Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов

*Подробно описаны морфологические и функциональные изменения слизистой оболочки тела матки, происходящие на протяжении менструального цикла и на фоне приема препаратов с эстрогенной и прогестагенной активностью. Рассмотрены особенности состояния эндометрия при его гиперплазии.*

Слизистая оболочка тела матки (СОТМ) представляет собой сложную, многокомпонентную систему, состоящую из покровного и железистого эпителия, стромы, основного вещества, кровеносных сосудов. Эпителиальный компонент эндометрия образуют секреторные и мерцательные клетки (максимальное число последних наблюдается в период овуляции) и немногочисленные аргирофильные клетки, строму - фибробластоподобные клетки (в течение менструального цикла они превращаются из малодифференцированных, юных в зрелые клетки, активно синтезирующие коллаген и гликозаминогликаны, в фибробласты и фиброциты), гистиоциты (макрофаги), Т- и единичные В-лимфоциты и лаброциты, притом в позднюю лютеиновую фазу в строме СОТМ формируются предецидуальные клетки, присутствуют многочисленные эндометриальные гранулоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты. У женщин детородного возраста изменения в структурных компонентах эндометрия на протяжении менструального цикла направлены на создание условий, благоприятных для имплантации оплодотворенной яйцеклетки, которая происходит в середине лютеиновой фазы.
   В отличие от базального слоя эндометрия, который мало изменяется на протяжении менструального цикла, функциональный слой представляет собой димическую структуру и под влиянием стероидных гормонов, прежде всего 17-эстрадиола (Э2) и прогестерона (ПГ), ежедневно подвергается структурно-функциональным изменениям. Несмотря на идентичную структуру клеток, циклические изменения в покровном эпителии эндометрия менее выражены, чем в эпителии маточных желез.
   Морфофункциональные изменения эндометрия наиболее выражены в области дна и тела матки. Слизистая истмического отдела матки слабо реагирует на воздействие гормонов, что связывают с особенностями васкляризации СОТМ, а также с особенностями развития матки в онтогенезе.
   Известно, что продолжительность большинства менструальных циклов составляет 25-30 дней, притом продолжительность фолликулярной фазы более вариабельная по сравнению с лютеиновой фазой, длительность которой является стабильной и составляет 14±2 дня. Учитывая разную продолжительность первой половины цикла и выраженную индивидуальную вариабельность показателей базальной и циклической секреции эстрогенов в этот период менструального цикла, можно предположить, что для полноценного роста эндометрия под воздействием Э2 в фолликулярную фазу (что имеет важное значение для последующей секреторной трансформации СОТМ в результате действия ПГ) необходим различный период времени. Продолжительность данного периода определяется временем, необходимым для роста доминантного фолликула в яичнике.
   Следует отметить, что функциональное состояние эпителиальных клеток маточных желез и клеточных элементов стромы эндометрия на протяжении менструального цикла характеризуется гетерогенностью.
   Об этом свидетельствуют данные электронной микроскопии (разная электронная плотность клеток, интенсивность развития цитоплазматических органелл), результаты иммуноморфологических исследований и другие показатели состояния клеточных элементов. Биологический смысл гено- и фенотипической гетерогенности однородной популяции клеток в составных компонентах эндометрия заключается в обеспечении гомеостаза ткани, поскольку гетерогенность на всех уровнях организации, начиная с молекулярного, способствует адаптации клеток и ткани к меняющимся условиям среды за счет вовлечения в действие резервных структур.
