УДК 618.14:615.1477.87

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МАТКИ ПРИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Борова М.Г.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.fortis@inbox.ru

Показано, что общепринятые морфологические методики не всегда позволяют правильно оценить сущность процесса и установить начальные стадии пролиферации. Доказано, что возникновение патологической пролиферации всегда сопровождается перестройкой генетического аппарата, при начальной малигнизации регистрируются в первую очередь ранние изменения в виде биометрических нарушений ядра. Выявлено, что при возникновении патологической пролиферации и в процессе малигнизации эндометрия наблюдается закономерное снижение процентного содержания полового хроматина в его железистом эпителии. Показано, что изучение особенностей митотического режима, содержания ДНК и полового хроматина в эндометрии на фоне внутриматочной контрацепции (ВМК) представляет не только теоретический, но и практический интерес. Это данные дают информацию прогностического характера, могут быть использованы для оценки онкологического риска внутриматочной контрацепции , выбора оптимального срока применения ВМК, решения вопроса о возможности повторного введения контрацептива.

Ключевые слова: внутриматочная контрацепция, митотический режим, половой хроматин, ДНК, эндометрий

CYTOGENETIC FEATURES CELL MUCOSAL UTERINE INTRAUTERINE CONTRACEPTIO (LITERATURE REVIEW)

Borova M.G.

Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.fortis@inbox.ru

It is shown that conventional morphological techniques is not always possible to properly assess the nature of the process and set the stage nachalnye proliferation. It is proved that the occurrence of abnormal proliferation of always accompanied by a reorganization of the genetic apparatus, nachalnoy malignancy recorded primarily in the form of early changes biometricheskih core violations. It was revealed that in the event of abnormal cell proliferation and in the process of malignancy, a regular endometriya snizhenie percentage of sexual hromatina in its glandular epithelium. It is shown that the study of the features mitoticheskogo mode, DNA content and polovogo chromatin in the endometrium on the background of an intrauterine contraceptive (IUD) is not tolko theoretical and practical interest. This data provides information prognosticheskogo nature, can be used to assess the cancer risk of intrauterine contraception, the choice of optimal period for the WMC, a decision on the possibility of re-introducing kontratseptiva.

Keywords: intrauterine contraception, mitotic regime, sex chromatin, DNA, endometrium

Одним из наиболее распространенных методов предупреждения нежелательной беременности является внутриматочная контрацепция, которой пользуются более 100млн женщин во всем мире [10, 26, 30, 36].

Установлено, что при внутриматочной контрацепции возможно развитие ряда патологических изменений в эндометрии [17, 19, 24, 27]. Длительно существующий воспалительный процесс [14, 15, 16, 21] неодинаково выраженные очаги пролиферации, очаги и поля метаплазии, возникшие на фоне хронического воспалительного процесса или гормонального дисбаланса, могут послужить основой для развития злокачественных опухолей [4, 39]. Вместе с тем общепринятые морфологические методики не всегда позволяют правильно оценить сущность процесса и установить начальные стадии пролиферации. Многие авторы объясняют это большим разнообразием гистологических структур эндометрия.

Поскольку возникновение патологической пролиферации всегда сопровождается перестройкой генетического аппарата, то при начальной малигнизации регистрируются в первую очередь ранние изменения в виде биометрических нарушений ядра [4, 31].

В норме количество делящихся клеток в железах эндометрия фазы пролиферации не превышает 52 на 100 полей зрения [12], или 8,3–12,9 на 1000 клеток [6, 11]. В фазе секреции [33] митотическая активность равна 22, митотический индекс – 0,33 – 3,32.

Обычно в клетках эндометрия из нормальных митозов преобладают профазы, а встречающиеся патологические митозы не превышают 2–5% от всех делящихся клеток [3,11]. Патология кариокинеза представлена в основном отставанием хромосом и их фрагментов в метакинезе и при расхождении, К-митозами [11].

Накоплен большой фактический материал, позволяющий считать, что малигниза-

ция сопровождается значительными изменениями всего митотического режима ткани [4,41]. Одной из особенностей патологической пролиферации эндометрия является относительное увеличение количества митозов, находящихся на стадии метафазы [11,13,40]. Так, в эндометрии при нормальном менструальном цикле на стадии метафазы находится 28,3% от всех делящихся клеток, при гиперпластических процессах – 64%, а при раке эндометрия – 71%.

