების ქვეშ მდებარე რეზერვული უჯრედებისგან. დიდი ხნის განმავლობაში მეტაპლაზიური ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის წარმოშობა წარმოადგენდა საკამათო საკითხს, მაგრამ ციტოკერატინების პროფილის განსაზღვრის კვლევებით, იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით გამოვლინდა, რომ მეტაპლაზიური ბრტყელი ეპითელიუმი წარმოიქმნება რეზერვული უჯრედებისგან. გარდა ამისა, მეტაპლაზიური ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ნეგატიურობა ვიმენტინზე გამორიცხავს მათ სტრომულ წარმოშობას [2]. ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის განვითარების პროცესი გადის რამოდენიმე სტადიას. პირველ სტადიაზე აღინიშნება რეზერვული უჯრედების ჰიპერპლაზია და მათი ციტოპლაზმის მზარდი ეოზინოფილია. შემდეგ ვითარდება ეგრედ წოდებული უმნიშვარი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, რომელიც ხასიათდება შედარებით უნიფორმული მეტაპლაზიური ბრტყელი უჯრედების არსებობით, რომლებიც ემსგავსებიან პარაბაზალურ უჯრედებს, დაცული პოლარობით,

ერთგვაროვანი ბირთვით და შემცირებული ციტოპლაზმით. ეპითელიუმის ზედაპირულ შრეებში შესაძლებელია გამოვლინდეს მიტოზური ფიგურების არსებობა. უჯრედების მომნიჭება მიმდინარეობს ზედაპირის მიმართულებით. საბოლოოდ ვითარდება მნიშვნელოვანი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, რომლის დიფერენცირებაც ნამდვილი ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმისგან გადნელებულია. თუმცა, მეტაპლაზიური ბრტყელი უჯრედები არ შეიცავენ ციტოპლაზმურ-გლიკოგენს, რაც წარმოადგენს ძირითადი ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმისგან მათი დიფერენციალური დიაგნოსტიკის საშუალებას. გარდა ამისა, მეტაპლაზიური ეპითელიუმი შესაძლებელია გავრცელდეს ენდოცერვიქსის არხში. ასეთ შემთხვევაში მეტაპლაზიური ბრტყელი ეპითელიუმი დათარულება ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი უჯრედებით [2].

ათიპური უმნიშვარი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია პირველად აღწერილი იქნა Crum და კოლეგების მიერ 1983 წელს, ხოლო მისი შემდგომი დახასიათება მოხდა 1999 წელს, როგორც დაზიანების, რომელიც სცდება ტიპური მეტაპლაზიის საზღვრებს. ატიპური უმნიშვარი მეტაპლაზიისათვის დამახასიათებელი ტიპური ნიშნებია უმნიშვარი ბრტყელი უჯრედები, რომლებიც შეიცავენ მაღალი ხარისხის ბირთვულ ატიპიას ან ბირთვული შეჭგუფებების არსებობას, მომატებულ მიტოზურ აქტივობას და ნორმალური დიფერენციაციის არარსებობას, მაშინ როდესაც უმნიშვარი მეტაპლაზიური ეპითელიუმის ზრდის ტიპი შენარჩუნებულია [2]. ატიპური უმნიშვარი მეტაპლაზია აერთიანებს დაზიანებათა სპექტრს, რომელიც შესაძლებელია კატეგორიზდეს შემდეგნაირად: (1) სავარაუდო რეაქტიული ცვლილება, (2) არასპეციფიკური ცვლილება და (3) სავარაუდო მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიური დაზიანება [3].