   Морфологические изменения в составных компонентах эндометрия на протяжении менструального цикла, происходящие под воздействием Э2 и ПГ, позволяют различать раннюю, среднюю и позднюю стадии пролиферации (соответственно с 4-5-го по 7-й день цикла, 8-10-й и 11-14-й дни) и раннюю, среднюю и позднюю стадии секреции (соответственно 16-18-й, 19-23-й и 24-28-й дни). Согласно данным литературы, регенерация эндометрия начинается через 36 ч и после начала менструации на фоне низкого (базального) уровня стероидных гормонов. Не исключается, что в регенерации эндометрия важное значение имеют факторы роста, представляющие собой пептиды или полипептиды, взаимодействующие со специфическими рецепторами мембраны клеток, инициируя экспрессию генов, метаболизм и деление клеточных элементов. Экспрессия многих факторов роста, включая эпидермальный, a- и §-трансформирующий, инсулиноподобный и другие, обнаружена как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия.
   С началом повышения секреции Э2 в крови в железистом эпителии отмечаются митозы, что позволяет отличить эндометрий ранней стадии пролиферации от регенерирующей СОТМ. По мере дальнейшего повышения уровня Э2 наряду с усилением митотической активности в составных компонентах эндометрия в строме последнего развивается отек, который характерен для СОТМ средней стадии пролиферации. Согласно нашим наблюдениям, митотический индекс в строме эндометрия в 3 раза ниже, чем в железистом эпителии. Преобладание митотической активности в железистом компоненте эндометрия по сравнению со стромальным способствует появлению извитости маточных желез, которая особенно усиливается во время поздней стадии пролиферации.
   Сопоставление функциональной морфологии различных клеточных элементов составных компонентов эндометрия свидетельствует о том, что рост и дифференцировка фибробластоподобных клеток стромы эндометрия происходят раньше, чем эпителиальных клеток маточных желез. В начале стадии пролиферации железистый эпителий представлен малодифференцированными клетками, тогда как часть стромальных клеток уже приступает к синтетической деятельности. Как известно, роль фибробластов во взаимоотношениях с эпителиальными клетками реализуется через продукты их специфической секреции, а именно коллаген, эластин, протеогликаны и гликопротеины. Коллаген не только является опорным каркасом для эпителия, но и играет важную информационную роль в индукции мофогенеза, а протеогликаны и гликопротеины осуществляют трофическую функцию и влияют на размножение клеток, в том числе и эпителиальных.
   Поэтому фибробластоподобные клетки стромы следует рассматривать в качестве одной из важнейших клеточных популяций в сложной системе поддержания гомеостаза в эндометрии. Через продукты специфической секреции они участвуют в регуляции роста, размножения и специфического функционирования железистого эпителия.
   Активное участие в эпителиально-мезенхимальных взаимоотношениях принимают лимфоциты, проникающие в строму эндометрия из сосудов и определяющие межтканевую регуляцию пролиферации различных типов клеток. Лимфоциты выявлены нами и в межклеточных пространствах железистого эпителия, в отдельных наблюдениях отмечено наличие контактов между лимфоцитами и соседними эпителиальными клетками. Видимо, лимфоциты могут непосредственно участвовать в регуляции митотической активности и дифференцировке железистого эпителия.
   Железистому эпителию эндометрия свойственна сопряженность структуры и функции в различные фазы цикла: в фолликулярную фазу структурно-функциональные особенности эпителиальных клеток маточных желез характерны для растущих и размножающихся клеточных элементов, в лютеиновую фазу - для клеток, выполняющих функцию выработки секрета.
   При морфологическом исследовании эндометрия первые признаки секреторной трансформации в виде появления базальных вакуолей (скопления гликогена) в клетках железистого эпителия наблюдаются через 36-48 ч после овуляции. Таким образом, различие между функциональным состоянием желтого тела (секреция ПГ) и наблюдаемыми изменениями в составных компонентах эндометрия под воздействием ПГ составляет 1,5-2 дня. Следует также отметить, что цитоплазматические органеллы, принимающие участие в выработке секрета, появляются в отдельных клетках железистого эпителия в конце стадии пролиферации (еще до овуляции). В этой связи определение времени овуляции на основании ульраструктуры эпителиальных клеток маточных желез представляет значительные трудности. Более информативными в этом отношении являются данные морфологического исследования СОТМ. Поскольку появление гранул гликогена и гигантских митохондрий в цитоплазме железистого эпителия происходит уже в конце стадии пролиферации, суждение о произошедшей овуляции на субмикроскопическом уровне можно высказать лишь на основании наличия системы канальцев в ядрах клеток железистого эпителия. Согласно данным, полученным совместно с Л.А. Беляевой, ультраструктурные и ультрацитохимические особенности данной системы канальцев (рибонуклеопротеидная природа гранулярного матрикса, окружающего систему, и гранул и фибрилл в просвете канальцев) позволяют считать ее производной внутренней ядерной мембраны.
