

8. *Мавликеев М. О., Киясов А. П., Деев Р. В.* и др. Гистологическая техника в патологоанатомической лаборатории. — М.: Практическая медицина, 2023. — 112 с.
9. Algood H. M. S. T-Cell Cytokines Impact Epithelial Cell Responses during Helicobacter pylori Infection. *J. Immunol.* 2020; 204(6):1421–1428. DOI: 10.4049/jimmunol.1901307
10. Raza M., Bhatt H. Atrophic Gastritis. Last Update: July 24, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563275>
11. Noto C. N., Hoft S. G., Bockerstett K. A., et al. IL13 Acts Directly on Gastric Epithelial Cells to Promote Metaplasia Development During Chronic Gastritis. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 13:623–642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.09.012>
12. Jeong S., Choi E., Petersen C.P., et al. Distinct metaplastic and inflammatory phenotypes in autoimmune and adenocarcinoma-associated chronic atrophic gastritis. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017; 5(1):37–44. DOI: 10.1177/2050640616644142
13. *Голубинская Е. П., Сатаева Т. П., Фомочкина И. И.* и др. Предииктивный потенциал фенотипирования макрофагальной популяции в малигнизации *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита // Вестник РГМУ. Научный медицинский журнал РНИМУ им. Н. И. Пирогова. — 2021. — № 5. — С. 50–56. — DOI: 10.24075/brsmu.2021.044
14. Michaeli M., Tabibian-Keissar H., Schiby G., et al. Immunoglobulin gene repertoire diversification and selection in the stomach — from gastritis to gastric lymphomas. *Front. Immunol.* 2014; 5:264. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00264
15. Akasaka Y., Ishii T. Histopathology and molecular pathology of intestinal metaplasia. *Current Diagnostic Pathology.* 2007; 13(4):331–339. DOI: 10.1016/j.cdip.2007.05.008
16. *Одинцова И. А., Данилов Р. К.* Учение о тканях — основа гистологии как триединой учебной и научной дисциплины // Вопросы морфологии XXI века. Вып. 6. Сб. научных трудов / Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2021. — С. 17–25.

УДК 591.466:616-003.725

¹Диндяев С. В., ¹Ромашин Ф. А., ²Касаткин Д. В., ¹Арутюнян А. С.

УЧАСТИЕ ВНЕОРГАНЫХ БИОАМИНСОДЕРЖАЩИХ СТРУКТУР В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ГИСТОГЕНЕЗА МАТКИ КРЫС

*¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Иваново, Российская Федерация*

² Медицинский центр «Уромед», Иваново, Российская Федерация

Аннотация: Целью работы является обобщение результатов собственных исследований и данных литературы, посвященных участию внеорганых биоаминсодержащих структур (перитонеальная жидкость, кровь, брюшина матки) в регуляции процессов гистогенеза матки в течение полового цикла, беременности и послеродового периода.

Методика работы заключается в применении комплекса флуоресцентно-гистохимических, цитоспектрофлуориметрических и иммуногистохимических методов исследования, позволяющего получить данные о биоаминовом снабжении матки. Работа выполнена на беспородных самках крыс репродуктивного возраста в течение полового цикла (60 крыс), беременности (70 крыс), послеродового периода (110 крыс).

Основные результаты работы показали, что содержание гистамина, серотонина и катехоламинов в перитонеальной жидкости, брюшине матки и периферической крови изменяется в течение полового цикла, беременности и послеродового периода и тесно коррелирует с динамикой содержания аналогичных биоаминов в структурах матки. Установленные особенности пространственной и биоамингистохимической организации внутри- и внематочных биоаминсодержащих элементов отражают и определяют их кооперирование с целью сохранения гомеостаза органа в соответствии с физиологическими условиями.

Ключевые слова: матка, перитонеальная жидкость, серотонин, катехоламины, гистамин, половой цикл, беременность, послеродовый период.

¹ Dindyaev S. V., ¹ Romashin F. A., ² Kasatkin D. V., ¹ Arutiunyan A. S.