სამვილოსნოს ყელის პაპილური უმნიშვარი მეტაპლაზია, რომელსაც ასევე ეწოდება უმნიშვარი კონდილომა, პირველად აღწერილი იქნა 1992 წელს Ward და კოლეგების მიერ, როგორც დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელიური დაზიანების განსხვავებული, ეგზოფიტიური ტიპი, რომელიც ასოცირდება HPV ინფიცირებასთან [3]. პაპილური უმნიშვარი მეტაპლაზია, შედარებით იშვიათია, თუმცა მისი დიაგნოსტიკა ხდება კიდევ უფრო იშვიათ შემთხვევებში, რადგან მრავალი პათოლოგი ვერ ამოიცნობს ამ დაზიანებას. ჰისტოლოგიურად იგი შედგება თხელი ფოთლისებური პაპილებისგან, რომლებიც ამოფენილია ბრტყელი ეპითელიოციტებით. ეს უჯრედები ავლენენ სხვადასხვა ხარისხის ატიპიას და დარღვეულ პოლარობას. ამიტომ ხშირად ამ დაზიანების დადიაგნოზება ხდება როგორც პაპილური ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, პაპილური მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიური დაზიანება, ატიპური უმნიშვარი მეტაპლაზია ან წვეტიანი კონდილომა [3]. როგორც დაზიანების სახელი მიუთითებს სინამდვილეში იგი კეთილთვისებიანი პათოლოგიაა, რომლის ეპითელიუმიც ემსგავსება მეტაპლაზიურ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმს, მაგრამ გაურკვეველი უჯრედული წარმოშობით. ჰისტოპათოლოგიური კავშირი პაპილურ უმნიშვარ მეტაპლაზიასა და დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელიურ დაზიანებას შორის დადგენილი არაა. პაპილური უმნიშვარი მეტაპლაზია ასოცირდება დაბალი რისკის HPV-ით ინფიცირებასთან, ვირუსის მე-6 და მე-11 ტიპების ჩათვლით [3]. იმუნო-ჰისტოქიმიურად უმნიშვარ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში ვლინდება ციტოკერატინ-17, მაშინ როდესაც ეს მარკერი არ ვლინდება ენდოცერვიქსის ცილინდრულ უჯრედებსა და ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში. ამგვარად, სავარაუდოა ამ დაზიანების წარმოშობა სამვილოსნოს ყელის რეზერვული უჯრედებისგან, რადგან ციტოკერატინ-17 წარმოადგენს ამ უკანასკნელის მარკერს [4].

ცილიარული მეტაპლაზია წარმოადგენს ენდოცერვიკალური ეპითელიუმის ჩანაცვლებას ცილიარული უჯრედებით, რომელიც ჩვეულებრივ გვხვდება ფალოპის მილებში. ამ მეტაპლაზიის განსაკუთრებული ასპექტია ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია და მისი ასოციაცია ინ სიტუ ცილიარულ კარცინომასთან, როდესაც მეტაპლაზიური

ეპითელიუმი შეიცავს ფალოპის მილების ეპითელიუმს [5]. მიკროსკოპულად ენდოცერვიქსის ამომფენ ეპითელიუმი ვლინდება ცილიარული და ნათელი უჯრედები, რომლებიც ემსგავსებიან ფალოპის მილის ნორმალურ ეპითელიუმს. მსგავსი სურათი აღინიშნება ჯირკვლოვანი ეპითელიუმი ბრტყელუჯრედოვან-ცილინდრულ შეერთებასთან ახლოს. ცილიარული ატიპური მეტაპლაზია წარმოადგენილია ცილიებით ამოფენილი უჯრედებით ან ფალოპის მილის უჯრედების მსგავსი უჯრედებით ცილიების გარეშე, რომლებიც შეიცავენ დიდ ბირთვს. იმუნოჰისტოქიმიურად ვლინდება ნეგატიურობა HMFG1 და CEA-ზე [6].

ცილიარულ-ენდომეტრიული მეტაპლაზიის დროს ენდოცერვიქსში აღინიშნება ფალოპის მილის და ენდომეტრიუმის მსგავსი ეპითელიური ქსოვილი. ეს დაზიანება ხშირად აღინიშნება კონიზაცია ჩატარებულ პაციენტებში და ინტერპრეტირდება როგორც პათოლოგიური დიფერენციაცია საშვილოსნოს ყელის ტრამვის შემდეგ [7]. მიკროსკოპულად დაზიანება ემსგავსება ენდომეტრიუმში განვითარებულ ცილიარულ მეტაპლაზიას, ესტროგენით ჭარბი სტიმულაციის შემთხვევაში. ენდოცერვიკალური ჯირკვლები არარეგულარული ფორმისაა ან აღინიშნება სანათურისმხრივი უჯრედული სტრუქტურით. გარდა ამისა აღინიშნება მიტოზების არსებობა. ამ დროს დამხმარე დიაგნოსტიკური მარკერია Ki67, რომელიც წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციის მარკერს [8]. ცილიარულ ენდომეტრიული მეტაპლაზიის დროს წარმოდგენილი სტრომა ფიბროზული ან ლეიომიოფიბრომატოზულია [7].

