

О.В.Прокоп'юк<sup>1</sup>  
К.С.Волков<sup>2</sup>  
О.Г.Курик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Державний патологоанатомічний центр України, Хмельницький

<sup>2</sup> Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

**Ключові слова:** ендокринні клітини, простата, низькодиференційована аденокарцинома.

Надійшла: 02.03.2008

Прийнята: 18.03.2008

УДК 616.65-006.6.-091

## УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕНДОКРИННИХ КЛІТИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНІЙ АДЕНОКАРЦИНОМІ

*Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи "Патоморфологія серцево-судинної системи, плаценти, жирової тканини, нирок, регуляторних систем при метаболічному синдромі, гострій ішемії міокарда, облітеруючих захворюваннях судин нижніх кінцівок, хворобах легень, пухлинних процесах і внутрішньоутробних інфекціях у клініці й експерименті" (номер державної реєстрації 0107V002769).*

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення ультраструктури APUD-системи простати при низькодиференційованій аденокарциномі. Було проведено електронномікроскопічне дослідження ендокринних клітин передміхурової залози 6 хворих з низькодиференційованою аденокарциномою та фрагментів 3 передміхурових залоз без пухлинного процесу (контрольна група). Встановлено як підвищення морфофункціональної активності, так і наявність дистрофічних змін в ендокринних клітинах простати. При пухлинах, побудованих з темних клітин, апудоцити присутні у меншій кількості, містять меншу кількість ендокринних гранул, ніж у світлоклітинних аденокарциномах, де їх кількість є порівняно більшою і в цитоплазмі їх міститься значна кількість секреторних гранул.

**Морфологія.- 2008.- Т.ІІ, №2.- С.56-60.**

© О.В.Прокоп'юк, К.С.Волков, О.Г.Курик, 2008

**Prokopyuk O.V., Volkov K.S., Kurik O.G. Ultrastructure characteristic of the endocrine cells of prostate in poorly differentiated adenocarcinoma.**

**Summary.** A research purpose was a ultrastructural study of prostatic APUD-system at poorly differentiated adenocarcinoma. The electron-microscopic investigation of the endocrine cells of prostate in 6 patients with poorly differentiated adenocarcinoma and fragments of 3 prostates without a tumour process (control group) was performed. Both the increase of the morphofunctional activity and presence of dystrophic changes of endocrine cells of prostate was found. At tumours, built from dark cells, APUD-cells are in less, contain less of endocrine granules, what in light-cell adenocarcinoma, where their amount is comparative anymore and in a cytoplasm them there is a far of secretory granules.

**Key words:** endocrine cells, prostate, poorly differentiated adenocarcinoma.

### Вступ

Не викликає сумніву той факт, що вивчення морфо-функціональних властивостей апудоцитів та їх ролі в патогенезі захворювань простати є надзвичайно актуальним та перспективним. Існує достатня кількість робіт, присвячених морфології передміхурової залози, пошуку причин виникнення різних її захворювань (Cohen R. et al., 1993; Bonkhoff H. et al., 1995; McWilliam L.J. et al. 1997; Abrahamsson P.A., 1999). Однак, дослідження ультраструктурної організації АПУД-системи даного органу при різних патологічних станах, не дивлячись на наявність окремих робіт (di Sant'Agnese P.A., de Mesy Jensen K.L., 1984; Пірус Є.Ф. та співавт., 2005), ще не отримало належної поширеності.

Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення ультраструктури APUD-системи простати

при низькодиференційованій аденокарциномі.

### Матеріали та методи

Нами проведений ультраструктурний аналіз фрагментів передміхурової залози 6 хворих з низькодиференційованою аденокарциномою, з них 3 пухлини побудовані зі світлих клітин та 3 пухлини – з темних, та фрагментів 3 передміхурових залоз без пухлинного процесу (контрольна група).

Фрагменти простати фіксували у 2,5% розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері (рН 7,4). Постфіксацію дослідної тканини здійснювали 1,0% розчином тетраоксиду осмію, після чого проводили дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епону та аралдиту. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромі "УМТП-7" та проводили контрастування тканини ураніл ацетатом і цитратом свинцю. В

подальшому досліджувану тканину вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125 К на збільшенні від 12000 до 25000.

### Результати та їх обговорення

Ендокринні клітини в простатах групи контролю локалізуються серед клітин ацинарного та протокового епітелію, розміщуються у вигляді вогнищ. Значна частина апудоцитів має дендритичні відростки, які іноді досягають просвіту протоків чи ацинусів, контактують з сусідніми клітинами. Основною їх характеристикою є наявність гранул, які оточені світлим обідком, наявність пучків мікрофіламентів, добре розвиненої гранулярної ендоплазматичної сітки. Величина та ультраструктура секреторних гранул досить варіабельні.

Зважаючи на дані особливості можна виділити дві групи ендокринних клітин. Ендокриноцити першого типу є численними, мають грушоподібну чи трикутну форми, їх ендокринні гранули мають великі розміри, округлу, овальну, гантелеподібну чи підковоподібну форми, помірну електронну щільність; оточені мембраною та мають світлий ореол. Ядра клітин мають округлу форму, хроматин у вигляді гранул розміщується біля ядерної мембрани, яка чітко візуалізується. Цитоплазма клітин містить велику кількість овальної чи округлої форми мітохондрій, рибосом та полісом. Ендокриноцити другого типу зустрічаються менш часто, секреторні гранули цих клітин є меншими за розмірами, розміщуються у вигляді невеликих скупчень, переважно – субнуклеарно, форма їх округла, електронна щільність висока. Цитоплазма багата різноманітними оргanelами. Візуалізуються множинні мітохондрії округлої форми з поперечно розміщеними кристами; кількість крист є невеликою. В клітинах добре розвинена ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі, зустрічаються пучки фібрил, множинні полісоми та рибосоми. Ядра апудоцитів овальної чи округлої форми, хроматин має вигляд зерен і розміщується переважно під каріолемою. Даний тип ендокринних клітин утворює цитоплазматичні відростки. В значній кількості спостережень ендокриноцити розміщуються біля гемокапілярів.

Низькодиференційована аденокарцинома представлена трабекулярними, мікро- та макроальвеолярними структурами; в 2 випадках вона має скірозний тип будови і представлена вузькими ланцюжками з пухлинних клітин, оточених добре розвиненою фіброзною стромою; іноді ці ланцюжки зливаються між собою, утворюючи солідні пласти, що містять капіляри, а іноді навпаки – розпадаються на окремі клітини чи групи клітин. Поряд з однотипними пухлинними клітинами в цих ділянках спостерігаються елементи з різко вираженим клітинним та ядерним поліморфізмом.

Серед секреторних пухлинних елементів та

їх комплексів ендокринні клітини розміщуються як у вигляді скупчень, так і поодинокі. В зоні пухлинного росту серед апудоцитів з ознаками підвищеної секреторної активності та зі збереженою ультраструктурною організацією зустрічаються ендокринні клітини з дистрофічними змінами, ступінь вираженості яких надзвичайно варіабельна.

В паренхімі низькодиференційованої аденокарциноми, особливо побудованої з темних клітин, апудоцити виявляються в більшій кількості, ніж в контрольній групі. Ендокриноцити локалізуються серед епітеліальних клітин, переважно на базальній мембрані. Характерним є розміщення клітин поблизу кровоносних судин. Переважна більшість клітин має трикутну форму, рідше зустрічаються клітини веретеноподібної та овальної форм. Апікальний полюс деяких ендокриноцитів вузький, виходить в просвіт залоз, тобто це клітини «відкритого» типу. Інші клітини своєю люмінальною поверхнею не досягають просвіту залоз, розташовані ближче до основи сусідніх епітеліоцитів, і є клітинами «закритого» типу; даний тип клітин зустрічається більш часто.

В частині апудоцитів ультраструктурні пошкодження є вираженими. Так, має місце вакуолізація цитоплазми внаслідок розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки; ядерна мембрана формує інвагінації, спостерігається вогнищеве відшарування зовнішньої ядерної мембрани з ділянками розширення перинуклеарного простору. В мітохондріях спостерігається просвітлення матриксу з деструкцією крист. В цитоплазмі зустрічається значна кількість вільних рибосом та полісом. Виявляється гіперплазія пластинчастого комплексу з ознаками функціональної активності. Базальна частина клітин містить різну кількість, переважно округлої чи овальної форми, ендокринних гранул високої електронної щільності. Характерною особливістю є той факт, що світлоклітинні низькодиференційовані аденокарциноми у своїй паренхімі містять апудоцити, в цитоплазмі яких є значна кількість ендокринних гранул (рис. 1); в низькодиференційованих аденокарциномах, побудованих з темних клітин, ендокринні клітини містять поодинокі гранули невеликих розмірів (рис. 2.).

Поряд з дистрофічно зміненими клітинами зустрічаються й апудоцити з мінімальними порушеннями ультраструктурної організації, з ознаками підвищеної секреторної активності. В їх цитоплазмі виявляються функціонально активні мітохондрії різного розміру з осміофільним матриксом, добре розвинений пластинчастий комплекс, спостерігаються каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, частина з яких розширена; на зовнішній поверхні профілів ретикулуму спостерігаються рибосоми та полісоми. Ядра клітин правильної форми, відшарувань та пошкоджень

внутрішньоклітинних та ядерних мембран не спостерігається. Ендокринні гранули розміщуються в базальній частині цитоплазми, мають різні розміри, переважно округлу форму (рис. 3).

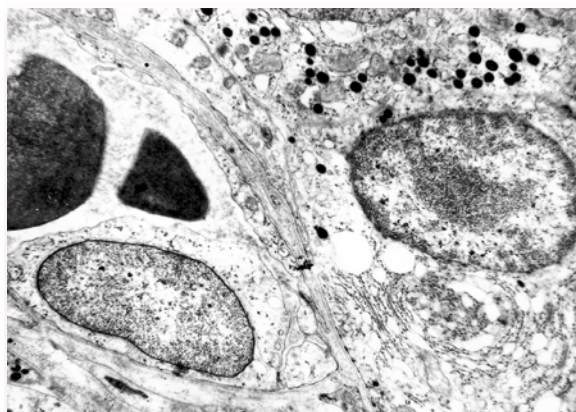


Рис. 1. Ендокриноцит в зоні росту низькодиференційованої світлоклітинної аденокарциноми. Електронна мікрофотографія.  $\times 20000$ .

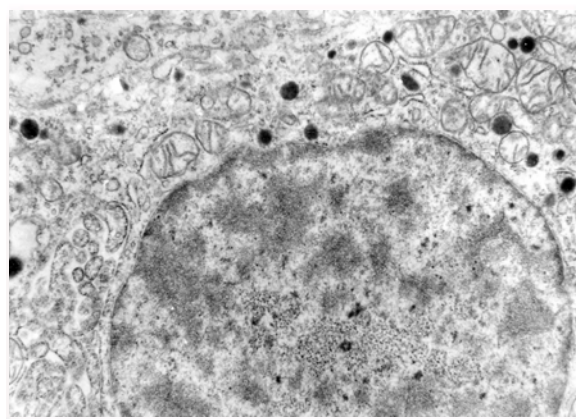


Рис. 2. Ендокриноцит в зоні росту низькодиференційованої темноклітинної аденокарциноми. Електронна мікрофотографія.  $\times 21000$ .

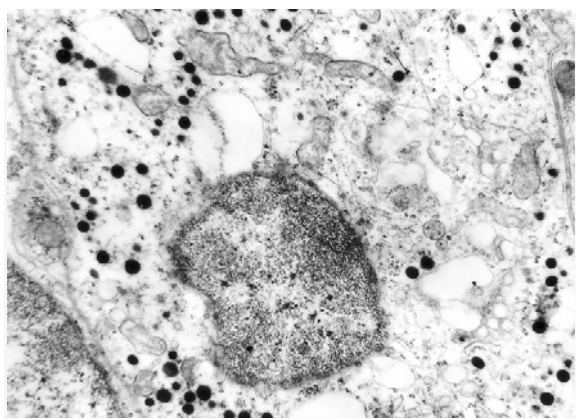


Рис. 3. Ендокриноцит в зоні росту низькодиференційованої світлоклітинної аденокарциноми. Електронна мікрофотографія.  $\times 12000$ .

Просвіти пухлинних залоз оптично порожні, іноді заповнені гетерогенним вмістом. Секреторні клітини, що оточують просвіт, мають слабо розвинену систему цитоплазматичних органел, які погано візуалізуються на фоні щільної цитоплазми. Цитоплазма клітин формує множинні відростки, що направлені в просвіт порожнин. Клітини зв'язані між собою за допомогою щільних протистих контактів або множинних пальцеподібних цитоплазматичних філоподій. Частина клітин пухлинних комплексів містить дистрофічно змінені цитоплазматичні органели; погано контактують між собою. В окремих епітеліюцитах спостерігаються фокуси лізованої цитоплазми, що мають вигляд ділянок з гомогенним помірно - щільним вмістом, не відмежованим мембраною.

Вогнища низькодиференційованої аденокарциноми зі скірозним типом росту представлені пухлинними комплексами, що складаються з однотипних клітин, цитоплазма яких містить стандартний набір органел: невизначеної локалізації ядра, що мають полігональну форму та дисперсний світлий хроматин; багато дрібних мітохондрій з електроннощільним матриксом; невелику кількість сплоснених цистерн гладкої та гранулярної ендоплазматичної сітки; досить багато вільних рибосом та полісом; фібрилярний матеріал розміщується у вигляді окремих дрібних пучків. Контактуючи між собою, клітини не утворюють цитоплазматичних містків; в зоні контакту спостерігаються пальцеподібні цитоплазматичні вирости та десмосомоподібні контакти. Навколо пухлинних комплексів спостерігаються окремі фрагменти витонченої базальної мембрани, що має низьку електронну щільність; в окремих випадках ми спостерігали penetрацію цитоплазматичними відростками ракових клітин фрагментів базальної мембрани.

Серед ракових клітин зустрічаються окремі пухлинні елементи з ультраструктурними особливостями клітин ендокринного та секреторного типу.

В перипухлинній зоні ендокринні клітини розміщуються серед епітеліальних клітин гіперплазованої тканини передміхурової залози.

При пухлинах, побудованих з темних клітин, апудоцити розміщуються поодинокі, містять малу кількість ендокринних гранул; в світлоклітинних аденокарциномах кількість гормонпродукуючих клітин порівняно є більшою, клітини розміщуються у вигляді дрібних скупчень, цитоплазма їх містить значну кількість секреторних гранул. Зустрічаються клітини як «відкритого», так і «закритого» типів, однак останні переважають.

На апікальній поверхні частини клітин є мікроворсинки; бокові поверхні мають невеликі відростки, що контактують з цитолоемою екзокринних клітин, іноді відростки проникають в



перикапілярний просвіт. Ядра клітин займають центральне положення або розміщуються базально.

Нуклеолема формує інвагінації; біля її внутрішньої поверхні розміщується гетерохроматин. Матрикс цитоплазми є світлішим, ніж у секреторних клітин. Гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі помірно розвинені; спостерігається значна кількість мітохондрій з помірно електронною щільністю, великою кількістю крист. Дифузно в цитоплазмі розміщуються рибосоми, полісоми, окремі лізосоми. Гранули клітин різних розмірів, вміст їх високої електронної щільності; в частині клітин відмежовуюча мембрана гранул щільно прилягає до гомогенного матриксу; однак більшість клітин містить гранули, що мають світлу зону між відмежовуючою мембраною та вмістом. Форма гранул є різноманітною: округла, еліпсоподібна, грушоподібна, паличкоподібна. Мембрана окремих секреторних гранул зливається з цитоплазматичною оболонкою, що свідчить про виділення секреторного продукту в міжклітинний простір.

В частині ендокринних клітин спостерігаються ознаки виражених дистрофічних змін. Має місце підвищення електронної щільності цитоплазми. Нуклеолема формує множинні інвагінації, гетерохроматин концентрується в периферичних відділах нуклеоплазми, матрикс якої просвітлений. Комплекс Гольджі гіпертрофований, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені. Кількість рибосом та полісом збільшена. Матрикс мітохондрій просвітлений, кристи та зовнішні мітохондріальні мембрани пошкоджені. В цитоплазмі з'являються вторинні лізосоми, аутофагосоми. Зміни з боку секреторних гранул виявляються у вигляді зміни їх форми, розмірів та електронної щільності (рис. 4).

Частина клітин в базальних відділах цитоплазми містить ендокринні гранули, в яких між серцевиною та оточуючою мембраною є широкий світлий обідок; електронна щільність серцевини є варіабельною. Має місце значне розширення міжклітинних щілин аж до формування

порожнин, в яких вільно розміщуються цитоплазматичні відростки ендокринних клітин.

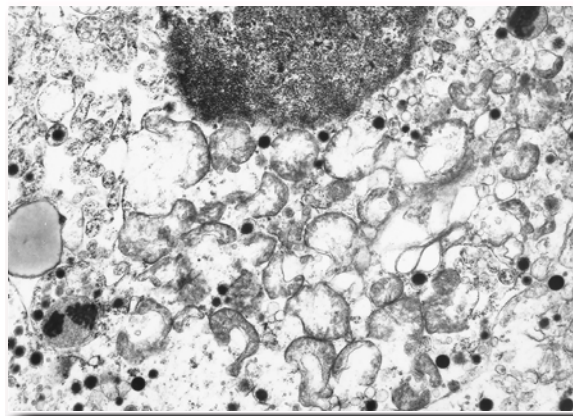


Рис. 4. Ендокриноцит в зоні росту низькодиференційованої аденокарциноми. Електронна мікрофотографія.  $\times 25000$ .

Зустрічаються поодинокі апудоцити, цитоплазма яких є великою світлою вакуолею, в якій розміщені дистрофічно змінені органели та секреторні гранули.

#### Висновки

1. При низькодиференційованій аденокарциномі клітини ендокринного апарату передміхурової залози мають як збережену субмікроскопічну організацію та ознаки підвищеної секреторної активності, так і зазнають різного ступеню дистрофічних змін.

2. При пухлинах, побудованих з темних клітин, апудоцити присутні у меншій кількості, містять меншу кількість ендокринних гранул, ніж у світлоклітинних аденокарциномах, де їх кількість є порівняно більшою і в цитоплазмі їх міститься значна кількість секреторних гранул.

#### Перспективи подальших розробок

Перспективним є проведення комплексного дослідження стану APUD-системи простати при раках різних типів гістологічної будови та різного ступеню диференціювання.

#### Літературні джерела

Пірус Є.Ф., Головацький А.С., Зотіков Л.О. Субмікроскопічна характеристика залозистого компоненту передміхурової залози при її доброякісній гіперплазії у чоловіків похилого віку // Вісник морфології.- 2005.- Т.11, №2.- С.263-266.

Abrahamsson P.A. Neuroendocrine cells in tumor growth of the prostate // Endocrine-Related Cancer.- 1999.- №6.- P.503-519.

Bonkhoff H., Stein U., Remberger K. Endocrine-paracrine cells types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells // Human Pathology.- 1995.- №26.- P.167-170.

Cohen R., Gleason G., Taylor L., Grundle H., Naude J. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland // Journal of Urology.- 1993.- №150.- P.365-368.

McWilliam L.J., Manson C., George N.J.R. Neuroendocrine differentiation and prognosis in prostatic adenocarcinoma // British Journal of Urology.- 1997.- №80.- P.287-290.

di Sant'Agnese P.A., de Mesy Jensen K.L. Endocrine-paracrine cells of the prostate and prostatic urethra: an ultrastructural study // Human Pathology.- 1984.- №15.- P.1034-1041.

**Прокопьюк О.В., Волков К.С., Курик Е.Г. Ультраструктурная характеристика эндокринных клеток предстательной железы при низкодифференцированной аденокарциноме.**

**Резюме.** Целью исследования было изучение ультраструктуры APUD-системы простаты при низкодифференцированной аденокарциноме. Было проведено электронномикроскопическое исследование эндокринных клеток предстательной железы 6 больных с низкодифференцированной аденокарциномой и фрагментов 3 предстательных желез без опухолевого процесса (контрольная группа). Установлено как повышение морфофункциональной активности, так и наличие дистрофических изменений в эндокринных клетках простаты. При опухолях, построенных из темных клеток, апудоциты присутствуют в меньшем количестве, содержат меньшее количество эндокринных гранул, чем в светлоклеточных аденокарциномах, где их количество сравнительно больше и в цитоплазме их содержится значительное количество секреторных гранул.

**Ключевые слова:** эндокринные клетки, простата, низкодифференцированная аденокарцинома.