THE PARTICIPATION OF NON-ORGAN BIOAMINE-CONTAINING STRUCTURES IN THE REGULATION OF THE PROCESSES OF UTERINE HISTOGENESIS IN RATS

¹ FSBEI HE «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russian Federation

² Medical center «Uromed», Ivanovo, Russian Federation

Abstract. The objective of the study was the generalization of the own research results and other references which were devoted to the participation of non-organ bioamine-containing structures (peritoneal fluid, blood, peritoneum of the uterus) in the regulation of the processes of uterine histogenesis during sexual cycle, pregnancy and postpartum period. The complex of fluorescence-histochemical, cytospectrofluorimetric and immuno-histochemical research methods was used; and it allowed to obtain the data of bioamine supply of the uterus. The study was performed in mongrel female rats of reproductive age during sexual cycle (60 rats), pregnancy (70 rats), postpartum period (110 rats).

The main results of the study demonstrated that the content of histamine, serotonin and catecholamines in the peritoneal fluid, peritoneum of the uterus and peripheral blood varied during sexual cycle, pregnancy and postpartum period and closely correlated with the dynamics of similar bioamines content in the uterus structure. The revealed peculiarities of spatial and bioamine-histochemical organization of intra- and extrauterine bioamine-containing elements reflected and determined their cooperation for the preservation of organ homeostasis in accordance with physiological conditions.

Keywords: uterus, peritoneal fluid, serotonin, catecholamines, histamine, sexual cycle, pregnancy, postpartum period.

ВВЕДЕНИЕ

В течение репродуктивного периода в матке происходят гистогенетические процессы ремодулирования тканей, в регуляции которых активное участие принимают гистамин, серотонин и катехоламины [1–6]. Целью нашей работы явилось обобщение результатов собственных исследований и данных литературы, посвященных участию внеорганных биоаминсодержащих структур (перитонеальная жидкость, кровь, брыжейка матки) в регуляции процессов гистогенеза матки в течение полового цикла, беременности и послеродового периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на беспородных самках крыс репродуктивного возраста в следующие периоды: половой цикл (60 животных), беременность (70 животных), послеродовой период (110 животных). Для исключения сезонных колебаний все исследования проведены в осенне-зимний период (октябрь–март). Животные были равномерно распределены по 10 особей по следующим стадиям полового цикла — ранний эструс, поздний эструс, метаэструс, ранний диэструс, поздний диэструс, проэструс; 1-й, 4-й, 6-й, 7-й, 9-й, 10-й, 15-й, 16-й, 20-й, 21-й дни беременности; 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 8-й, 9-й, 10-й и 15-й дни после родов.

Материал исследования: 1) криостатные и парафиновые срезы тела и шейки матки, 2) мазок перитонеальной жидкости, 3) мазок периферической крови, полученной после отсечения части хвоста, 4) пленочный препарат брюшины матки. Флуоресцентно-гистохимические и цитоспектрофлуориметрические методы исследования [6]:

- 1) параформальдегидный метод Фалька — Хилларпа в модификации Е. М. Крохиной и П. Н. Александрова (1969) для выявления биоаминсодержащих элементов в нефиксированных криостатных срезах, пленочных препаратах брюшины, мазках крови и перитонеальной жидкости;
- 2) флуоресцентно-гистохимический метод А. Бьерклунда в модификации В. Н. Швалева и Н. И. Жучковой с использованием глиоксиловой кислоты (фирма «ICN Biomedicals Inc») для выявления биоаминов в нервных волокнах в нефиксированных криостатных срезах тела и шейки матки, пленочных препаратах брюшины;
- 3) флуоресцентно-гистохимический метод Кросса — Эвана — Поста с использованием ортофталевого альдегида (фирма «MERCCK-Schuchardt») для дифференцировки гистамина в нефиксированных криостатных срезах тела и шейки матки, пленочных препаратах брюшины, мазках крови, перитонеальной жидкости.
- 4) цитоспектрофлуориметрический метод — для количественного определения уровней серотонина, катехоламинов и гистамина в клеточных элементах и тканевых элементах. Уровень биоаминов (в усл. ед.) измеряли с помощью цитоспектрофлуориметрической насадки ФМЭЛ—1А на люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ—ИЗ. Выходное напряжение при всех измерениях составляло 600 В. Для стандартизации микроспектрофлуориметрии применялась система проверочных тестов, включающая калибровку аппаратуры и гистохимический контроль.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных микроспектрофлуориметрических исследований во внеорганической морфофункциональной системе биоаминового снабжения матки дифференцированы основные элементы: тучные и макрофагические клетки и жидкостная фаза перитонеальной жидкости, брюшина матки (тучные и макрофагические клетки, нервные волокна, формирующие периваскулярные сплетения), периферическая кровь (суммарно форменные элементы и плазма). Во всех указанных элементах определено содержание серотонина, катехоламинов, а в тучных клетках, макрофагах и жидкостной фазе дополнительно и гистамина в различные фазы полового цикла [7], в течение беременности [8] и послеродового периода [6].

Часть синтезируемых биоаминов тучными клетками перитонеальной жидкости, по всей видимости, регулярно выделяется в жидкостную фазу. Из жидкости моноамины могут захватываться макрофагами. Проведенный нами ранговый корреляционный анализ показывает, что увеличение концентрации гистамина в перитонеальных макрофагах сопровождается снижением его уровня в тучных клетках и жидкостной фазе перитонеальной жидкости.

Имеются сведения о способности перитонеальных макрофагов продуцировать серотонин [9] и регулировать активность тучных клеток [10]. Нам не удалось найти данных о способности перитонеальных макрофагов самостоятельно секретировать катехоламины. На статистически достоверном уровне нами установлено наличие катехоламинов в тучных клетках, макрофагах и жидкостной фазе.

Макрофагические и тучные клетки являются основными клеточными элементами перитонеальной жидкости крыс [7]. Установленная нами высокая степень линейной корреляции между содержанием серотонина и катехоламинов в этих клетках на протяжении полового цикла, беременности и послеродового периода свидетельствует о сильном сопряжении количества биоаминов-антагонистов в перитонеальной жидкости.

Перитонеальная жидкость является важным звеном в обеспечении биоаминами структур матки, в первую очередь — ее слизистой оболочки. Подтверждением этого являются, в частности, результаты рангового корреляционного анализа. Отметим высокую положительную взаимосвязь колебаний уровня гистамина в жидкостной фазе перитонеальной жидкости и содержанием полости матки ($R = 0,800-0,982$). Высокую отрицательную степень сопряжения имеют изменения содержания гистамина в макрофагах перитонеальной жидкости с динамикой уровня этого биоамина в содержимом полости матки ($R = -0,771$ в теле и $-0,829$ в шейке органа).

Основными биоаминопозитивными структурами брюшины матки являются тучные и макрофагические клетки, симпатические нервные волокна. Проведенный сравнительный анализ уровня изменений одноименных биоаминов в различных структурах нервных волокон в составе периваскулярных сплетений в течение цикла, беременности и послеродового периода демонстрирует более выраженную динамику серотонина и катехоламинов в межварикозных участках, которые осуществляют в основном транспорт нейромедиаторов. Можно предположить, что нервные волокна брюшины осуществляют транспортировку биогенных аминов в матку в зависимости от потребностей органа в каждый конкретный рабочий момент.

Одновременно нервные волокна осуществляют эффекторную медиацию гладких миоцитов средней оболочки сосудов, а также оказывают влияние на активность макрофагических и тучных клеток, что согласуется с результатами ряда исследований [11].

Мы считаем, что нервные волокна брюшины обеспечивают транспорт серотонина и катехоламинов к эффекторным структурам матки в зависимости от функциональных потребностей органа. Нами установлена высокая отрицательная теснота корреляционной связи содержания катехоламинов и серотонина в нервных волокнах миометрия матки и ее брюшины во время послеродовой инволюции ($R = -0,800-0,847$) и менее слабая, но тоже отрицательная в течение полового цикла и беременности ($R = -0,540-0,657$).

