

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОМЕТРИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МАТКИ В УСЛОВИЯХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Н.Ю. Жидоморов¹, В.И. Демидов¹, О.А. Громова¹, Е.Э. Федорова¹, Л.Р. Мамедова¹, А.Э. Говорливых¹, И.М. Каримова²

¹ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 153012, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 8

²МГМСУ, Москва

Значительного снижения количества оперативных родоразрешений можно достичь путем увеличения количества консервативных родов пациенток с рубцом на матке. Для этого необходимо добиться полноценной регенерации ткани матки. В статье представлены данные исследования возможности использования Лаеннека, солкосерила и Магне-В6 для стимуляции регенерации миометрия. Экспериментально доказана эффективность Лаеннека как стимулятора регенерации миометрия.

Ключевые слова: регенерация миометрия, стимуляция регенерации, кесарево сечение, Лаеннек, Магне В6.

Обоснование актуальности исследования

Количество оперативных родоразрешений за последние 10 лет увеличилось в 3-4 раза и составляет 13-32% от всех родов [1-3]. Большая распространенность кесарева сечения обуславливает рост числа случаев материнской заболеваемости и смертности, связанных с оперативным вмешательством при родах и гнойно-септическими осложнениями. Увеличивается сложность планирования и ведения беременности и родов, повышается стоимость акушерской помощи. Значительного снижения числа оперативных родоразрешений можно добиться с помощью увеличения количества консервативных родов пациенток с рубцом на матке [4, 5].

Исследования способности матки к регенерации проводились еще в начале XX века [6]. Но вопросы репарации шва на матке остаются актуальными и в настоящее время, главным образом потому, что от качества рубца зависит течение последующих беременностей и родов [7]. В некоторых исследованиях, посвященных этим вопросам, было показано, что заживление раны матки может происходить не только с формированием рубца, содержащего инертную соединительную ткань, но и без него. В таком случае на месте дефекта вновь образуется гладкая мышечная ткань, обладающая сократительной активностью. При этом клинически рубец никак не выявляется [8, 9], т.е. наблюдается полная регенерация (реституция). Разумеется, такой вариант регенерации является оптимальным. В условиях, близких к реституции, наибольшее количество митозов гладкомышечных клеток обнаруживается на 5-е сутки после повреждения. В это время клетки-предшественники миоцитов уже начинают мигрировать в область рубца и вытеснять фиброзную ткань [10].

Процесс репаративной регенерации, в результате которой образуется рубцовая ткань, включает в себя сложные многокомпонентные взаимодействия клеточных элементов, опосредованные через цитокины и факторы роста: трансформирующий β -фактор роста, основной фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, васкулоэндотелиальный фактор роста и др. [11].

Важную роль в регенерации соединительнотканного и мышечного слоев стенки матки играет неоангиогенез, т.к. формирование новых мелких сосудов на месте повреждения необходимо для полноценной регенерации [12]. Также большое значение имеет уровень функционирования фибробластов, обуславливающий содержание коллагена в постоперационном рубце и, соответственно, прочность и эластичность рубца [13].

Работы, в которых рассматриваются способы стимуляции образования полноценного рубца, и использование лекарственных стимуляторов единичны, что обеспечивает высокий процент оперативных родов и, как следствие, повышает заболеваемость и смертность матерей. В настоящее время для стимуляции регенерации миометрия используются два препарата: комбутек-2 и фибриновый криопреципитат [14, 15]. Эти препараты стимулируют образование плотного соединительнотканного рубца, который предотвращает развитие ранних послеоперационных осложнений и обеспечивает нормальное течение последующих беременностей, но обуславливает необходимость проведения в последующем кесарева сечения.

Цель работы — сравнительная оценка структурных особенностей репаративного процесса в матке при использовании солкосерила, Лаеннека, магне-В6. Первые два препарата являются гидролизатами различных тканей животных и человека, последний — важнейшим эссенциальным микронутриентом. Для солкосерила стимуляция регенерации является установленным эффектом, поэтому мы использовали его в качестве препарата сравнения. Эффективность препаратов гидролизата плаценты и других тканей для стимуляции регенерации различных тканей (в том числе эндометрия [16, 17]) была также доказана в ряде исследований [18-20].

Материалы и методы

Для исследования нами было отобрано 40 здоровых крыс-самок с массой тела от 200 до 350 г, которые были разделены на пять групп по 8 животных, находящихся в стандартных условиях вивария. Критериями отбора для участия в эксперименте наряду с полом и массой тела служили следующие показатели: общее состояние животных, активное поведение, блестящая гладкая шерсть, чистый кожный покров и отсутствие внешних признаков заболеваний. Содержание животных и манипуляции с ними проводились на базе вивария ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России в соответствии с разрешением этического комитета ИвГМА от 10.11.2012.

В группах 1-4 животные в течение семи дней получали один из указанных препаратов, в пятой (контрольной) группе крысам вводили 0,9%-ный раствор хлорида натрия.

Таблица 1. Доза, кратность и путь введения препаратов

Препарат	Способ введения	Доза и кратность введения
Лаеннек	Внутрибрюшинно	0,2 мл/кг неразведенного препарата 1 р/сутки
Солкосерил	Внутрибрюшинно	42,5 мг/кг 1 р/сутки
Магне-В ₆	Внутрижелудочно	100 мг/кг 1 р/сутки
0,9%-ный NaCl	Внутрибрюшинно	0,2 мл/кг 1 р/сутки

Таблица 2. Балльная система оценки признаков регенерации миометрия

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Пролиферативная активность миоцитов	Отсутствие митозов в поле зрения	Менее 6 митозов в поле зрения	От 6 до 12 митозов в поле зрения	От 12 до 18 митозов в поле зрения	Более 18 митозов в поле зрения
Пролиферативная активность сосудистого звена	Отсутствие новообразованных сосудов (НС) в поле зрения	Менее 6 НС в поле зрения	От 6 до 12 н/о сосудов в поле зрения	От 12 до 18 н/о сосудов в поле зрения	Более 18 н/о сосудов в поле зрения
Соотношение мышечной (МТ) и соединительной (СТ) тканей	Менее 10% МТ, более 90% СТ	10-30% МТ, 70-90% СТ	30-50% МТ, 50-70% СТ	50-70% МТ, 30-50% СТ	Более 70% МТ, менее 30% СТ

Таблица 3. Выраженность пролиферации миоцитов

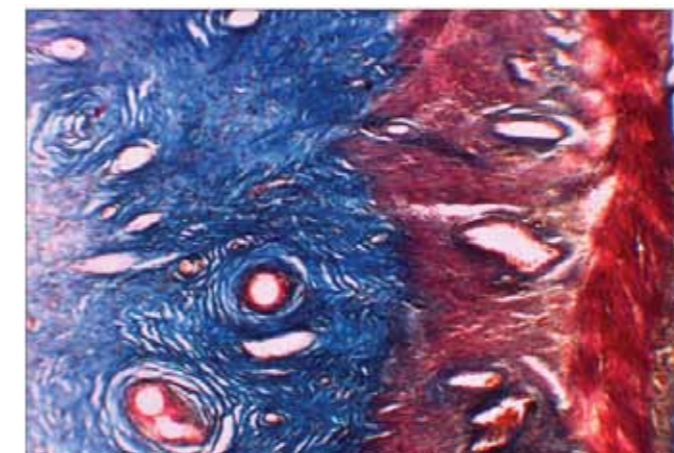
Группа	Препарат	Количество митозов	Оценка
1	Лаеннек	18	4 балла
3	Магне-В ₆	14	3 балла
4	Солкосерил	13	3 балла
5	0,9%-ный NaCl	8	2 балла

Таблица 4. Выраженность пролиферации сосудистого звена

Группа	Препарат	Количество н/о сосудов	Оценка
1	Лаеннек	19	4 балла
3	Магне-В ₆	18	4 балла
4	Солкосерил	20	4 балла
5	0,9%-ный NaCl	16	3 балла

Рисунок 1. Слой стенки матки

Окраска: Пикро Маллори
Увеличение $\times 120$



(окраска срезов гематоксилином и эозином, окраска Пикро Маллори). В ходе патоморфологического анализа оценивались следующие признаки:

- 1) выраженность пролиферативной активности миоцитов;
- 2) выраженность пролиферативной активности сосудистого звена;
- 3) соотношение мышечного и соединительнотканного компонентов в зоне повреждения.

Для оценки соотношения мышечного и соединительнотканного компонентов была применена специальная окраска Пикро Маллори. Процентное соотношение объемов обоих видов ткани подсчитывалось с помощью анализатора изображения Biovision (Австрия). Пример окраски Пикро Маллори продемонстрирован на рис. 1.

Нами была разработана 5-балльная система, по которой оценивалось действие препаратов-стимуляторов регенерации при исследовании гистологических срезов. Критерии оценки представлены в табл. 2

Рисунок 2. Зона рубца. Лаеннек.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x480

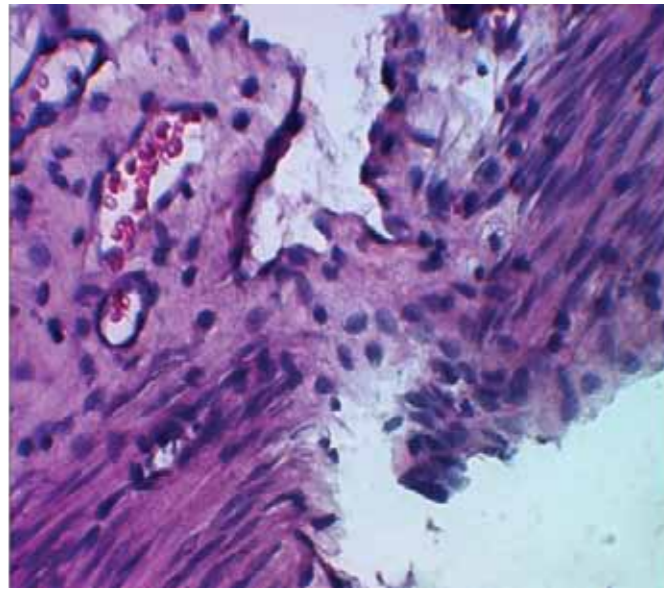


Рисунок 3. Зона рубца. 0,9%-ный NaCl.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x480

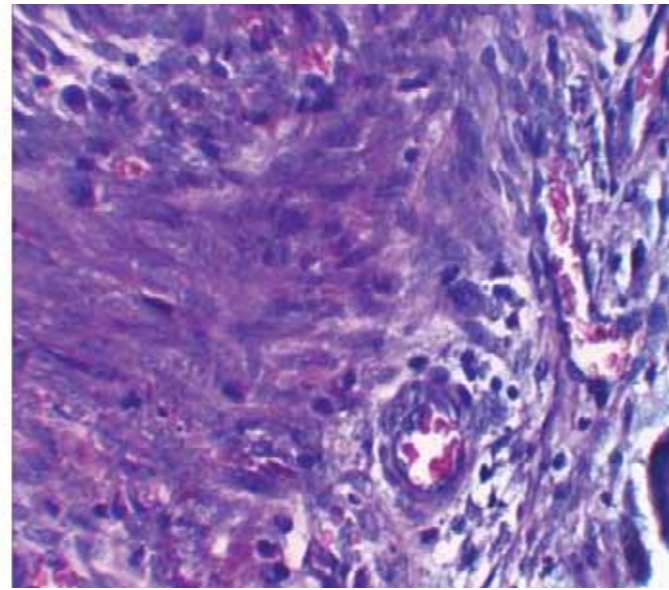


Рисунок 4. Зона рубца. Солкосерил.
Окраска: Пикро Маллори
Увеличение x120

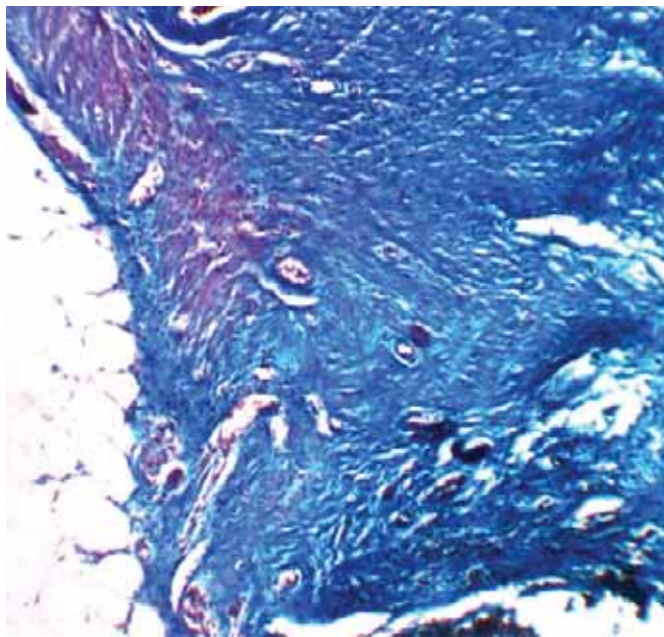


Рисунок 5. Зона рубца. Магне-В6.
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение x120

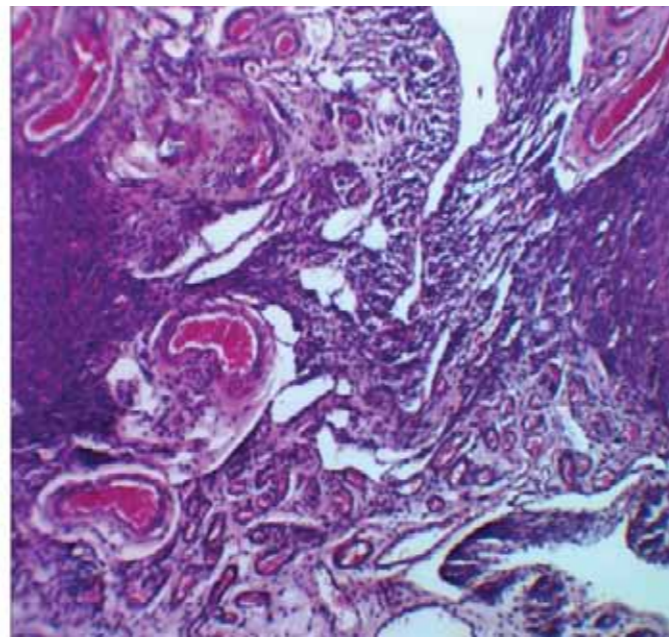


Диаграмма 1. Морфологические показатели регенерации миометрия в условиях лекарственной стимуляции

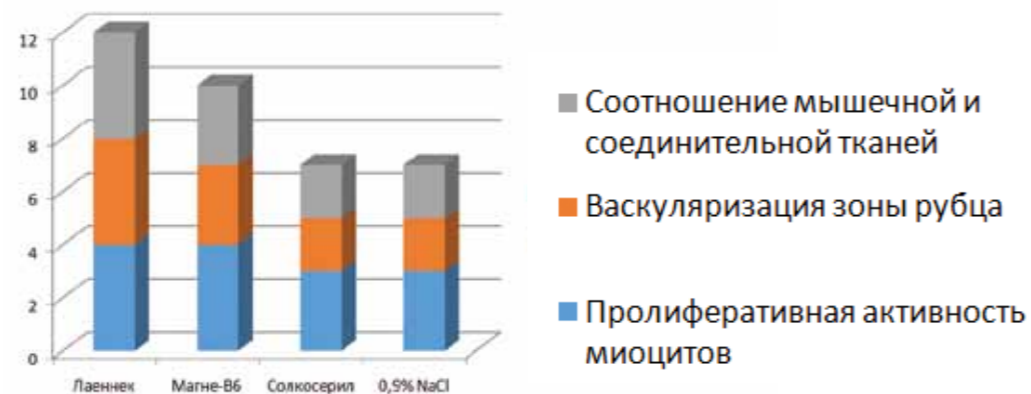


Таблица 5. Соотношение мышечной и соединительной ткани

Группа	Препарат	Процентное соотношение тканей	Оценка
1	Лаеннек	70% МТ, 30% СТ	4 балла
3	Магне-В6	55% МТ, 45% СТ	3 балла
4	Солкосерил	35% МТ, 65% СТ	3 балла
5	0,9% NaCl	30% МТ, 70% СТ	2 балла

Результаты исследования

Оценка эффективности изучаемых препаратов по всем трем параметрам представлена в итоговой диаграмме 1.

Выводы

1. Использование солкосерила не способствовало усилению регенерации миометрия.
2. Лаеннек оказывает выраженное стимулирующее влияние на регенерацию поврежденного миометрия, что выражается в высокой пролиферативной активности миоцитов, в достаточной васкуляризации зоны

Литература:

1. Орлова В.С., Калашникова И.В., Булгакова Е.В., Воронова Ю.В. Абдоминальное родо-разрешение как медико-социальная проблема современного акушерства // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — №4. — С. 6-14.
2. Савельева Г.М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. — 2008. — №3. — С. 10-15.
3. Keith Edmonds. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology, 8th Ed, 2012. P. 321-325.
4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д., Магилевская Е.В. Альтернативное родоразрешение беременных с оперированной маткой // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. LII, N 1. — С. 20-25.
5. Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Поздняков И.М. и др. Прогноз и перспективы само-произвольного родоразрешения у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения // Акушерство и гинекология. — 2007. — №3. — С. 33-37.
6. Williams J. Garrett, 1917.
7. Крамарский В.А., Кулинич С.И., Дудакова В.Н., Машакевич Л.И. Комплексная оценка репаративных процессов в области шва на матке после кесарева сечения // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — №1.
8. Комиссарова Л.М. Кесарево сечение и его роль в снижении материнской и перинатальной патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 1998. — С. 41.
9. Cahill A.G. Vaginal birth after cesarean delivery: evidence-based practice. Macones // Clin. Obstet. Gynecol. 2007. — Vol. 50, №2. — P. 518-525.
10. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Aster J.C. Tissue renewal, regeneration and repair — Philadelphia: Elsevier, 2010. P. 658.
11. Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Я. Общая патология человека // Воспаление. — 1990. — Т. 2. — С. 560.

рубца, в преобладании в зоне рубца мышечной ткани над соединительной.

3. Магне-В6 оказывает на процесс репарации миометрия незначительное влияние, в небольшой степени стимулируя пролиферативную активность миоцитов.

4. Использование Лаеннека для стимуляции регенерации поврежденного миометрия является перспективным и требует дальнейшего изучения.

12. Darby I.A., Hewitson T.D. Fibroblast differentiation in wound healing and. // Int. Rev. Cytol. — 2007. — № 257. — P. 143-147.

13. Липшиц Р.У., Звягинцева Т.В. Межклеточные взаимодействия в раневом процессе // Клини. аспекты теор. мед. — 1999. — № 4. — С. 120-123.

14. Гордеева Е.В. Оптимизация репаративной регенерации послеродовой матки при высоком риске формирования неполноценного рубца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2005. — С. 15-16.

15. Чурганова А.А. Опыт и перспективы применения фибринового криопреципитата в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Health & education millennium. — 2013. — Т. 1,5 №1-4. — С. 115-116.

16. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В. и др. Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия // Гинекология. — 2013. — Т. 15, №3. — С. 44-48.

17. Кузнецова И.В., Гилельс А.В., Успенская Ю.Б., Сулейманова Н.С. Эффективность гидролизата человеческой плаценты в лечении менопаузальных симптомов у женщин в менопаузальном переходе // Гинекология. — 2013. — Т. 15, №6. — С. 76-79.

18. Ярилин А.А. Механизмы гепатопротекторной, иммуномодулирующей, регуляторной и регенеративной функций Лаеннека. Доклад от 23.06.2010, Savoy Hotel, Москва.

19. Суракова Т.В., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р. Влияние орота магния на регенерацию кожи // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Дерматология, 10 мая 2012 г. — № 11. — С. 575-582.

20. Мостовой С.О., Пикалюк В.С. Влияние препарата «Магне-В6» на течение репаративного остеогенеза нижней челюсти в раннем послеоперационном периоде // Клиническая анатомия и оперативная хирургия. — 2007. — Т. 6, №3. — С. 39-44.