Наиболее характерное проявление предраковой пролиферации эндометрия – увеличение количества патологических митозов до 30 – 40% от всех делящихся клеток [40]. В решении вопроса о выраженности патологической пролиферации большое значение имеет анализ спектра патологии митоза, в частности выявление таких форм патологии, как ацентрические фрагменты в ана- и телофазе, фрагментация и рассеивание хромосом, многополюсные митозы, ведущие к возникновению хромосомных мутаций [3].

Исследование митотического режима слизистой матки при использовании внутриматочных контрацептивов имеет большое значение [25], так как в литературе сообщается о канцерогенной активности ряда пластмасс, металлов и стекла. В свете этих данных анализ митотического режима в тканях, находящихся в контакте с инородным телом, приобретает особое значение. При изучении митотического режима тканей, расположенных на поверхности стеклянных пластинок, введенных в брюшную полость крыс, Л.Л. Гольцман (1975) обнаружил значительное увеличение числа патологических митозов и считает, что вокруг инородного тела создаются условия для возникновения цитогенетических механизмов изменчивости клеток.

В литературе сообщения о влиянии внутриматочных средств (ВМС) на митотический режим эндометрия единичны. Так, исследуя митотический режим клеток желез и стромы эндометрия после 1 года ношения ВМС, Л.С. Ежова и соавт. [6] отметили статистически достоверное ($p<0,05$) снижение митотической активности эпителия (7,9±4,12‰ в среднюю стадию пролиферации, в контроле 15,95±2,06‰) и клеток стромы (соответственно 1,0 ±0,76 и 5,27±1,11‰). В обоих компонентах преобладали метафазы, возрастало количество патологических митозов.

При использовании ВМС до 4 лет митотический режим железистых клеток слизистой матки не претерпевал сколько-нибудь существенных изменений: митотическая активность не повышалась, соотношение отдельных фаз митоза не менялось, количество патологических митозов не увеличивалось [35].

При анализе митотического режима эндометрия на фоне длительного применения ВМС [20] установлено, что митотическая активность клеток эндометрия значительно не изменялась. Лишь у женщин, применявших ВМС не более 12 мес., выявлено снижение митотической активности клеток железистого эпителия (36,6±3,4 в среднюю стадию пролиферации против 50,1 ±2,2 в контроле; $p<0,05$) и стромы (соответственно 13,1±1,4 и 22,3±2,0; $p<0,05$) эндометрия, но оно было транзиторным и при более длительном использовании ВМС отмечалась нормальная митотическая активность (от 48,5±2,0 до 52,8±1,3 в клетках железистого эпителия и от 21,6±1,2 до 24,1±2,3 в клетках стромы средней стадии пролиферации). Очевидно, при использовании ВМС в течение первого года нарушается либо взаимодействие гормона с цитоплазматическими рецепторами, либо перенос гормонрецепторного комплекса в ядро; нельзя исключить и возможность нарушения связывания гормонрецепторного комплекса в ядре.

Анализ митотического режима клеток эпителия и стромы эндометрия на фоне применения ВМС [26]показал, что соотношение числа профаз и метафаз, количество и спектр патологических митозов не имели значительного отличия от данных контрольной группы женщин. Однако у пациенток, применявших внутриматочные контрацептивы более 7 лет [19,20,24], наблюдалось некоторое увеличение числа метафаз в клетках железистого эпителия средней стадии пролиферации (48,6±3,7% против 32,4±2,1% в контроле, $p<0,05$; в клетках стромы соответственно 48,3±3,5 и 34,4±3,2%, $p<0,05$) и патологических митозов в железистом эпителии средней стадии пролиферации (4,3±0,3% против 1,8±0,3% в контроле, $p<0,05$; в клетках стромы соответственно 2,8±0,2 и 1,7±0,2%, $p<0,05$) с преобладанием патологии тех же видов, что и в контроле (в основном К-митозы, отставание хромосом и их фрагментов в метакинезе и при расхождении).

С целью выявления пролиферативных свойств ткани используется также микроспектрофотометрический метод определения содержания нуклеиновых кислот [1, 2]. Сравнительное микроспектрофотометрическое исследование ДНК при различных неопластических процессах позволяет обнаружить различные уровни нарастания генетической гетерогенности и полиплоидии ткани, которые характеризуют доброкачественную (реактивную), предраковую и раковую пролиферации [1, 2, 11].

