

НЕЙРОЕНДОКРИННІ КЛІТИНИ У ВОГНИЩАХ АДЕНОМІОЗА, РЕТРОЦЕРВІКАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗА І ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ КІСТАХ ЯЄЧНИКІВ

Меліксетян А. В., Філоненко К. В., Курик О.Г.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: нейроендокринні клітини, аденоміоз, ретроцервікальний ендометріоз, ендометріоїдні кісти яєчників.

Вступ. Ендометріоз – одне з найбільш поширених гінекологічних захворювань, яке знаходиться на третьому місці після запальних процесів і міоми матки. Це захворювання вражає жінок переважно репродуктивного віку, може мати серйозні ускладнення, а також бути джерелом розвитку раку [1, 10]. Ендометріоз призводить до функціональних і структурних змін в репродуктивній системі, негативно впливає на психоемоційний стан жінки, суттєво знижує якість життя. Отже, ендометріоз є важливою медико-соціальною проблемою, яка потребує подальшого вивчення.

Сучасні дані про молекулярно-генетичні особливості різних варіантів ендометріоїдних уражень дають можливість розглядати ендометріоз як хронічне захворювання з ознаками автономного росту гетеротопій, з порушенням біологічної активності клітин ендометрія [2, 3]. Автономний ріст вогнищ ендометріоза означає відсутність контролю проліферації і диференціювання клітин, які переходять на інтра-, ауто- і паракринні механізми регулювання свого росту [9]. Вони стають безпосередніми продуцентами факторів росту, цитокінів, онкогенів при відсутності експресії гена-супресора p53, за рахунок чого ініціюють порушення гомеостазу і поглиблюють імунodefіцит [8]. Таким чином, формується стійке хибне коло патологічних процесів, які сприяють приживленню нових частинок ендометріоїдної тканини, поширенню вже існуючих ектопій, формуванню глибокоінвазивних і поширених форм ендометріоза.

При ендометриозі функціонально активні ендометріальні залози і строма, що знаходяться поза порожниною матки, зберігають свою залежність від гормонального впливу [11]. Однак, в регуляції процесів в ендометрії приймають участь не лише естрогени, але й біогенні аміни і пептидні гормони, що виробляються клітинами дифузної нейроендокринної системи [5]. Нейроендокринні клітини (НЕК) знайдені в багатьох органах і тканинах в нормі, при гіперпластичних процесах і пухлинах [4, 7]. В ендометрії НЕК розміщуються у залозистому епітелії і продукують біологічно активні речовини, що регулюють процеси клітинної проліферації [7]. При дослідженні рівня серотоніну, що його продукують НЕК, в крові хворих на ендометріоз яєчників і ретроцервікальний ендометріоз

виявлено, що середні показники його вмісту вірогідно перевищували норму, а у хворих на ендометріоз матки і шийки матки рівень серотоніну був в межах норми [1].

Метою нашого дослідження стало вивчення стану НЕК у ектопічних вогнищах при ендометриозі матки, яєчників і ретроцервікальному ендометриозі.

Матеріали та методи. Для дослідження брали операційний матеріал 25-ти жінок з ендометриозом тіла матки (вік пацієнток становив 34-52 роки, середній вік $44,2 \pm 1,67$ р.), 19-ти жінок, хворих на ендометриоз яєчників (вік пацієнток – 21–46 років, середній вік – $39,4 \pm 1,82$ р.) і 20-ти жінок з ретроцервікальним ендометриозом (вік пацієнток 21–42 роки, середній вік $36,2 \pm 1,78$ р.). Також у цих хворих досліджували зіскоби ендометрія, які проводились перед оперативним втручанням. В групу порівняння увійшли фрагменти ендометрія 15 жінок (середній вік $38,6 \pm 1,54$ років) без гінекологічної патології.

Фрагменти міометрія з вогнищами ендометриоза, стінок ендометріоїдних кіст яєчників і фрагменти вогнищ ретроцервікального ендометриоза, зіскоби і фрагменти ендометрія фіксували у 10% розчині нейтрального формаліна, зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином.

Головною характеристикою НЕК є наявність секреторних гранул, що містять гормони і біологічно активні речовини [6]. Для виявлення секреторних гранул в цитоплазмі НЕК проведено аргірофільну реакцію, засновану на здатності клітин накопичувати іони срібла з розчину – метод Гримеліуса, при якому продукт позитивної реакції відкладається в цитоплазмі у вигляді дрібних коричнево-чорних гранул. Підрахунок кількості аргірофільних НЕК проводився в 10 полях зору при збільшенні мікроскопа 200 (середнє число). Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стьюдента.

Результати та обговорення. Клітини дифузної НЕК були знайдені у 18-ти пацієнток у вогнищах аденоміозу, у 16-ти пацієнток в ендометріоїдних кістах яєчників і у 19-ти випадках вогнищ ретроцервікального ендометриозу. В усіх цих хворих НЕК також були знайдені в ендометрії.

В групі порівняння НЕК в ендометрії спостерігались у невеликій кількості (4-6 в 10 полях зору x200), місцями по-

одинокі, місцями у вигляді дрібних скупчень; клітини були невеликих розмірів з дрібними не чисельними гранулами. В ендометрії хворих на аденоміоз кількість НЕК також була невеликою – в середньому 5-6 в полі зору. Частина цих клітин була з поодинокими дрібними гранулами, частина з великою кількістю гранул, що розміщувались переважно перинуклеарно. У вогнищах ендометріоза в міометрії кількість гранул достовірно не відрізнялась від їх кількості в ендометрії і складала 6-8 в полях зору. НЕК мали невеликі розміри, гранули розміщувались в окремих клітинах перинуклеарно, в окремих – апікально, іноді займали всю цитоплазму клітини.

В ендометрії хворих на ендометріоз яєчників (ендометріодні кісти) кількість НЕК була значно вищою, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$) і у групі хворих на аденоміоз ($p < 0,01$), і складала в середньому $22,4 \pm 1,68$ (в 10 полях зору $\times 280$). Ці клітини мали різну форму, переважно неправильну – видовжену, овальну, трапецевидну. У цитоплазмі визначалась велика кількість гранул, що займали або апікальну частину клітини, або всю цитоплазму. В ендометрії пацієнток з ретроцервікальним ендометріозом кількість НЕК також була достовірно більшою, ніж у двох групах – порівняння і групі з аденоміозом ($p < 0,01$), і складала в середньому $20,6 \pm 1,34$, що незначно менше, ніж у групі пацієнток з ендометріозом яєчників.

В стінках ендометріодних кіст яєчників також визначалась велика кількість НЕК – $28,6 \pm 1,72$, дещо більша ніж в ендометрії цих пацієнток ($p > 0,05$), і вірогідно більша, ніж у вогнищах аденоміозу ($p < 0,05$). НЕК стінок ендометріодних кіст розміщувались переважно у вигляді скупчень; гранули в них були представлені у великій кількості, займали практично всю цитоплазму клітини, що свідчило про функціональну активність клітин. У вогнищах ретроцервікального ендометріоза кількість НЕК складала $24,8 \pm 1,56$. Це було дещо більше ніж в ендометрії цих пацієнток і групи порівняння, але менше, ніж у вогнищах ендометріозу яєчників ($p > 0,05$), і вірогідно більше, ніж у вогнищах аденоміоза ($p < 0,05$). Гранули в клітинах були представлені у великій кількості, займали практично всю цитоплазму, що свідчило про функціональну активність НЕК.

Отже, ми відмітили достовірне збільшення кількості НЕК у хворих на ендометріоз яєчників і ретроцервікальний ендометріоз як в ендометрії (відносно групи порівняння і групи хворих на аденоміоз), так і у вогнищах ендометріоза яєчників і ретроцервікального ендометріоза у порівнянні з вогнищами аденоміоза. Наші морфологічні дані співпадають з клінічними даними підвищення рівня серотоніну, що його продукують НЕК, в крові хворих на ендометріоз яєчників і ретроцервікальний ендометріоз і збереження нормального рівня серотоніну у хворих на ендометріоз матки [1].

За даними літератури, підвищення кількості НЕК спостерігається при гормонозалежних процесах, зокрема при

гормонозалежному варіанті рака ендометрія [7]. Збільшення кількості НЕК при ендометріозі яєчників і ретроцервікальному ендометріозу може певним чином підтверджувати гормональну теорію (як одну з ланок) виникнення ендометріозу [2, 3, 5].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При аденоміозі кількість НЕК в ендометрії і вогнищах ендометріоза в міометрії не збільшена по відношенню до ендометрія групи порівняння.

2. При ендометріозі яєчників кількість НЕК вірогідно більша як у вогнищах ендометріоза так і в ендометрії, відносно як групи порівняння, так і групи пацієнток з аденоміозом.

3. НЕК у вогнищах ендометріозу яєчників і ретроцервікального ендометріозу знаходяться у функціонально активному стані, оскільки містять велику кількість гранул.

Роль НЕК потребує подальшого вивчення для оцінки клінічного перебігу ендометріозу, а також схильності вогнищ ендометріозу до малігнізації.

Рецензент: член-кор. НАМН України,
д.мед.н., професор Венцківський Б.М.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамьян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева – М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2006. – 416с.
2. Волощук И.Н. Молекулярно-биологические аспекты патогенеза аденомиоза / И.Н. Волощук, Ю.А. Ромаданова, А.И. Ищенко, А.А. Бахвалова // Архив патологии. – 2007. – № 3. – С. 56-61.
3. Коган Е.А. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза / Е.А. Коган, А.Л. Унанян, Т.А. Демура, О.М. Гречухина, И.С. Сидорова, В.И. Киселев // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 5. – С. 8-12.
4. Курик О.Г. Влияние гормонов APUD-системы на опухолевый рост / О.Г. Курик, М.Д. Андреев, Л.В. Боднар, Д.П. Бевза, О.В. Прокопчук, В.В. Баздырев // Галицкий лекарственный вестник. – 2005. – Т.12, №4. – С.144-147.
5. Сидорова И.С. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, О.В. Зайратьянц, А.Л. Унанян, С.А. Леваков // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 32-38.
6. Райхлин Н.Т. Еще раз про анудоциты... / Н.Т. Райхлин, И.М. Кветной, Л.А. Барышевская // Архив патологии. – 2000. – № 2. – С.57-60.
7. Чернышова А.Л. Анудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая, И.В. Суходоло // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 37-40.
8. Braun D. Quantitative expression of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis / D. Braun, J. Ding, F. Shaheen, J. Willey, N. Rana, W.P. Dmowski // Fertil. Steril. – 2007. – V. 87. – P. 263-268.
9. Dmowski W.P. Immunology of endometriosis / W.P. Dmowski, D.P. Braun // Obstetrics and Gynaecology. – 2004. – V.18, N2. – 245-263.
10. Dmowski W.P. Advances in the treatment of endometriosis – the potential of elagolix / W.P. Dmowski // Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – N 3. – P.21-23.
11. Vinatier D. Is endometriosis an endometrial disease? / D. Vinatier, M. Cosson, P. Dufour // Europ. J. Obstet. Gynaec. and Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 91, N 2. – P. 113 – 125.

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ
ПРИ АДЕНОМИОЗЕ, РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНОМ
ЭНДОМЕТРИОЗЕ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ
КИСТАХ ЯИЧНИКОВ**

Меликсетян А. В., Филоненко Е.В., Курик Е.Г.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. Проведено исследование нейроэндокринных клеток при эндометриозе матки (аденомиозе), ретроцервикальном эндометриозе и эндометриозе яичников. Установлено достоверное увеличение нейроэндокринных клеток при эндометриозе и эндометриозе яичников и ретроцервикальном эндометриозе как в очагах эндометриоза, так и в эндометрии этих больных по сравнению как с нормальным эндометрием (контрольной группой), так и с группой больных аденомиозом. Установлено, что преобладающее количество нейроэндокринных клеток находится в функционально активном состоянии, так как содержит большое количество аргирофильных гранул.

Ключевые слова: нейроэндокринные клетки, аденомиоз, ретроцервикальный эндометриоз, эндометриозидные кисты яичников.

**NEUROENDOCRINAL CELLS
IN THE ADENOMYOSIS, RETROCERVICAL
ENDOMETRIOSIS FOCUSES
AND IN ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS**

A. Meliksetyan, K. Filonenko, O. Kyryk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The analysis of neuroendocrinal cells in adenomyosis, retrocervical endometriosis focuses and in endometrioid ovarian cysts was studied. The reliable increase of neuroendocrinal cells in retrocervical endometriosis focuses and in endometrioid ovarian cysts as in locus of endometriosis, so and in endometrium of this patients comparative to normal endometrium and group with adenomyosis was found. The majority of neuroendocrinal cells were in functionally active condition because they contain many argyrophilic granules.

Key words: neuroendocrinal cells, adenomyosis, retrocervical endometriosis, endometrioid ovarian cysts.