

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ СОКРАТИМОСТИ МАТКИ
У БЕРЕМЕННЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALK/C**

К.А. ХАДАРЦЕВА, Т.И. СУББОТИНА, М.В. ПАНЬШИНА, А.Ю. КРЫЛОВ, П.А. ПИТИН

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. В работе описана роль серотонина и серотониновых рецепторов в регуляции эндогенной вазомоторики, на основе которой показана современная концепция стресса и адаптации. Серотонин – мощный антистрессовый гормон, действующий на миоциты, минуя синапсы вегетативной нервной системы; «серотониновое сокращение» матки принципиально отличается от других механизмов сокращения миометрия. Сравнительный анализ морфологических результатов выполненной экспериментальной работы позволил установить, что в группах животных, получавших внутриматочно 0,05 мл – 1% раствор серотонина адипината, наблюдался более продолжительный период сокращения матки и снижение содержания гликогена в сокращенных мышцах. Использование 1% раствора серотонина адипината внутриматочно в малых дозах может рассматриваться как метод профилактики серотониновой недостаточности у пациенток с послеродовым кровотечением.

Ключевые слова: серотонин, адаптация, стресс, серотониновая недостаточность, профилактика послеродового кровотечения.

**EXPERIMENTAL MODELING OF INCREASING THE UTERINE CONTRACTILITY
IN PREGNANT MICE BALK/C LINE**

K.A. KHADARTSEVA, T.I. SUBBOTINA, M.V. PANSHINA, A.YU. KRYLOV, P.A. PITIN

FSBEI HE "Tula State University", Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. This work describes the role of serotonin and serotonin receptors in the regulation of endogenous vasomotorics, on the basis of which the modern concept of stress and adaptation is shown. Serotonin is powerful anti-stress hormone acting on myocytes, bypassing the autonomic nervous system synapses. The “serotonin contractility” of the uterus is fundamentally different from other mechanisms of myometrium contraction. A comparative analysis of the morphological results of the experimental work allowed the authors to establish that in groups of animals receiving intrauterine 0.05 ml - 1% solution of serotonin adipinate, there was a longer period of uterine contraction and a decrease in glycogen content in the contracted muscles. Intrauterine use of 1% solution of serotonin adipinate in small doses can be considered as a method of preventing serotonin deficiency in patients with postpartum hemorrhage.

Keywords: serotonin, adaptation, stress, serotonin deficiency, prevention of postpartum hemorrhage.

Введение. При возникновении относительной серотониновой недостаточности нарушается физиологическое взаимодействие серотонина с *серотониновыми рецепторами* (СР) гладкой мускулатуры, что ведет к сосудистой недостаточности. Миоциты гладкой мускулатуры функционируют в основном благодаря взаимодействию серотонина с его рецепторами [9].

Синдром серотониновой недостаточности (СН) – включает в себя ДВС-синдром – ускоренное разрушение тромбоцитов, гемолиз – появление в крови фрагментов эритроцитов, свободного гемоглобина и миоглобина, нарушения сократительной способности миоцитов сосудистых стенок, дисфункция гладкой мускулатуры, тромбоцитопения, нарушения микроциркуляции, нарушения сознания, изменения электрической активности мозга [7]. Адаптация в процессе репродуктивного цикла осуществляется только при взаимодействии метаболических процессов с эндокринной системой женщины, в плаценте серотонин вызывает спазм сосудов, лишенных нервных окончаний, ведущий к сокращению гладкой мускулатуры, серотонин – мощный антистрессовый гормон, на миоциты он действует, минуя синапсы вегетативной нервной системы. «Серотониновое сокращение» матки принципиально отличается от других механизмов сокращения миометрия [8].

В рекомендациях ВОЗ (2018) по утеротоникам для профилактики *послеродовых кровотечений* (ПРК) окситоцин рекомендован при любых родах в дозе 10 МЕ (в/в или в/м). При доступности нескольких утеротоников окситоцин – препарат выбора для любых родов. Если препарат не доступен или его качество не гарантировано, следует предпочесть одно из рекомендованных для профилактики ПРК утеротонических средств (карбетоцин, мизопропростол, эргометрин/метилэргометрин или окситоцин + эрго-

метрин) В России карбетоцин (1 мл/100 мкг) используют только для профилактики кровотечения во время кесарева сечения и не назначают для лечения ПРК после вагинальных или абдоминальных родов. Также недопустимо введение карбетоцина до извлечения плода [3, 4]. Мизопростол в России не показан для борьбы с ПРК. Применение данного препарата возможно только при жизнеугрожающем кровотечении, остановить которое с помощью других средств не удалось. Обновленные (2018), но на данный момент не утвержденные Минздравом клинические рекомендации допускают использование препарата в указанной ситуации только по решению врачебной комиссии [6].

В связи с этим представляет научный интерес разработка новых экспериментальных подходов в изучении механизмов сокращения матки, в том числе направленных на профилактику послеродовых кровотечений [2, 7, 8]. В плаценте серотонин вызывает спазм сосудов, лишенных нервных окончаний, т.е. сокращение гладкой мускулатуры под влиянием серотонина обусловлено его взаимодействием с СР миоцитов, минуя синапсы вегетативной нервной системы. На изолированные отрезки артерий серотонин оказывает суживающее действие.

Нарушение взаимодействия серотонина с СР клеток гладкой мускулатуры происходит двумя путями: 1) из-за абсолютного уменьшения количества серотонина в крови (гипосеротонинемия в результате тромбоцитопении); 2) из-за блокирования (патологического взаимодействия) *свободного миоглобина* (сМг) и *свободного гемоглобина* (сНВ) с СР клеток гладкой мускулатуры. Клинико-лабораторная триада выглядит следующим образом: вначале появляется малое количество сНВ, затем происходят нарушение микроциркуляции, возникновение тканевой гипоксии, ускоренное разрушение тромбоцитов и появление в крови фрагментов эритроцитов с выходом из них большого количества сНВ [7].

Таким образом, представляется целесообразным изучение в эксперименте на животных введения 1% раствора серотонина адипината [1, 2, 5]. Целесообразен подход к исследованию послеродовых процессов, раскрывающий возможности обоснованного выбора метода профилактики ПРК с учетом особенностей развития ССН и его биохимической, фармакологической и клинической стадии, где отражена важная роль дисфункции миоцитов гладкой мускулатуры, как одного из компонентов синдрома серотониновой недостаточности.

Цель исследования – в эксперименте на животных выявить на морфологическом уровне эффекты влияния 1% раствора серотонина адипината на сократительную активность матки.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с правилами работы с животными, на трех группах мышей линии *BALB/c* женских полов в возрасте от 6 до 18 месяцев, в количестве 18 экспериментальных особей и 12 контрольных. Выбор указанных животных обусловлен тем, что на мышах данной линии быстро моделируется процесс и они не требуют особых условий содержания. В экспериментах следовали требованиям утвержденного протокола исследования и стандартным операционным процедурам лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН [3, 6, 8]. В контрольной группе проводилось наблюдение за мышами в возрасте до 1,5 лет женских полов линии *BALB/c*, которые содержались в стандартных условиях вивария. Установлено, что процесс беременности происходил в период 2 месяцев, соответственно наблюдение за контрольными и экспериментальными животными с последующим исследованием гистологического материала проводилось на протяжении этого времени. В эксперименте задействованы беременные животные, а также животные, которые были введены в эксперимент без признаков беременности. Формирование ответной реакции мышечного слоя матки у данных животных наблюдалось в течение суток.

Контрольная группа представлена беременными мышами, которым ничего не вводили, указанная группа использована для сравнения результатов, полученных у мышей первой и второй экспериментальных групп. В качестве контроля использовались животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария.

Экспериментальная группа (I подгруппа) представлена мышами, подвергшимися воздействию на беременную матку *при внутриматочном введении 0,1 мл – 1% раствора серотонина адипината*.

Экспериментальная группа (II подгруппа) представлена беременными мышами, которым было выполнено внутриматочное введение «на кончике иглы» 0,05 мл – 1% раствора серотонина адипината.

По окончании каждого эксперимента мыши усыплялись посредством эфирного наркоза. Выполнялось взятие гистологического материала матки. Гистологические препараты фиксировались в 10% формалине с последующей заливкой в парафиновые блоки по стандартной методике. Окраска микропрепаратов выполнялась гематоксилином и эозином. Использовался и гистохимический метод, применяемый для выявления углеводов – *PAS*-реакция.

Исследование гистологических препаратов, морфологическая оценка осуществлялась на микроскопе *NikonEclipse CE-400* при увеличении $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, при максимальном увеличении $\times 600$. Микрофотографии выполнены на световом микроскопе *NikonEclipse CE-400*.

Результаты и их обсуждение. У беременных мышей при внутриматочном введении 1% раствора серотонина адипината «на кончике иглы» макроскопически наблюдается моментальное сокращение участка матки, сопровождающееся уплотнением мышечной ткани матки, цвет матки становился темным.

В контрольной группе морфологические особенности ткани матки характеризовались расширением сосудов микроциркуляторного русла, сосуды содержали эритроциты. Структура миометрия не изменена, в слизистой дистрофических изменений нет, капиллярная сеть хорошо развита, наблюдается полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1).

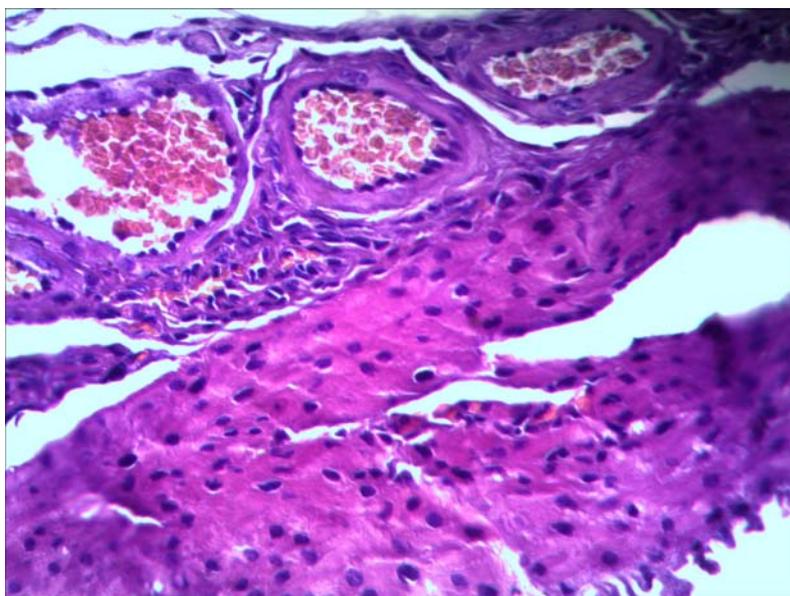


Рис. 1. Контрольная группа. Увл. $\times 600$

В I подгруппе (вводили внутриматочно 0,1 мл 1% раствора серотонина адипината) наблюдается резкое расширение сосудов микроциркуляторного русла, полнокровие, миоциты удлинены, их поперечный диаметр уменьшен, ядра полиморфные, неупорядоченно расположены (рис. 2а).

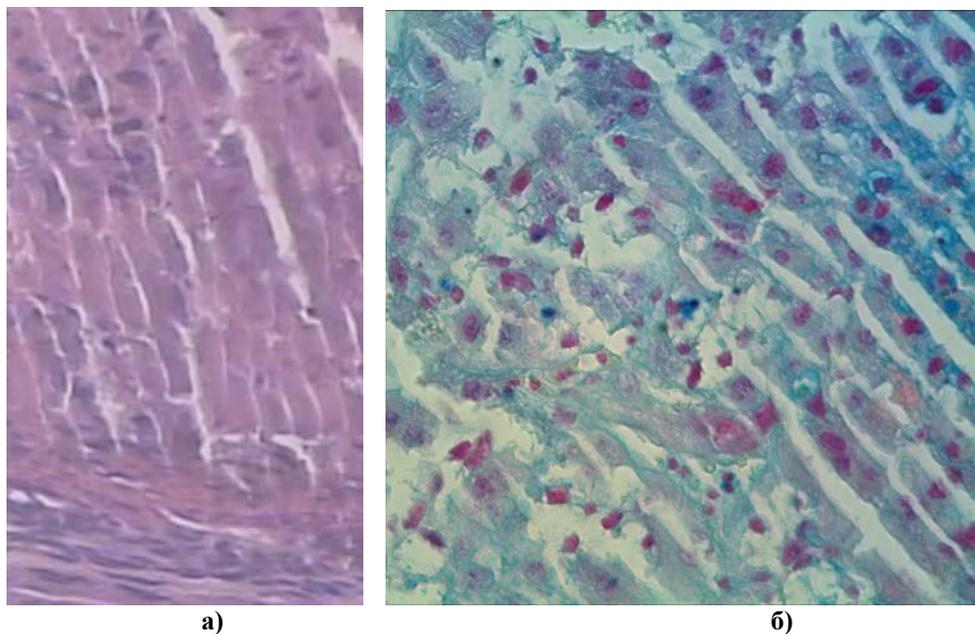


Рис. 2. Экспериментальная группа (I подгруппа), морфологическая картина:
а) при окраске гематоксилином и эозином; б) PAS окраска. Увл. $\times 600$

При PAS-реакции наблюдается снижение гликогена в экспериментальных группах, при этом содержание гликогена в миометрии более низкое при введении 0,05 мл – 1% раствора серотонина «на кончике иглы» по сравнению с введением 0,1 мл – 1% раствора серотонина адипината и период сокращения мышечной ткани более выраженный во второй подгруппе по сравнению с первой (рис. 2б, 3б).

Во II подгруппе (вводили внутриматочно «на кончике иглы» 0,05 мл – 1% раствора серотонина адипината) морфологически сосуды микроциркуляторного русла и картина слизистой соответствовали контрольной группе (рис. 3а).

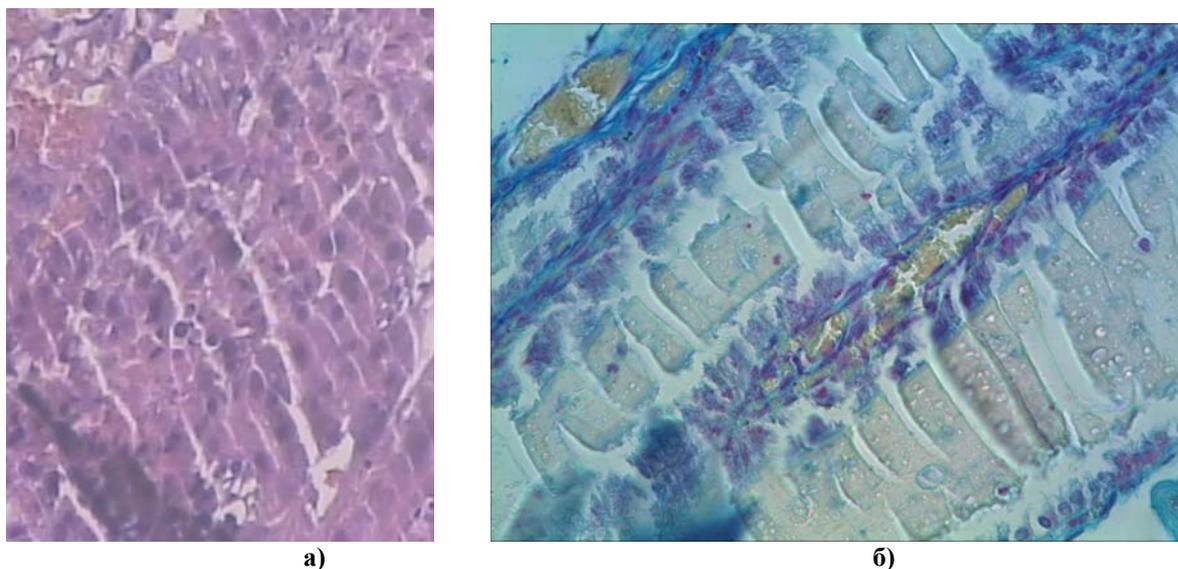


Рис. 3. Экспериментальная группа (II подгруппа), морфологическая картина:
а) при окраске гематоксилином и эозином; б) PAS окраска. Увл. ×600

Заключение. Анализ морфологических результатов выполненной экспериментальной работы позволил установить, что в группах животных, подвергшихся введению 0,05 мл – 1% раствора серотонина адипината «на кончике иглы», наблюдается более выраженный период сокращения матки, о чем свидетельствует больший расход гликогена. Отмечено увеличение активности миоцитов от малых доз раствора серотонина адипината. В экспериментальной группе животных отличительной морфологической особенностью явилась положительная динамика в профилактике развития послеродовых кровотечений [8].

Таким образом, выявленное в эксперименте медикаментозное воздействие указывает на активацию механизмов сокращения матки под воздействием на серотониновую недостаточность. Использование в клинической практике серотонина адипината позволяет устранять тканевую гипоксию и восстанавливать нарушенные процессы адаптации.

Литература

1. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чуксеева Ю.В. Стимулирование синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксиков и кататоксиков // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 56–60.
2. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–85.
3. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123) [рус., англ.] Заключена в г. Страсбурге 18.03.1986) (с изм. от 22.06.1998).
4. Клинические рекомендации «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 06.05.2014 № 15–4/10/2–3190)
5. Клинические рекомендации «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 29.05.2014 № 15–4/10/2–3881)
6. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 "Принципы надлежащей лабораторной практики" (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. N 1700-ст)
7. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике: Монография. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.
8. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016, № 43232.

9. Проект клинических рекомендаций «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях». Москва, 2018. URL: <http://xn----7sbab1bb3bvca0dc2j.xn--p1ai/upload/news/obsbleeding.pdf>
10. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Из-во Бином, 2013. 96 с.
11. Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Синдром серотониновой недостаточности в гинекологии (краткое сообщение). Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения (сборник научных статей). Тула: Изд-во ТулГУ, 2019. С. 102–108.
12. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М., 1996. Т. 1–3.

References

1. Gusak JuK, Darmograj VN, Karaseva JuV, Morozov VN, Morozova VI, Hadarcev AA, Napkina AV, Chukseeva JuV. Stimulirovaniya sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptacii pri dejstvii na gipotalamus estestvennykh sintoksinov i katatoksinov [Stimulation of syntoxic and catatoxic adaptation programs for the action of natural syntoxins and catatoxins on the hypothalamus]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2002;1:56-60. Russian.
2. Darmograj VN, Karaseva JuV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova JeM, Hadarcev AA. Fitoejdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptacii [Phytoecdysteroids and fertile factors as activators of syntoxic adaptation programs]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2005;2:82-5. Russian.
3. Evropejskaja konvencija o zashhite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlja jeksperimentov ili v inyh nauchnyh celjah (ETS № 123)[European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes] [rus., angl.] Zakljuchena v g. Strasburge 18.03.1986) (s izm. ot 22.06.1998). Russian.
4. Klinicheskie rekomendacii «Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, hirur-gicheskaja tehnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperacionnogo perioda» [Clinical recommendations “Caesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of the post-operative period”] (pis'mo Mini-sterstva zdavoohraneniya RF ot 06.05.2014 № 15–4/10/2–3190) Russian.
5. Klinicheskie rekomendacii «Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri akusherskikh krvotochenijah» [Clinical recommendations “Prevention, treatment and management algorithm for obstetric hemorrhage”](pis'mo Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 29.05.2014 № 15–4/10/2–3881) Russian.
6. Mezhsudarstvennyj standart GOST 33044-2014 "Principy nadlezhashhej laboratornoj praktiki" (vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agentstva po tehničeskomu regulirovaniju i metrologii [Interstate standard GOST 33044-2014 "Principles of good laboratory practice" (enacted by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology) ot 20 nojabrja 2014 g. N 1700-st) Russian.
7. Morozov VN, Hadarcev AA, Karaseva JuV, Zilov VG, Darmograj VN, Morozova VI, Gusak JuK. Programmy adaptacii v jeksperimente i klinike: Monografija [Adaptation programs in experiment and clinic: Monograph]. Tula: TulGU; 2003. Russian.
8. Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.04.2016 № 199n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashhej laboratornoj praktiki»[Order of the Ministry of Health of Russia of April 1, 2016 No. 199n “On approval of the Rules of Good Laboratory Practice”.] Zaregistrovano v Minjuste Rossii 15.08.2016, № 43232. Russian.
9. Proekt kliničeskikh rekomendacij «Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri aku-sherskikh krvotochenijah» [Draft clinical guidelines "Prevention, treatment and maintenance algorithm for acute bleeding.]. Moscow; 2018. Russian. Available from: <http://xn----7sbab1bb3bvca0dc2j.xn--p1ai/upload/news/obsbleeding.pdf>
10. Simonenkov AP, Kljuzhev VM. Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti [Syndrome of serotonin insufficiency]. Moscow: Iz-vo Binom; 2013. Russian.
11. Hadarceva KA, Pan'shina MV. Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti v ginekologii (kratkoe soobshhenie). Aktual'nye problemy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya (sbornik nauchnyh statej) [Syndrome of serotonin insufficiency in gynecology (short message)]. Tula: Izd-vo TulGU; 2019. Russian.
12. Shmidt R, Tevs G. Fiziologija cheloveka. Moscow; 1996. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадарцева К.А., Субботина Т.И., Паньшина М.В., Крылов А.Ю., Питин П.А. Экспериментальное моделирование повышения сократимости матки у беременных мышей линии *balk/c* // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-8.pdf> (дата обращения: 26.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16504. *

Bibliographic reference:

Khadartseva KA, Subbotina TI, Panshina MV, Krylov AY, Pitin PA. Jeksperimental'noe modelirovanie povysheniya sokratimosti матки u beremennyh myšej linii *balk/c* [Experimental modeling of increasing the uterine contractility in pregnant mice *balk / c* line]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 26];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16504.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>