ნაწლავისებური მეტაპლაზიის დროს აღინიშნება ნაწლავის ტიპის ეპითელიური უჯრედები ენდოცერვიქსის ეპითელიუმი. ასეთი ცვლილება შესაძლებელია განვითარდეს ატიპური ჰიპერპლაზიების ან ინვაზიური კარცინომის არსებობის დროს. მიკროსკოპულად, ცილინდრულ ენდოცერვიკალურ უჯრედებს შორის გაბნეულია ფიალისებური და პანეთის უჯრედები. შორსნასულ შემთხვევებში აღინიშნება ლორწოს ექსტრავაზაცია სტრომაში და სტრომის რეაქტიული ცვლილებები, რაც ართულებს დიაგნოსტიკის პროცესს [9].

გარდამავალუჯრედოვანი მეტაპლაზია ვითარდება ასაკოვან ქალებში ექტოცერვიქსში. დაზიანების განვითარების საშუალო ასაკია 60 წელი [10]. ტერმინი გარდამავალ უჯრედოვანი მეტაპლაზია რამდენადმე არასწორია, რადგან ცვლილება თავისთავად წარმოადგენს ბაზალურ-უჯრედოვან ჰიპერპლაზიას. ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს, რომ ეს დაზიანება წარმოადგენს ექტოცერვიქსის ბრტყელუჯრედოვანი ატროფიის ვარიანტს. მიკროსკოპულად, გარდამავალი ეპითელიუმის მსგავსი ეპითელიუმი შედგება პარაბაზალური და ბაზალურის მსგავსი უჯრედებისგან, რომლებიც იკავებენ ექტოცერვიქსის მთელ სისქეს [10]. მეტაპლაზიური ეპითელიუმი ხშირად წარმოდგენილია 10 შრით, რომელშიც უჯრედების ვერტიკალური ღერძი მიმართულია ბაზალური მემბრანის მართობულად. ბირთვები ოვალური ან თითისტარისებური ფორმისაა, უჯრედული ატიპიის გარეშე. გამონაკლისია ზედაპირული უჯრედები, რომლებშიც ბირთვები განლაგებულია ეპითელიუმის გასწვრივ, უროთელიუმის მსგავსად. იმუნოჰისტოქიმიურად ეს უჯრედები შეიცავენ CK20-ს, რომელსაც აექსპრესირებს მხოლოდ ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ბაზალური უჯრედები [9].

არადიფერენცირებული, მეტაპლაზიური უჯრედები წარმოადგენს ონკოგენური ტრანსფორმაციის წყაროს [1]. პირველ რიგში ეს უჯრედები ხასიათდება მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით, რაც თავის მხრივ ონკოგენური ტრანსფორმაციის პირველი ეტაპია. მაღალი პროლიფერაციული პოტენციალი მოითხოვს დნმ-ის უფრო ხშირ რეპლიკაციას. დნმ-ის რეპლიკაციის გაძლიერებაც წარმოადგენს პოტენციურ ონკოგენურ საფრთხეს, ამ დროს განვითარებული რეპლიკაციის შეცდომების დიდი რაოდენობის გამო. რეპლიკაციის შეცდომებს მიეკუთვნება სპონტანური მუტაციები. გარდა

ამისა, ამ დროს, გახსნილი ღნმ-ის ჯაჭვი აადვილებს ადამიანის პაპილომავირუსის გენომში ინტეგრაციას [11].

ცნობილია, რომ საშვილოსნოს ყელის (პრე)კანცერული დაზიანებების 87% ვითარდება ტრანსფორმაციის ზონაში [12]. ასეთ შემთხვევებში მეტაპლაზია შესაძლებელია ჩაითვალოს მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენების პირველ ეტაპად. ეპითელიური მეტაპლაზია, ღნმ-ის დაზიანება და თავისუფალი რადიკალები ცვლიან (პრე)ნეოპლაზიური უჯრედების ფუნქციონირებას ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის დროს. ამ დროს ძირითადი ცვლილება ეხება უჯრედის პროლიფერაციისა და აპოპტოზის საკონტროლო სისტემას [1]. არსებობს მოსაზრება, რომ მეტაპლაზიური ეპითელიუმი წარმოადგენს ადამიანის პაპილომავირუსის ეპითელიურ უჯრედებში შეჭრისათვის და შემდგომ გენომში ინტეგრაციისათვის უფრო მოსახერხებელ გარემოს [11].