В нормальном эндометрии модальным классом являются эпителиальные клетки с диплоидным и парадиплоидным содержанием ДНК, количество которых достигает 80%. При железистых гиперплазиях эндометрия отмечаются сдвиги в сторону преобладания клеток с паратетраплоидным содержанием ДНК. При атипической гиперплазии эндометрия количество полидиплоидных клеток повышается до 45%, модальным классом становятся клетки с высоким уровнем плоидности (как минимум, паратетраплоидные). При злокачественных опухолях наряду с нарастанием генетической гетерогенности характерно преобладание параоктоплоидных клеток (свыше 40%) и клеток с плоидностью 8 (более 30%) [11].

Г.Г. Автандиловым [1] был предложен обобщенный показатель кинетики изменения количества ДНК – индекс накопления ДНК (ИН ДНК), представляющий собой взвешенное среднеарифметическое содержание ДНК в ядре (среднее от суммы произведений количества клеток на соответствующие им единицы плоидности). Этот условный показатель дает возможность судить и об изменении массы ДНК в пролиферирующей ткани. Указанный индекс для нормального эпителия тканей не превышал 2,3 – 2,8, при гиперпластических процессах – 2,4 – 4,8, при атипической гиперплазии – 4,9 – 6,5, при раках и аденокарциномах – 9,6 – 10,8 [11].

Большой интерес вызывают работы, посвященные микроспектрофотометрическому исследованию ДНК в клетках эндометрия при использовании внутриматочных противозачаточных средств [7,37,38].

Л.С. Ежова и соавт. [7], изучая содержание ДНК в клетках желез и стромы слизистой матки пациенток, носивших ВМС в течение 1 года, выявили, что через 6 мес. после введения ВМС в эндометрии отмечалось снижение пролиферативных процессов в клетках желез. Об этом свидетельствовало увеличение процента диплоидных клеток (34,25 в среднюю стадию пролиферации против 9,8 в контроле) и снижение процента клеток с промежуточным содержанием ДНК (соответственно 65,75 и 90,5) в слизистой матки. Снижение пролиферативной активности эндометрия, которое развивалось к 7-му месяцу после введения ВМС, было обратимым. На 12-м месяце применения ВМС происходило восстановление характера распределения клеток по содержанию ДНК, которое свойственно клеткам эндометрия до введения противозачаточного средства.

Между тем Т.А. Широкова и соавт. [37] не нашли понижения содержания ДНК в эпителии эндометрия при применении ВМС, но наблюдали уменьшение числа клеток с промежуточным и тетраплоидным содержанием ДНК (в среднюю стадию пролиферации 10,8±0,3 % против 17,6±0,1 % в контроле, $p>0,05$; в среднюю стадию секреции соответственно 16,3±0,5 и 17,11±0,3 %, $p>0,05$) и увеличение числа клеток с диплоидным набором ДНК (в среднюю стадию пролиферации 88,2±0,1 % против 82,4±1,02% в контроле, $p>0,05$; в среднюю стадию секреции соответственно 83,6±1,8 и 82,9±1,3 %, $p>0,05$), причем по мере увеличения срока ношения ВМС это перераспределение клеток несколько возрастало.

В других наблюдениях при использовании ВМС ИН ДНК в железистом эпителии эндометрия изменялся незначительно [22,24]. Лишь в группе женщин, пользовавшихся ВМС в течение 1 года, была отмечена тенденция к снижению содержания ДНК (в среднюю стадию пролиферации ИН ДНК был равен 2,61±0,04 против 2,72±0,03 в контроле, $p>0,05$; в среднюю стадию секреции соответственно 2,53±0,05 н 2,6±0,02, $p>0,05$), что, возможно, является признаком адаптации организма к внутриматочному контрацептиву и обусловлено нарушением утилизации стероидных гормонов в клеточных элементах органов-мишеней. В случаях более длительного ношении ВМС определялось нормальное содержание ДНК (ИН ДНК колебался от 2,69±0,04 до 2,79±0,06 в среднюю стадию пролиферации и от 2,58±0,01 до 2,64±0,03 в среднюю стадию секреции). Некоторые изменения были обнаружены в распределении ядер железистых клеток эндометрия по плоидности на фоне внутриматочной контрацепции. Так, у женщин, использующих внутриматочные контрацептивы продолжительное время (более 5 – 7 лет), отмечена тенденция к уменьшению количества клеток с промежуточным содержанием ДНК (17,2±2,9% против 25,2±2,8% в контроле, $p>0,05$) и увеличению с тетраплоидным набором ДНК (21,0±2,5% против 13,1±2,1% в контроле, $p>0,05$) в пролиферативную стадию цикла. Независимо от длительности использования ВМС в среднюю стадию пролиферации определялось незначительное число клеток (1,5 – 3,6%) с гиподиплоидным содержанием ДНК, что, по-видимому, обусловлено деструкцией части клеток эндометрия и деградацией в них ДНК под воздействием инородного тела (внутриматочного контрацептива).