Отметим также значимую отрицательную связь изменений в ходе полового цикла ($R = -0,714$) и послеродового периода ($R = -0,977$) количества флуоресцирующих тучных клеток в матке и ее брюшине. Нельзя исключать возможность их миграции в матку из ее брюшины. На способность к миграции в матку тучных клеток из окружающих тканей под влиянием прогестерона и эстрогенов есть указания в литературе [12]. Указанные гормоны также способствуют дегрануляции тучных клеток [13].

Учитывая топографическое единство, общность васкуляризации и иннервации, полученные данные наших исследований, можно предположить, что матка и ее брюшина представляют собой единый морфофункциональный комплекс биоаминового обеспечения репродуктивной функции [14].

Анализ взаимосвязи изменений насыщенности биоаминами периферической крови и внутриматочных биоаминсодержащих структур выявляет незначительное число их достоверно значимых взаимосопряжений. Во времени полового цикла они касаются в основном динамики содержания серотонина в крови и нервных волокнах матки ($R = 0,771-0,829$), в послеродовом периоде — содержания серотонина в крови и эпителиальных клетках эндометрия ($R = 0,900$), катехоламинов в крови и гладких миоцитах ($R = 0,627$).

На основании результатов собственных исследований и данных литературы нами предложен комплекс внеорганического биоаминового обеспечения матки, состоящий из нескольких звеньев: 1) перитонеальное, 2) мезентериальное, 3) звено периферической крови (*рис. 1*).

Их роль в обмене биогенными аминами (синтез, транспорт, выделение, реализация, депонирование, обратный захват, инактивация) определяются физиологическими потребностями матки в соответствии с гистогенетическими процессами (*рис. 2*). Каждое звено внеорганического комплекса биоаминового обеспечения матки обладает элементами надежности (резервность, избыточность, восполняемость), механизмами получения и обработки информации, каналами реализации полезного действия, а также контроля и коррекции программного результата. Нарушения, возникающие в том или ином звене, могут привести к изменению внутриорганического биоаминового обмена и стать причиной развития патологии матки. Ведущим фактором в этом процессе может быть не столько изменение абсолютных значений уровня биоаминов в микроокружении эффекторных клеток, сколько нарушение их количественного соотношения.

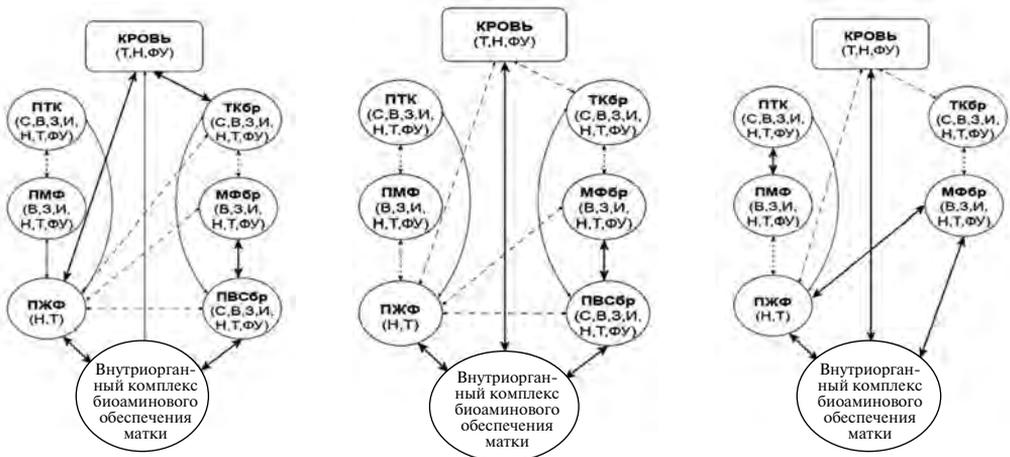


Рис. 1. Схема структурно-функциональной интеграции внеорганных элементов обеспечения матки катехоламинами (а), серотином (б) и гистамином (в). Стрелками показаны возможные пути транспорта биоаминов, пунктирная линия свидетельствует о дискуссионности наличия связи (нулевая гипотеза не отвергается). ПТК — перитонеальная тучная клетка, ПМф — перитонеальный макрофаг, ПЖФ — жидкостная фаза перитонеальной жидкости, ТКбр — тучная клетка брюшины матки, Мфбр — макрофаг брюшины матки, ПВСбр — периваскулярные сплетения брюшины матки.

С — синтез, Н — накопление, Т — транспорт, И — инактивация, ФУ — функциональная утилизация, В — выведение, З — захват

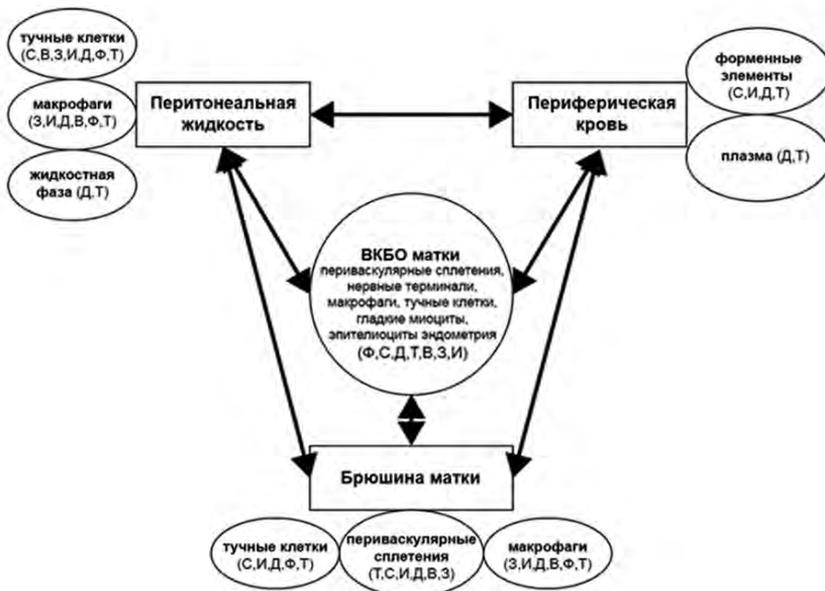


Рис. 2. Схема функциональных взаимосвязей внутри- и внеорганных элементов комплекса биоаминового обеспечения матки крыс. Расшифровка обозначений — в подписях к рис. 1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают, что внеорганные биоаминопозитивные структурные элементы принимают активное согласованное участие в снабжении матки гистамином, серотонином и катехоламинами. Их роль в обмене биогенными аминами (синтез, транспорт, выделение, реализация, депонирование, обратный захват, инактивация) определяются физиологическими потребностями матки в соответствии с гистогенетическими инволюционными преобразованиями органа. Внематочные биоаминсодержащие элементы (перитонеальные и мезентериальные тучные клетки, периферическая кровь, жидкостная фаза перитонеальной жидкости, симпатические нервные волокна брюшины матки) принимают согласованное участие в обеспечении матки гистамином, серотонином и катехоламинами. В системе биоаминового снабжения они выполняют различный функционал — синтез, транспорт моноаминов к рабочим структурам матки, их функциональную реализацию, депонирование, выделение, обратный захват и инактивацию.

Установленные особенности пространственной и биоамингистохимической организации внутри- и нематочных биоаминсодержащих элементов отражают и определяют их кооперирование с целью сохранения гомеостаза органа в соответствии с физиологическими условиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лычкова А. Э.* Серотонинергическая регуляция эндокринной и мочеполовой систем. — М.: Изд-во РАМН, 2014. — 467 с.
2. *Циркин В. И., Анисимов К. Ю., Хлыбова С. В.* Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № — 4(118). — С. 5–14.
3. *Тайтубаева Г. К., Грибачева И. А.* Изменения вегетативной нервной системы во время беременности // Уральский медицинский журнал. — 2019. — № 5(173). — С. 67–72.
4. Kosmas I. P., Malvasi A., Vergara D., et al. Adrenergic and Cholinergic Uterine Innervation and the Impact on Reproduction in Aged Women. *Current Pharmaceutical Design* 2020; 26(3):358–362. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200128092256>
5. Priyanka H. P., Nair R. S. Neuroimmunomodulation by estrogen in health and disease. *AIMS Neurosci.* 2020; 7(4):401–417.
6. Gu H., Dindyaev S. V., Beeraka N. M., et al. The morphofunctional pattern of neuronal biogenic amines during postpartum involution period-an in vivo study. *Histol Histopathol.* 2021; 36:1247–1260. DOI: 10.14670/HH-18-377. PMID: 34590705
7. *Диндяев С. В., Виноградов С. Ю.* Биогенные амины крови и перитонеальной жидкости крыс в процессе полового цикла // Человек и его здоровье. — 2006. — № 3. — С. 5–10.
8. *Диндяев С. В., Касаткин Д. В., Ромашин Ф. А.* и др. Участие биогенных аминов перитонеальной жидкости в регуляции функций матки // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилита-

- ции больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции врачей ЦФО, Иваново, 27–28.11.2017. — Иваново, 2017. — С. 77–79.
9. Martins E. Jr., Ferreira A. C., Skorupa A. L., et al. Tryptophan consumption and indoleamines production by peritoneal cavity macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(6):1116–1121.
 10. Swindle E. J., Hunt J. A., Coleman J. W. A comparison of reactive oxygen species generation by rat peritoneal macrophages and mast cells using the highly sensitive real-time chemiluminescent probe prolasin: inhibition of antigen-induced mast cell degranulation by macrophage-derived hydrogen peroxide. *J. Immunol.* 2002; 169(10):5866–5873.
 11. Kondomerkos D. J., Kalamidas S. A., Kotoulas O. B. In vitro effects of hormones and autacoids on the activity of acid phosphatase in the lysates of endotoxin-activated rat peritoneal and bronchoalveolar macrophages. *Histol. Histopathol.* 2003; 18(4):1103–1113.
 12. Woidacki K., Jensen F., Zenclussen A. C. Mast cells as novel mediators of reproductive processes. *Front. Immunol.* 2013; 4:29–36.
 13. Jensen F., Woudwy M., Teles A., et al. Estradiol and Progesterone Regulate the Migration of Mast Cells from the Periphery to the Uterus and Induce Their Maturation and Degranulation. *PLOS ONE.* 2010; 5(12):e14409. DOI: 10.1371/journal.pone.0014409
 14. Dindyaev S. V., Beeraka N. M., Kasatkin D. V., et al. The Role of Neurogenic Bioamines in Nerve Fibers of Uterus during the Postpartum Involution in Experimental Animal Models. *Current Pharmaceutical Design.* 2021; 27(27):3061–3073. DOI: 10.2174/1381612827666210322141205

УДК 611-018:611.778:611.91+611.9

*Дышлевая Л. М., Барановский Ю. Г., Шаповалова Е. Ю.,
Харченко С. В., Лугин И. А.*

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ЛЕГОЧНЫМ СУРФАКТАНТОМ МЕНЯЕТ СПЕКТР КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН В ЗАЖИВШЕМ ИШЕМИЗИРОВАННОМ ДЕФЕКТЕ КОЖИ У МЫШЕЙ

*Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского,
Симферополь, Российская Федерация*

Аннотация. Целью работы является оценка волокнистого каркаса рубцов после трансплантации в экспериментальную рану дермальных гетерофибробластов при поддержке полинуклеотидов.

Методика работы заключается в иммуногистохимическом анализе типов коллагеновых волокон в дерме рубцов на 23-и сутки заживления раны. Исследование выполнено на 18 половозрелых мышах линии C57/B1. Животные были разделены поровну на контрольную и экспериментальную (ЭГ) группы.