

УДК 611.663.018.013-053.88
DOI: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.63

О.В. Гузік

*Кафедра анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О.М. Слободян)
ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці*

МІКРО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНА БУДОВА ШИЙКИ МАТКИ У ЗРІЛОМУ ТА ЛІТНЬОМУ ПЕРІОДАХ ОНТОГЕНЕЗУ

Резюме. У статті досліджена мікро- та ультраструктурна будова шийки матки у зрілому та літньому періодах онтогенезу людини. Встановлено, що багатошаровий плоский та стовпчастий епітелій мають власні ультраструктурні особливості, підлягають циклічним змінам, які пов'язані із менструальним циклом. Плоскоклітинна метаплазія в нормі відбувається не тільки в певних періодах онтогенезу, але й за різних фізіологічних і патологічних станів. Основну масу ШМ становлять колагенові волокна з незначною кількістю еластинових фібрил; їх структурно-просторова конфігурація має чітку залежність від періоду онтогенезу та репродуктивного процесу.

Ключові слова: шийка матки, онтогенез, епітелій, метаплазія, ультраструктурна будова.

Рак шийки матки в Україні посідає друге місце серед усіх злоякісних пухлин репродуктивної системи, причому останнім часом помічена тенденція до омолодження раку: 55,3% пацієнток – жінки 30-54 років, кожна шоста жінка помирає впродовж року з моменту встановлення діагнозу. Щорічно у світі дану патологію виявляють більш ніж у 600 тис. пацієнток [1]. Різноманітні ураження шийки матки спостерігаються в усіх вікових періодах і потребують ретельного комплексного дослідження епітелію шийки матки (ШМ) з метою раннього виявлення, діагностики і чіткого диференціювання передракових захворювань даної ділянки [2]. Детальне вивчення анатомо-гістологічних особливостей ШМ у постнатальному періоді онтогенезу людини має важливе як теоретичне, так і практичне значення для з'ясування механізмів можливого виникнення уражень, варіантів та вад розвитку.

Мета роботи: з'ясувати особливості мікро- та ультраструктурної будови шийки матки в постнатальному періоді (перший і другий зрілий та літній) онтогенезу людини.

Матеріал і методи. Дослідження виконані на 16 ШМ за допомогою мікроскопії внутрішньої слизової оболонки, мікроскопії 34 серій послідовних гістологічних зрізів та електронної мікроскопії. Для візуалізації колагенових волокон використовували триколірний метод забарвлення за умов фіксації у формаліні з додатковим протравленням у розчині Буена. Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензованої програми “Statistica”. Достовірність між отриманими показниками визначали за допомогою Т-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали значення при $p < 0,05$. Дослідження проведені від-

повідно до методичних рекомендацій “Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень” та з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964-2000) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедр анатомії людини імені М.Г. Туркевича, анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”: “Особливості морфогенезу та топографії органів і систем в пренатальному та постнатальному періодах онтогенезу” (№ держ. реєстр. 011U002769).

Результати дослідження та їх обговорення. Як відомо, в ШМ розрізняють піхвову частину, яка виступає у просвіт піхви, і надпіхвову частину, яка сформована в основному із сполучної та м'язової тканин і містить судини та нерви. Піхвова частина ШМ вкрита багатошаровим плоским епітелієм (БПЕ) і, за даними літератури, має назву ектоцервікс. М'язова тканина в ШМ становить 10-15% її об'єму, а переважним структурним компонентом є сполучна тканина, на яку припадає 85-90%. М'язова тканина, загалом, міститься у верхній третині ШМ і представлена циркулярно розташованими м'язовими волокнами з прошарками еластичних та колагенових волокон. Канал ШМ вкритий однорядним високим стовпчастим епітелієм (СЕ) і, за даними літератури, називається ендоцервіксом (внутрішня слизова оболонка ШМ) [3].

БПЕ та СЕ у першому та другому зрілому періодах (репродуктивний період) має власні харак-

терні ультраструктурні особливості. Трансмисивна електронна мікрофотографія базальної клітини нормального БПЕ демонструє овальну форму ядра з окремими втисненнями мембрани, з хроматиновими конденсатами вздовж неї і грубо злиплених конгломератів в інших ділянках. Помітні ядерця, в цитоплазмі наявні численні рибосоми і мітохондрії. Є периферійні тонофіламенти і численні десмосоми з інтердигтуючими мікроворсинками. Базальна мембрана (БМ) добре визначається і чітко візуалізується велика кількість гемідесмосом. Базальні клітини витягнуті своїми довгими осями перпендикулярно до площини епітеліального стромального переходу. Клітини розташовані на ундулюючій БМ. Гемідесмосоми розташовані частими проміжками вздовж основи звивистих відростків базальних епітеліальних клітин; ці адгезивні пластини характеризуються фокальними конденсатами плазматичної мембрани, розташованими паралельно до тонкої електронно-щільної лінії і тонких витягнутих філаментів на БМ. Мікроворсинчасті вирости плазматичної мембрани простягаються до міжклітинних просторів, а суміжні мембрани з'єднані проміжками десмосом. Ці структури складаються із щільних пластин суміжних клітинних мембран, які з'єднані аморфною речовиною, що розділена навпіл тонкою прямою лінією. Щільні скупчення тонофіламентів у периферійній цитоплазмі сходяться на адгезивних пластинках десмосом. Цитоплазма багата на вільні рибосоми, і в деяких зрізах вони розміщені на жорсткій ендоплазматичній сітці. Мітохондрії є численними, особливо в субнуклеарних ділянках, і у деяких випадках визначається комплекс Гольджі. Ядро займає більшу частину клітини. Ядерний хроматин розподілений грубо, має місце єдине ядро, хоча деколи спостерігаються подвійні ядра. Клітини парабазального шару містять овальні ядра з дрібнозернистим розподілом хроматину і цитоплазмою в більшій кількості, ніж у базальних клітинах; містить численні рибосоми, мітохондрії і пучки тонофіламентів. Наявні численні десмосомні кріплення між клітинами. Клітини проміжного шару містять ядра, які є більш округлими, меншими і неактивними, з менш помітними органелами, що містять великі озера глікогену, які розміщені в рясній цитоплазмі. Наявні численні мікроворсинки і десмосоми по краях клітин. Поверхневі клітини плоского епітелію містять пікнотичні ядра та залишки озер глікогену. Клітинний край містить короткі мікроворсинки та дрібні десмосоми. Клітини поверхневого шару характеризуються помітно сплющеною цитоплазмою, обляміваючою, в якій виявляються тонофіламенти та пул глікогену. Короткі мікровор-

синки клітинних мембран проходять між клітинами і на поверхні власне поверхневих клітин.

СЕ вистилає внутрішню слизову оболонку каналу ШМ, а деколи й зовнішню, з крупними секреторними клітинами, які мають обидва типи секреції – апокриновий і мерокриновий. Гістологічно клітини епітелію є високими, вузькими та видовженими; рівномірно щільно розташовані одним шаром у вигляді бруківки. Ядра кулясті або овальні і, зазвичай, розташовані у нижній третині клітини: за активної секреції (в період овуляції) вони розташовані всередині або на основі клітин. Основи стовпчастих клітин прикріплені до БМ за допомогою гемідесмосом. Розрізняють два типи клітин: мукоцити (секреторні клітини без війок) та війчасті епітеліоцити (клітини з рухомими війками). Секреторні клітини з апокриновим та мерокриновим типом секреції мають куполоподібну випинаючу поверхню, яка вкрита великою кількістю коротких мікроворсинок завширшки $2 \times 0,2$ мкм. Секреторні клітини глибоко фарбуються реактивом Шиффа (PAS-реакція) впродовж піку стадії біосинтезу і наповнені секреторними гранулами. Фібрилярні тільця часто спостерігаються в цитоплазмі мукосекретуючих ендодермальних клітин і відображають форму зберігання глікопротеїну. Циклічні зміни у гістохімічних та ультраструктурних характеристиках секреторних гранул відповідають змінам рівня естрогену. Зміни в межах епітелію відбуваються впродовж менструального циклу. На апікальній поверхні СЕ мікроворсинки довгі та тонкі в першу фазу менструального циклу і більш гіллясті – у другу фазу. Ядра розміщені переважно базально в основі клітин, містять невеликі грудочки хроматину. На п'ятий день циклу над'ядерна частина клітин заповнюється секреторними гранулами, до дев'ятого дня вони злипаються, і відбувається частковий вихід секрету в просвіт залози, а в цитоплазмі утворюються порожнини, заповнені тонковолокнистим субстратом. Під СЕ на БМ розташовуються резервні клітини – низькодиференційовані клітинні елементи, що за розміром значно менші від клітин СЕ. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення в них різко зміщено у бік ядра. В ядрі виявляються великі грудочки гетерохроматину, а в каріоплазмі – одне або два компактних ядерця. Звичайне ядро оточене вузькою обляміваючою цитоплазми, в якій переважають вільні рибосоми та поодинокі мітохондрії. Після овуляції клітини СЕ містять велику кількість секрету, що стискає ядро. Внаслідок цього клітина має незвичні контури, у цитоплазмі утворюються гігантські порожнини зі спорожнених злиплених секреторних гранул, залишки секрету визначаються лише в ча-

стині порожнин. Деколи ділянки СЕ не мають типових мікрворсинок і виглядають відносно гладенькими. Війчасті епітеліоцити, які вкриті рухомими війками, ритмічно коливаються у напрямку до каналу ШМ та піхви. Війчасті епітеліоцити частіше трапляються в СЕ каналу ШМ і особливо - в каналі ШМ поблизу переходу до ендометрія.

У ШМ межею двох генетично різних типів епітелію є ділянка переходу між БПЕ піхвової частини і СЕ, яка має складну гістоархітектуру. У місці даного збігу метапластичний епітелій вміщує велику кількість клітин і вирізняється тенденцією до формування різних шарів. Плоскоклітинна метаплазія є фізіологічним процесом, що відбувається в пізньому плодовому періоді, під час та після менархе та під час вагітності, коли СЕ вкривається або заміщується БПЕ. Цей процес може також спостерігатись у ділянці ектопії, однак може мати місце і в каналі ШМ, і на поверхні поліпів. Перебіг і характер цього процесу залежать від ряду факторів, таких як гормональна стимуляція, рН піхвового середовища, інфекції та ін. [4]. Плоскоклітинна метаплазія починається з появи під СЕ шару резервних клітин, які здатні до проліферації та гіперплазії. Метапластичний епітелій гістологічно є не повністю диференційованим плоским епітелієм різного ступеня зрілості, іноді розташовується безпосередньо на циліндричному епітелії, клітини якого поступово дегенерують. Необхідно відзначити, що між початком формування зрілого БПЕ і завершенням процесу плоскоклітинної метаплазії можна спостерігати багато різних морфологічних варіацій. Поряд з терміном “незріла” і “зріла” плоскоклітинна метаплазія використовується термін “атиповий метапластичний епітелій” (плоскоклітинна метаплазія з атипією клітин), клітинні елементи якого характеризуються варіабельністю форми і величини ядер, вмістом у них хроматину, наявністю ядерця. Відповідно до 5 кількопоскопічних етапів розрізняють певні особливості, які враховують різноманітні гістологічні зміни, що пов'язані з цим процесом. На першому етапі стовпчасти епітеліальні клітини стають меншими у висоту та збільшуються у ширині. Субепітеліальна ділянка, яка містить стромальні клітини, є місцем значної активності на цьому етапі. Процес активації ініціюється цими клітинами, що призводить до їх перетворення на клітини-попередники нового плоского епітелію. На другому етапі з'являється активне формування нової БМ, яка є наступною за дегенерацією тої, що лежить в основі СЕ на початку метапластичного перетворення. Один шар “резервних клітин” тепер з'являється під стовпчастими епітеліальними клітинами. У третій фазі процесу метапла-

стичного перетворення, який виявляється кількопоскопічно [5] як прогресивне злиття прилеглих ворсинок, подекуди спостерігається зникнення структури ворсинок, за винятком збереження змінної кількості СЕ у глибині крипт та щілин. На цих ділянках вони позбавлені впливу піхвового рН, що є певним стимулом до метаплазії. Виявлення метапластичного епітелію всередині тунелів і щілин імовірно викликає появу епідермізації. Четверта стадія кількопоскопічно характеризується гладенькими плямами незрілого метапластичного епітелію [6]. Ці ділянки гістологічно відповідають епітелію, який має переважно гладенький зовнішній вигляд, деколи з поодинокими стромальними сосочками, які по суті є наслідком злиття ворсинок. У багатьох випадках СЕ можна виявити під новим метапластичним епітелієм. Поширеним є метапластичний епітелій всередині щілин та тунелів СЕ. Існує три механізми, за допомогою яких він змінює своє розташування. Перший – прямий інвазивний процес в щілини метапластичного епітелію з поверхні; за другого метаплазія відбувається в глибині СЕ менш диференційованими клітинами епідермального типу; за третього ж метаплазія виникає внаслідок проліферації резервних або індиферентних клітин, що перебувають під звичайними стовпчастими клітинами. На п'ятому етапі зрілої плоскоклітинної метаплазії БПЕ тепер досягає зрілості, тому на цьому етапі метаплазований епітелій важко диференціювати гістологічно від БПЕ ШМ. Поряд з дозріваючим епітелієм все ще можливо побачити докази існуючих ендocerвікальних залозоподібних компонентів у базальному шарі за його хвилеподібним виглядом. Залишок СЕ, зазвичай, описується у вигляді крихтих базофільно-забарвлених центральних ядер. Наявний зрілий плоский епітелій з випадковою оклюзією крипт, яка міститься в основі незрілого метапластичного плоского епітелію, що викликає розвиток кісти (Набота) з мукозним секретом.

У ШМ є два види залозистих утворень: складки слизової оболонки, які утворюють щілини, поглиблення, випини, і справжні трубчасті залози з короткими вивідними протоками та кулястими або овальними устями, що розташовуються в ділянці зовнішнього вічка. Крипти розміщені в косому, поперечному або поздовжньому напрямках. У криптах, на відміну від залоз, гістологічна будова секретуючої та вивідної частин є абсолютно однаковою.

Сполучна тканина складається з клітинних та позаклітинних елементів. Останні представлені еластиновими та колагеновими волокнами. Колагенові волокна утворюють каркас, просторову ажурну конструкцію, яка зміцнена спеціальними еластиновими фібрилами. В цілому вони утворю-

ють динамічну систему, призначення якої змінюється залежно від репродуктивного процесу. Колагенові волокна об'єднані в пучки, які перехрещуються в різних напрямках і площинах та утворюють складну сітчасту тривимірну структуру. У невагітних жінок пучки мають чітку зовнішню межу та звивистий хід. Колагенові фібрили щільно спаковані, їх поздовжні осі орієнтовані паралельно або перехрещуються під гострим кутом. Середній діаметр фібрил становить $50,7 \pm 0,16$ нм. Еластинові волокна переважно трапляються в малих кількостях у стромі ШМ. Еластинові волокна спрямовані від зовнішнього вічка до периферії і далі, до внутрішнього вічка, поблизу якого їх розподіл зменшується.

Менопауза призводить до атрофії всієї жіночої репродуктивної системи. Швидкість атрофічних змін значно коливається між індивідуумами. Атрофічний БПЕ ШМ тонкий і сухий, що зумовлено зниженням проліферативної активності базальних клітин через значне зменшення рецепторів естрогену після менопаузи [7]. У групі другого зрілого та літнього періодів у період менопаузи виявлено стоншення внутрішньої слизової оболонки ШМ. Середня товщина внутрішньої слизової ШМ у даній групі становить 1,69 мм у віковій групі (відповідно 2,73 мм у репродуктивній групі в першому та другому зрілому періодах) (таблиця).

Атрофія внутрішньої слизової ШМ унаслідок менопаузи призводить до інверсії і втягування в канал ШМ зовнішньої слизової оболонки (екзоцервіксу). Це призводить до того, що плоский метапластичний епітелій розташовується всередині каналу ШМ.

Частка м'язових волокон, шийкових залоз, які відкриваються у просвіт поверхні епітелію, була більшою у репродуктивній віковій групі, ніж у постменопаузальній групі. У постменопаузі при візуалізації колагену та оцінці орієнтації колагенових волокон у ШМ виявлено вирівнювання колагенових волокон у ШМ, що призводить до зби-

льшення жорсткості та зниження комплаєнсу тканини. У жінок постменопаузі часто виявляються ділянки плоскоклітинної метаплазії, що за наявності дисфункціональних порушень є переважно незрілою. Ці метаплазовані клітини є клітинами перехідного типу, що мають ультраструктурні особливості як мета пластичного епітелію, так і СЕ. У результаті проведених тонких ультраструктурних досліджень встановлений важливий у практичному відношенні, тісний морфофункціональний зв'язок резервних клітин та клітин СЕ плоскоклітинної метаплазії.

За даними електронної мікроскопії, мукоцити слизової ШМ у менопаузі і постменопаузі стають сплюсненими, а в деяких випадках на їхніх апікальних полюсах розвиваються незвичайні складки (мікрогребені або мікроскладки). СЕ представлений куполоподібними клітинами, в мукоцитах виявляють дещо вкорочені мікрворсинки. СЕ може мати дезорганізовану структуру, коли везикули, як правило, розташовуються над ядром. Крім того, траплялись плейоморфні мітохондрії, короткі цистерни шорсткої ендоплазматичної сітки та деякі електронно щільні гранули. Ядра епітеліальних клітин є блідими з часто наявними виступаючими ядерцями. У війчастих клітинах починається процес децилювання. Спостерігались апоптотичні та дегенеративні клітини серед епітеліальних клітин, які визначались як клітини з більш конденсованими ядрами та наявністю фігур мієліну або мембранних завиток у цитоплазмі. Виявлено зменшення кількості мікрогребенів клітин БПЕ та зміни у типовій структурній організації. Ці мікротопографічні результати показали, що зниження естрогену в період менопаузи та постменопаузи викликає важливі та складні структурні зміни репродуктивної системи жінки.

Висновки. 1. Багатошаровий плоский епітелій та стовпчастий епітелій у першому та другому зрілому періодах (репродуктивний період) мають власні ультраструктурні особливості, підлягають циклічним змінам, які пов'язані із менструальним

Таблиця

Період	Репродуктивний період		Період постменопаузи		
	Вік (р.)	Товщина внутрішньої слизової (мм)	Період	Вік (р.)	Товщина внутрішньої слизової (мм)
Перший зрілий (21-35)	22	2,9	Другий зрілий (36-55)	52	2,2
	25	2,6		55	1,8
	27	2,7		58	1,8
	32	2,5		60	1,5
	35	2,8		Літній (56-74)	62
Другий зрілий (36-55)	37	3,0	65		1,6
	42	2,7	68		1,5
	45	2,6	72		1,4
	X = 2,73		Y = 1,69		

циклом. 2. Під стовпчастим епітелієм на базальній мембрані розташовані резервні клітини, яким притаманне певне ядерно-цитоплазматичне співвідношення із зміщенням у бік ядра, специфічна будова ядра. 3. У шийці матки розрізняють ділянку переходу між багат шаровим плоским та стовпчастим епітеліями, яка має складну гістоархитектоніку. Плоскоклеточна метаплазія в нормі відбувається не тільки в певних періодах онтогенезу, але й за різних фізіологічних і патологічних станів. Існує її гістологічна кореляція з 5 кольпоско-

пічними етапами метапластичного перетворення. 4. Основну масу шийки матки становлять колагенові волокна з незначною кількістю еластичних фібрил; їх структурно-просторова конфігурація має чітку залежність від періоду онтогенезу та репродуктивного процесу.

Перспективи подальших досліджень. Є доцільним встановити джерела, оцінити процеси проліферації та диференціації резервних клітин з використанням методів цитофотометрії, імуноцитохімії.

Список використаної літератури

1. XIII з'їзд онкологів та радіологів України: (матеріали з'їзду) 26-28 травня 2016 р., м. Київ // Укр. радіолог. ж. – 2016. – Спец. вип. 1. – С. 134. 2. Kurita T. Developmental origin of vaginal epithelium / T. Kurita // Differentiation. – 2010. – Vol. 80, № 21-3. – P. 99-105. 3. Ontogenetic anatomy of the distal vagina: relevance for local tumor spread and implications for cancer surgery / M. Hockel, L.C. Horn, R. Illig R [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2011. – Vol. 122, № 2. – P. 313-318. 4. Ващенко С.Н. Иммуногистохимическая характеристика регенераторного потенциала слизистой оболочки шейки матки / С.Н. Ващенко, О.В. Семухина, А.Н. Грибань // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 1. – С. 21-26. 5. Accuracy and limitations of colposcopic performance: report and proceedings of International Congress EUROGIN / Stoler M. – Monte Carlo, Monaco, 2010 Feb. 4-8. – P. 46. 6. Кондриков Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков. – М.: Практ. медицина, 2008. – 334 с. 7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. – 2-е изд. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.

МИКРО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНА СТРОЕНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗРЕЛОМ И ПОЖИЛОМ ПЕРИОДАХ ОНТОГЕНЕЗА

Резюме. В статье исследована микро- и ультраструктурная строение шейки матки в зрелом и пожилом периодах онтогенеза человека. Установлено, что многослойный плоский и столбчатый эпителии имеют собственные ультраструктурные особенности, подлежат циклическим изменениям, которые связаны с менструальным циклом. Плоскоклеточная метаплазия в норме происходит не только в определенных периодах онтогенеза, но и при различных физиологических и патологических состояний. Основную массу ШМ составляют коллагеновые волокна с незначительным количеством эластичных фибрилл; их структурно-пространственная конфигурация имеет четкую зависимость от периода онтогенеза и репродуктивного процесса.

Ключевые слова: шейка матки, онтогенез, эпителий, метаплазия, ультраструктурное строение

MICRO- AND ULTRASTRUCTURE OF THE UTERINE CERVIX IN THE MATURE AND ELDERLY PERIODS OF HUMAN ONTOGENESIS

Abstract. The present study has highlighted the major microstructural changes of the uterine cervix in the mature and elderly periods of human ontogenesis. The stratified squamous and columnar epithelium is characterized by a complex histoarchitectonics undergoing cyclic changes associated with menstrual cycle. The region of metaplastic epithelium consists of a large number of cells and has a tendency of the formation of different layers. Menopause leads to atrophy of the entire female reproductive system. During postmenopausal period women possess a certain degree of correlation between the alignment of cervical collagen fibres and the tensile response and compliance of the tissue. The knowledge of normal histological structure as well as changes in different age groups may assist in the early diagnosis and treatment of any disease of this part of the female reproductive tract.

Key words: uterine cervix, ontogenesis, epithelium, metaplasia, ultrastructure structure.

Higher State Educational Establishment of Ukraine
“Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Надійшла 04.04.2017 р.
Рецензент – проф. Булик Р.Є. (Чернівці)