

О. О. Литвак, Т. П. Куфтирева, Л. О. Стеченко, В. П. Яценко,
С. Я. Сольський, В. С. Артамонов

Ультраструктура яєчників хворих на склерополікістоз

Електронно-мікроскопічними методами дослідовані біоптати яєчників больних склерополікістозом після малоєфективного лікування клостильбегітом. Установлені особливості свідчать про посилення проліферації з'єднано-тканних структур в яєчниках з вовлеченням іммунопатологічних процесів на фоні тканинної і циркуляторної гіпоксії.

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) - досить розповсюджене захворювання, частота якого коливається від 0,6 до 11%. Висока медико-біологічна та соціальна значимість проблеми СПКЯ стає зрозумілою, коли взяти до уваги високу частоту безпліддя: до 80-90 % у даної категорії хворих [2, 4]. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених проблемі СПКЯ, нині остаточно не виявлено не лише етіологічні фактори, але і його патогенетичні механізми. Недостатньо висвітлені в науковій літературі і питання морфологічних змін у хворих з різними формами СПКЯ, особливо на ультраструктурному рівні [5].

Метою нашого дослідження було вивчення ультраструктури яєчників у хворих на СПКЯ, які пройшли курс гормональної терапії клостильбегітом, але бажаного ефекту не було досягнуто.

МЕТОДИКА

Електронно-мікроскопічно досліджено яєчники 8 жінок репродуктивного віку зі скаргами на безпліддя, зумовлене СПКЯ (з різним терміном перебігу захворювання - від 1,5 до 5 років та від 5 до 10 років), які були на-

правлені на хірургічне лікування. Показанням до оперативного лапароскопічного лікування були: неефективність консервативних методів стимуляції овуляції, відсутність вагітності при овуляторних циклах протягом 1 року, підозра на наявність супутнього спайкового процесу в малому тазі або на ендометріоз. Термін перебігу захворювання рахувався з початку порушення менструальної функції, включаючи період консервативної терапії (без ефекту).

Матеріал для електронно-мікроскопічних досліджень отримували під час хірургічної лапароскопії, яку виконували за допомогою апаратури і інструментарію фірм "MGB" і "Karl Storz" (Німеччина). У всіх хворих на СПКЯ під час хірургічної лапароскопії було підтверджено відсутність супутньої патології органів малого тазу та непрохідності маткових труб. Обсягом оперативного втручання у всіх хворих було двостороння часткова резекція яєчників. Матеріал для дослідження у жінок контрольної групи отримували під час оперативних втручань, не пов'язаних із СПКЯ, і за згодою пацієнтів. Матеріал фіксували в розчині 2,5%-го глютаральдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією в 1%-му розчині OsO_4 , зневоднювали та заливали в суміш епону з аралдитом за загальноприй-

нятою методикою. Фотографування здійснювали на електронних мікроскопах ЕМВ-100Б та ЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Електронно-мікроскопічний аналіз показав, що у капсулі яєчників хворих на СПКЯ клітинний компонент представлений фібробластами і міофібробластами, які щільно оточені колагеновими волокнами. Ультраструктурна організація фібробластів свідчить про їх підвищену функціональну активність. Аналогічні за будовою фіброласти в великій кількості спостерігаються в кірковій і мозковій речовині яєчника. Разом з тим слід відмітити, що у хворих з більш тривалим перебігом СПКЯ часто можна спостерігати клітини фібробластичного ряду, характерною ознакою яких є майже повна відсутність відростків. Вони містять ядра з пристінковим розташуванням гетерохроматину та глибокими інвагінаціями, які надають їм чудернацької форми. Перинуклеарний простір уздовж усього периметра ядра розширений, а в цитоплазмі міститься невелика кількість органел. Тобто ультраструктурна організація цих клітин свідчить про їх функціональну пригніченість, хоча вміст колагенових волокон не тільки не зменшений, а й перевищує вміст у хворих з невеликою тривалістю СПКЯ. Слід також відмітити, що серед цих клітин зустрічаються клітини із фрагментованими ядрами, що швидше за все відповідає стану апоптозу.

Характерним для яєчників у хворих на СПКЯ, які ми досліджували, є інша направленість змін ультраструктури фолікулів, ніж при фізіологічній атрезії, а саме: дезорганізація та різке зменшення органел з патологічним просвітленням цитоплазми у фолікулярних клітинах малих фолікулів (рис.1,а). У фолікулоцитах дозріваючих фолікулів відбувається нерівномірне ущільнення цитоплазматичного матриксу внаслідок накопичення електроннощільного матеріалу на фоні зменшення органел. Ще однією особливістю фолікулярних клітин хворих на СПКЯ є підвищений вміст мікрофібрил у цитоплазмі навіть дистрофічно-дегенеративно змінених клітин. Разом з тим зустрічаються фолікулоцити з функціонально активними ядрами, в яких рівномірно розподілений хроматин і велика кількість інтерхроматинових гранул. Серед таких фолікулоцитів слід відмітити клітини, у яких ядра ніби “вивернуті навиворіт”, внаслідок чого ядерна мембрана виявляється всередині ядра, оточуючи фрагменти цитоплазми, а ядерце лежить нібито в цитоплазмі (рис.1,б). Виразні зміни в ядрі відбуваються в клітинах без деструктивних порушень у цитоплазмі, що дає підставу думати, що така будова клітини відповідає стану апоптозу фолікулоцитів.

Збільшені парафолікулярні клітини розташовуються групами, їх цитоплазматичний матрикс електронноущільнений, містить розширені каналіці незернистої ендоплазматичної сітки, зменшену кількість мітохондрій з поодинокими кристами переважно везикулярного типу, ліпідні включення, м'ялиноподібні структури. Ядра великі, овальної або витягнутої форми, ядерна оболонка формує багато інвагінацій. Ядерця великі за розмірами, електронноущільнені внаслідок великої кількості в них волокнистого або фібрилярного матеріалу. Хроматин утворює невеликі скупчення, розташовані по всьому матриксу, що надає ядрам плямистого вигляду (див. рис. 1,а). Така будова ядра характерна для явищ ампліфікації р-ДНК (процеси утворення множинних копій ядерцевих організаторів у відповідь на певні онтогенетичні сигнали), що свідчить про підвищення функціональної активності таких клітин. Зважаючи на те, що саме інтерстиційні клітини продукують андрогени, надлишок яких характерний для синдрому полікістозних яєчників. Можна припустити, що підключення процесів ампліфікації є одним із пускових механізмів розвитку цього захворювання, але ця гіпотеза потребує додаткового вивчення.

Ультраструктурна організація кровеносного русла свідчить, що всі його ланки щільно

оточені колагеновими волокнами та мають морфологічні ознаки зниження трансцитозної функції у гемомікросудинах. Проявом цього є незначна кількість везикул і вакуолярних утворень в ендотеліоцитах кровоносних капілярів (рис.1,в), що суттєво відрізняє їх як від капілярів яєчника в нормі, в яких переважає трансцелюлярний шлях переносу речовин за допомогою вакуолей, так і від гемомікросудин атретичного фолікула, де основними шляхами транспорту є везикулярний [1]. Все це за умов склерозування кровоносних судин усіх калібрів погіршує доставку поживних речовин та кисню до навко-

лишніх тканин. З іншого боку, наявність ультраструктурних ознак перескорочення судин, головним чином артеріолярної ланки й капілярів, яке призводить до розходження між ендотеліальних контактів й утворення так званих “люків витоку”, викликає підвищення проникності для складових крові в інтерстиції.

Периваскулярний простір заповнений колагеновими волокнами, які, оточуючи окремі клітини, немов би замурують їх. Окрім типових колагенових волокон зустрічаються ділянки деструктованого колагену, де серед аморфного матеріалу помірної електрон-

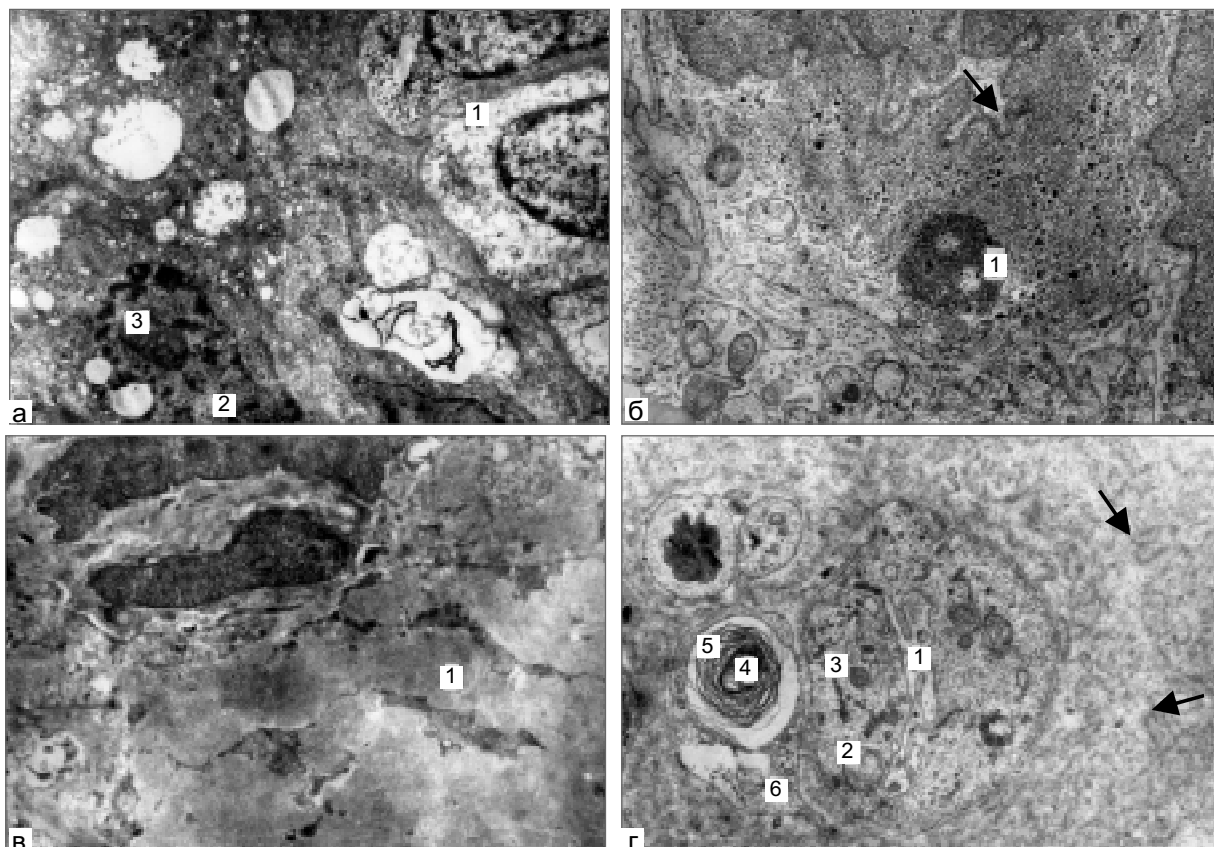


Рис. 1. Фрагменти яєчника — (а) хворої І. на СПКЯ. Фолікулярні клітини (1) із просвітленою цитоплазмою; ядро (2) і ядерце (3) в парафолікулярній клітині. Зб. 10000; (б) хворої Т. на СПКЯ. Фолікулярна клітина, в якій ядерна оболонка (↑) розташована мов би в середині ядра, а ядерце (1) - в цитоплазмі. Зб. 12000; (в) хворої Д. на СПКЯ. Депозити імунних комплексів (1). Зб. 10000; (г) кровоносний капіляр яєчника хворої І. на СПКЯ. Просвіт капіляра (1) мітохондрії (2), каналці ендоплазматичної сітки (3) в ендотеліальних клітинах, осьовий циліндр (4), мієлінова оболонка (5), шванівська клітина (6) мієлінового волокна. Деструктовані колагенові волокна (↑). Зб. 19000.

ної щільності хаотично розташовані фрагментовані волокна, які вже не мають періодичності. Більш затяжний характер СПКЯ призводить до появи в яєчнику хворих фібриноїда і депозитів імунних комплексів (рис.1,г).

Досить часто виявляються функціонально активні лімфоцити, переважно В-лімфоцити, плазматичні клітини та рідше макрофаги в зоні клітинного детриту. Слід підкреслити, що кількість імунокомпетентних клітин істотно збільшена у хворих із тривалим перебігом захворювання.

Таким чином, проведений електронно-мікроскопічний аналіз яєчників хворих на СПКЯ дає підставу вважати, що підвищене фібрилоутворення є генералізованим процесом і поширюється не тільки на фібробласти, а й на фолікулоцити та ендотеліальні клітини кровоносних судин [3, 5]. Можна думати, що одним з пускових механізмів розвитку СПКЯ є явища ампліфікації в ядрах інтерстиційних клітин, внаслідок чого різко активізується вироблення андрогенів. Збільшення терміну перебігу захворювання призводить до появи в інтерстиційному просторі депозитів імунних комплексів, що на фоні склерозування кровоносних судин і тканинної гіпоксії може спричинити незворотні зміни в яєчнику. Відомо, що розвиток фібриноїдних змін залежить від механізмів ушкодження сполучної тканини і мікроциркуляторного русла. [5]. При порушеннях імунологічного гомеостазу в осередках утворення фібриноїда спостерігають не тільки аморфні маси імунних комплексів, а й набухлі фрагментовані колагенові волокна, протофібрили та клітинний детрит [2, 4] Враховуючи наявність великої кількості ділянок колагену на різних стадіях деструкції, а також морфологічних проявів активації імунних реакцій, свідчить, що збіль-

шення тривалості захворювання на СПКЯ приводить до розвитку аутоімунного процесу в яєчниках, що на нашу думку впливає на результативність лікування клостилбегитом.

**O. O. Lytvak, T. P. Kuftereva,
L. O. Stechenko, V. P. Yacenko,
S. Ya. Sol'skiy, V. S. Artamonov**

ULTRASTRUCTURE OF THE OVARIES OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Using electron microscopic techniques, we investigated biopats of the ovaries of patients with polycystic ovarian syndrome after treatment with clostilbegit, which exerted only insignificant effects. We observed an increases in the intensify of proliferation of the connective tissue elements in the ovaries with the involvement of immunopathological processes against the background of tissue and circulatory hypoxia.

A.A.Bogomoletz National Medical University, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волкова О.В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы.- М.: Медицина, 1983.- 224 с.
2. Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Фанченко И.Д. и др. Метаболические нарушения у пациенток с хронической ановуляцией и гиперандрогинией // Проблемы репродукции.- 1999.- №2.- С. 34-38.
3. Cano A., Van Baal W.M. The mehanism of trombotik risk induced by hormone replacement therapy // Maturitas.- 2001.- **31**, № 1.- P. 17-38.
4. Franks S. Polycystik ovary sindrom // New Engl. J. Med.- 1995.- P. 333-853.
5. Williams M.R., Westerman R.A.,Kingwell B.A. et all. Variations in endotelial function and compliance during the menstrual cycle // J Clin Endocrinol Metabol.- 2001.- **86**, № 11.- P. 5389-5395.