

## АПУДОЦИТЫ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

И.В. Суходоло, А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

В настоящее время рак эндометрия является второй по частоте встречаемости опухолью у женщин и составляет 20% всех опухолей гениталий. Гиперпластические процессы эндометрия в ряде случаев являются предвестниками неопластической трансформации клеток и развития аденокарциномы. При этом злокачественное перерождение при железисто-кистозной гиперплазии наблюдается в 2–5%, при плоскоклеточной метаплазии – в 15% случаев и в 30–32% при аденоматозной гиперплазии эндометрия в течение 1–14 лет (Ашрафян Л.А., 2002; Васильев Д.А., 2003). В развитии гиперпластических процессов и рака эндометрия имеют значение как нарушения гормонального обмена в организме в целом, так и местные изменения тканевого обмена органа-мишени. В регуляции гомеостаза принимают участие не только эстрогены, но и биогенные амины и пептидные гормоны, вырабатываемые клетками диффузной эндокринной системы. Однако роль этих биологически активных веществ в механизмах развития рака эндометрия еще недостаточно изучена.

**Целью исследования** явилось изучение взаимосвязи наличия клеток APUD-системы с пролиферативной активностью эндометрия при гиперпластических процессах и раке эндометрия, а также идентификация серотонина, продуцируемого апудоцитами эндометрия.

**Материал и методы.** Всего было обследовано 184 пациентки в возрасте от 25 до 72 лет. Отбор больных производился на основании гистологического диагноза. Объектом исследования служили матки, удаленные во время гистерэктомий, а также соскобы эндометрия после гистероскопии с прицельной биопсией. Первую группу составили 62 пациентки (средний возраст –  $41,6 \pm 50,71$  года) с железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, вторую группу – 31 пациентка (средний возраст –  $44,6 \pm 1,57$  года) с плоскоклеточной метаплазией эндометрия, в третью группу вошли 41 пациентка (средний возраст –  $41,1 \pm 1,7$  года) с предраковыми состояниями эндометрия, четвертую группу составили 34 пациентки с раком эндометрия

(средний возраст –  $58,5 \pm 1,25$  года). В группу контроля вошли 15 женщин (средний возраст –  $39 \pm 0,5$  года) без патологических изменений в эндометрии. При анализе возраста больных выявлено, что средний возраст обследованных раком эндометрия достоверно отличался от такового у пациенток всех других групп ( $p < 0,01$ ). Выявление клеток APUD-системы осуществлялось методом Гримелиуса с предварительной обработкой и без обработки срезов диастазой, а также аргентафинным методом Массона – Гамперля.

**Результаты.** Клетки диффузной эндокринной системы были найдены у 14% больных с гиперпластическими процессами и у 36% больных раком эндометрия. В атрофическом эндометрии апудоциты не найдены, по-видимому, это связано с низким уровнем происходящих в нем обменных процессов. Обменно-эндокринные нарушения оценивались по 3 основным клиническим проявлениям: ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Было обнаружено, что в группе женщин, у которых в эндометрии были обнаружены апудоциты, обменно-эндокринные нарушения имелись в 92% случаев, в группе больных без апудоцитов в эндометрии – в 38%. Был проведен анализ взаимосвязи наличия клеток APUD-системы со степенью дифференцировки рака эндометрия. Оценивалось количество аргирофильных клеток, размеры апудоцитов и их расположение в клетке. Выявлено, что в цитоплазме апудоцитов четко контурированные гранулы располагались в основном перинуклеарно. В низкодифференцированных аденокарциномах гранулы были более четко обособлены и занимали апикальную часть клетки, иногда формируя «апикальную клетку». В высокодифференцированных аденокарциномах более крупные и многочисленные аргирофильные гранулы занимали, как правило, всю цитоплазму клеток.

Таким образом, чем выше дифференцировка рака эндометрия, тем большее количество апудоцитов обнаружено в его паренхиме и отмечено более диффузное их расположение. При снижении дифференцировки опухоли размеры и количество апудоци-

тов уменьшались, гранулы располагались преимущественно в апикальной части клеток. При проведении количественного анализа апудоцитов было выявлено, что при гиперпластических процессах эндометрия происходит увеличение числа эндокринных клеток до  $24,6 \pm 2,34$ , по сравнению с контрольной группой ( $15,1 \pm 1,21$ ). При начальных стадиях аденокарциномы тела матки наблюдается еще более значитель-

ное увеличение количества эндокринных клеток – до  $105,3 \pm 12,04$ , при распространенных процессах – до  $120,5 \pm 5,2$ . Апудоциты, вырабатывающие серотонин (ЕС-клетки), обнаружены у 48 % пациенток с гиперпластическими процессами и у 52 % больных раком эндометрия. Количество их различно и четкой взаимосвязи со степенью морфологической перестройки не обнаружено.

### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКЕ

И.В. Суходоло<sup>1</sup>, А.Н. Дзюман<sup>1</sup>, А.А. Миллер<sup>1</sup>, А.Л. Чернышова<sup>2</sup>, Л.А. Коломиец<sup>2</sup>

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава<sup>1</sup>, г. Томск  
ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН»<sup>2</sup>, г. Томск

Предшествующими исследованиями было показано, что чем меньше эндокринных клеток в эндометрии больных, тем больше риск возникновения рака на фоне гиперпластических процессов эндометрия (Чернышова А.Л., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В., 2002). Гистологические методы не позволяют судить о состоянии функциональной активности эндокринных клеток эндометрия, относящихся к диффузной эндокринной системе. Вместе с тем исследование этих клеточных элементов, являющихся продуцентами многих физиологически активных веществ, осуществляющих местные регуляторные воздействия, чрезвычайно актуально, хотя и очень трудоемко.

**Целью настоящего исследования** явилось сравнительное изучение ультраструктуры эндокринных клеток в эндометрии женщин с железисто-кистозной гиперплазией и раком эндометрия.

**Материал и методы.** Участки эндометрия были взяты во время диагностического выскабливания у 6 женщин, средний возраст которых составил  $42,7 \pm 1,2$  года. У всех женщин менструальная функция была сохранена. Железистая гиперплазия эндометрия была верифицирована у 4 пациенток, рак эндометрия – у 2 больных. Материал фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на кокодилатном буфере, осмировали, обезвоживали, заливали в смесь смол эпон-аралдит. После приготовления и окраски раствором толудиновым синим полутонких срезов в них идентифицировались эндокриноциты, которые выглядели «светлыми» на фоне обычных эпителиальных клеток.

Из участков, содержащих эндокриноциты, затачивались пирамидки и изготавливались ультратонкие срезы, которые просматривались на электронном микроскопе Jem-100 CX при увеличении 5000. Удалось изучить 39 эндокринных клеток на фоне железистой гиперплазии эндометрия и 22 – у больных раком эндометрия.

**Результаты.** Анализ полученного материала выявил, что эндокринные клетки, идентифицированные у всех пациенток, относятся к «открытому» типу, то есть их апикальные поверхности, снабженные нерегулярными микроворсинками, открываются либо в просвет железы, либо в полость матки. С соседними эпителиоцитами эндокринные клетки соединяются посредством хорошо выраженных десмосом. Ядра эндокриноцитов округлые или овальные, с мелкодисперсным хроматином и иногда четко контурированными, эксцентрично расположенными, ядрышками. Цитоплазма эндокриноцитов во всех случаях содержит митохондрии, гранулярную эндоплазматическую сеть, свободные рибо- и полисомы, лизосомы, миелиноподобные структуры, секреторные гранулы. Последние располагаются как в над-, так и в подъядерных участках цитоплазмы, имеют округлую форму, ярко осмиофильны. Следует отметить, что количество секреторных гранул имеет тенденцию к уменьшению в эндокринных клетках больных раком эндометрия. При этом средний диаметр секреторных гранул увеличивается и составляет 508–553 нм, тогда как в эндокриноцитах больных гиперпластическими про-