

УДК 615.447.87.032.66.015.44:618.145

ИЗУЧЕНИЕ ДНК В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ МАТКИ ПРИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Петров Ю.А.

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

На фоне применения внутриматочных противозачаточных средств (ВМС) индекс накопления ДНК (ИН ДНК) в железистом эпителии эндометрия изменялся незначительно. Лишь в группе женщин, пользовавшихся ВМС сроком до 1 года, была отмечена тенденция к снижению содержания ДНК, что, возможно, является проявлением адаптации организма к внутриматочному контрацептиву и обусловлено нарушением утилизации стероидных гормонов в клеточных элементах органов-мишеней. Однако снижение пролиферативной активности эндометрия было транзиторным, и при более длительном применении ВМС определялось нормальное содержание ДНК. Независимо от длительности использования ВМС в среднюю стадию пролиферации определялось незначительное число клеток с гиподиплоидным содержанием ДНК, что, по-видимому, обусловлено деструкцией части клеток эндометрия под воздействием внутриматочного контрацептива. Следовательно, при применении ВМС в железистом эпителии слизистой оболочки матки патологической пролиферации эндометрия не наблюдается.

Ключевые слова: внутриматочные контрацептивы, ДНК эндометрия, хронический эндометрит, пролиферация, эндометрий

STUDY OF DNA IN MUCOUS UTERINE INTRAUTERINE CONTRACEPTION

Petrov Y.A.

SBEI HPE Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don,
e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Against the background of the use of intrauterine devices (IUDs) DNA accumulation index (DNA ID) in the glandular epithelium of the endometrium changed slightly. Only in the group of women who used IUDs for a period of 1 year, there was a trend to a decrease in DNA content, which may be a manifestation of the body's adaptation to the intrauterine and utilization due to violation of steroid hormones in the cellular elements of the target organs. However, the decrease in endometrial proliferative activity was transient, and more long-term use of VMC determined the normal DNA content. Regardless of the length of an IUD in the middle stage of proliferation was determined by a small number of cells with hypodiploid DNA content, which is apparently due to degradation of parts endometrial cells exposed to intrauterine contraceptive. Therefore, when using an IUD mucosal glandular epithelium pathological proliferation of uterine endometrium are observed.

Keywords: intrauterine contraception, endometrial DNA, chronic endometritis, proliferation, endometrium

Какие средства предупреждения непланируемой беременности наиболее распространены в нашей стране? Это, конечно же, гормональная контрацепция и внутриматочные противозачаточные средства [6, 19]. Многие вопросы внутриматочной контрацепции освещены в литературе, но онкологические ее аспекты [12], окончательно не изучены. При применении внутриматочных противозачаточных средств (ВМС) многие исследователи не обнаружили злокачественного роста [10, 14, 16], но выявили у части женщин различные изменения в эндометрии [13, 18], в том числе хронический неспецифический эндометрит [7, 8, 11], асинхронизм структурных преобразований эндометрия, очаговую и железистую гиперплазию [9, 15] аденоакантоз, полипоз и т.п. [4]. По мнению К.П. Ганиной [3], длительно существующий воспалительный процесс, нарушающий трофику тканей, неравномерно выраженные очаги пролиферации без тенденции к созреванию, оча-

ги и поля метаплазии, возникшие на фоне хронического воспалительного процесса или гормонального дисбаланса, могут быть основой для развития злокачественных опухолей.

В настоящее время установлено, что клетки злокачественных новообразований характеризуются большим содержанием ДНК в ядрах, чем клетки нормальных тканей. В процессе канцерогенеза наряду с кратным увеличением содержания ДНК в ядрах клеток (плоидия) происходит увеличение их гетерогенности по содержанию ДНК [1, 3, 5, 17].

С целью выявления пролиферативных свойств эндометрия, а следовательно, для оценки степени риска в отношении возможной малигнизации при применении негормональных ВМС мы исследовали содержание ДНК в клетках эпителия железистой оболочки матки у 67 женщин детородного возраста с нормальным менструальным циклом, имеющих

в анамнезе одну или несколько беременностей и использовавших ВМС от 6 мес. до 12 лет. Средний возраст пациенток составил $28,5 \pm 1,4$ года.

Цуги или соскобы эндометрия получали на 8-10-й или на 19-23-й день менструального цикла при использовании ВМС или сразу после их удаления. Для исследования были отобраны препараты, в которых эндометрий на фоне применения ВМС не имел патологических изменений и соответствовал дню менструального цикла. Контрольную группу составило 12 женщин, у которых цуг эндометрия брали перед введением ВМС. ДНК в срезах толщиной 6-7 мкм выявили по Фейльгену. Условия окраски всех срезов были одинаковыми. Для количественного определения ДНК пользовались методом адсорбционной цитофотометрии на интегрирующем сканирующем микроспектрофотометре. В каждом препарате исследовали количество ДНК в 25-50 ядрах эпителиальных клеток и 25 ядрах лимфоцитов (количество исследуемых ядер определялось разбросом их по содержанию ДНК). За количество ДНК, соответствующее диплоидному набору хромосом (2n), принимали среднее содержание ДНК в ядре лимфоцита того же среза. Вычисляли обобщенный показатель кинетики изменений количества ДНК в железистом эпителии эндометрия – индекс накопления ДНК (ИН ДНК), представляющий собой среднюю величину от суммы произведений количества клеток на соответствующие им единицы пloidности ядер [2]. Полученные результаты сравнивали с контролем, обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

В контрольной группе на 8-10-й день менструального цикла ИН ДНК в ядрах клеток железистого эпителия эндометрия составлял $2,72 \pm 0,03$, модальным классом являлись клетками с диплоидным набором ДНК, количество которых составляло 58,2%. Полиплоидия клеток эпителия была невелика: клетки с гипертетраплоидным содержанием ДНК составляли 3,5%, тетраплоидных ядер насчитывалось 13,1%. Довольно высоко в пролиферирующем эндометрии количество клеток с промежуточным (3n) содержанием ДНК (25,2%).

В средней стадии секреции контрольных циклов ИН ДНК в ядрах железистых клеток эндометрия равнялся $2,60 \pm 0,02$, преобладали клетки с диплоидными ядрами (48,1%), увеличивалось количество клеток с промежуточным набором ДНК (32,8%). По сравнению со стадией пролиферации

в слизистой оболочке матки также появились клетки с гиподиплоидным содержанием ДНК (4,2%), клетки с тетраплоидными ядрами обнаруживались чаще (14,9%, $P > 0,05$), клетки гипертетраплоидной области не встречались.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ИН ДНК в клетках желез эндометрия в течение контрольного менструального цикла изменялся незначительно. Данные о распределении клеток по пloidности в различные фазы контрольного менструального цикла указывают на преобладание клеток с диплоидным набором ДНК. Отмечено также наличие гипертетраплоидных клеток в пролиферативной фазе и появление клеток с гипоплоидным содержанием ДНК в секреторной фазе цикла.

В группе женщин, применявших ВМС до 1 года, отмечено статистически достоверное снижение ИН ДНК: в фазу пролиферации до $2,61 \pm 0,012$, в фазу секреции до $2,53 \pm 0,051$. На 8-10-й день менструального цикла в популяции преобладали клетки с диплоидным содержанием ДНК (61,2%), число клеток с промежуточным набором ДНК составляло 22,3%, с тетраплоидным – 12,1%. Появились клетки с гиподиплоидным содержанием ДНК (1,8%). На 19-23-й день цикла в эпителии желез эндометрия модальным классом являлись клетки в G1-периоде (49,2%). Количество клеток в S-периоде не изменялось по сравнению с контрольными циклами и составило 32,9%, клетки в G2 периоде были обнаружены лишь в 11,8%.

В группе женщин, пользовавшихся ВМС в течение 1-3 лет, ИН ДНК в ядрах железистых клеток несколько превышал данные контрольной группы и был равен $2,74 \pm 0,06$ ($P > 0,05$) в среднюю фазу пролиферации в $2,64 \pm 0,03$ ($P > 0,05$) в среднюю фазу секреции. Распределение клеток по содержанию ДНК было подобно таковому в контрольной группе. В фазу пролиферации клетки с диплоидным набором ДНК составляли 59%, из них гиподиплоидных было 1,5%, количество клеток с промежуточным содержанием ДНК равнялось 24,6%, с тетраплоидным – 12,2%, гипертетраплоидный состав ДНК имели 4,2% клеток. В фазу секреции преобладали клетки в диплоидной моде (47%), промежуточный состав ДНК отмечен в 34,2% ядер. Количество тетраплоидных ядер несколько возросло (15,7%, $P > 0,05$), гиподиплоидных – уменьшилось (3,1%) по сравнению с контролем.

В группе пациенток, пользовавшихся ВМС в течение 3-5 лет, ИН ДНК в железистых

стом эпителии составлял $2,69 \pm 0,04$, в пролиферативную стадию он был несколько выше, чем в секреторную ($2,6 \pm 0,01$). В обе фазы цикла в эпителии желез эндометрия модальным классом являлись клетки с диплоидным содержанием ДНК, количество которых на 8-10-й день цикла составляло 56,1%, на 19-23-й день – 51%. Наряду с этим в железах обнаруживались клетки с тетраплоидным содержанием ДНК (14,3% в среднюю пролиферативную фазу и 14% в среднюю секреторную фазу), клетки с промежуточным набором ДНК составляли соответственно 23,1 и 32%. Гиподиплоидные ядра определялись в 1,8% в секреторной и в 2,8% – в пролиферативной стадии менструального цикла.

При применении ВМС в течение 5-7 лет ИН ДНК оставался на уровне контрольной группы и составлял в среднюю стадию пролиферации $2,73 \pm 0,061$, в среднюю стадию секреции $2,61 \pm 0,042$. В распределении ядер по количеству ДНК в пролиферативную фазу по-прежнему доминировали клетки диплоидной области (55,2%). Наряду с этим в железах увеличивался процент клеток с тетраплоидным содержанием ДНК (21%), однако это увеличение не было статистически значимым ($P > 0,05$). Промежуточный состав ДНК обнаруживался в 17,2% клеток, гиподиплоидный – в 3,6%. На 19-23-й день цикла большинство клеток аккумулировалось в области диплоидной моды, их в популяции насчитывалось 49,1%. Клетки с тетраплоидным содержанием ДНК составляли 16,5%, с промежуточным – 30,2%, с гиподиплоидным – 4,2%.

У пациенток, использовавших ВМС более 7 лет, на 8-10-й день менструального цикла в ядрах железистых клеток эндометрия ИН ДНК был равен $2,74 \pm 0,028$, определялось несколько большее количество тетраплоидных (19,9%, $P > 0,05$) клеток по сравнению с контролем. В то же время уменьшалось число клеток с промежуточным набором ДНК (18,3%, $P > 0,05$) и встречались клетки с гиподиплоидным содержанием ДНК (2,4%). Количество диплоидных клеток не изменялось относительно контрольных циклов (56,3%). В фазу секреции ИН ДНК равнялся $2,58 \pm 0,01$, количество клеток в G1-периоде составило 54,3% (из них диплоидных 51,1%, гиподиплоидных 3,2%), в S-периоде – 31,3%, в G2-периоде – 14,4%.

Таким образом, на фоне применения ВМС ИН ДНК в железистом эпителии эндометрия изменялся незначительно. Лишь в группе женщин, пользовавшихся ВМС сроком до 1 года, была отмечена тенденция

к снижению содержания ДНК, что, возможно, является проявлением адаптации организма к внутриматочному контрацептиву и обусловлено нарушением утилизации стероидных гормонов в клеточных элементах органов-мишеней [5]. Однако снижение пролиферативной активности эндометрия было транзитным, и при более длительном применении ВМС определялось нормальное содержание ДНК.

Некоторые изменения были обнаружены в распределении ядер железистых клеток эндометрия по плоидности на фоне применения ВМС. Так, в группах женщин, использующих длительное время (более 5–7 лет) ВМС, отмечена тенденция к уменьшению количества клеток с промежуточным содержанием ДНК и увеличению – с тетраплоидным набором ДНК в пролиферативную стадию цикла ($P > 0,05$). Независимо от длительности использования ВМС в среднюю стадию пролиферации определялось незначительное число клеток с гиподиплоидным содержанием ДНК, что, по-видимому, обусловлено деструкцией части клеток эндометрия под воздействием инородного тела (внутриматочного контрацептива). Следовательно, при применении ВМС в железистом эпителии слизистой оболочки матки патологической пролиферации эндометрия не наблюдается.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 383 с.
2. Автандилов Г.Г. Микроспектрофотометрическое исследование содержания ДНК при диагностике предопухолевых процессов и рака / Автандилов Г.Г., Казанцева И.А. // Архив патологии. – 1983. – № 1. – С. 13–17.
3. Ганина К.П. Цитогенетическая диагностика в онко-морфологии. – Киев, 1990. – С. 215.
4. Деранкова Е.Б. Состояние эндометрия, эндо- и эктоцервикса у женщин, прекративших пользоваться внутриматочными контрацептивами / Деранкова Е.Б., Сафронникова Н.Р. // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 3. – С. 42–44.
5. Ежова Л.С. Влияние внутриматочных контрацептивов на содержание ДНК в клетках эндометрия / Ежова Л.С., Железнов Б.И., Кондриков Н.И. // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 10. – С. 30–33.
6. Пестова Т.И. Медико-социальные аспекты внутриматочной контрацепции и состояние здоровья женщин при ее сверхдлительном использовании / Пестова Т.И., Брюхина Е.В., Пестов А.С. // Гинекология. – 2003. – № 5. – С. 210–212.
7. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дис... доктора мед. наук. – М., 2012. – С. 241.
8. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 563–565.
9. Петров Ю.А. Особенности гиперпластических процессов слизистой оболочки матки у женщин, применяющих внутриматочные контрацептивы // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – № 11. – С. 67.

10. Петров Ю.А. Состояние слизистой оболочки матки при длительной внутриматочной контрацепции // Российский медицинский журнал. – 1986. – № 5. – С. 102–103.
11. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Казанский медицинский журнал – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 522–525.
12. Петров Ю.А. Оценка онкологического риска внутриматочной контрацепции на основе цитологических исследований эндометрия // Вопросы онкологии. – 1985. – № 12. – С. 53–56.
13. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 2012. – 47 с.
14. Петров Ю.А. Проллиферативные изменения слизистой оболочки матки / Петров Ю.А., Ковалева Э.А // Вопросы онкологии. – 1986. – № 3. – С. 49–52.
15. Петров Ю.А. Влияние внутриматочных контрацептивов на слизистую оболочку цервикального канала и шейки матки / Петров Ю.А., Рымашевский Н.В., Ковалева Э.А. // Вопросы охраны материнства и детства. – 1987. – № 8. – С. 59–61.
16. Петров Ю.А. Состояние эндометрия при внутриматочной контрацепции / Петров Ю.А., Рымашевский Н.В., Ковалева Э.А. // Вопросы охраны материнства и детства. – 1988. – № 3. – С. 59–62.
17. Петрова А.С. Цитоморфологический метод определения содержания ДНК в клетках новообразований / Петрова А.С., Зубрихина Г.Н. // Архив патологии. – 1987. – № 1. – С. 65–68.
18. 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.
19. Рымашевский Н.В. Внутриматочная контрацепция. / Рымашевский Н.В., Петров Ю.А., Ковалева Э.А. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1990. – 128 с.