Ki67 წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციის ძირითად მარკერს, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ჰისტოპათოლოგიურ დიაგნოსტიკაში [8]. Ki67 ცილა ფართოდ ექსპრესირებს უჯრედის ციკლის ყველა აქტიურ ფაზაში და მისი ექსპრესია არ აღინიშნება მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ (G0) უჯრედებში, რის გამოც ეს მარკერი წარმატებით გამოიყენება აქტიურად მოპროლიფერაციე უჯრედების პოპულაციის გამოსავლენად და ნეოპლაზიის ხარისხის განსაზღვრის მიზნით [8]. ნაჩვენებია, რომ Ki67-ით მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის გამოვლენის სენსიტიურობა და სპეციფიკურობაა 95,12% და 73,68% შესაბამისად, ხოლო პოზიტიური პრედიქტული ღირებულება კი 79,59% [13]. Hong და კოლეგების მიერ ჩატარებულ კვლევაში გამოვლინდა, რომ Ki67-ზე პოზიტიურობა აღინიშნებოდა ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიების შემთხვევათა 27,3%-ში, მაშინ როდესაც საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიასთან ასოცირებულ CIN1-ში Ki67-ის ექსპრესია აღინიშნებოდა 12,5%-ში, ხოლო მხოლოდ CIN1-ის შემთხვევები ნეგატიური იყო. რაც შეეხება CIN2 და CIN3-ს ამ ჯგუფებში აღინიშნებოდა Ki67-ზე 50%-იანი პოზიტიურობა, ხოლო ავთვისებიანი კარცინომის შემთხვევებში კი 100%-იანი პოზიტიურობა. პაპილურ უმნიფარ მეტაპლაზიაში Ki67-ის მონიშვნის ინდექსი ცვალებადობს 10%-დან 56%-მდე (საშუალოდ 24%), რაც აჭარბებს Ki67-ის ექსპრესიას ნორმალურ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში, მაგრამ გაცილებით უფრო დაბალია ვიდრე მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიურ დაზიანებაში (ცვალებადობს 64%-დან 92%-მდე, საშუალოდ 79%). Ki67-ზე იმუნორეაქტიულობა ძირითადად ვლინდება ბაზალურ/პარაბაზალურ უჯრედებში და ვრცელდება მათ ზემოთ. პაპილურ დაზიანებებში გამოხატული კოილოციტოზით ვლინდება მნიშვნელოვნად გამოხატული პოზიტიურობა Ki67-ზე ეპითელიუმის ზედა ნაწილში ბაზალურ/პარაბაზალურ პოზიტიურობასთან ერთად [3]. სადღეისოდ, Ki67-ის ექსპრესია, საშვილოსნოს ყელის, სხვადასხვა ტიპის მეტაპლაზიურ დაზიანებებში დეტალურად შესწავლილი არაა. ასევე უცნობია, შესაძლებელია თუ არა აღნიშნული მარკერის გამოყენება საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით.

ციტოკერატინ-17 ჩვეულებრივ ექსპრესირებს სუბცილინდრულ რეზერვულ უჯრედებში, უმნიფარ ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიაში. რაც შეეხება უმნიფარ პაპილურ მეტაპლაზიას, ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით ციტოკერატინ-17 ექსპრესირებდა 26-დან 10 შემთხვევაში (38%) მხოლოდ ბაზალურ შრეში, მაშინ როდესაც 14 (54%) შემთხვევაში აღნიშნული მარკერი ექსპრესირებდა როგორც ბაზალურ ისე პარაბაზალურ შრეში. რაც შეეხება დანარჩენ 2 შემთხვევას (8%), რომელიც ძირითადად წარმოდგენილი იყო ბაზალიდური უჯრედებით, ციტოკერატინ-17 ექსპრესირებდა დაზიანების ყველა შრეში. უმნიფარი პაპილური მეტაპლაზიისგან განსხვავებით, დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელიურ დაზიანებებში ჩვეულებრივ არ აღინიშნებოდა ციტოკერატინ-17-ის ექსპრესია 14 შემთხვევაში (82%), დიფუზური ექსპრესია აღინიშნებოდა 1 (6%) შემთხვევაში და ბაზალური

ექსპრესია აღინიშნებოდა დანარჩენ 2 (12%) შემთხვევაში. მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში 6 (43%) შემთხვევაში გამოვლინდა ციტოკერატინ-17-ის ბაზალური ექსპრესია, 5 (36%) შემთხვევაში დიფუზური ექსპრესია და სრული ნეგატიურობა 3 (21%) შემთხვევაში [14]. ნორმალურ საშვილოსნოს ყელში ციტოკერატინ-7 ჩვეულებრივ ექსპრესირებს ენდოცერვიკალური ჯირკვლების ზედაპირულ ნაწილში, ბრტყელუჯრედოვან-ცილინდრულ შეერთებაში. რაც შეეხება უმნიშვარ პაპილურ მეტაპლაზიას, ციტოკერატინ-7-ის ექსპრესია გამოვლენილია ან პაპილური დაზიანების ზემოთ მდებარე ზედაპირულ ცილინდრულ უჯრედებში (18 შემთხვევა, 69%) ან ცილინდრულ და ზედაპირულ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში (6 შემთხვევა, 23%). თანაბარი ინტენსივობის ციტოპლაზმური იმუნორეაქტიულობა მთელს ეპითელიუმში გამოვლენილი არ არის. რაც შეეხება დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელურ დაზიანებას აქ მხოლოდ ერთ (6%) შემთხვევაში გამოვლინდა ციტოკერატინ-7-ზე პოზიტიურობა, ხოლო მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელურ დაზიანებაში კი 10/14 შემთხვევაში (29%) [14]. სადღეისოდ, სხვადასხვა სახის ციტოკერატინების ექსპრესია, საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ დაზიანებებში კარგად შესწავლილი არაა. მეორეს მხრივ, ციტოკერატინების ექსპრესიის დეტალური დახასიათება მნიშვნელოვანია აღნიშნული დაზიანებების პათოგენეზის, ჰეტეროგენულობის, დიფერენციაციის ხარისხის და შესაბამისად ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით.

როგორც მეტაპლაზიური, ისე ნეოპლაზიური პროცესების განვითარების პროცესში, მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს აპოპტოზის პროცესის რეგულაციის მოშლას. აპოპტოზის ინიცირება ხდება ორი განსხვავებული გზით: (1) გარეგანი გზით, რომელსაც საფუძვლად უდევს Fas-Fas ლიგანდის ურთიერთქმედება და (2) შინაგანი - მიტოქონდრიული გზით. აპოპტოზის ორივე გზა ააქტიურებს კასპაზა 3-ს [15]. HPV ინფიცირებულ უჯრედებში აპოპტოზის ინჰიბირება შესაძლებელია წარმოადგენდეს ვირუსის პერსისტენციის ერთ-ერთ მექანიზმს [16]. HPV-ით ინდუცირებული კანცეროგენეზის დროს ვირუსული E6-ის დაკავშირება p53-თან იწვევს ამ უკანასკნელის დეგრადაციას და შესაბამისად უჯრედებში არ ხდება p53 დამოკიდებული აპოპტოზის განხორციელება. მეორეს მხრივ კი ვირუსის მიერ ხდება FasL-ით გაშუალებული აპოპტოზის სუპრესია. Fas (APO-1/CD95) სისტემა არეგულირებს აპოპტოზის სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ ასპექტებს. იმუნოპისტოქიმიური მეთოდით და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით გამოვლენილია Fas გაშუალებული აპოპტოზის შემცირება საშვილოსნოს ყელის კანცეროგენებში [16]. აღსანიშნავია, რომ FasL-ის პარაკრიულმა ექსპრესიამ შესაძლებელია გააადვილოს სიმსივნის პროგრესია იმუნური უჯრედების, კერძოდ კი CD8+ T და NK უჯრედების აპოპტოზის გზით, რომლებიც ჩვეულებრივ აექსპრესირებენ Fas რეცეპტორს. ადამიანის პაპილომავირუსით ინდუცირებული კანცეროგენეზის დროს აღსანიშნავია ორი Fas დამოკიდებული მექანიზმის არსებობა: (1) აპოპტოზის სუპრესია ინფიცირებულ კერატინოციტებში FasR რეგულაციის მოშლის გზით და (2) აქტიური იმუნოსუპრესია სიმსივნური უჯრედების მიერ FasL-ის ჭარბი პროდუქციით [16]. გრანულური ციტოპლაზმური და მემბრანული იმუნოპისტოქიმიური შეღებვა FasR-ზე ვლინდება ნორმალურ საშვილოსნოს ყელში და მისი დაკარგვა აღინიშნება ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური ნეოპლაზიებისა და კარცინომების დაახლოებით 50%-ში [17]. Lerma და კოლეგების მიხედვით, FasR-ის ექსპრესია, როგორც ჩანს არ არის დამოკიდებული დაზიანების სტადიასა და ლიმფოციტური ინფილტრაციის სტატუსზე და წარმოადგენს სიმსივნის პროგრესიისაგან დამოუკიდებელ მოვლენას [18]. რაც შეეხება FasL-ს, მასზე იმუნორეაქტიულობა პირდაპირ არის დაკავშირებული სიმსივნის სტადიასთან, კერძოდ I სტადიის სიმსივნეებში აღინიშნება 36,4% პოზიტიურობა, II სტადიის სიმსივნეებში 50% პოზიტიურობა და III სტადიის სიმსივნეებში 75%-იანი პოზიტიურობა. გარდა ამისა იგი

ნეგატიურ კორელაციაშია ლიმფოიდური ინფილტრატის არსებობასთან [18]. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ შესაძლებელია FasL-ის პროდუქცია განაპირობებს ლიმფოიდური რეაქციის შესუსტებას. თუმცა რამდენად აღინიშნება მსგავსი მოვლენა საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ პროცესებში ჯერ-ჯერობით შესწავლილი არ არის.

Bcl2 ცილა ლოკალიზებულია მიტოქონდრიების მემბრანაში, ენდოპლაზმურ რეტიკულუმსა და ბირთვში [19]. Guimarães და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ Bcl2 ცილის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია HPV ინფიცირებულ საშვილოსნოს ყელში არ წარმოადგენს მნიშვნელოვან მარკერს, რომლითაც შესაძლებელია დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანების შემდგომი პროგრესიის განსაზღვრა [20]. მეორეს მხრივ, Singh და კოლეგების მიერ გამოვლენილია Bcl2-ის ციტოპლაზმური ექსპრესია საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიაში სადაც აღინიშნებოდა სხვადასხვა დონის ექსპრესია უჯრედულ ატიპიაზე დამოკიდებულებით და ასოციაცია HPV16/HPV18-ით ინფიცირებასთან. საშვილოსნოს ყელის კარცინომებში კი ნაჩვენებია, რომ Bcl2-ის ექსპრესია ასოცირდება უკეთეს პროგნოზთან [21]. რაც შეეხება საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ პროცესებს, Bcl2-ის ექსპრესია შესწავლილი იქნა Cameron და კოლეგების მიერ მიკროგლანდულურ ჰიპერპლაზიასა და ცილიარულ-ენდომეტრიულ მეტაპლაზიაში. მათმა კვლევამ აჩვენა, რომ მიკროგლანდულური ჰიპერპლაზიის ყველა შემთხვევა ნეგატიური იყო Bcl2-ზე, თუმცა მისი ექსპრესია აღინიშნებოდა რეზერვულ უჯრედებში შემთხვევათა 43%-ში. ცილიარულ-ენდომეტრიულ მეტაპლაზიაში კი შემთხვევათა 99%-ში აღინიშნებოდა Bcl2-ზე დიფუზური პოზიტიურობა [22].

ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია საშვილოსნოს ყელის ტრანსფორმაციულ ზონაში, ექტოცერვიქსთან შედარებით. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით ნაჩვენებია, რომ ჰორმონების რეცეპტორ პოზიტიური უჯრედები ძირითადად ლოკალიზებულია პარაბაზალურ, ბაზალურ და შუალედურ უჯრედულ შრეებში, როგორც ტრანსფორმაციულ ზონაში ისე ექტოცერვიქსის ეპითელიუმში [23]. საშვილოსნოს ყელის მნიშვნე და უმნიშვნე მეტაპლაზიაში ჩატარებული გამოკვლევით ნაჩვენებია, რომ ჰორმონული რეცეპტორების ექტოცერვიქსთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალი პოზიტიურობა აღინიშნება მხოლოდ უმნიშვნე ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიაში. მრავალი, სიმსივნის მოდელეებზე ჩატარებული კვლევით ნაჩვენებია, რომ ესტროგენ ალფა ( $ER\alpha$ ) აუცილებელია ატიპური ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის განვითარებისათვის, რომელიც ითვლება საშვილოსნოს ყელის მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენების პირველ ეტაპად. რაც შეეხება კლინიკურ კვლევებს ლიტერატურაში არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები  $ER\alpha$ -ს ექსპრესიასა და საშვილოსნოს ყელის კარცინომას შორის კავშირზე. ერთ-ერთი კვლევის მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ  $ER\alpha$  და PR ჭარბი რაოდენობით ექსპრესირებს საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომაში. თუმცა მათი ექსპრესია არ ასოცირდება ამ დაზიანების პროგნოზთან. ამ მონაცემების საწინააღმდეგოდ Nikolaou და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ  $ER\alpha$ -ს ექსპრესია წარმოადგენს აუცილებელ ფაქტორს საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიის კარცინომად პროგრესიის პროცესში. ასევე ნაჩვენებია, რომ ნორმალურ საშვილოსნოს ყელის ქსოვილის ბაზალურ უჯრედებთან შედარებით  $ER\alpha$ -ს ექსპრესიის დონე შემცირებულია 31%-მდე CIN1-ში და 11%-მდე საშვილოსნოს ყელის კარცინომაში, მაშინ როდესაც PR-ის ექსპრესია მომატებულია და შეადგენს 29%-ს CIN1-ში და 49%-ს საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომაში [23]. სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორების ექსპრესია საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიურ პროცესებში ჯერ კიდევ წარმოადგენს კვლევის საგანს.

საბოლოო ჯამში, არსებული ლიტერატურის მიმოხილვით ვლინდება, რომ საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების მოლეკულური მახასიათებლები ჯერ-

ჯერობით კარგად შესწავლილი არაა. ასევე არსებობს მხოლოდ ბუნდოვანი მონაცემები აღნიშნული დაზიანებების ავთვისებიანი პროგრესის უნარზე. თუმცა, ძალიან მწირია მონაცემები საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური დაზიანებების მოლეკულურ მახასიათებლებზე, რომლებიც შესაძლებელია გამოყენებული იქნას მათი ავთვისებიანი პროგრესის პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Veronique Giroux and Anil K. Rustgi, "Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia–cancer sequence," *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 139–148, 2018.
2. L. Y. Hwang, Y. Ma, S. C. Shiboski, S. Farhat, J. Jonte, and A.-B. Moscicki, "Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women.," *J. Infect. Dis.*, vol. 206, no. 4, pp. 504–511, Aug. 2012.
3. S. A. Hong, S. H. Yoo, J. Choi, S. J. Robboy, and K. R. Kim, "A review and update on papillary immature metaplasia of the uterine cervix: A distinct subset of low-grade squamous intraepithelial lesion, proposing a possible cell of origin," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 142, no. 8, pp. 973–981, 2018.
4. D. Mockler, L. F. Escobar-hoyos, A. Akalin, J. Romeiser, A. L. Shroyer, and K. R. Shroyer, "Keratin 17 Is a Prognostic Biomarker in Endocervical Glandular Neoplasia," vol. 17, 2017.
5. D. C. Wilbur, "Practical issues related to uterine pathology: in situ and invasive cervical glandular lesions and their benign mimics: emphasis on cytology–histology correlation and interpretive pitfalls," *Mod. Pathol.*, vol. 29, no. 1, pp. S1–S11, 2016.
6. J. Loureiro and E. Oliva, "The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 138, no. 4, pp. 453–483, 2014.
7. A. M. El-Saka, Y. A. Zamzam, Y. A. Zamzam, and A. El-Dorf, "Could Obesity be a Triggering Factor for Endometrial Tubal Metaplasia to be a Precancerous Lesion?," *J. Obes.*, vol. 2020, p. 2825905, 2020.
8. X. Sun and P. D. Kaufman, "Ki-67: more than a proliferation marker," *Chromosoma*, vol. 127, no. 2, pp. 175–186, Jun. 2018.
9. K. L. Talia and W. G. McCluggage, "The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions.," *Pathology*, vol. 50, no. 2, pp. 122–133, Feb. 2018.
10. F. I. Ferreira, M. I. Ferreira, C. Fialho, and T. Amaro, "Transitional Metaplasia in Cervical Smears: A Case Report," 2016.
11. A. A. Nkili-Meyong *et al.*, "Genome-wide profiling of human papillomavirus DNA integration in liquid-based cytology specimens from a Gabonese female population using HPV capture technology.," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, p. 1504, Feb. 2019.
12. J. Doorbar and H. Griffin, "Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins," *Papillomavirus Res.*, vol. 7, no. March, pp. 176–179, 2019.
13. A. Hebbar and V. S. Murthy, "Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institutional study," *J. Lab. Physicians*, vol. 9, no. 2, pp. 104–110, 2017.
14. S. Regauer and O. Reich, "CK17 and p16 expression patterns distinguish (atypical) immature squamous metaplasia from high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III)," *Histopathology*, vol. 50, no. 5, pp. 629–635, Apr. 2007.
15. M. S. D'Arcy, "Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy.," *Cell Biol. Int.*, vol. 43, no. 6, pp. 582–592, Jun. 2019.
16. M. Shimada, A. Yamashita, M. Saito, M. Ichino, and T. Kinjo, "The human papillomavirus E6 protein targets apoptosis - inducing factor ( AIF ) for degradation," *Sci. Rep.*, pp. 1–14, 2020.
17. V. Aparecida and É. De Brito, "www.ssoar.info Factors associated to uterine-cervix changes in women assisted in a pole town in western Santa Catarina," 2017.
18. E. Lerma *et al.*, "Prognostic significance of the Fas-receptor/Fas-ligand system in cervical squamous cell carcinoma.," *Virchows Arch.*, vol. 452, no. 1, pp. 65–74, Jan. 2008.
19. V. Suvarna, V. Singh, and M. Murahari, "Current overview on the clinical update of Bcl-2 anti-apoptotic inhibitors for cancer therapy.," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 862, p. 172655, Nov. 2019.
20. M. C. M. Guimarães, M. A. G. Gonçalves, C. P. Soares, J. S. R. Bettini, R. A. Duarte, and E. G. Soares,

“Immunohistochemical expression of p16INK4a and bcl-2 according to HPV type and to the progression of cervical squamous intraepithelial lesions,” *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.*, vol. 53, no. 4, pp. 509–516, Apr. 2005.

21. B. O. W. Kim *et al.*, “Bcl-2-like Protein 11 ( BIM ) Expression Is Associated with Favorable Prognosis for Patients with Cervical Cancer,” vol. 4879, pp. 4873–4879, 2017.

22. R. I. Cameron, P. Maxwell, D. Jenkins, and W. G. McCluggage, “Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia.,” *Histopathology*, vol. 41, no. 4, pp. 313–321, Oct. 2002.

23. B. Ramachandran, “Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 24, no. 4, pp. R99–R108, 2017.

*ТАМАР СВАНАДЗЕ, МАРИАМ ГА ЧЕЧИЛАДЗЕ, ГЕОРГИЙ БУРКАДЗЕ*  
**ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И  
ПОТЕНЦИАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРОГРЕССИИ МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

**РЕЗЮМЕ**

Метапластические процессы это переделка одного типа клеток в другой тип в пределах одной ткани. В шейке матки выявлены несколько различных типов метапластических процессов. Есть мнение, что метаплазия само по себе представляет один из способствующих факторов развития неопластического процесса. Но в каких случаях происходит неопластическая прогрессия метапластического процесса, какой тип метапластического процесса более сопряжён с неопластическим развитием или существуют ли молекулярные маркеры, с помощью которых возможно оценить риск злокачественной прогрессии метапластических процессов по сей день мало известны. Данный обзор представляет критическую оценку литературных данных, известных на сегодняшний день, про молекулярные маркеры и определение потенциала злокачественной прогрессии метапластических процессов шейки матки.

*თამარ სვანაძე, მარიამ გაჩეჩილაძე, გიორგი ბურკაძე*  
**პრობლემური საკითხები საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების  
მოლეკულური მახასიათებლებისა და ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის  
განსაზღვრაში**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

**რეზიუმე**

მეტაპლაზიური პროცესები წარმოადგენს უჯრედთა ერთი ტიპის გადაკეთებას მეორე ტიპად ერთი ქსოვილის ფარგლებში. საშვილოსნოს ყელში გამოვლენილია რამოდენიმე სხვადასხვა ტიპის მეტაპლაზიური პროცესი. არსებობს მოსაზრება, რომ მეტაპლაზია, თავისთავად, წარმოადგენს ნეოპლაზიური პროცესის განვითარების ერთ-ერთ ხელშემწყობ ფაქტორს. თუმცა, რა შემთხვევებში ხდება მეტაპლაზიური პროცესის ნეოპლაზიური გარდაქმნა, რომელი ტიპის მეტაპლაზიური პროცესი უფრო მეტადაა შეჭიდული ნეოპლაზიის განვითარებასთან ან არსებობს თუ არა მოლეკულური მარკერები, რომელთა საშუალებითაც შესაძლებელია მეტაპლაზიის ნეოპლაზიად გარდაქმნის რისკის შეფასება სადღეისოდ ნაკლებადაა ცნობილი. წინამდებარე მიმოხილვა წარმოადგენს



სადღეისოდ არსებული ლიტერატურული მონაცემების კრიტიკულ შეფასებას  
საშვილოსნოს ყელის მეტაპლაზიური პროცესების მოლეკულური მარკერებისა და  
ავთვისებიანი პროგრესიის პოტენციალის განსაზღვრის შესახებ.