   По-видимому, через систему канальцев в ядрах клеток осуществляется транспорт в цитоплазму генетической информации (ПГ-индуцированных рибонуклеопротеидов), необходимой для синетза специфических белков. Наличие системы канальцев в ядрах клеток железистого эпителия свидетельствует о полноценной секреторной трансформации эндометрия. Предварительные исследования показали, что у женщин, страдающих бесплодием при регулярном ритме менструаций, несмотря на морфологические признаки секреторной трансформации эндометрия система канальцев определяется лишь в небольшом числе ядер клеток железистого эпителия.
   Во время ранней стадии секреции гликоген из базального отдела железистого эпителия эндометрия перемещается в апикальный отдел клеток. Строма эндометрия в раннюю стадию секреции в структурно-фунциональном отношении остается идентичной таковой поздней стадии пролиферации.
   В отличие от эндометрия стадии пролиферации, в котором преимущественно наблюдается анаэробный гликолиз, в СОТМ стадии секреции преобладают процессы аэробного гликолиза. Синтез углеводов достигает максимальной интенсивности в конце ранней стадии, белков - вскоре после начала средней стадии секреции.
   Как известно, жидкое содержимое в полости матки имеется на протяжении всего менструального цикла и образуется в результате транссудации различных компонентов сыворотки крови из сосудов, а также секреции протеинов, углеводов и других продуктов обмена, синтез которых осуществляется в железистом эпителии эндометрия.
   Активность выделения секрета эпителиальными клетками маточных желез наиболее выражена во время средней стадии секреции, притом кинетика образования секрета связана с системой эргастоплазма - гликоген - митохондрии - пластинчатый комплекс. Выделение секрета (секреторные гранулы, везикулы, гликоген) из соседних эпителиальных клеток происходит по апокриновому типу, асинхронно и в связи с этим продолжается несколько дней.
   В среднюю стадию секреции (период максимальной секреции ПГ желтым телом) в эндометрии наряду с эпителиальным изменяется и стромальный компонент. Значительно усиливается извитость спиральных артерий и увеличивается их длина, максимальной интенсисности достигает микроциркуляция, развивается отек, который связывают с повышением уровня Э2 в крови в этот период лютеиновой фазы.
   Морфологическая картина отека обусловлена не только усилением сосудистой проницаемости, но и изменением макромолекулярной структуры основного вещества, его трансформацией из золя в гель.
   Мы наблюдали расположение сосудов не только вблизи маточных желез, но и непосредственно под их базальной мембраной. В этой связи можно предположить два пути регуляции состояния железистого эпителия: прямое влияние на эпителиальные клетки веществ, поступающих из крови (гормоны) через стенку сосуда, и опосредованное воздействие через продукты синтетической деятельности фибробластоподобных клеток стромы СОТМ.
   Повышение уровня Э2 в крови на 5-8-й день после преовуляторного пика секреции ЛГ сопровождается появлением митотической активности в эндотелии кровеносных сосудов и окружающей их строме, что связывают с повышением уровня простагландинов в эндометрии.
   Содержание Э2 и ПГ в крови в середине второй половины менструального цикла является важным показателем лютеиновой фазы. Низкий уровень ПГ и Э2 в крови, уменьшение продолжительности второй половины менструального цикла и неадекватная секреторная трансформация эндометрия характерны для неполноценной лютеиновой фазы. Последняя спорадически наблюдается у молодых женщин, ее частота с возрастом увеличивается.