В поисках объективных критериев раннего проявления малигнизации изучалось содержание полового хроматина в тканях при различных патологических состояниях [4,34]. Исследования ряда авторов свиде-

тельствуют о том, что при возникновении патологической пролиферации и в процессе малигнизации эндометрия наблюдается закономерное снижение процентного содержания полового хроматина в железистом эпителии его [13 ,28,34]. Так, по данным И.Е. Роткииой и Л.А. Луцик [28] среднее содержание полового хроматина в эпителии нормального пролиферирующего эндометрия составляло 33,0±3,8 %, при железистой гиперплазии – 17,4 %, при атипической гиперплазии – 11,6 %, при раке эндометрия – 8,2 %. Д.И. Головин и В.А. Зусь[5] считают, что изменение количества ядер с тельцами Бара является индикатором пролиферативной активности исследуемой ткани.

Было проведено изучение содержания полового хроматина в эпителии желез эндометрия при использовании ВМС [18,21,23]. Среднее количество хроматинположительных ядер в нормальном пролиферирующем эндометрии контрольной группы женщин составляло 35,9±2,1 %, в секреторно преобразованном – 41,1±1,6 %. При применении ВМС содержание полового хроматина не претерпевало выраженных изменений (от 32,7±1,5 до 36,4±2,1 % в среднюю стадию пролиферации и от 34,5±1,1 до 43,9±2,0 % в среднюю стадию секреции), характерных для пролиферативных процессов слизистой матки, но наблюдалось повышение содержания полового хроматина (49,3±1,1 % в среднюю стадию пролиферация. $p<0,05$; 54,2±2,3 % в среднюю стадию секреции, $p<0,05$) в эндометрии женщин, носивших ВМС до 12 мес. Обнаруженное процентное увеличение полового хроматина сочеталось со снижением содержания ДНК и понижением митотической активности клеток слизистой матки.

Следовательно, изучение особенностей митотического режима, содержания ДНК и полового хроматина в эндометрии на фоне внутриматочной контрацепции представляет не только теоретический, но и практический интерес [29]. Это данные дают информацию прогностического характера, могут быть использованы для оценки онкологического риска внутриматочной контрацепции [14], выбора оптимального срока применения ВМС, решения вопроса о возможности повторного введения контрацептива [8, 9, 32].

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 383 с.

2. Автандилов Г.Г., Казанцева И.А. Микроспектрофотометрическое исследование содержания ДНК при диагностике предопухолевых процессов и рака // Архив патологии. – 1983. – №1. – С.13-17.

3. Алов И.А. Цитофизиология и патофизиология митоза. – М.: Медицина, 1988. – 176 с.

4. Ганина К.П. Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии. – Киев, 1990. – С. 215.

5. Головин Д.И, Зусь Б.А. Половой хроматин в онкоморфологии // Архив патологии. – 1991. – №12. – С.3-7.

6. Ежова Л.С., Железнов Б.И., Антипова Н.Б. Влияние внутриматочных контрацептивов на митотический режим эндометрия // Акуш. и гинекология. – 1990. – №3. – С.39-40.

7. Ежова Л.С., Железнов Б.И., Кондриков Н.И. Влияние внутриматочных контрацептивов на содержание ДНК в клетках эндометрия // Акушерство и гинекологи. – 1992. – №10. – С. 30-332010. – №2. – С.8-14.

8. Ерофеева П.В. Профилактика повторного аборта // Эффективная фармототерапия. – 2010. – №2. – С. 8-14.

9. Журавлев А.Ю., Занько С.Н., Дородейко В.Г. Современные аспекты внутриматочной контрацепции // Охрана здоровья материнства и детства. – 2005. – №1-6. – С. 86-92.

10. Захарова Т.Г. Контрацепция как основной метод планирования семьи в работе семейного врача // Земский врач. – 2015. – №3. – С.5-11.

11.Казанцева И.А. Митотический режим, концентрация сульфгидридных групп и содержание ДНК при гиперплазии и малигнизации некоторых эпителиальных тканей человека: автореф. дисс. … докт. мед. наук. – М., 1984. – 45 с.

12. Крутьковская Н.П. Некоторые особенности пролиферации эндометрия при гиперпластических процессах // Архив патологии. – 1989. – №10. – С.71-74.

13. Пескова В.И. Исследование полового хроматина опухолей женских половых органов // Акуш. и гинекология. – 1990. – №8. – С. 9-13.

14. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте :этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дисс. … докт. мед. наук. – М., 2012. – 289 с.

15. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Фундаментальные исследования. – 2012. – №1-1 – С. 85-88.

16. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11. – С.563-565.

17. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Казанский мед. журн. – 2011. –Т.92, №4. – С.522-525.

18. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите // Валеология. – 2011. – № 4. – С.44-50.

19. Петров Ю.А. Состояние слизистой оболочки матки при длительной внутриматочной контрацепции // Российский мед. журнал. – 1986. – №5. – С.102-103.

20. Петров Ю.А. Особенности митотического эндометрия при различных сроках применения внутриматочных контрацептивов // Российский мед. журнал. – 1985. – №11. – С.100-101.

21. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дисс. … докт. мед. наук. – М., 2012. – 47 с.

22. Петров Ю.А. Содержание ДНК в клетках желез эндометрия при применении внутриматочных контрацептивов // Вопр. охраны материнства и детства. – 1984. – №7. – С.64-67.

23. Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Исследование полового хроматина эндометрия как теста для оценки безвредности внутриматочной контрацепции // Вопр. охр. материнства и детства. -1986. – №9. – С.72.

24. Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Пролиферативные изменения слизистой оболочки матки // Вопросы онкологии. – 1986. – №3. – С. 49-52.

25. Петров Ю.А., Рымашевский Н.В., Ковалева Э.А. Особенности митотического режима, содержание ДНК

и полового хроматина в клетках эндометрия при внутриматочной контрацепции // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №12. – С. 40-43.

26. Петров Ю.А. Оценка онкологического риска внутриматочной контрацепции на основе цитологических исследований эндометрия // Вопросы онкологии. – 1985. – №12. – С. 53-56.

27. Радзинский В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, №1. – С. 178.

28. Роткина И.Е., Луцик Л.А. Влияние синтетических прогестинов на содержание полового хроматина в гиперплазированном эндометрии //Акуш. и гинекология. – 1987. – №7. – С.33-35.

29. Руководство ВОЗ «Медицинские критерии приемле мости использования некоторых методов контрацепции» ВОЗ, 2009. 4-е изд..

30. Рымашевский Н.В., Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Внутриматочная контрацепция. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1990. – 128 с.

31. Савельева Г.М., Серов В.Н. Предрак эндометрия. – М., 1990. – 187 с.

32. Серова О.Ф. Особенности послеродовой контрацепции // Consilium Medicum. – 2005. – №5-6. – С. 292-293.

33. Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Социально-медицинские аспекты прерывания нежелательной беременности // Акушерство и гинекология. – 2013. – №5. – С.30-34.

34. Слепышова Э.И. Предраковые изменения эндометрия и их диагностика методом цитокариометрии // Акуш. и гинекология. – 1984. – №4. – С. 35-37.

35. Смирнов О.А., Зусь Б.А. определение пролиферативной активности аденокарцином, аденоакантом и железтисто-плоскоклеточных раков эндометрия по содержанию Х-хроматина // Архив патологии. – 1992. – №9. – С.48-51.

36. Соколова Л.Т., Скуя И.Я. Митотический режим эндометрия как тест при оценке безвредности внутриматочной контрацепции // Ученые-медики Латвии – практике здравоохранения. – Рига, 1993. –С.91-92.

37. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Внутриматочная гормональная контрацепция – локальная и логичная // Медицинский совет. – 2014. – №9. –С.8-11.

38. Широкова Т.А., Антипова Н.Б., Зубрихина Г.Н. О воздействии медикаментозных внутриматочных контрацептивов на эндометрий // Лабораторное дело. – 1987. – №11. – С. 665-667.

39. Хмельницкий О.К. Цитологичсекая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб.: Сотис, 2004. – 332 с.

38. Hagenfeldt K., Johannisson E. The effect of Intrauterine Copper on the DNA-content in Isolated Human Endometrial Ceels // Acta Cytol. – 1992. – №16. – P. 472-477.

39. Oksala J., Therman E. Mitotic abnormalities and cancer // Chromosomes and cancer. – 1984. – №1. – С.239-266.

40. Tice L. Some effects jf estrogen on uterine epithelial mitosis in the mouse // Anat. Rec. – 1981. – Vol.139. – P. 515-523.