

ОЦЕНКА ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА МАТОЧНЫХ ТРУБ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ОПУХОЛЕВИДНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ С ПОЗИЦИЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Э.И. Харченко^{1,2}, Л.В. Адамян^{1,3}, Е.Е. Брагина⁴, К.Д. Мурватов⁵, К.И. Жордания^{1,6}

¹Кафедра репродуктивной хирургии и медицины ФПДО ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава

²МБУЗ «Видновский перинатальный центр», г. Видное, МО

³ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

⁴НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ

⁵ГВКГ ВВ МВД России, г. Балашиха, МО

⁶ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель. Изучить состояние фимбриального отдела маточных труб у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

Материалы и методы. Проанализирована ультраструктура микробиопсий фимбриального отдела маточных труб, полученных от 63 пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Исследование проводили посредством трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. У половины пациенток были обнаружены выраженные морфофункциональные нарушения, характерный признак которых — наличие атипичных ресничек с множественными аксонемами и аномалиями структуры переходной транзитной зоны ресничек.

Выводы. Можно предположить, что выявленные ультраструктурные изменения играют значимую роль в этиопатогенезе доброкачественных новообразований яичников. Обсуждается, что аномалии транзитной зоны атипичных ресничек могут быть и генетически обусловленной формой цилиопатий.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников, маточные трубы, ультраструктурный анализ, атипичные реснички.

THE EVALUATION OF THE DISTAL PORTION OF FALLOPIAN TUBES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WHO HAVE BENIGN TUMORS AND TUMOR-LIKE LESIONS OF THE OVARY VIEWED FROM THE PERSPECTIVE OF ELECTRON MICROSCOPY

E.I. Kharchenko^{1,2}, L.V. Adamyan^{1,3}, E.E. Bragina⁴, K.D. Murvatov⁵, K.I. Zhordania^{1,6}

¹Chair of Reproductive Surgery and Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of the State Educational Institution of Higher Professional Education of Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²Municipal Budgetary Healthcare Institution «Vidnovskiy Perinatal Center», Vidnoye, Moscow region

³Federal State Budgetary Institution «V.I. Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁴A.N. Belozerskiy Scientific Research Institute of Physical and Chemical Biology, Moscow State University

⁵Central Military Clinical Hospital of the Internal Troops of the Ministry for Internal Affairs of the Russian Federation, Balashikha, Moscow region

⁶Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Опухоли придатков матки

Objective. The objective is to study the condition of the fimbrial portion of fallopian tubes in women of reproductive age who have benign tumors and tumor-like lesion of the ovaries.

Materials and Methods. The ultrastructure of microbiopsies of the fimbrial portion of fallopian tubes obtained from 63 patients of reproductive age who had benign tumors and tumor-like lesions of the ovary was analyzed. The examination was performed using a transmission and scanning electron microscopic method.

Results. Apparent morphofunctional disorders which were characterized by the presence of atypical fimbriae with multiple axonemas and structural anomalies of intermediary transition zone of fimbriae were detected in half of the patients.

Conclusions. It can be suggested that the identified ultrastructural changes play a significant role in etiopathogenesis of benign ovarian tumours. The question of whether the anomalies of transition zone of atypical fimbriae could be a genetically induced form of ciliopathies is being discussed.

Key words: benign tumours and tumour-like lesions of the ovary, uterine (fallopian) tubes, ultrastructural analysis, atypical fimbriae.

Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников (ДО и ООЯ) — часто встречающаяся патология, занимают одно из первых мест среди новообразований женских половых органов. Частота встречаемости кист и доброкачественных опухолей яичников, по данным различных авторов, за последние 10–15 лет выросла с 6 до 25%, по-видимому, это связано с появлением новых способов диагностики данных форм патологии [4, 9, 56]. На долю доброкачественных опухолей и кист яичников приходится от 66,8 до 90,3% всех истинных опухолей этих органов [9]. Кисты яичников составляют в среднем 17% всех овариальных образований, значительная часть которых представлена опухолевидными ретенционными образованиями (70,9% случаев).

Несмотря на четкую координацию деятельности всех отделов маточной трубы, основная функциональная нагрузка ложится на дистальные сегменты, что подтверждается их более сложным строением и присутствием в них

основных регуляторных субстанций, обеспечивающих слаженность и взаимодействие механизмов кинетики и динамики всей трубы (субстанция Р, гастрин-рилизинг пептид и др.). Дистальный отдел маточной трубы по сравнению с проксимальным отделом играет, возможно, более важную роль в процессе нормальной репродукции. Маточная труба не просто яйцевод, а гораздо более важный орган в силу ее физиологической роли в жизнедеятельности женского организма. Даже такое таинство природы, как оплодотворение, происходит именно в этом органе, что говорит об уникальности внутренней среды этой анатомической структуры со своими особенностями иммунной и гормональной систем [8]. С другой стороны, согласно современным представлениям фимбриальный отдел маточных труб может быть первоисточником опухоли, в частности, наиболее агрессивного низкодифференцированного серозного рака [8, 31]. Учитывая это обстоятельство, многие ученые уделяют боль-

Таблица 1

Характеристика возраста всех пациенток с ДО и ООЯ, вошедших в обследование

N=63	M±δ	Me	q1	q2	min-max
Возраст	32,29±5,42	32	30,92	33,65	18–42

Таблица 1а

Распределение по возрастным группам женщин с ДО и ООЯ, вошедших в обследование

Возраст пациенток	Количество человек (n=63)
До 20 лет	1 (1,6%)
20–39 лет	53 (84,1%)
Старше 40 лет	9 (14,3%)

шое внимание детальному изучению именно этого отдела маточной трубы.

Возможно, нормальное состояние маточных труб нарушается и при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников. В современной литературе содержится недостаточно работ, в комплексе разрабатывающих проблематику коррелятивных морфологических изменений в микроархитектонике маточной трубы при патологических изменениях в пределах генитального тракта, в частности, при доброкачественной патологии яичников, что, несомненно, влечет за собой изменение функций маточной трубы как органа репродуктивной системы. В целом анализ литературы, посвященной современным данным о морфологии маточных труб, экспериментальной разработке и клиническом применении, позволил выявить необходимость дальнейшего комплексного изучения структуры маточных труб в условиях нормы и патологии.

Цель нашего исследования — изучение состояния фимбриального отдела маточных труб у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

Материалы и методы

Мы провели обследование и лечение 63 пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

Группы пациенток для планируемого хирургического лечения формировали с учетом следующих критериев. Критерии включения: возраст до 42 лет; наличие доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Критерии исключения: возраст старше 42 лет; наличие злокачественных новообразований; сочетанная с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников патология половых органов, сопутствующие гормонозависимые образования матки; наличие остро воспалительного процесса.

В обследование были включены женщины репродуктивного возраста с образованиями яичников такого размера, что сохранялась нормальная анатомия расположения внутренних половых органов.

Письменное добровольное информированное согласие было получено у всех пациенток перед включением в обследование, которое было одобрено Комитетом по этике МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России.

Пациенткам с ДО и ООЯ проводили ультраструктурный анализ эпителия фимбриального отдела маточных труб посредством трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии. Материал для исследования получали интраоперационно во время лечебной лапароскопии (с резекцией патологической ткани яичника и биопсией фрагмента фимбриального отдела маточных труб со стороны поражения/противоположной стороны). Фрагменты эпителия размером 2–4 мкм (3–5 от каждой пациентки) фиксировали 2,5% глутаровым альдегидом на 0,1М какодилатном буфере (рН 7,2) и 1% осмиевой кислотой, обезвоживали в серии спиртов и заливали в эпоксидную смолу. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert III, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе Hitachi 700Н.

Согласно поставленным задачам проведен тщательный анализ анамнестических данных, наследственности, перенесенных заболеваний (экстрагенитальных и гинекологических).

Наиболее часто доброкачественные опухоли и кисты яичников встречались у женщин в возрасте от 20 до 39 лет (84,1%) и в возрасте старше 40 лет (14,3%).

Таким образом, максимальная частота встречаемости доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников отмечена в группе женщин среднего и позднего репродуктивного возраста (98,4%).

Большинство женщин имели регулярный менструальный цикл (82,5%). Характеристика менструальной функции обследуемых пациенток представлена в табл. 2.

В группе женщин с ДО и ООЯ высокое число женщин,отягощенных различными факторами риска по образу жизни. 29% женщин оценивали свой образ жизни как малоподвижный, 9,5% — курили. Отягощенный наследственный анамнез был у 44,4% женщин (по сахарному диабету, артериальной гипертензии, онкологическим заболеваниям ротовой полости, миоме матки и эндометриозу). Перенесенные операции в анамнезе

Опухоли придатков матки

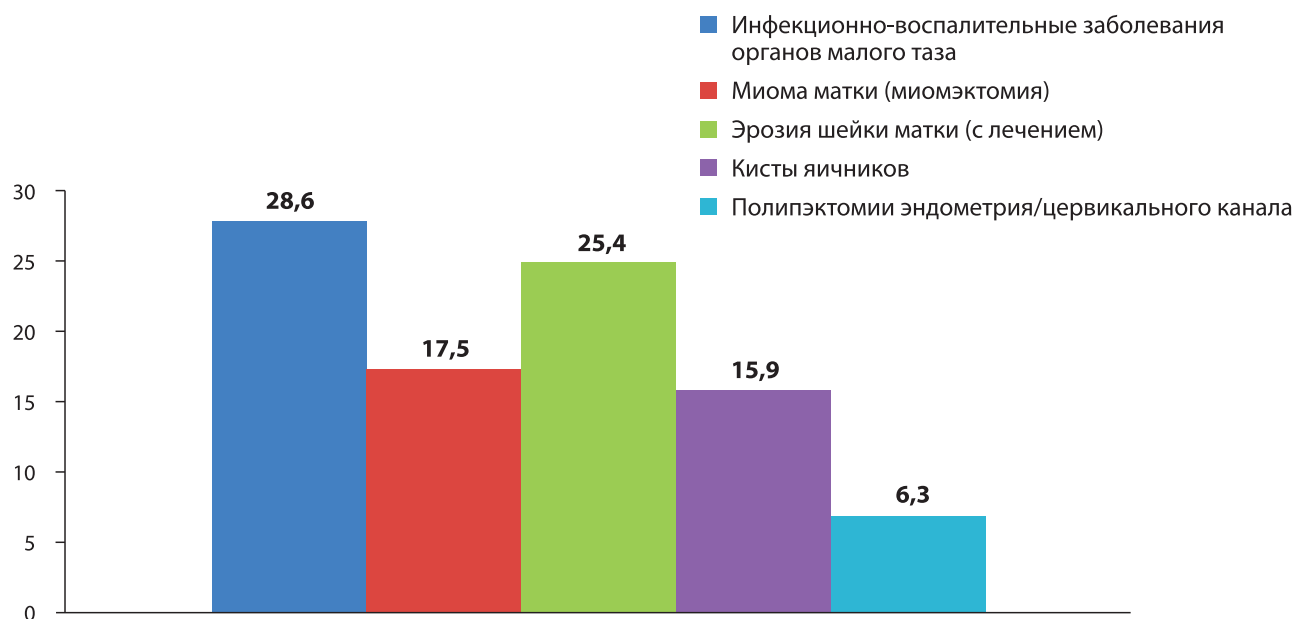


Рис. 1. Гинекологический анамнез в группе пациенток с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников (%)

встречались у 33,3% женщин. Отягощенный аллергический анамнез был выявлен у 31,7% женщин.

Репродуктивное здоровье в норме было у 52,4%; первичное бесплодие отмечали 22,2% женщин; вторичное — 25,4% женщин. Перенесенные гинекологические заболевания представлены на рис. 1.

Среди экстрагенитальной патологии у пациенток с ДО и ООЯ можно было выделить заболевания желудочно-кишечного тракта в 57,4% случаев, у 25,5% — заболевания нервной системы, у 23,4% — заболевания органов дыхания, в 17% случаев — сердечно-сосудистые заболевания и патологию мочевыделительной системы, в 12,8% случаев — патологию щитовидной железы.

На момент обследования до оперативного вмешательства 73% женщин предъявляли жалобы на боли внизу живота и поясничной области, периодически иррадиирующие в подвздошную область.

По историям болезни и в ходе обследования были проанализированы данные ультразвукового исследования женщин до оперативного лечения. У всех женщин была диагностирована патология яичников (ДО и/или ООЯ).

В большинстве случаев оперативное лечение выполняли во второй фазе менструального цикла (63,5%), 20,6% — в перiovуляторной фазе и 15,9% — в первой фазе.

По результатам гистологического исследования после оперативного вмешательства были выявлены следующие заболевания яичников (табл. 3).

Встречали случаи одновременного сочетания доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Было выявлено выраженное превалирование эндометриодных (36,5%) и дермоидных (22,2%) образований над остальными гистологическими типами доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников.

Таблица 2

Характеристика менструальной функции женщин с ДО и ООЯ, вошедших в обследование

N=63	M±δ	Me	q1	q2	min-max
Менструальный цикл: менархе (с...лет)	12,79±1,03	13	12,53	13,05	10–16
Длительность менструации (дн.)	4,90±1,04	5	4,63	5,17	3–8
Длительность цикла (дн.)	28,37±4,47	28	27,24	29,49	21–45

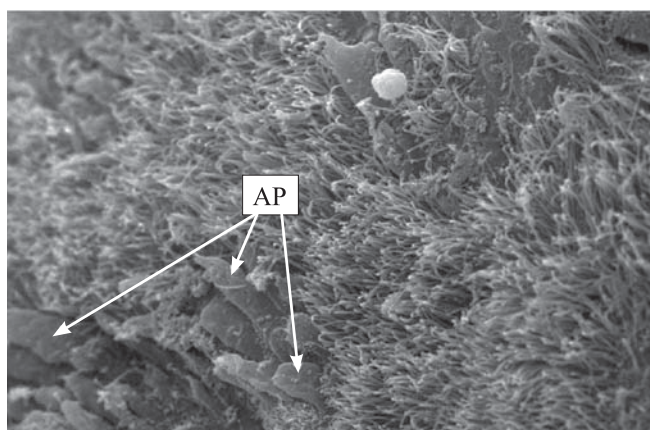


Рис. 2. Овуляторная фаза. Массы реснитчатых клеток, на поверхности которых расположены атипичные утолщенные реснички (AP). Пациентка С., 30 лет. Диагноз: Эндометриоидная и дермоидная кисты левого яичника

Результаты электронной микроскопии

Во всех образцах был изучен эпителий маточных труб, который состоит из секреторных и реснитчатых клеток. Апикальная поверхность секреторных клеток покрыта микроворсинками диаметром 50 нм, реснитчатые клетки покрыты ресничками, имеющими специфическую структуру. Реснички на поверхности эпителиальных клеток — это миниатюрные выросты плазматической мембраны с комплексом микротрубочек внутри. Толщина одной реснички составляет 0,25 мкм, а длина — около 5 мкм.

Внутри реснички проходит специализированная структура — аксонема, которая отходит от базального тельца — видоизмененной кле-

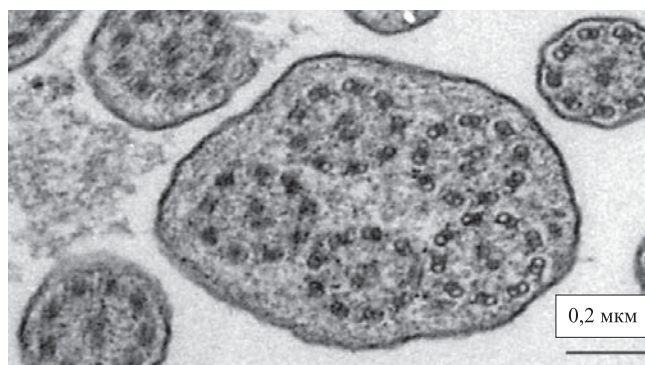
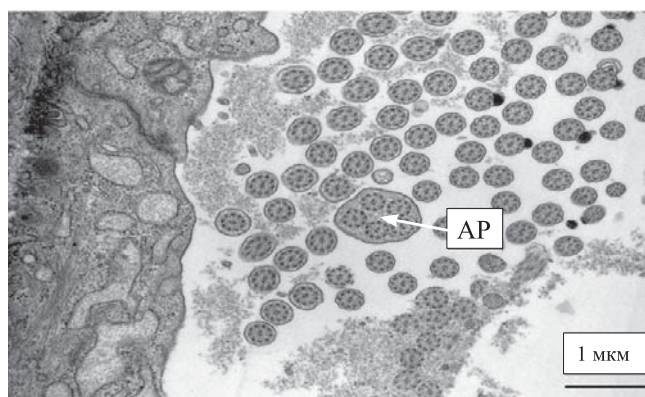


Рис. 3. За. Атипичная ресничка (AP), содержащая множественные аксонемы. На фрагменте 3а видна (9+2) структура аксонем, входящих в состав многоаксонемной реснички. Пациентка Р., 27 лет. Диагноз: Дермоидная киста левого яичника

точной центриоли. Аксонема состоит из девяти двойных микротрубочек — дуплетов микротрубочек, которые происходят из тройных микротрубочек центриоли базального тельца и тянутся по всей длине реснички. В центре аксонемы

Таблица 3

Структура патологии яичников по результатам гистологических исследований

Тип опухоли	Абс. число (%), n=63
Эндометриоидные кисты	23 (36,5%)
Дермоидные кисты	14 (22,2%)
Муцинозные цистаденомы	2 (3,2%)
Серозные цистаденомы	8 (12,7%)
Папиллярные цистаденомы	1 (1,6%)
Фолликулярные кисты	6 (9,5%)
Кисты желтого тела	7 (11,1%)
Параовариальные кисты	3 (4,8%)
Фиброма яичника	5 (7,9%)

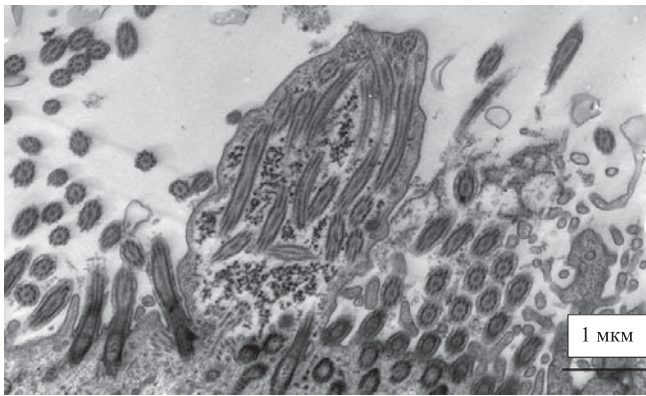


Рис. 4. Продольный срез через многоаксонемную ресничку. Заметно непараллельное расположение аксонем. Пациентка Б., 27 лет. Диагноз: Дермоидная и серозная кисты левого яичника

проходит пара одинарных микротрубочек, соединенных с периферическими дуплетами с помощью белковых структур — «радиальных спиц». Такая аксонема обозначается формулой (9+2).

От наружных и внутренних дуплетов отходят выросты, представляющие собой белок динеин (динеиновые «ручки»), который гидролизует АТФ, обеспечивая энергозависимое волнообразное движение аксонемы. В дистальной части ресничек аксонемы соединены с корешковыми фибриллами, обеспечивающими стабильность расположения реснички. Участок между концами микротрубочек базального тельца и проксимальным концом центральной пары микротрубочек — транзитная зона (ТЗ) — консервативная структура, морфологически детально изученная. На дистальном конце базального тельца триплеты микротрубочек переходят в дуплеты, обозначая начало транзитной зоны. Характерная морфологическая черта транзитной зоны — структуры, которые связывают дуплеты микротрубочек с плазматической мембраной. На поперечных срезах они выглядят как Y-связки, на продольных — электронно-плотные участки, отходящие проксимально и дистально между дуплетами и мембраной.

Атипичные реснички были обнаружены нами независимо от фазы менструального цикла. В 60% случаев в ультраструктуре фимбриального отдела маточных труб мы выявили участки с единичными реснитчатыми клетками, так называемые «лысые зоны» (рис. 6).

Случайной находкой нашего исследования стало выявление «развивающихся» или «раз-

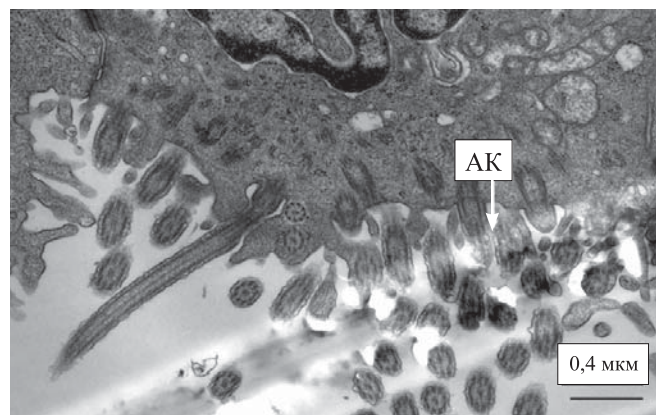
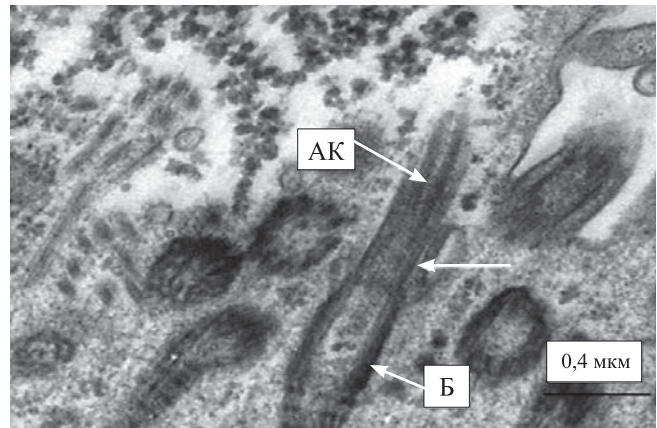


Рис. 5. 5а. Поперечный и продольный срезы через атипичную ресничку. Б — базальное тельце (9+0), Ак — аксонема (9+2). Заметно отсутствие Y-связок в транзитной зоне (стрелка). На фрагменте 5а в светлой зоне, окружающей аксонему (Ак), отсутствуют радиальные Y-связки. Пациентка Б., 27 лет. Диагноз: Дермоидная и серозная кисты левого яичника

витых» пиноподий у обследуемых женщин с ДО и ООЯ во время лютеиновой фазы менструального цикла (рис. 7, 8.).

Данные корреляционного анализа взаимовлияний состояния фимбриального отдела маточных труб и различных факторов

Достоверно сильное значение коэффициента корреляции (r) было выявлено нами между нарушениями в структуре реснитчатого эпителия и наличием в нем атипичных ресничек ($r=0,880$, $p=0,000$).

Сравниваемые группы женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников практически не отличались по средним значениям (возраст на момент операции, гинекологический статус). В нашем

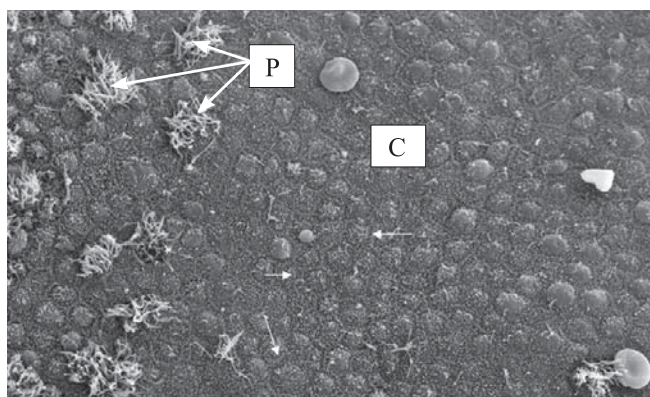


Рис. 6. Овуляторная фаза. Единичные ресничатые клетки (P) и секреторные клетки (C) с хорошо выраженными межклеточными контактами (стрелки). Пациентка К., 36 лет. Диагноз: Дермоидная киста правого яичника

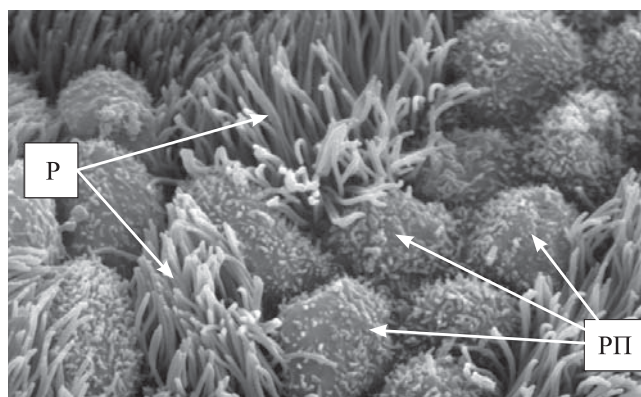


Рис. 7. Лютеиновая фаза. «Развивающиеся» пиноподии (PP) куполообразной формы неравномерно покрыты короткими микроворсинками. Межклеточные контакты между секреторными клетками нарушены. P — ресничатые клетки. Пациентка Г., 38 лет. Диагноз: Эндометриозные кисты обоих яичников

исследовании у пациенток с ДО и ООЯ среди опухолей яичников по частоте встречаемости преобладали цистаденомы яичников ($r=0,829$, $p=0,000$), среди опухолевидных образований — эндометриозные кисты яичников ($r=0,678$, $p=0,000$). Нарушения ультраструктуры эпителия фимбриального отдела маточных труб чаще встречались у пациенток с дермоидными кистами яичников ($r=0,297$, $p=0,018$).

У женщин с ДО и ООЯ с отягощенной наследственностью достоверно чаще встречались фолликулярные кисты яичников ($r=0,366$, $p=0,003$) и была отмечена тенденция к снижению частоты встречаемости дермоидных кист яичников ($r=-0,295$, $p=0,019$); достоверно значимо реже встречались нарушения ультраструктуры фимбриального отдела маточных труб в виде наличия «лысых зон» ($r=-0,620$, $p=0,000$).

Пациентки с опухолевидными образованиями значительно чаще в анамнезе имели инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза ($r=0,353$, $p=0,005$, умеренная сила корреляции).

Среди курящих женщин с ДО и ООЯ чаще встречались жалобы на нарушения менструального цикла ($r=0,290$, $p=0,021$); отягощенный аллергический анамнез ($r=0,360$, $p=0,004$); были отмечены преобладание муцинозных цистаденом яичников ($r=0,250$, $p=0,048$); тенденция к формированию нарушений в ультраструктуре эпителия маточных труб.

В общей группе женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образо-

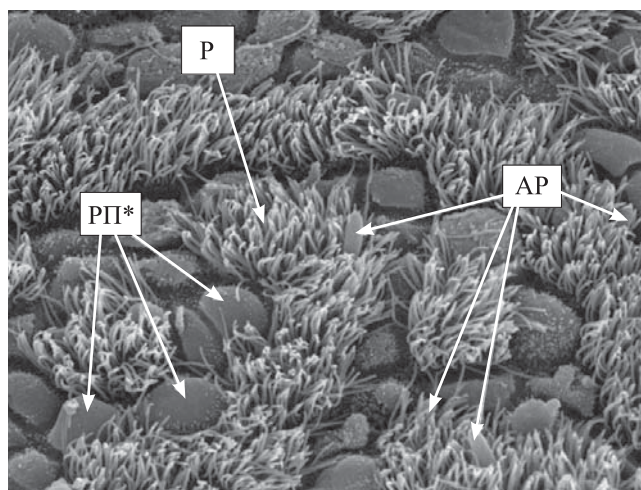


Рис. 8. Лютеиновая фаза. Островки «развитых» пиноподий (PP*). P — ресничатые клетки. Среди ресничек нормальной морфологии выявляются атипичные утолщенные реснички (AP). Пациентка М., 38 лет. Диагноз: Дермоидная киста левого яичника

ваниями яичников была выявлена следующая тенденция: у тех пациенток, которые принимали гормональные препараты в анамнезе, чаще встречались фолликулярные кисты яичников ($r=0,258$, $p=0,041$).

Среди эпителиальных опухолей яичников у пациенток общей группы преобладали серозные цистаденомы ($r=0,829$, $p=0,000$, сильная корреляция) и муцинозные цистаденомы ($r=0,394$, $p=0,001$, умеренная корреляция).

У пациенток изучаемой группы с дермоидными кистами яичников достоверно значимо

реже встречались в анамнезе инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза ($r=-0,327$, $p=0,009$) и достоверно значимо чаще — нарушения в структуре эпителия фимбриального отдела маточных труб ($r=-0,297$, $p=0,018$), наличие атипичных ресничек ($r=0,290$, $p=0,021$) и была отмечена тенденция к появлению «лысых зон».

У пациенток с опухолевидными образованиями яичников была выявлена тенденция к меньшей частоте встречаемости нарушений структуры фимбриального отдела маточных труб ($r=-0,241$, $p=0,057$) и атипичных ресничек ($r=-0,293$, $p=0,020$); тенденция к преобладанию фолликулярных кист яичников ($r=0,275$, $p=0,029$); достоверно значимо чаще встречались эндометриоидные кисты яичников ($r=0,678$, $p=0,000$, умеренная корреляция).

У пациенток общей группы с кистами желтого тела достоверно значимо реже встречались нарушения менструального цикла ($r=-0,306$, $p=0,015$) и чаще встречалось применение внутриматочных контрацептивов в анамнезе ($r=0,359$, $p=0,005$); реже — наличие нарушений ультраструктуры эпителия изучаемого отдела маточных труб ($r=-0,359$, $p=0,004$) и атипичных ресничек ($r=-0,316$, $p=0,012$).

У пациенток общей группы с параовариальными образованиями (цистаденомами мезосальпинкса) было выявлено наличие атипичных ресничек в структуре фимбриального отдела маточных труб ($r=0,250$, $p=0,048$, слабая сила корреляции).

Пациентки с фолликулярными кистами яичников достоверно значимо чаще имели нарушения менструального цикла ($r=0,355$, $p=0,004$); отягощенную наследственность ($r=0,366$, $p=0,003$); в анамнезе реже встречался прием каких-либо гормональных препаратов ($r=0,258$, $p=0,041$, слабая корреляция). У них же была выявлена обратная зависимость умеренной силы корреляции в отношении частоты встречаемости нарушений в структуре эпителия дистального отдела маточных труб ($r=-0,313$, $p=0,013$) и наличия атипичных ресничек ($r=-0,275$, $p=0,029$).

Мы выявили, что фаза менструального цикла не влияет на структуру фимбриального отдела маточных труб. В отношении других клинико-лабораторных данных достоверных корреляций не было получено.

По данным литературы, различные факторы оказывают существенное влияние на состояние маточных труб (курение, медикаментозное и гормональное воздействие, ИППП, применение внутриматочной контрацепции, стерилизация и пр.) [48].

Все тестируемые компоненты табачного дыма (никотин, акролеин, формальдегид, фенол, ацетальдегид, цианистый калий) дозозависимо и обратимо снижают частоту биения ресничек в 3–50 раз, а также скорость продвижения яйцеклетки по маточной трубе, что объясняется нарушением адгезивных контактов между ресничками и соматическими клетками яйцеклетки.

В нашем исследовании курящие женщины имели нарушения ультраструктуры эпителия дистального отдела в виде наличия «лысых зон» в 66,7% случаев, в сравнении с 48,6% случаев выявления аномалий у некурящих женщин; отсюда следует, что курение — усугубляющий фактор для формирования патологии в строении фимбриального отдела маточных труб.

Обсуждение

Мы выявили, что при доброкачественных опухолях и кистах яичников нарушается структура ресничатого эпителия фимбриального отдела маточных труб. Обозначим критерии этих морфофункциональных нарушений:

1. В 50,8% случаев — дезорганизация структуры аксонемы, наличие клеточных выростов с содержащимися внутри ресничками, в аксонеме некоторых ресничек отсутствуют динеиновые ручки, наличие двойных жгутиков, аномальное количество душетов.

2. В 44,4% случаев — наличие атипичных ресничек с множеством аксонем под одним выростом цитоплазматической мембраны и нарушением структуры транзитной зоны.

3. В 60% случаев — наличие участков с единичными ресничатыми клетками, так называемые «лысые зоны».

Эти изменения преобладают у женщин с истинными доброкачественными опухолями яичников. По-видимому, эти нарушения структуры фимбриального отдела маточных труб — проявление измененного метаболизма организма.

С транзитной зоной ресничек связывают различные функции — разделительный участок

между базальным тельцем и аксонемой реснички; место накопления и поступления многочисленных белков аксонемы, участвующих в цилиогенезе. Структура и локализация транзитной зоны делают ее своеобразной «порой» — регулятором интрафлагеллярного транспорта. Волокна транзитной зоны и Y-связки формируют сеть, которая селективно регулирует двусторонний интрафлагеллярный транспорт.

Интрафлагеллярный транспорт, энергозависимое движение немембранных белково-липидных частиц вдоль аксонемы из клетки к наружному кончику реснички и обратно играют ключевую роль в функционировании ресничек. Изменение интрафлагеллярного транспорта приводит к нарушению передачи сигналов через плазматическую мембрану.

Представления о молекулярно-биологических основах функционирования ресничек и, в частности, механизмах интрафлагеллярного транспорта в настоящее время находятся на этапе накопления фактов.

Известны некоторые белки, которые могут быть ответственны за нарушение структуры транзитной зоны, например, белок *CEP290*. Этот белок в нормальных ресничках выявляется в районе Y-связок между плазматической мембраной и наружными дуплетами аксонемы транзитной зоны.

В медицинской литературе широко обсуждаются мутации гена транзитной зоны *CEP290*, которые вызывают группу цилиопатий — от слепоты до перинатальной летальности [19]. *CEP290* и его белок необходимы для формирования связи мембраны и микротрубочек. Потеря белка приводит к дефектам структуры жгутиков, включая изменение нормального баланса внутрицилиарного транспорта. У мутантов по *CEP290* расстояние между мембраной и микротрубочками аксонемы сильно варьирует. Мутанты по *CEP290* имеют выраженные дефекты структур, локализованных между микротрубочками транзитной зоны и плазматической мембраной ресничек, — отсутствуют Y-связки. Именно эти параметры мы отмечаем при описании атипичных ресничек — наличие цитоплазматических выростов, диаметр которых может значительно превышать диаметр аксонемы, отсутствие Y-связок.

Отсутствие контактных структур может приводить к нарушению интрафлагеллярного

транспорта, что, в свою очередь, может приводить к множественным дефектам содержания цилиарных белков, что показано на мышах. Craige и соавт. (2010) показали, что белок *CEP290* не оказывает выраженного действия на активность внутрицилиарного транспорта [19]. Не менее 35 мутаций генов было описано у пациентов с цилиопатиями, некоторые из них связаны с определенными нижеуказанными синдромами. Многие из этих генов кодируют белки транзитной зоны. Известные сегодня цилиопатии: Meckel Gruber Syndrome (MKS) — менингоэнцефалоцеле, полидактилия, кисты почек, гипоплазия легких, situs inversus; Nephronophthisis (NPHP) — медуллярные кисты почек, полиурия, полидипсия, хроническая почечная недостаточность; Joubert Syndrome (JBTS) — мозжечковая мальформация, умственная отсталость, атаксия, колобома сетчатки; Bardet — Biedl Syndrome (BBS) — полидактилия, пороки развития почек и гонад, умственная отсталость, ожирение, пигментация сетчатки; Polycystic kidney disease (PKD) — поликистозная болезнь почек; Leber congenital amaurosis (LCA) — нистагм, снижение остроты зрения вплоть до слепоты; Senior — Loken Syndrome (SLSN) — нарушение зрения; Oral — facial — digital Syndrome (OFDS) — пороки развития ротовой полости, лицевого скелета и пальцев.

Клеточный состав эпителия фаллопиевых труб идентичен эпителию матки [35]. Мы предположили, что клетки эпителия маточных труб подвергаются циклическим изменениям во время различных фаз менструального цикла подобно клеткам эпителия эндометрия. Данные нашей работы подтвердили возможность формирования пиноподий секреторных клеток в трубном эпителии во время «окна имплантации» эндометрия. Это свидетельствует о том, что эпителий маточных труб отображает состояние рецептивности эндометрия, и, по-видимому, появление пиноподий в эпителии маточных труб является физиологическим процессом. Все это требует дальнейшего изучения и подтверждения.

В своей работе мы выявили нарушение структуры фимбриального отдела маточных труб, яркое проявление которого — появление атипичных ресничек с аномалиями их транзитной зоны,

у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и кистами яичников. Непонятны и требуют дальнейшего тщательного изучения вопросы, являются ли эти структуры патогномичными для доброкачественной патологии яичников. Мы предполагаем, что аномалии транзитной зоны атипичных ресничек могут быть и генетически обусловленной формой цилиопатии.

Многие исследователи ищут ответ на вопрос, что первично: изменение ультраструктуры дистального отдела маточных труб или нарушение структуры яичника в виде формирования опухоли [16, 25]. Многие ученые считают, что начало патологического процесса исходит из маточной трубы [25]. Если и нам предположить первоочередность появления патологии фимбриального отдела, в частности, наличие атипичных ресничек, и, как следствие, распространение процесса с конечным формированием новообразования

яичника, то, возможно, оправдана тактика профилактической сальпингэктомии у женщин с отягощенным наследственным фактором по раку яичника после реализации ими репродуктивной функции [8, 10].

Сегодня очень важно понимать процессы этиопатогенеза рака яичника, и огромное значение придается ранней диагностике новообразований яичников. К примеру, самый агрессивный серозный рак яичника в 70–80% диагностируется уже в запущенных стадиях процесса, поэтому в нашей стране данные по заболеваемости и смертности от этой патологии неутешительны [7]. Необходимо дальнейшее прицельное изучение пациенток с указанной патологией яичника с целью выявления возможных особенностей ультраструктуры дистального отдела маточных труб, что, в свою очередь, даст возможность более эффективной диагностики и лечения новообразований яичников, соответственно значительно улучшив прогноз для жизни и здоровья пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения: дис... докт. мед. наук. М., 1985.
2. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Минина Л.С. Гормональный статус и стероидрецепторная система эндометрия у пациенток с доброкачественными опухолями и эндометриоидными кистами яичников // Акушерство и гинекология. 1990. № 9. С. 55–57.
3. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М., Медицина, 2006. № 2.
4. Адамян Л.В., Мартынов С.А., Романова Е.Л. Лечение доброкачественных опухолей гениталий у беременных // Проблемы репродукции: Спец. выпуск. М., 2007. С. 48.
5. Адамян Л.В., Обельчак И.С., Мурватов К.Д., Мурватова Л.А. Мультиспиральная компьютерная гистеросальпингография в диагностике трубно-перитонеального бесплодия // Russian Electronic Journal of Radiology. 2012. Т. 2. № 3. С. 56.
6. Агаджанова Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека (Обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2004. № 10(3). С. 6–11.
7. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18–24.
8. Жордания К.И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы? // Онкогинекология. 2012. № 3. С. 4–10.
9. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология — хирургические энергии: Руководство. М.: Медицина, 2000.
10. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Сельчук В.Ю., Казубская Т.П., Тырсина Е.Г., Кашурников А.Ю. Хирургическая тактика в лечении больных при синдроме Линча // Онкогинекология. 2014. № 1. С. 19–26.
11. Харченко Э.И., Адамян Л.В., Брагина Е.Е., Мурватов К.Д., Степанян А.А., Арсланян К.Н. Ультраструктурное исследование эпителия маточных труб у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и кистами яичников // Акушерство и гинекология. 2012. № 7. С. 50–53.
12. Abe H., Hoshi H. Morphometric and Ultrastructural Changes in Ciliated Cells of the Oviductal Epithelium in Prolific Chinese Meishan and Large White Pigs during the Oestrous Cycle // Reprod. Dom. Anim. 2008; 43. P. 66–73.
13. Acosta A., Elberger L., Borghi M. et al. // Fertil. Steril. 2000; 73(4). P. 788–798.
14. Cavagna M., Mantese J.C. // Placenta. 2003; 24(2). P. 39–47.

15. *Chene G., Dauplat J., Radosevic-Robin N., Cayre A., Penault-Llorca F.* [The Fallopian tube odyssey: from the ovary to the tube. About high-grade serous ovarian carcinoma] // *Bull. Cancer.* 2013. Jul-Aug; 100(7–8). P. 757–764.
16. *Chene G., Dauplat J., Radosevic-Robin N., Cayre A., Penault-Llorca F.* Tu-be or not tu-be: that is the question...about serous ovarian carcinogenesis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Oct; 88(1). P. 134–143.
17. *Chene G., Rahimi K., Mes-Masson A.M., Provencher D.* Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013. Mar-Apr; 20(2). P. 153–159.
18. *Corpa J.M.* Ectopic pregnancy in animals and humans. // *Reproduction.* 2006; 131. P. 631–664.
19. *Craige D., Tsao C.-C., Diener D., Hou Y., Lehtreck K.-F., Rosenbaum J., Witman G.* CEP290 tethers flagellar transition zone microtubules to the membrane and regulates flagellar protein content // *J. Cell. Biol.* 2010. 6; 190(5). P. 927–940.
20. *Crow J., Amso N.N., Lewin J., Shaw R.W.* Morphology and ultrastructure of fallopian tube epithelium at different stages of the menstrual cycle and menopause // *Hum. Reprod.* 1994; 9. P. 2224–2233.
21. *Deane J.A., Cole D.G., Seeley E.S., Diener D.R., Rosenbaum J.L.* Localization of intraflagellar transport protein IFT52 identifies basal body transitional fibers as the docking site for IFT particles // *Curr. Biol.* 2001. Oct 16; 11(20). P. 1586–1590.
22. *Develioglu O.H., Hsiu J.G., Nikas G., Toner J.P., Oehninger S., Jones H.W. Jr.* Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors // *Fertil. Steril.* 1999. Jun; 71(6). P. 1040–1047.
23. *Develioglu O.H., Nikas G., Hsiu J.G., Toner J.P., Jones H.W. Jr.* Detection of endometrial pinopodes by light microscopy // *Fertil. Steril.* 2000. Oct; 74(4). P. 767–770.
24. *Di Carlantonio G., Shaoulian R., Knoll M., Magers T., Talbot P.* Analysis of ciliary beat frequencies in hamster oviducal explants // *J. Exp. Zool.* 1995. Jun 1; 272(2). P. 142–152.
25. *Dietl J.* Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Feb; 289(2). P. 241–246.
26. *Donnez J., Casanas-Roux F., Caprasse J., Ferin J., Thomas K.* Cyclic changes in ciliation, cell height, and mitotic activity in human tubal epithelium during reproductive life // *Fertil. Steril.* 1985. Apr; 43(4). P. 554–559.
27. *Glasser S.R., Aplin J.D., Giudice L.C., Tabibzadeh S.* The Endometrium // London. Taylor&Francis. 2002.
28. *Hiroyuki A., Masakazu O., Shichiro S., Takeshi S., Hiroyoshi H.* Ultrastructural features of goat oviductal secretory cells at follicular and luteal phases of the oestrous cycle // *J. Anat.* 1999. Vol. 195. P. 515–521.
29. *Huang L., Szymanska K., Jensen V.L. and other.* TMEM237 is mutated in individuals with a Joubert syndrome related and expands the role of the TMEM family at the ciliary transition zone // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. Dec 9; 89 (6). P. 713–730.
30. *Illera M.J., Cullinan E., Gui Y., Yuan L., Beyler S.A., Lessey B.A.* Blockade of the alpha(v)beta(3) integrin adversely affects implantation in the mouse. // *Biol. Reprod.* 2000. Vol. 62. P. 1285–1290.
31. *Kurman R.J., Shih IeM.* Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer — shifting the paradigm // *Hum. Pathol.* 2011. Jul; 42(7). P. 918–931.
32. *Lessey B.A.* Endometrial receptivity and the window of implantation. // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000. Oct. Vol. 14(5). P. 775–788.
33. *Li J., Chen X., Zhou J.* Ultrastructural study on the epithelium of ligated fallopian tubes in women of reproductive age // *Ann. Anat.* 1996. Aug; Vol. 178(4). P. 317–320.
34. *Linden P.J.Q.* Endometriosis pathogenesis theories // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11(3). P. 59–72.
35. *Lyons R.A., Saridogan E., Djahanbakhch O.* The reproductive significance of human Fallopian tube cilia // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Jul-Aug; 12(4). P. 363–372.
36. *Makrigiannakis A., Karamouti M., Petsas G., Makris N., Nikas G., Antsaklis A.* The expression of receptivity markers in the fallopian tube epithelium // *Histochem. Cell. Biol.* 2009. Aug; 132(2). P. 159–167.
37. *Nardo L.G., Bartoloni G., Di Mercurio S., Nardo F.* Expression of alpha(v)beta3 and alpha4beta1 integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002. Aug; 81(8). P. 753–758.
38. *Nikas G.* Cell-surface morphological events relevant to human implantation // *Hum Reprod.* 1999; 14(Suppl 2). P. 37–44.
39. *Nikas G.* Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice // *Hum. Reprod.* 1999; 14(Suppl 2). P. 99–106.
40. *Nikas G.* Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology // *Semin. Reprod Med.* 2000; 18(3). P. 229–235.
41. *Nikas G., Aghajanova L.* Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? // *Reprod. Biomed. Online.* 2002; 4(Suppl 3). P. 18–23.
42. *Nikas G., Develioglu O.H., Toner J.P., Jones H.W. Jr.* Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycle // *Hum. Reprod.* 1999. Mar; 14(3). P. 787–792.

43. Nikas G., Drakakis P., Loutradis D., Mara-Skoufari C., Koumantakis E., Michalas S., Psychoyos A. Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone // Hum. Reprod. 1995. May; 10(5). P. 1208–1213.
44. Nikas G., Makrigiannakis A. Endometrial pinopodes and uterine receptivity // Ann. NY Acad. Sci. 2003. Nov; 997. P. 120–123.
45. Nikas G., Makrigiannakis A., Hovatta O., Jones H.W., Ann N.Y. Surface morphology of the human endometrium // Basic and clinical aspects. Acad. Sci. 2000. 900. P. 316–324.
46. Nikas G., Paraschos T., Psychoyos A., Handyside A.H. The zona reaction in human oocytes as seen with scanning electron microscopy // Hum. Reprod. 1994. Nov; 9(11). P. 2135–2138.
47. Nikas G., Psychoyos A. Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium: clinical relevance // Ann. NY Acad. Sci. 1997. 816. P. 129–142.
48. Paltieli Y., Weichselbaum A., Hoffman N., Eibschitz I., Kam Z. Laser scattering instrument for real time in vivo measurement of ciliary activity in human fallopian tubes // Hum. Reprod. 1995. Jul; 10(7). P. 1638–1641.
49. Pantos K., Nikas G., Makrakis E., Stavrou D., Karantzis P., Grammatidis M. Clinical value of endometrial pinopodes detection in artificial donation cycles. // Reprod. Biomed. Online. 2004. Jul; 9(1). P. 86–90.
50. Pantos K., Makrakis E., Karantzis P., Stavrou D., Grammatidis M., Chronopoulos K. Blastocyst versus early cleavage embryo transfer: a retrospective analysis of 4,615 transfers // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2004. 31(1). P. 42–44.
51. Psychoyos A., Nikas G., Gravanis A. The role of prostaglandins in blastocyst implantation. // Hum. Reprod. 1995. Dec; 10 (Suppl 2). P. 30–42.
52. Psychoyos A., Nikas G., Sarantis L., Gravanis A. Hormonal anti-implantation agents: antiprogestins // Hum. Reprod. 1995. Dec; 10 (Suppl 2). P. 140–150.
53. Psychoyos A. Uterine receptivity for nidation // Ann. NY Acad. Sci. 1986. 476. P. 36–42.
54. Psychoyos A., Mandon P. Scanning electron microscopy of the surface of the rat uterine epithelium during delayed implantation // J. Reprod. Fertil. 1971. Jul; 26(1). P. 137–138.
55. Psychoyos A. Hormonal control of uterine receptivity for nidation // J. Reprod. Fertil. 1976. Oct; 25 (Suppl). P. 17–28.
56. Raiga J., Djafer R., Benoit B., Treisser A. [Management of ovarian cysts] // J. Chir. (Paris). 2006. Sep-Oct; 143(5). P. 278–84.
57. Stavreus-Evers A., Nikas G., Sahlin L., Eriksson H., Landgren B.M. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors // Fertil. Steril. 2001. Oct; 76(4). P. 782–791.
58. Sülz L., Valenzuela J.P., Salvatierra A.M., Ortiz M.E., Croxatto H.B. The expression of alpha (v) and beta3 integrin subunits in the normal human fallopian tube epithelium suggests the occurrence of a tubal implantation window // Hum. Reprod. 1998. Oct; 13(10). P. 2916–2920.
59. Thomas E.J. К проблеме бессимптомно протекающего эндометриоза // Hum. Reprod. 1996. 11(3). P. 113–121.
60. Tutton D.A., Carr D.H. The fate of trophoblast retained within the oviduct in the mouse // Gynecol. Obstet. Invest. 1984; 17(1). P. 18–24.