   Неполноценная секреторная трансформация эндометрия может быть обусловлена недостаточным развитием СОТМ в связи с низкой секрецией Э2 в фолликулярную фазу, низкой секрецией ПГ в лютеиновую фазу и повышенной секрецией Э2 при нормальном уровне ПГ в крови во вторую половину менструального цикла. О неполноценной секреторной трансформации свидетельствует несоответствие (оставание) циклических преобразований составных компонентов СОТМ дню менструального цикла или отсутствие синхронности в развитии изменений в эпителиальном и стромальном компонентах эндометрия во время средней и поздней стадии секреции.
   Неадекватная реакция желез и стромы эндометрия, вероятно, обусловлена нарушением соотношения Э2 и ПГ в крови. Такое предположение основано на опубликованных результатах исследования эндометрия при проведении циклической гормональной терапии у женщин, перенесших овариэктомию.
   С началом поздней стадии секреции вокруг спиральных артериол и капилляров функционального слоя эндометрия начинают образовываться предецидуальные клетки (или децидуальная ткань, если во время средней стадии секреции произошла имплантация оплодотворенной яйцеклетки). Увеличение числа предецидуальных клеток вокруг сосудов сопровождается формированием в функциональном слое эндометрия компактного и спонгиозного слоев. Во время поздней стадии секреции на фоне снижения уровня Э2 и ПГ в крови эндометрий подвергается регрессивным изменениям. В компактном слое наблюдается пикноз ядер клеток железистого эпителия, в прилежащей строме отмечаются стаз в спиральных артериолах и гипоксия, наличие многочисленных лимфоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и эндометриальных стромальных гранулоцитов, в иммунохимическом отношении представляющих собой большие гранулярные лимфоциты или естественные клетки-киллеры.
   Выделение релаксина, синтезировать который могут как железистые, так и стромальные (предецидуальные) клетки эндометрия, способствует расплавлению аргирофильных волокон стромы СОТМ.
   В предменструальный период в клетках эпителия и стромы эндометрия отмечается деструкция мембраны лизосом с последующим аутофагоцитозом части клеточных органелл и выходом гидролитических ферментов в строму, что вызывает деполимеризацию кислых гликозаминоглюкуронгликанов и дезинтеграцию ткани эндометрия. На фоне значительного снижения уровня ПГ в эндометрии резко усиливается и синтез интерстициальной коллагеназы (матриксной металлопротеиназы-1), что также вызывает нарушение целостности внеклеточного матрикса и является одним из факторов, приводящих к менструации.
   Следует отметить, что имеющиеся в литературе данные ставят под сомнение или опровергают общепринятое мнение о полном отторжении функционального слоя эндометрия во время менструации. Согласно этим данным, во время менструации отторжению подвергаются компактный и небольшая прилежащая часть спонгиозного слоя, лишь местами возможно отторжение всего функционального слоя. Большая часть спонгиозного слоя эндометрия сохраняется во время менструации и принимает участие в преобразованиях эндометрия на протяжении следующиго менструального цикла. Следует отметить, что в предменструальном периоде в клетках железистого эпителия, межклеточных пространствах последнего и в макрофагах появляются базофильные гранулы (апоптотические тельца), представляющие собой фрагменты ядер и клеточных органелл, образовавшиеся в результате естественной генетически детерминированной гибели клеток (апоптоза).
   Их локализация в базальном отделе эпителия и прилежащей строме и наличие отверстий в базальной мембране эпителия послужили основой для предположения, что удаление апоптотических телец происходит не в направлении просвета маточных желез, поскольку этому препятствуют десмосомы и щелевые контакты между эпителиальными клетками, а в направлении стромы с последующим их фагоцитозом. Не исключается, что благодаря апоптозу в сочетании с дегидратацией стромы эндометрия происходит трансформация СОТМ, сохраняющейся во время менструации, в эндометрий стадии полиферации.
