

© М. Ю. Жеглова, Р. К. Данилов, 2015
УДК 618.146-018

М. Ю. Жеглова^{1, 2}, Р. К. Данилов¹

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ «РЕЗЕРВНЫХ КЛЕТОК» ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ ШЕЙКИ МАТКИ

¹ Кафедра гистологии с курсом эмбриологии (зав. — проф. И. А. Одинцова), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; ² кафедра акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова (зав. — проф. Е. И. Кахиани), Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

На материале эмбрионов и плодов человека общегистологическими и иммуногистохимическими методами уточнены источники развития «резервных клеток» эпителиальной выстилки матки и влагалища. С 13-й по 20-ю неделю внутриутробного развития эпителиальная выстилка шейки матки формируется при участии эпителия мочеполовой пазухи (МПП), клетки которого взаимодействуют с целомическими эпителиоцитами парамезонефральных протоков (ПМП). С 25-й недели клетки МПП дисперсно локализируются по длине шейки матки, располагаясь на базальной мембране под столбчатыми эпителиоцитами. Делается вывод, что источником развития «резервных клеток» являются эпителиоциты МПП. С учетом тканевой природы «резервной клетки» последнюю целесообразно определить как мезонефробласт. Клетки присутствуют в составе эпителия шейки матки как сопутствующий детерминированный клеточный дифферон.

Ключевые слова: шейка матки, эпителий, «резервные клетки», парамезонефральные протоки, мочеполовая пазуха

В области наружного зева шейки матки многослойный плоский эпителий и однослойный столбчатый (цилиндрический) эпителий соприкасаются между собой, образуя так называемую переходную зону [11]. Согласно определению ВОЗ, она еще называется зоной превращения «резервных клеток», которые располагаются под слоем столбчатых эпителиоцитов как в однослойном столбчатом эпителии, так и в многослойном плоском эпителии влагалища [3]. При контакте с кислой средой влагалища однослойный столбчатый эпителий постепенно замещается многослойным плоским, причем базальный слой образуется из «резервных клеток» [14].

Источники развития «резервных клеток» и их участие в формировании «переходной зоны» эпителия шейки матки у человека трактуются по-разному. Эта зона располагается между двумя генетически различными видами эпителиев — эпителием шейки матки целомического происхождения и эпителием влагалища — производным кожной эктодермы [3].¹

«Резервные клетки» располагаются в эпителии шейки матки поодиночке или в виде скопления и при гиперплазии дифференцируются в многослойный плоский эпителий (плоскоклеточная метаплазия эпителия). При этом происходит замещение однослойного столбчатого эпителия многослойным плоским эпителием [8]. Как указывают некоторые авторы [1, 7], «резервные клетки» проявляют способность дифференцироваться как в направлении однослойного столбчатого эпителия, так и многослойного плоского эпителия. По данным Э. Л. Нейштатда и В. А. Крулевского [6], аналогичными свойствами обладают базальные клетки многослойного плоского неороговевающего эпителия влагалищной части шейки матки (эктоцервикса). Выводы многих исследователей о тканевой природе «резервных клеток» и их бипотентных свойствах противоречат учению о генетической детерминации эмбриональных источников развития клеток и тканей у позвоночных и человека [4, 9].

Цель настоящей работы — уточнить источник развития и особенности локализации «резервных клеток» в эпителиальной выстилке шейки матки в эмбриогенезе у человека.

Материал и методы. Проведено гистологическое исследование на 50 эмбрионах и 64 плодах человека с 4-й по 30-ю неделю развития. На его выполнение получено разрешение этической комиссии Северо-Западного государственного

¹ Примечание редакции. Согласно данным, приведенным в подавляющем большинстве современных руководств, монографий и обзоров по эмбриологии, эктодермальное происхождение имеет эпителий только наружной части влагалища человека. Источником эпителия остальной части влагалища, а также влагалищной части шейки матки является материал парамезонефральных протоков.

Сведения об авторах:

Жеглова Мария Юрьевна, кафедра акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
Данилов Ревхат Константинович (e-mail: 6767150@rambler.ru), кафедра гистологии с курсом эмбриологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

медицинского университета им. И.И.Мечникова (протокол № 3 от 07.03.2013 г.).

Эмбрионы и плоды были получены от женщин, поступивших в гинекологическое отделение Елизаветинской больницы Санкт-Петербурга на искусственный аборт. Перед хирургическим вмешательством были подробно изучены истории болезни и собран анамнез. Эмбрионы получены путем выскабливания слизистой оболочки матки. Плоды предоставлены Ленинградским областным детским патологоанатомическим бюро. Материал фиксировали смесью формалина—спирта—уксусной кислоты в соотношении 3:1:0,3 [2] в течение 6–12 ч при 4 °С и заливали в парафин по стандартной методике.

С помощью микротомы МПС-2 (ТОЧМЕДПРИБОР, Украина) изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм как в сагиттальной, так и в поперечной плоскости и окрашивали гематоксилином—эозином, гематоксилином Майера. Кроме того, использовали стандартные методы и общепринятые протоколы иммуногистохимических реакций на белок ядерной пролиферации Ki-67 — Spring Bioscience, США — Rabbit Anti-Human Ki-67 Monoclonal Antibody (Clone SP6). Морфометрический анализ длины матки и ее шейки производили с помощью окулярного микрометра МОВ 1–15хУ.4.2.

Результаты исследования. При изучении гистогенеза эпителиальной выстилки матки и влагалища с момента закладки до формирования анатомически и топографически различных структур было выявлено, что на 4-й неделе эмбриогенеза закладка парных парамезонефральных протоков (ПМП) обнаруживается в составе урогенитальной бластемы [5, 13] в топографической близости от мезонефральных протоков (МНП), которые локализируются медиально по отношению к средней линии тела эмбриона. ПМП

формируются за счет инвагинации целомического эпителия, выстилающего вторичную полость эмбриона. С 5-й по 7-ю неделю ПМП и МНП растут параллельно друг другу в урогенитальной бластеме в краниокаудальном направлении. Направление роста ПМП определяется вектором краниокаудального роста МНП, так как последние существуют до закладки первых. Далее 8-я и 9-я неделя характеризуются сменой локализации протоков и сближением ПМП своими медиальными стенками. При этом латеральные стенки ПМП сохраняют столбчатый эпителий, а медиальные стенки соприкасаются друг с другом. Базальная мембрана эпителия в месте соприкосновения протоков разрушается и к 10-й неделе перестает выявляться (рис. 1).

С 11-й по 12-ю неделю в области малого таза формируется тесное топографическое расположение следующих структур: дорсальной стенки мочепоолового синуса — пространства (МПП), парных ПМП и МНП (рис. 2). Медиальные стенки МНП на некотором протяжении соприкасаются с латеральными стенками ПМП. Формирование МПП происходит с участием эпителия МНП, в клетках которых обнаруживается высокое содержание маркера ядерной пролиферации Ki-67. На 13-й неделе образуется связь матки и влагалища с внешней средой (рис. 3). Соотношение длины шейки матки и ее тела — 2:1.

В направлении дистальных концов ПМП происходит инвагинация эпителия МПП (см. рис. 3,

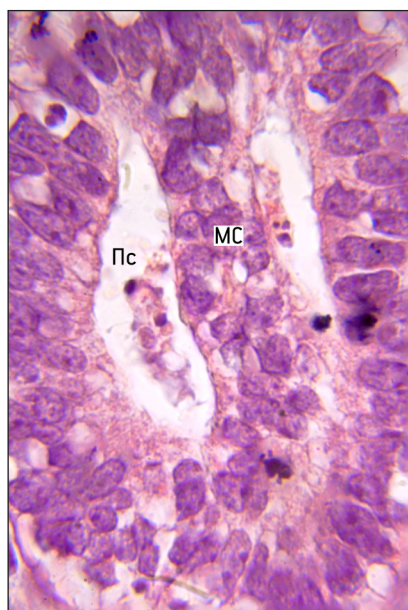


Рис. 1. Парамезонефральные протоки (ПМП) 8–9-недельного зародыша человека.

Ps — просвет ПМП; MS — медиальные стенки ПМП. Окраска гематоксилином—эозином. Об. 95, ок. 10

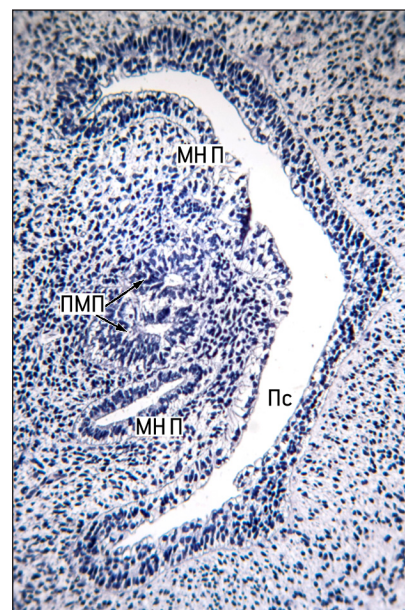


Рис. 2. Мочепооловое пространство (МПП), парамезонефральные и мезонефральные протоки 10–11-недельного плода человека.

Ps — просвет МПП; МНП — мезонефральный проток; ПМП — поперечные сечения парамезонефральных протоков. Окраска гематоксилином Майера. Об. 10, ок. 10

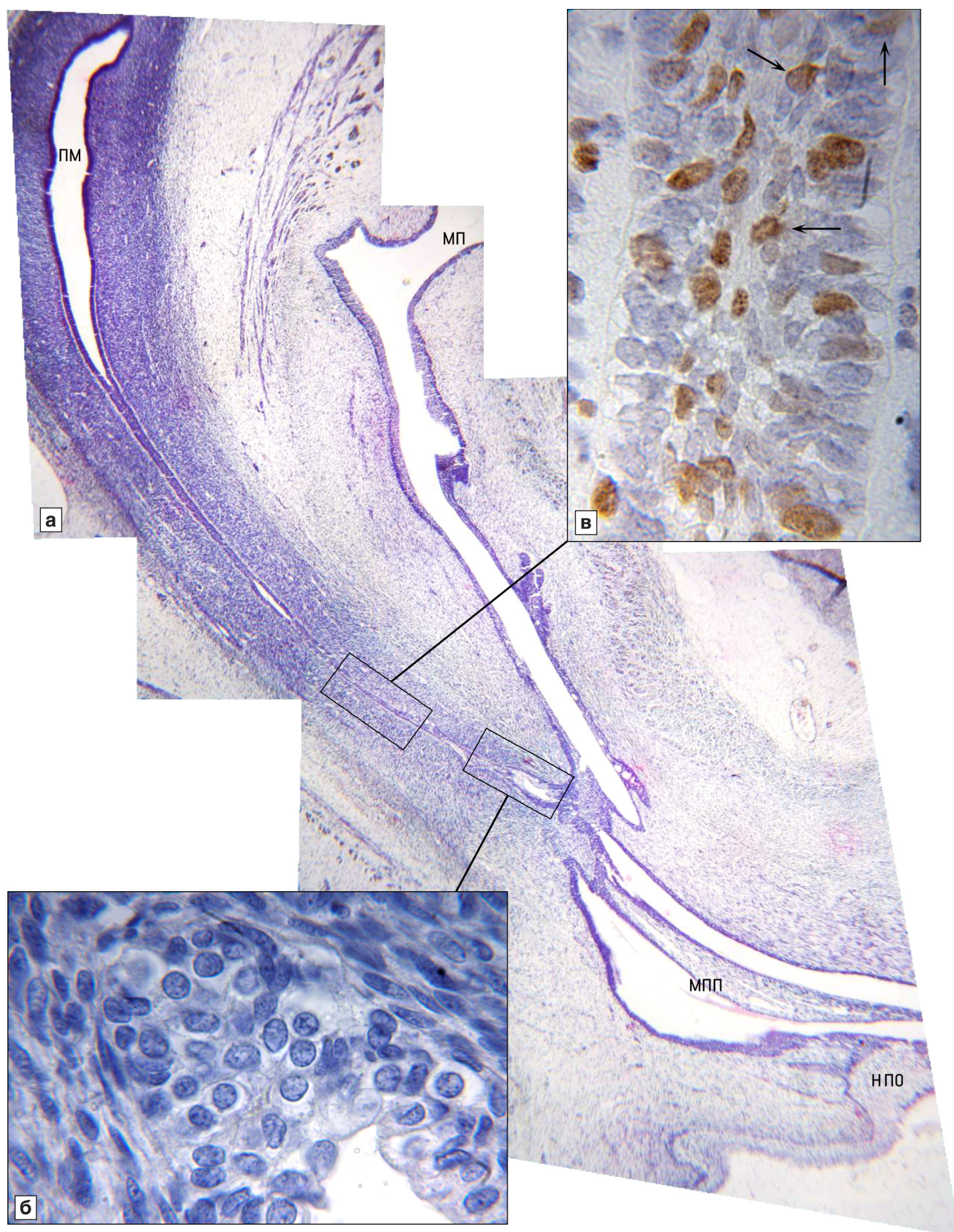


Рис. 3. Реконструкция матки и влагалища 13–14-недельного плода человека.

а — общий вид; б — фрагмент области инвагинации эпителия мочепоолового пространства; в — фрагмент эпителиальной выстилки канала шейки матки; стрелки — иммунопозитивные клетки. ПМ — просвет тела матки; МПП — мочепооловое пространство; МП — мочевой пузырь; НПО — формирующиеся наружные половые органы. а, б — окраска гематоксилином — эозином; в — иммуногистохимическая реакция на Ki-67. а — об. 10, ок. 10; б — об. 40, ок. 10; в — об. 95, ок. 10

а, б). В дальнейшем в формировании эпителиальной выстилки шейки матки принимают участие клетки ПМП и МПП. Так, с 14-й по 20-ю неделю развития эпителий шейки матки представлен тремя слоями клеток: в базальном слое располагаются столбчатые и округлые эпителиоциты; в промежуточном слое — круглые и овальные; в поверхностном слое — овальные и плоские эпителиоциты. При этом Ki-67-позитивные эпителиоциты обнаруживаются во всех слоях выстилки формирующегося канала шейки матки (см. рис. 3, в).

По мере приближения к внутреннему зеву степень гетероморфии эпителиоцитов постепенно уменьшается, и в области тела матки (в нижней трети) эпителий становится двухслойным. В базальном слое находятся круглые, но чаще столбчатые эпителиоциты, а в поверхностном слое — столбчатые и преимущественно круглые эпителиоциты. Базальные круглые эпителиоциты практически в 100% содержат ядерный белок Ki-67. Еще краниальнее (в области дна матки) эпителий становится однослойным столбчатым.

В каудальной части эпителиальная выстилка МПП образует контакт с многослойным плоским влагалищным эпителием. Последний клинообразно нарастает на эпителий МПП, постепенно истончается и исчезает. С 20-й по 25-ю неделю в области малого таза формируются матка и шейка матки, наружный и внутренний зев матки, цервикальный канал, с отчетливо видимым просветом, своды и складки влагалища. Длина шейки матки уменьшается, в то время как тело матки значительно увеличивается в размерах (соотношение длины шейки матки и ее тела составляет 1:5). Гетероморфия клеток эпителиальной выстилки шейки матки уменьшается в каудокраниальном направлении, МПП редуцируется. Однако в области эктоцервикса (влагалищной части шейки

матки) сохраняется небольшой участок эпителия МПП, расположенный между эпителиями шейки матки и влагалища. С 25-й по 30-ю неделю в области наружного зева шейки матки обнаруживается стык эпителиев шейки матки и влагалища (рис. 4). Однослойный столбчатый эпителий канала шейки матки распространяется по поверхностным эпителиоцитам многослойного плоского эпителия и постепенно исчезает.

Особенностью сформированной эпителиальной выстилки матки и влагалища является локализация в составе эпителия канала шейки матки клеток, отличающихся от столбчатых (см. рис. 4). Они по своим цитологическим характеристикам соответствуют клеткам эпителиальной выстилки МПП.

Эти эпителиоциты имеют округлую форму, дисперсно локализованы по всей длине канала шейки матки, находятся на базальной мембране под столбчатыми эпителиоцитами. В ядрах клеток обнаруживается маркер пролиферации Ki-67. Наибольшая концентрация таких клеток выявляется в области стыка с влагалищным эпителием (см. рис. 4). Характер локализации этих клеток указывает на их участие в формировании эпителия «переходной зоны» шейки матки в области стыка двух гистологически различных типов эпителия.

Обсуждение полученных данных. В развитии матки и влагалища участвуют три эмбриональных источника: ПМП, эпителиальная выстилка которых имеет целомическое происхождение; многослойный эпителий влагалища — производное кожной эктодермы и эпителий МПП. В развитии женского полового тракта особое место отводится МПП. Формирование последнего трактуется неоднозначно. Эмбриологические данные свидетельствуют о том, что МПП появляется при участии МНП. В эпителиоцитах МНП в этот срок обнаруживается пролиферативная активность, которая предшествует этапу формирования связи ПМП с внешней средой. Следует учесть, что, по данным Н.Г.Хлопина [9], каудальные части МНП имеют свойственный эпидермальным тканям гистогенетический потенциал, что выражается в многослойной структуре эпителиальной выстилки МПП. Развитие МНП и ПМП протекает в тесном единстве друг с другом и мезонефросом [12, 13]. Последний, по мнению ряда исследователей, характеризуется полифункциональностью [10] и, вероятно, может играть организующую роль в развитии МНП и ПМП. Гистологическая картина формирования эпителиальной выстилки шейки матки свидетельствует о взаимном участии в этом процессе эпителия как ПМП, так и МПП. Это проявляется высокой степенью гете-

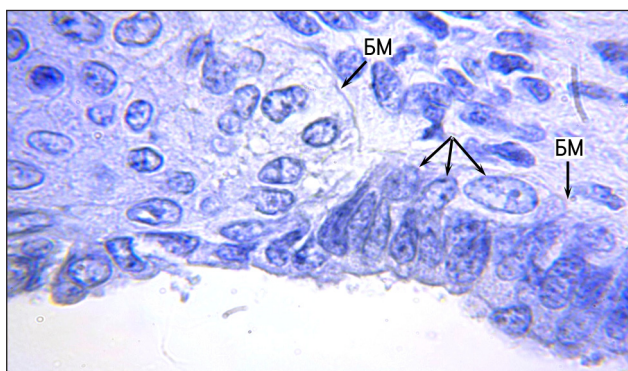


Рис. 4. «Стык» эпителия целомического типа (справа) и эпителия кожного типа (слева) у плода человека 25–30 нед развития.

БМ — базальная мембрана; стрелки — группа клеток, производных выстилки мочеполового пространства. Окраска гематоксилином Майера. Об. 95, ок. 10

роморфии клеток и пролиферацией эпителиоцитов. Однако существует другая точка зрения, согласно которой происходит замещение однослойного столбчатого эпителия (целомического происхождения), выстилающего шейку матки, базальными клетками многослойного плоского эпителия МПП [5]. В дальнейшем происходит сращивание многослойного плоского эпителия, что определяет «канализацию» шейки матки. При этом базальные клетки многослойного плоского эпителия остаются в виде островков в теле, надвлагалищной и влагалищной частей шейки матки [5]. По результатам нашего исследования эпителиальная многослойная выстилка МПП по строению ближе к переходному эпителию мезонефрального происхождения, чем к многослойному плоскому кожному эпителию. Контакт эпителиев МПП и ПМП, с одной стороны, и эпителия МПП с эпителием кожного типа — с другой, определяет формирование связи матки с внешней средой. К 20-й неделе протяженность эпителиальной выстилки МПП постепенно уменьшается и исчезает к 25-й неделе. В составе эпителия шейки матки производные МПП обнаруживаются как дисперсно-расположенные на базальной мембране единичные клетки под столбчатыми эпителиоцитами, и только в области стыка с многослойным плоским эпителием влагалищной части шейки матки эти клетки располагаются небольшими группами в виде пласта под столбчатыми эпителиоцитами. Переход этих клеток в состав многослойного плоского эпителия влагалища не наблюдается. Таким образом, анализ эмбриологических источников развития эпителиальной выстилки матки и влагалища свидетельствует в пользу возникновения особого клеточного дифферона, который может быть терминологически определен как мезонефробластический. Клетки дифферона, мезонефробласты, являются производными МПП, располагаются дисперсно. Высокая пролиферативная активность этих клеток обнаруживается во все сроки внутриутробного развития и сохраняется к моменту формирования «стыка». Мезонефробласты способны к пролиферации и дифференцировке с формированием многослойного эпителия, но отличающегося от эпителия кожного типа влагалища, имеющего иной источник развития. Эти расположенные базально эпителиальные клетки шейки матки в клинической литературе называют «резервными клетками» и считают, что они участвуют в развитии патологических процессов в области эпителия «переходной зоны» шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангар Б., Броцман Г., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. М.: Практик. мед., 2012.

2. Бродский В. Я. Трофика клетки. М.: Наука, 1966.
3. Комплексная борьба с раком шейки матки: краткое практическое руководство. Женева: ВОЗ, 2008.
4. Метаплазия тканей: материалы симпозиума по метаплазии тканей. М.: Наука, 1970.
5. Молдавская А. А., Федорова Н. Н. Развитие производных парамезонефральных каналов. Астрахань: изд. Астраханск. гос. мед. акад., 2000.
6. Нейштадт Э. Л., Крулевский В. А. Дифференциальная диагностика опухолей шейки матки. СПб.: КультИнформПресс, 2012.
7. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки: цитологический атлас. М.: Практик. мед., 2009.
9. Хлопин Н. Г. Общепатологические и экспериментальные основы гистологии. Л.: Изд-во АН СССР, 1946.
10. Янин В. Л., Дунаев П. В., Соловьев Г. С. и др. Мезонефрос. Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2000.
11. Bulkmand N. W., Berkhof J., Rozendaal L. et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year followup of a randomised controlled implementation trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9601. P. 1764–1772.
12. Hashimoto R. Development of the human mullerian duct in the sexually undifferentiated stage // *Anat. Rec.* 2003. Vol. 272A, № 2. P. 514–519.
13. Kurita T. Normal and abnormal epithelial differentiation in the female reproductive tract // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, № 3. P. 117–126.
14. Naucle P. W., Ryd S., Törnberg S. et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357, № 16. P. 1589–1597.

Поступила в редакцию 16.02.2015

Получена после доработки 08.08.2015

EMBRYONIC SOURCES OF «RESERVE CELLS» DEVELOPMENT IN THE EPITHELIAL LINING OF THE CERVIX

M. Yu. Zheglova^{1, 2}, R. K. Danilov¹

Using general histological and immunohistochemical methods, the sources of «reserve cells» of the epithelial lining of the uterus and vagina were studied on the material obtained from human embryos and fetuses. From 13th to 20th week of fetal development, the epithelial lining of the cervix was formed with the participation of the urogenital sinus (UGS). The cells of the latter interacted with the coelomic epithelial cells of the paramesonephric ducts (PMD). After 25th week, UGS cells were dispersed along the length of the cervix, lying on the basement membrane beneath the columnar epithelial cells. It is suggested that epitheliocytes of UGS are the source of the «reserve cells». Taking into account the tissue nature of the «reserve cell» it is expedient to determine them as mesonephroblasts. Cells are present in the cervical epithelium as a concomitant determined cellular differon.

Key words: «reserve cells», cervix, paramesonephric ducts, urogenital sinus

¹ Department of Histology with Embryology Course, S.M.Kirov Military Medical Academy; ² S.N.Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg