

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-84-91>
УДК 618.11-006.2

Поляризация макрофагального клеточного центра в процессе эволюции эндометриоидной кисты яичника

Р.В. Украинец^{1, 2}, Ю.С. Корнева^{1, 2}

¹ Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

² Смоленский областной институт патологии, 214020, Российская Федерация, Смоленск, пр. Гагарина, 27

Аннотация

В ткани эндометриоидной гетеротопии (ЭГ) центром регуляции гомеостаза являются макрофаги, которые управляют изменениями кооперации клеточных элементов и являются одним из наиболее важных звеньев в понимании патогенеза эндометриоза.

Цель исследования: оценка особенности расположения, характера и силы корреляционных связей между макрофагами/сидерофагами и другими клеточными популяциями стенки эндометриоидных кист на различных этапах их формирования.

Материал и методы. В исследование были включены 57 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника». Предварительно на основании ряда морфологических признаков все исследуемые эндометриоидные кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые». В стенке кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ подсчитывали количество макрофагов/сидерофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов в 10 полях зрения в различных зонах стенки кисты.

Результаты. Динамика изменения расположения, характера и силы корреляционных связей показала, что при созревании и старении эндометриоидной кисты яичника происходит функциональная деструкция макрофагального клеточного центра. Данный процесс обусловлен недостаточной васкуляризацией ЭГ, нарастанием давления внутри кисты, а также постепенным уплотнением подлежащей фиброзной прослойки, что приводит к атрофии эндометриоидной выстилки и неспособности макрофагального клеточного центра к сохранению гомеостаза. Данные изменения являются причиной полного истощения макрофагального клеточного центра за счет поляризации макрофагов и последующего образования сидерофагов.

Выводы. При отсутствии обновления пула эндометрий-ассоциированных макрофагов (ЭНАМ) ЭГ со временем обречена на гибель за счет деструкции макрофагального клеточного центра, контролирующего ее гомеостаз.

Ключевые слова:	эндометриоидная киста яичника, макрофаги, сидерофаги.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 04.03.2019 г.).
Для цитирования:	Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Поляризация макрофагального клеточного центра в процессе эволюции эндометриоидной кисты яичника. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):84–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-84-91 .

Polarization of macrophage cellular center during endometrioid cyst evolution

Roman V. Ukrainets^{1,2}, Yulia S. Korneva^{1,2}

¹ Smolensk State Medical University,
28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russian Federation

² Smolensk Regional Institute of Pathology,
27, Gagarin ave., Smolensk, 214020, Russian Federation

Abstract

Introduction. Macrophages are the center of homeostasis regulation in endometrioid heterotopia tissue. Being one of the most important elements in understanding the pathogenesis of endometriosis, macrophages control the changes in the cooperation of cellular elements.

Aim. The aim of the study was to assess the location, nature, and strength of correlation relationships between the macrophages/siderophages and other cell populations in the endometrioid cysts wall at various stages of their formation.

Material and Methods. The study comprised 57 patients with a histologically verified diagnosis of endometrioid ovarian cyst. All the studied endometrioid cysts were divided into “young”, “mature”, and “old” based on the morphological features. The macrophages/siderophages, lymphocytes, neutrophils, and eosinophils were counted in 10 visual fields in the cyst wall after staining with hematoxylin and eosin at ×400 magnification at the different layers of cyst wall.

Results. The dynamics of changes in the location, direction, and strength of correlations showed that the functional destruction of macrophage cell center occurred during maturation and aging of the ovarian endometrioid cyst. This process was caused by an insufficient vascularization of endometrioid heterotopia, increasing pressure inside the cyst, and the gradual compaction of underlying fibrous layer, which lead to the atrophy of endometrioid lining and inability of macrophage cell center to maintain homeostasis. These changes caused a complete depletion of macrophage cell center due to macrophage polarization and subsequent formation of siderophages.

Conclusion. In the absence of endometrium-associated macrophage pool renewal, endometrioid heterotopia eventually subside due to the destruction of macrophage cell center that controls its homeostasis.

Keywords:	endometrioid ovarian cyst, macrophages, siderophages.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all the patients before operation. The study was approved by the Ethics Committee of Smolensk State Medical University (protocol No. 7 from 04.03.2019).
For citation:	Ukrainets R.V., Korneva Y.S. Polarization of macrophage cellular center during endometrioid cyst evolution. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):84–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-84-91 .

Введение

На сегодняшний день патогенез эндометриоза остается нераскрытой загадкой для науки. Данное заболевание имеет негативное влияние на психическое, физическое и социальное благополучие, тем самым ухудшая качество жизни и репродуктивное здоровье женщин. Одним из наиболее перспективных направлений в исследовании патогенеза эндометриоза является изучение особенностей его клеточного микроокружения. Представляя ткань эндометриоидной кисты яичника в качестве биологической системы, следует подразумевать иерархичный порядок взаимоотношений ее составных элементов, где одни клеточные популяции выступают в роли управляющих структур, а другие – им подчиняющихся [1]. В ткани нормального эндометрия центром регуляции гомеостаза являются макрофаги, которые управляют изменениями

кооперации клеточных элементов в эндометрии на протяжении менструального цикла, благодаря многообразию их функций [2]. Известно, что под действием эстрогенов в фазу пролиферации в ткани эндометрия реализуется его репарация и ремоделирование, а также ангиогенез, что обеспечивает противовоспалительная субпопуляция макрофагов (M2) [3–5]. Еще в 1998 г. W.P. Dmowski и соавт. обратили внимание на особенности взаимодействия данной клеточной популяции с ретроградно заброшенными клетками эндометрия и указали на роль макрофагов в патогенезе эндометриоза [6], а результаты исследований К.А. Smith и соавт. показали, что именно подтип M2 макрофагов инфильтрирует эндометриоидные очаги [7]. Некоторые исследователи даже считают, что эндометриоз – это и вовсе болезнь макрофагов [8]. Таким образом, макрофаги, находящиеся в составе ткани эндометрия в норме и в эндометриоидной гетеротопии (ЭГ), обладают

значительным сходством спектра выполняемых функций, что позволяет сделать вывод о наиболее вероятном происхождении макрофагов в составе ЭГ из резидентных эндометрий-ассоциированных макрофагов (ЭНАМ), оставшихся в составе гематозендотриального конгломерата (ГЭК) и поддерживающих его гомеостаз в новых условиях, не приспособленных для существования нормального эндометрия. Следовательно, ГЭК и ЭГ изначально имеют тканеспецифичный клеточный центр управления гомеостазом в виде кооперации ЭНАМ с основной функцией репарацией и регенерацией тканей эндометрия/ЭГ, для чего также требуется и достаточная васкуляризация за счет формирования микроциркуляторного русла.

Цель исследования: оценить взаимодействие макрофагального клеточного центра ЭГ с другими клеточными популяциями в ходе созревания и старения эндометриодной кисты яичника на основании расположения, характера и силы корреляционных связей между количествами клеточных популяций в разных отделах стенки эндометриодной кисты.

Материал и методы

В исследование были включены 57 пациенток (средний возраст 33,5 лет, возрастной интервал – от 19 до 47 лет) с гистологически верифицированным диагнозом «эн-

дометриодная киста яичника», находившихся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 г. Для морфометрического исследования в стенке эндометриодной кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ исследовали клеточное микроокружение в пределах эндометриодной выстилки (в собственной пластинке эндометриодной выстилки и в пределах маточного эпителия) и клеточное микроокружение в пределах подлежащей фиброзной прослойки (рис. 1). В 10 полях зрения отдельно во всех вышеперечисленных структурах подсчитывали количество макрофагов/сидерофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. На основании морфологических изменений в стенке эндометриодной кисты все случаи были разделены на «молодые» (20 случаев), «зрелые» (26 случаев) и «старые» (11 случаев) кисты (рис. 2).

Статистическая обработка исследуемых данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Поиск корреляционных связей количеств клеток разных типов осуществлен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R), оценивая результаты по шкале Чеддока. Результаты считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. На рисунке 3 приведены условные обозначения, используемые далее по тексту.

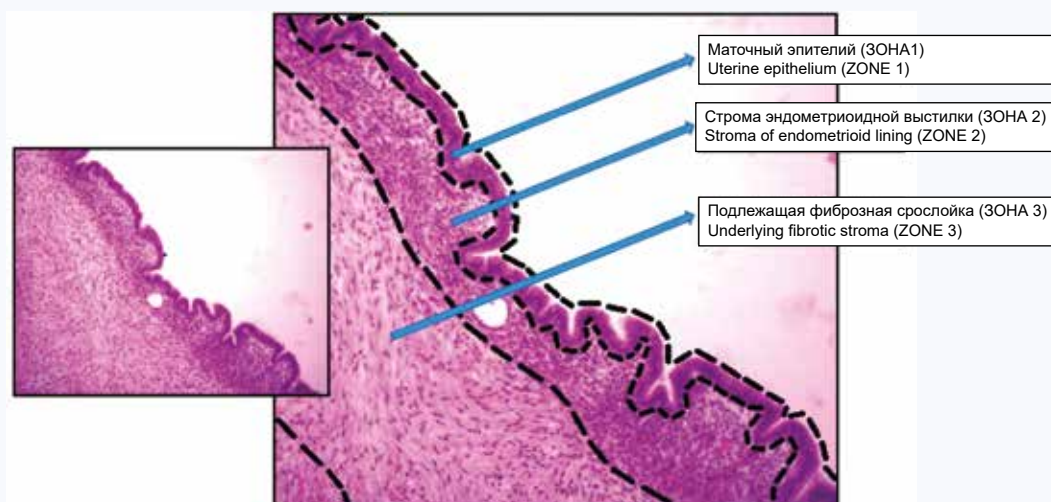


Рис. 1. Условные обозначения исследуемых гистологических областей стенки эндометриодной кисты яичника (Г–Э; увеличение $\times 40$)
Fig. 1. Labeling for the investigated histological areas in the wall of endometrioid cyst (H–E; $\times 40$)

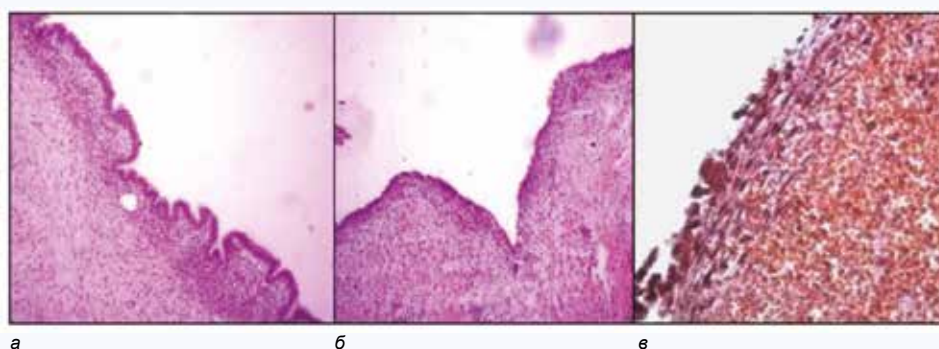


Рис. 2. Типы эндометриодных кист яичника: а – «молодая» эндометриодная киста; б – «зрелая» эндометриодная киста; в – «старая» эндометриодная киста. (Г–Э; увеличение $\times 40$)
Fig. 2. Types of endometrioid ovarian cysts: а – “immature” endometrioid cyst; б – “mature” endometrioid cyst; в – “old” endometrioid cyst (H–E; $\times 40$)



Рис. 3. Условные обозначения для схематических изображений, используемых в тексте
Fig. 3. Labeling for the schematic images presented in the text

Результаты и обсуждение

Корреляционные связи количеств клеточного микроокружения «молодой» эндометриоидной кисты

«Молодая» эндометриоидная киста имеет наиболее сохраненную гистоархитектонику своей выстилки: покровный маточный эпителий высокий с вытянутыми гиперхромными ядрами, в строме эндометриоидной выстилки можно встретить маточные железы. Строма

эндометриоидной выстилки преимущественно инфильтрирована макрофагами и лимфоцитами с примесью небольшого количества нейтрофилов и единичных эозинофилов (таблица). Фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена рыхлой соединительной тканью с неравномерно выраженными очагами уплотнения за счет склерозирования (см. рис. 2а).

Таблица. Количественные характеристики клеточных популяций в исследуемых зонах стенки эндометриоидной кисты

Table. Quantitative characteristics of cellular populations in the investigated zones of endometrioid cyst wall

Тип кисты Type of cyst	Зона в стенке кисты Zone in the cyst wall	Клеточная популяция ($Me [Q_{25}, Q_{75}]$) Cell population ($Me [Q_{25}, Q_{75}]$)				
		Лимфоциты Lymphocytes	Нейтрофилы Neutrophils	Эозинофилы Eosinophils	Макрофаги Macrophages	Сидерофаги Siderophages
«Молодая» эндометриоидная киста "Immature" endometrioid cyst	Зона 1 Zone 1	4 [2, 8]	1 [0, 4]	0 [0, 0]	2 [1, 3]	0 [0, 0]
	Зона 2 Zone 2	16 [11, 24]	12 [4, 25]	0 [0, 0]	6 [5, 9]	1 [0, 2]
	Зона 3 Zone 3	18 [13, 26]	2 [1, 7]	0 [0, 0]	5 [2, 8]	0 [0, 0]
«Зрелая» эндометриоидная киста "Mature" endometrioid cyst	Зона 1 Zone 1	2 [1, 5]	2 [0, 3]	0 [0, 0]	1 [0, 2]	0 [0, 0]
	Зона 2 Zone 2	29 [18, 43]	10 [6, 18]	0 [0, 0]	8 [5, 16]	7 [5, 13]
	Зона 3 Zone 3	23 [12, 38]	3 [1, 9]	0 [0, 0]	5 [3, 9]	0 [0, 0]
«Старая» эндометриоидная киста "Old" endometrioid cyst	Зона 1 Zone 1	2 [1, 3]	0 [0, 1]	0 [0, 0]	2 [1, 4]	0 [0, 0]
	Зона 2 Zone 2	18 [13, 23]	5 [1, 14]	0 [0, 0]	9 [6, 15]	9 [5, 16]
	Зона 3 Zone 3	19 [14, 27]	1 [0, 3]	0 [0, 0]	5 [3, 11]	0 [0, 0]

ЭНАМ, составляющие клеточный центр управления гомеостазом ткани ЭГ, представлены противовоспалительной субпопуляцией (M2) и не предназначены для реализации фагоцитоза. Обратим внимание на особенности корреляционных связей между макрофагами в различных зонах (рис. 4). Обнаружены положительные корреляционные связи между макрофагами, располагающимися в маточном эпителии и строме эндометриоидной выстилки, а также между макрофагами в строме эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойке. Вероятно, именно строма эндометриоидной выстилки

является основным местом локализации ЭНАМ, откуда они уже распространяются в маточный эпителий и подлежащую фиброзную прослойку.

Изучив характер корреляционных связей между макрофагами и другими клеточными популяциями, выявили две разнонаправленные связи с лимфоцитами: отрицательную корреляционную связь между внутриэпителиально расположенными макрофагами и лимфоцитами и положительную корреляционную связь между макрофагами и лимфоцитами подлежащей фиброзной прослойки. Помимо этого, макрофаги подлежащей

фиброзной прослойки и стромы эндометриоидной выстилки имеют отрицательные корреляционные связи с нейтрофилами в маточном эпителии и строме эндометриоидной выстилки.

Учитывая тот факт, что ЭНАМ относятся к противовоспалительному фенотипу, наличие отрицательных корреляционных связей с гранулоцитами, являющимися морфологическим субстратом острого воспаления, вполне очевидно.

Сидерофаги на этом этапе формируют следующие корреляционные связи: отрицательные с нейтрофилами в маточном эпителии и строме эндометриоидной выстилки, а положительную – с нейтрофилами подлежащей фиброзной прослойки. Вероятно, увеличение количества нейтрофилов и постепенное распространение их в подлежащую фиброзную прослойку создает условия для ее уплотнения за счет отека, вызывающего

компрессию сосудов, что нарушает кровоснабжение, устранение последствий которых возможно за счет сидерофагов.

Таким образом, увеличение количества нейтрофилов является морфологическим проявлением острой воспалительной реакции на повреждение прилежащей тека-стромы в ходе роста эндометриоидной кисты яичника. Отек и уплотнение подлежащей фиброзной прослойки создают условия для необходимости поляризации ЭНАМ с активацией функции фагоцитоза [9]. Возможность поляризации макрофагов в ткани эндометрия посредством IL-6 показана M.F. Nie и соавт. [10]. Положительная корреляционная связь между сидерофагами и макрофагами стромы эндометриоидной выстилки подтверждает зависимость данных клеточных популяций друг от друга, что говорит о возможности перехода представителей макрофагального клеточного центра из одного фенотипа в другой.

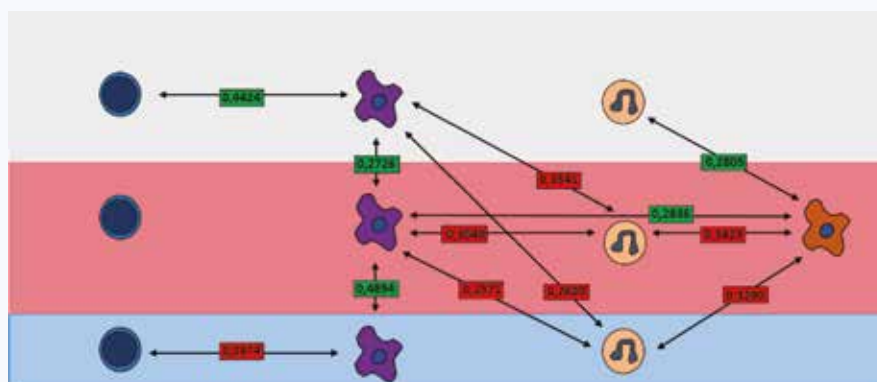


Рис. 4. Корреляционные связи макрофагов и сидерофагов в стенке «молодой» эндометриоидной кисты
Fig. 4. Macrophage and siderophage correlations in the wall of "immature" endometrioid cyst

Структура корреляционных связей количеств клеточного микроокружения «зрелой» эндометриоидной кисты

Отличия «зрелой» эндометриоидной кисты от «молодой» заключаются в следующем: поверхность эндометриоидной выстилки становится ровной и больше не имеет сосочковых выростов. Покровный маточный эпителий уплощен, ядра эпителиоцитов менее интенсивно окрашены; эпителий обильно инфильтрирован макрофагами, лимфоцитами и нейтрофилами. Строма эндометриоидной выстилки имеет более выраженную полиморфноклеточную инфильтрацию; преимущественно вокруг сосудов имеются группы сидерофагов, возрастает плотность инфильтрации нейтрофилами и эозинофилами (см. таблицу). Маточные железы в строме эндометриоидной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена плотной соединительной тканью без прослоек рыхлой соединительной ткани, как это наблюдалось в «молодой» эндометриоидной кисте яичника (см. рис. 26).

Корреляционные связи между макрофагами в различных зонах сохраняют свое количество, расположение и характер, однако меняется их сила. Так, между внутриэпителиальными макрофагами и макрофагами стромы эндометриоидной выстилки наблюдается значительное ослабление силы корреляционной связи; однако меж-

ду макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойки сила связи, наоборот, возрастает. Как уже было сказано, макрофагальный клеточный центр играет ведущую роль в поддержании гомеостаза ЭГ, однако при «созревании» эндометриоидной кисты формируемые связи между макрофагами и другими морфологическими структурами претерпевают изменения. Ослабление силы связи между макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и внутриэпителиальными макрофагами совпадает с результатами описательной микроскопии – внутренняя поверхность кисты теряет сосочкообразную структуру в поверхностных отделах, а маточный эпителий значительно уплощается. ЭГ, реагируя на циклические изменения гормонального фона, способна менструировать. Данный процесс может пройти бесследно для любой поверхностно лежащей гетеротопии, но только не для эндометриоидной кисты яичника. По сути, все продукты менструального распада оказываются заключенными в ограниченной полости без возможности выхода, что с каждой последующей менструацией повышает давление внутри кисты. Подобные условия неблагоприятно сказываются на эндометриоидной выстилке ввиду того, что постоянное давление провоцирует гипоксию с последующим формированием склеротических изменений в данной области, что также отражается и на подлежащей фиброзной прослойке. Данные изменения создают неблагоприятный фон для нормального

функционирования макрофагального клеточного центра. Следовательно, атрофия поверхностного отдела эндометриоидной выстилки кисты яичника показывает, что макрофагальный клеточный центр уже не в состоянии поддерживать ее гомеостаз на должном уровне. В свою очередь формирование связи большей силы между макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойки говорит об усилении влияния макрофагального клеточного центра на барьерную структуру, что, вероятно, отражает несостоятельность ее функции к этому моменту. И действительно, при оценке гистологических срезов наблюдается значительное уплотнение подлежащей фиброзной прослойки, в которой уже не встречаются участки рыхлой соединительной ткани. Помимо этого, определяется значительное увеличение количества гранулоцитов во всех зонах стенки эндометриоидной кисты, поэтому можно предположить, что барьерная функция фиброзной прослойки действительно нарушена. Между лимфоцитами и макрофагами количество связей увеличилось с двух до четырех, и они, как и в «молодой» эндометриоидной кисте разнонаправленные; соотношение положительных корреляционных связей к отрицательным в «молодой» эндометриоидной кисте составляет 1+/1- и сохраняется у «зрелой» эндометриоидной кисты, несмотря на увеличение количества связей (2+/2-). Так, сохраняются отрицательные корреляционные связи между макрофагами и гранулоцитами, однако частично меняется их расположение ввиду изменения гистоархитектоники эндометриоидной кисты, связанной с атрофией поверхностных отделов эндометриоидной выстилки и уплотнения подлежащей фиброзной стромы. Уплотнение фиброзной прослойки на границе тека-стромы и ткани ЭГ – это вынужденная мера макрофагального клеточного центра для сохранения гомеостаза ЭГ. Однако в последующем это приведет к более тяжелым последствиям, а именно к нарушению васкуляризации ЭГ, что проявляется нарушениями кровоснабжения в данной об-

ласти, для коррекции которых необходимы сидерофаги, в большом количестве определяемые в тканях «зрелой» эндометриоидной кисты.

Резкое увеличение количества сидерофагов – отличительный признак «зрелых» эндометриоидных кист, что может свидетельствовать о возникающих нарушениях кровоснабжения тканей гетеротопии. Существенные изменения претерпевают и корреляционные связи между сидерофагами и другими клеточными популяциями. Так, имеются три корреляционные связи между сидерофагами и лимфоцитами различных локализаций, при этом с внутриэпителиальными лимфоцитами прослеживается отрицательная связь, а с лимфоцитами стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойки – положительная. Помимо этого, сидерофаги формируют уже две положительные корреляционных связи с макрофагами, сила которых также увеличивается. Эти изменения показывают, что сидерофаги – это представители клеточной популяции макрофагов, которые, вероятнее всего, посредством поляризации своего фенотипа перешли из противовоспалительной субпопуляции (M2) к провоспалительной субпопуляции (M1) для осуществления фагоцитоза гемосидерина и сохранения гомеостаза гетеротопии. Так или иначе, кровоснабжение ткани «зрелой» эндометриоидной кисты нарушено, что приводит к постепенной атрофии ее выстилки, начиная с наиболее отдаленных поверхностных отделов. С этого момента главная задача макрофагального клеточного центра – формирование достаточного количества сидерофагов, и теперь сидерофаг – одна из ключевых фигур в составе ткани ЭГ, что подтверждает значительное увеличение количества образуемых ими корреляционных связей в ткани «зрелой» эндометриоидной кисты в сравнении с «молодой» (рис. 5). Реперфузионное повреждение ткани ЭГ приводит к избыточному накоплению железосодержащих соединений, что в последующем вызывает уже вторичное повреждение посредством окислительного стресса [11, 12].

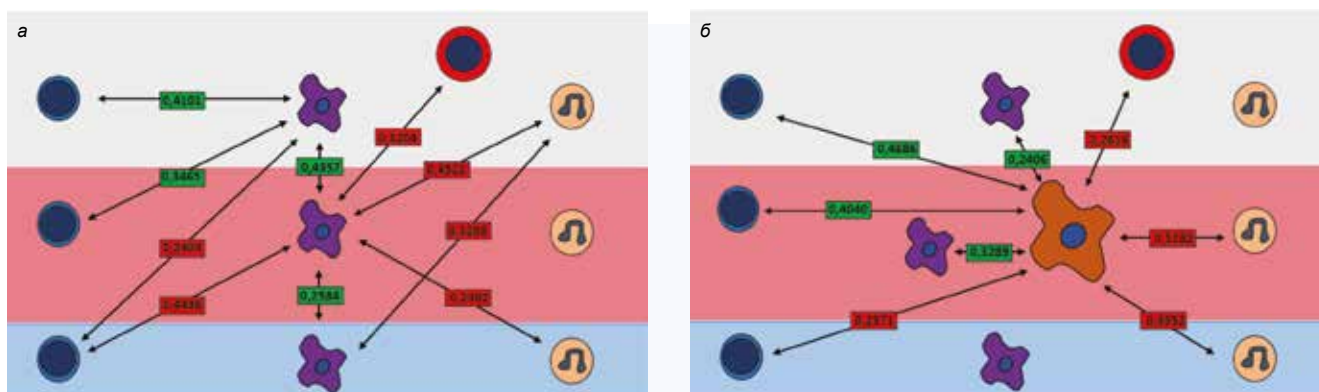


Рис. 5. Корреляционные связи макрофагов (а) и сидерофагов (б) в ткани «молодой» эндометриоидной кисты
Fig. 5. Macrophage (a) and siderophage (b) correlations in "mature" endometrioid cyst wall

Структура корреляционных связей количеств клеточного микроокружения «старой» эндометриоидной кисты

В ходе эволюции «старая» эндометриоидная киста также приобретает ряд морфологических особенностей: поверхностный отдел эндометриоидной выстилки остается ровным и не имеет сосочкообразных выростов; покровный маточный эпителий также уплощен, однако в ча-

сти полей зрения уже отсутствует; внутриэпителиально по-прежнему располагается множество макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. Строма эндометриоидной выстилки в сравнении со «зрелой» кистой истончена, имеет схожую по плотности полиморфноклеточную инфильтрацию; сидерофаги теперь располагаются не только вокруг сосудов микроциркуляторного русла, но и в более отдаленных фрагментах стромы, в том числе и в подлежащей фиброзной прослойке (см. таблицу). Маточные железы в

пределах стромы эндометриоидной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена плотной соединительной тканью (см. рис. 2в).

Старение эндометриоидной кисты сопровождается продолжающимся изменением структуры корреляционных связей между одноименными клеточными популяциями. Макрофаги во всех исследуемых зонах больше не формируют корреляционных связей между собой, но все еще сохраняют ряд корреляционных связей с другими клеточными популяциями (рис. 6). Так, остается неизменным отрицательный характер связей между макрофагами и гранулоцитами. К моменту трансформации эндометриоидной кисты в «старую» количество корреляционных связей между данными клеточными популяциями снижается с четырех до трех. Также макрофаги продолжают сохранять корреляционные связи с лимфоцитами, однако структура этих связей меняется. Обнаружены три корреляционные связи различного характера между макрофагами и лимфоцитами, среди которых имеется одна отрицательная и две положительные (т. е. соотношение становится 2/1, а не 1/1, как это было ранее). Корреляционные связи сидерофагов с другими клеточными популяциями претерпевают колоссальные изменения. В сравнении с «молодой» и «зрелой» эндометриоидными кистами практически все корреляционные связи утрачены. К моменту формирования «старой» эндометриоидной кисты сохраняется един-

ственная положительная корреляционная связь между сидерофагами и макрофагами подлежащей фиброзной прослойки.

Таким образом, структура корреляционных связей макрофагального клеточного центра полностью разрушена. Пул резидентных ЭНАМ полностью истощен за счет поляризации до провоспалительного фенотипа (M1) и последующим образованием сидерофагов. Единичные макрофаги больше не способны поддерживать гомеостаз ЭГ, что отражается на ее морфологии в виде отсутствия сосочкообразных выростов; уплотненного покровного маточного эпителия, отсутствующего в некоторых полях зрения; истончения стромы эндометриоидной выстилки, в то время как подлежащая фиброзная прослойка представлена исключительно плотной соединительной тканью. Единственная положительная корреляционная связь между макрофагами подлежащей фиброзной прослойки и сидерофагами показывает, что фиброзная прослойка является наиболее стабильной структурой в «старой» эндометриоидной кисте, одна из функций которой на данный момент – это поддержание пула сидерофагов. Требуется особые механизмы для постоянного поддержания количества резидентных макрофагов, с учетом их органной специфичности [13], что в норме имеет место в эутопически расположенном эндометрии в отличие от аномально расположенной ЭГ.

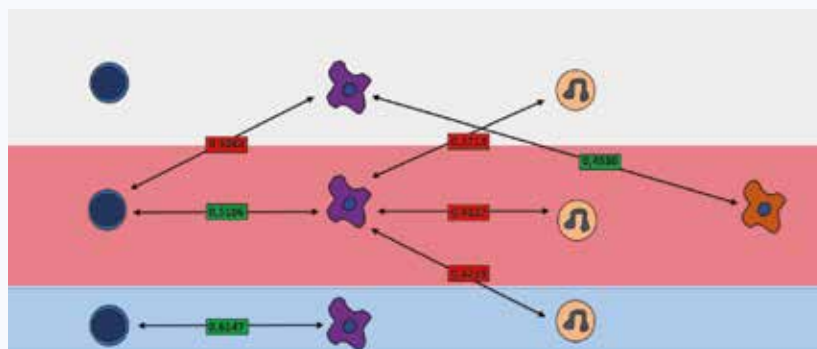


Рис. 6. Корреляционные связи макрофагов и сидерофагов в ткани «старой» эндометриоидной кисты
Fig. 6. Macrophage and siderophage correlations in "old" endometrioid cyst wall

Закключение

В данной работе показаны основные этапы взаимодействия макрофагального клеточного центра ЭГ с другими клеточными популяциями в ходе созревания и старения эндометриоидной кисты яичника. Недостаточная васкуляризация ЭГ, нарастание давления внутри кисты, а также постепенное уплотнение подлежащей фиброзной

прослойки ведут к атрофии эндометриоидной выстилки и неспособности макрофагального клеточного центра поддерживать гомеостаз, что приводит к его полному истощению за счет поляризации с последующим образованием сидерофагов. Таким образом, при отсутствии обновления пула ЭНАМ ЭГ со временем обречена на гибель за счет деструкции макрофагального клеточного центра поддержания гомеостаза.

Литература

1. Украинцев Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Гематоэндометриальный конгломерат и изменение его микроокружения как первичный этап формирования эндометриоза брюшины. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(4):37–41. DOI: 10.17116/rosakush20191904137.
2. Украинцев Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Макрофаг – центральное звено коммуникационной системы ткани эндометрия. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019;8(4):74–80. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80.
3. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004;25:677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
4. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: *In vivo* veritas. *Blood*. 2006;108(2):408–409. DOI: 10.1182/blood-2006-05-019430.
5. Thiruchelvam U., Dransfield I., Saunders P.T.K., Critchley H.O.D. The importance of the macrophage within the human endometrium. *J. Leukoc. Biol.* 2013;93(2):217–225. DOI: 10.1189/jlb.0712327.
6. Dmowski W.P., Gebel H., Braun D.P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytotoxicity of endometrial cells in endo-

- metriosis. *Hum. Reprod. Update.* 1998;4(5):696–701. DOI: 10.1093/humupd/4.5.696.
7. Smith K.A., Pearson C.B., Hachey A.M., Xia D.L., Wachtman L.M. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp. Med.* 2012;62(4):303–310.
 8. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front. Immunol.* 2013;4:9. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00009.
 9. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования.* 2014;(10):930–935.
 10. Nie M.F., Xie Q., Wu Y.H., He H., Zou L.-J., She X.-L. et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the smad2/smads3 pathway. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:6285813. DOI: 10.1155/2018/6285813.
 11. Morris C.J., Earl J.R., Trenam C.W., Blake D.R. Reactive oxygen species and iron – a dangerous partnership in inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1995;27(2):109–122. DOI: 10.1016/1357-2725(94)00084-O.
 12. O'Connell M.J., Ward R.J., Baum H., Peters T.J. The role of iron in ferritin – and haemosiderin – mediated lipid peroxidation in liposomes. *Biochem. J.* 1985;229(1):135–139. DOI: 10.1042/bj2290135.
 13. Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:7. DOI: 10.3389/fendo.2020.00007.

References

1. Ukrainec R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Hemato-endometrial conglomerate and changes to its microenvironment as the primary stage of formation of peritoneal endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(4):37–41 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191904137.
2. Ukrainec R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Macrophage – the central link of the endometrial tissue communication system. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2019;8(4):74–80 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80.
3. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004;25:677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
4. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: *In vivo* veritas. *Blood.* 2006;108(2):408–409. DOI: 10.1182/blood-2006-05-019430.
5. Thiruchelvam U., Dransfield I., Saunders P.T.K., Critchley H.O.D. The importance of the macrophage within the human endometrium. *J. Leukoc. Biol.* 2013;93(2):217–225. DOI: 10.1189/jlb.0712327.
6. Dmowski W.P., Gebel H., Braun D.P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytotoxicity of endometrial cells in endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 1998;4(5):696–701. DOI: 10.1093/humupd/4.5.696.
7. Smith K.A., Pearson C.B., Hachey A.M., Xia D.L., Wachtman L.M. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp. Med.* 2012;62(4):303–310.
8. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front. Immunol.* 2013;4:9. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00009.
9. Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Macrophage polarization in the modern concept of immune response development. *Fundamental Research.* 2014;(10):930–935 (In Russ.).
10. Nie M.F., Xie Q., Wu Y.H., He H., Zou L.-J., She X.-L. et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the smad2/smads3 pathway. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:6285813. DOI: 10.1155/2018/6285813.
11. Morris C.J., Earl J.R., Trenam C.W., Blake D.R. Reactive oxygen species and iron – a dangerous partnership in inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1995;27(2):109–122. DOI: 10.1016/1357-2725(94)00084-O.
12. O'Connell M.J., Ward R.J., Baum H., Peters T.J. The role of iron in ferritin – and haemosiderin – mediated lipid peroxidation in liposomes. *Biochem. J.* 1985;229(1):135–139. DOI: 10.1042/bj2290135.
13. Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:7. DOI: 10.3389/fendo.2020.00007.

Информация о вкладе авторов

Украинец Р.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Корнева Ю.С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Information on author contributions

Ukrainets R.V. – research concept and design, collection and processing of data, and writing the manuscript.

Korneva Yu.S. – research concept and design, writing the text, and editing the manuscript.

Сведения об авторах

Украинец Роман Вадимович, врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2, Смоленский областной институт патологии; ассистент кафедры патологической анатомии, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0590-1399.

E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Корнева Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2, Смоленский областной институт патологии. ORCID 0000-0002-8080-904X.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

Information about the authors

Roman V. Ukrainets, Pathologist, Department of Clinical Pathology No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology; Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University. ORCID 0000-0002-0590-1399.

E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Yulia S. Korneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University; Pathologist, Department of Clinical Pathology No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology. ORCID 0000-0002-8080-904X.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

 **Yulia S. Korneva**, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

 **Корнева Юлия Сергеевна**, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Received October 27, 2020

Поступила 27.10.2020