   Проведенное нами изучение функциональной морфологии СОТМ во время менструального цикла показало, что маточную железу, окружающую ее строму и прилежащие кровеносные сосуды следует рассматривать в качестве структурной единицы эндометрия, представляющей собой многоклеточную систему, жизнедеятельность которой обеспечивается межклеточным взаимодействием в условиях влияния стероидных гормонов и паракринных факторов. Функциональная гетерогенность многочисленных клеточных элементов, составляющих эту единицу, является основой для поддержания гомеостаза и гомеокинеза на протяжении менструального цикла.
   **В условиях ановуляции при нарушениях в системе гипоталамус-гипофиз-яичники в результате продолжающегося воздействия Э2 на составные компоненты эндометрия в последнем развиваются гиперпластические изменения очагового или диффузного типа.** Согласно нашим данным, очаговая гиперплазия функционального слоя в неизмененной СОТМ наблюдается редко, очаговая аденоматозная гиперплазия - еще реже. Наиболее часто развитие очагового аденоматоза отмечается на фоне железистой и железисто-кистозной гиперплазии. Возникновение гиперпластических поражений эндометрия обусловлено изменениями эпителиально-мезенхимальных взаимоотношений, утратой координации между эпителиальным и стромальным компонентами в связи с нарушением действия стероидов на субклеточном уровне. В развитии аденоматозной гиперплазии немаловажное значение имеет и неадекватная реакция эпителиального компонента на медиаторы в условиях гормонального дисбаланса.
   Для железистой (железисто-кистозной) гиперплазии характерны наличие желез различной формы и величины, включая кистозно-расширенные, железистого эпителия с признаками пролиферации, цитогенной стромы (богатой клеточными элементами) с инфильтрацией лимфоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, нарушение местного кровообращения с появлением в сосудах тромбов, что вызывает некротические изменения эндометрия и его отторжение. Железистая (железисто-кистозная) гиперплазия эндометрия характеризуется нарушением органотипической дифференцировки. По сравнению с неизмененной СОТМ в стадии пролиферации в гиперпластически измененном эндометрии увеличен железистый компонент.
   **Очаговый аденоматоз и аденоматозная гиперплазия эндометрия отличаются структурной перестройкой желез и прлиферацией железистого эпителия.** Мелкие и крупные железы, разделенные относительно узкими прослойками стромы, становятся неправильно извитыми, с выростами в направлении просвета железы. В железистом эпителии цитоплазматические органеллы более многочисленны и развиты, чем при железистой гиперплазии, увеличивается и содержание микрофиламентов. Небольшое количество гликогена в гиперплазированном эндометрии может быть обусловлено местными нарушениями углеводного обмена; возможно, этот гликоген необходим как источник энергии для пролиферации клеток.
   В структурно-функциональном отношении эпителий маточных желез при нерезкой аденоматозной гиперплазии мало отличается от такового при железистой гиперплазии эндометрия; это же касается риска возникновения высокодифференцированной аденокарциномы. Выраженная аденоматозная гиперплазия характеризуется усиленной пролиферацией железистого эпителия, дезорганизацией последнего, изменением тинкториальных свойств цитоплазмы клеток. Эпителиальные клетки при выраженной аденоматозной гиперплазии характеризуются тенденцией к нарушению цитотипической дифференцировки. Согласно данным литературы, почти у половины женщин с выраженной аденоматозной гиперплазией наблюдается развитие аденокарциномы.
   Механизмом возникновения кровотечения при гиперпластически измененном эндометрии является отторжение некротизированного участка в связи с тромбозом сосудов, который, возможно, обусловлен местным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, хотя не исключено, что кровотечение может быть обусловлено резким изменением (снижением) содержания Э2 в крови.
   Следует отметить, что прямая зависимость между абсолютными показателями содержания Э2 в крови и морфологической картиной гиперплазированного эндометрия отсутствует. Структурно-функциональные особенности гиперплазированного эндометрия преимущественно связаны с продолжительностью воздействия Э2 на составные компоненты СОТМ и местными особенностями реакции последних на гормональное воздействие и влияние паракринных факторов.
   Несмотря на то что канцерогенез эндометрия является мультифакторным, не вызывает сомнения, что Э2 может действовать как коканцероген, способствующий уменьшению продолжительности клеточного цикла и усиливающий пролиферацию эпителиальных клеток.
   Как известно, Э2 и эстрон оказывают более выраженное пролиферативное воздействие на эндометрий, чем эстриол. Эстрогенное воздействие на составные компоненты СОТМ может быть блокировано ПГ. Введение ПГ при гиперплазированном эндометрии вызывает неполноценную секреторную трансформацию СОТМ, при этом при длительном применении ПГ эндометрий становится тонким и его железистый компонент не обнаруживает признаков функциональной активности. Следует отметить, что подбор дозировок препаратов с эстрогенной и прогестагенной активностью при лечении нарушений менструального цикла и диагностировании патологических изменений менструального цикла и диагностировании патологических изменений в эндометрии после исследования тотального соскоба СОТМ целесообразно проводить под гистологическим контролем (взятие цуга эндометрия).
   В настоящее время используется большой арсенал гормональных препаратов как с лечебной целью, так и для предупреждения беременности. Для контрацепции наиболее часто назначаются пероральные комбинированные препараты, в которых в качестве эстрогенов используются этинилэстрадиол и местранол. Применяемые в этих препаратах гестагены относятся к производным 17-ацетоксипрогестерона и 19-нортестостерона. Гормональные препараты различаются выраженностью гестагенного эффекта и дополнительным наличием эстрогенного, антиэстрогенного, андрогенного и антиандрогенного действия**. Морфологические особенности эндометрия при использовании пероральных контрацептивов связаны с режимом их назначения, дозировкой и длительностью приема препарата, исходным состоянием СОТМ, а также с временным параметром в цикле взятия биопсии эндометрия.**
   В основном, особенно в начальный период применения пероральных контрацептивов, в эндометрии наблюдается мозаичная картина: участки с различной функциональной активностью (типа стадии пролиферации и неполноценной секреции), преобладанием стромы над железистым компонентом, очаговая децидуаподобная трансформация стромы, угнетение развития спиральных артерий и пролиферация капилляров в поверхностных отделах эндометрия, отек. Со временем, через 1-1,5 года и позже, специфичность реакции эндометрия на гормональный препарат утрачивается, СОТМ становится тонкой, приобретая некоторое сходство с атрофическим эндометрием.
   При внутримышечном применении прогестинов, а именно депо-провера по 150 мг через каждые 90 дней, согласно исследованиям, проведенным совместно с В.Н. Прилепской и Т.Т. Тагиевой, независимо от исходного состояния СОТМ (неизмененная или гиперплазированная) у женщин старше 35 лет уже через 3 мес толщина эндометрия становится незначительной, отмечается очаговая децидуаподобная трансформация и отек стромы с наличием в последней лимфоцитов, относительно многочисленных капилляров с признаками нарушения сосудистой проницаемости. Железы немногочисленны, узкие, железистый эпителй без признаков функциональной активности. В последующем эндометрий становился тонким, с единичными железами, которые иногда трудно отличить от капилляров, и очаговой децидуаподобной реакцией. Подобные изменения эндометрия отмечаются при применении внутриматочного контрацептива с прогестероном или левоноргестрелом.
   В литературе имеются сообщения об изменениях эндометрия при применении кломифена, диназола, RU 486, норпланта и других стероидных препаратов. Однако для оценки их влияния на состояние эндометрия необходимо дальнейшее накопление фактического материала

# Статья Проф. д.м.н. заслуженный деятель науки Н.И. Кондрикова Руководитель отделения патоморфологии Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии РАМН "Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов "