

На правах рукописи

СУМАНОВ ЕВГЕНИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ МИОМАТОЗНОЙ ТКАНИ ЖЕНЩИН,
БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ, НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ МАТОЧНЫХ ТРУБ И ЯИЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.03.03 – Патологическая физиология

**Автореферат диссертации
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук**

Бишкек – 2012

Работа выполнена в Национальном хирургическом центре Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, с.н.с.
Рачков Ананий Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Захаров Геннадий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор
Атыканов Арстанбек Орозалиевич

Ведущая организация Военно-медицинская академия им. С.М.
Кирова (194044, ул. Академика Лебедева, 6,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Защита состоится «_____» 2012 года в _____ часов на заседании диссертационного совета К.730.001.04 при Кыргызско-Российском Славянском университете (720021, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызско-Российского Славянского университета (720021, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

Автореферат разослан «_____» _____ 2012 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Т.Ц. Гурович

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Заболевание миомой матки остаётся одной из самых актуальных проблем в современной медицине (Арутюнян А.Р., 2002; Fuchs A.R., 2003; Chegini N. et al., 2004). Это связано с неуклонным ростом числа этих больных в последние годы как в мире (Юдковская И.Л. и соавт., 2008; Wolanska M., 2009), так и в Кыргызской Республике (Керималы Кызы Майрамкан и соавт., 2010; Маматова А.Ш. и соавт., 2010).

В конце прошлого столетия самыми распространёнными научными концепциями этиологии и патогенеза миомы матки были: дисгормональная теория миоматозного роста (Niemann U. et al., 2009), теория влияния продуктов воспаления (Кулаков Л.В. и соавт., 2008; Aboyeji A.P. et al., 2002) при сопутствующей соматической (Хмельницкий О.К., 2004; Brosens I.A., 1999) и гинекологической патологии (Сидорова И.С., 2005). В литературе также имеются данные о том, что у женщин с миомой матки баланс половых гормонов в организме не нарушен (Sabrega J., 2004). Существуют также работы, которые свидетельствуют о патофизиологических взаимосвязях миоматозного роста со сдвигами иммунитета. Иммунодефицитные состояния оказывают глубокое воздействие на организм женщины, больной миомой матки, способствуя росту доброкачественной опухоли (Kawaguchi K. et al., 2008). Особую патофизиологическую роль иммунитет играет, влияя на наличие, видовой состав и вирулентность микрофлоры. Показано, что с увеличением интенсивности миоматозного роста возрастает частота выявления токсической аэробной и анаэробной микрофлоры (Takamizawa S. et al., 2009).

В последние годы появились работы, свидетельствующие о наличии в организме женщин, больных миомой матки, специфических гуморальных факторов (Керималы Кызы Майрамкан, 2010). Специфические гуморальные факторы также были выделены из стенки воспалённого желчного пузыря (Мамакеев К.М., 2000; Бейшеналиева С.Т.; Колигов Б.М., 2003), из аденоматозной ткани мужчин, больных аденомой простаты (Абдуллаев С.Ч., 2008). Результаты проведенных ими исследований свидетельствуют о том, что путём внутримышечного введения этих специфических гуморальных факторов можно в эксперименте моделировать аденоматозный рост простаты, воспаление стенки желчного пузыря и миоматозный рост миометрия. При этом в организме экспериментальных животных при моделировании аденомы простаты (Чернецова Г.С., 2007), миомы матки (Маматова А.Ш., 2010) формируются сдвиги в гомеостазе половых гормонов. В настоящее время общепринята точка зрения, что основным

первичным звеном патогенеза миоматозного роста в матке являются изменения выработки половых гормонов в яичниках (Uematsu S. et al., 2010), формирование дисбаланса половых гормонов и, как следствие, развитие морфофункциональных сдвигов в миометрии матки (Robert L.B. et al., 2010).

Известно, что из ткани здоровой матки свиней были выделены пептиды, способствовавшие в опытах на овцах ликвидации послеродового эндометрита (Кузник Б.И. и соавт., 1998). Однако в доступной нам литературе мы не встретили работ, посвящённых изучению влияния гуморальных факторов, выделенных из миоматозной ткани, на морфофункциональное состояние яичников и маточных труб.

Целью исследования явилось изучение влияния пептидных факторов, выделенных из ткани миоматозного узла женщин на морфофункциональное состояние маточных труб и яичников у экспериментальных самок кроликов.

В связи с этим были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить влияние пептидных факторов ткани миоматозного узла женщин на морфофункциональное состояние маточных труб у самок кроликов.

2. Изучить влияние пептидных факторов ткани миоматозного узла женщин на морфофункциональное состояние яичников у самок кроликов.

Научная новизна. Выявлено патогенетическое влияние пептидных факторов, выделенных методом уксуснокислой экстракции из ткани миомы женщин, на морфофункциональное состояние маточных труб и яичников у самок кроликов в эксперименте.

Экспериментально раскрыто патогенетическое звено влияния специфических факторов ткани миомы на маточные трубы и яичники у млекопитающих.

Практическая значимость полученных результатов. Показана патогенетическая роль пептидов, выделенных из ткани миоматозного узла женщин, в формировании патологических сдвигов морфофункционального состояния маточных труб и яичников.

Взаимообусловленность формирования миомы матки и нарушений морфофункционального состояния маточных труб и яичников свидетельствует о системном патологическом процессе, что диктует необходимость изменений в диагностических и тактических подходах при консервативном и хирургическом лечении.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Пептидные факторы, выделенные методом уксуснокислой экстракции из ткани миомы женщин, способны в эксперименте у самок кроликов

вызывать сдвиги морфофункционального состояния маточных труб и яичников.

2. Пептиды, содержащиеся в ткани миомы женщин, являются звеном в патогенезе морфофункциональных изменений в маточных трубах и яичниках.

Внедрение работы. Основные положения диссертации внедрены в учебные программы кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Кыргызского Государственного Медицинского института переподготовки и повышения квалификации, кафедры гистологии и патологической анатомии медицинского факультета Ошского государственного университета, используются при обследовании женщин, больных миомой матки, в Республиканском диагностическом центре Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы лично выполнил весь объём экспериментальных исследований на животных. Им проведён патентный и информационный поиск по теме. Автор, совместно с А.Г. Рачковым, А.Ш. Маматовой и Керималы Кызы Майрам, выделил 2 пептидные фракции из ткани миомы женщин после миомэктомии.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на съезде урологов Казахстана и II Евразийском андрологическом Конгрессе (Алматы, 2010); на научно-практической конференции, посвящённой 100-летию профессора З.И. Игембердиева (Бишкек, 2010); заседании Учёного Совета Национального хирургического центра Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек, 2010); межкафедральном заседании медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета (Бишкек, 2010).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Объём и структура диссертации: Диссертация изложена на 92 страницах электронного набора шрифтом Times New Roman, Кириллица. Диссертация состоит из «Введения» (4 стр.), обзора литературы (19 стр.), «Материалов и методов исследования» (3 стр.), двух глав «Собственных исследований» (27 стр.), «Обсуждения полученного материала» (19 стр.), «Выводов» (1 стр.), «Практических рекомендаций» (1 стр.), «Библиографического списка литературы» (16 стр.). Работа иллюстрирована 21 микрофотографией. В список использованных источников включены 156 научных работ, в том числе 83 русскоязычных и 73 англоязычных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных нами задач мы использовали пептиды, которые мы получили из ткани узлов миомы женщин, прооперированных на базе родильного дома №2 территориального управления фонда обязательного медицинского страхования г. Бишкек за период 2009-2010 гг.

Методика выделения пептидных фракций. Удалённые у 57 женщин ткани миомы матки хранились в морозильнике при $t -20^{\circ}\text{C}$. Замороженные миомы промывали в холодной проточной водопроводной воде и гомогенизировали в гомогенизаторе и в фарфоровой ступке фарфоровым пестиком. Полученное сырьё загружали в стеклянный реактор с 5% раствором уксусной кислоты при комнатной температуре. Содержимое реактора регулярно перемешивалось электромагнитной мешалкой. Одну часть полученной массы миоматозной ткани смешивали с пятью частями раствора уксусной кислоты. Экстракцию проводили в течение 72 часов при комнатной температуре. По окончании процесса экстракт отфильтровывали через 8-10 слоёв марли и пропускали через обеззоленный фильтр. Получали опалесцирующего цвета жидкость. В охлаждённый ацетон тонкой струйкой при постоянном перемешивании медленно приливали профильтрованную жидкость в соотношении 1:5 (одна часть жидкости и 5 частей ацетона). Формирование осадка продолжалось не менее 3 суток при t не выше $+10^{\circ}\text{C}$. Осадок отфильтровывали под вакуумом через 2 слоя обеззоленного бумажного фильтра и 3 раза промыли чистым ацетоном. Полученный осадок подвергался вакуумной сушке (степень разрежения -2 атм при $t +25^{\circ}\text{C}$). В результате получены 2 пептидные фракции.

Характеристика экспериментального материала. Эксперименты (с соблюдением инструкции по гуманному отношению к экспериментальным животным) проведены в весенний период 2010 г. на 55 самках беспородных кроликов массой от 3 до 5 кг. Все животные до начала экспериментов в течение 2-х недель находились в виварии Национального хирургического центра на стандартном по ГОСТу питании. Изучение морфофункционального состояния маточных труб и яичников у экспериментальных самок кроликов проводили до опытов (фон), на 15-й день внутримышечного введения пептидных фракций, а также на 10-й, 20-й, 30-й и 40-й дни после окончания 15-дневного внутримышечного введения. Пептидные фракции в наших опытах вводились животным внутримышечно из расчета 1 мг сухого вещества на 1 кг массы тела. Перед введением пептидные фракции разводились в стерильном физиологическом растворе. Препараты вводились 1 раз в сутки в течение 15 дней. В качестве контроля (препарата сравнения) 5-ти кроликам в таком же объёме и в те же сроки вводился стерильный 0,9% раствор хлорида натрия.

Работа с животными. До начала проведения экспериментов у животных тщательно выстригали шерсть в области левого бедра. В течение 2 недель до начала опытов, каждый день 1 раз в сутки каждое животное помещали на стол и после обработки 1% спиртовым раствором йода производили укол одноразовым шприцем с иглой. Такая 2-х недельная тренировка животных позволила выработать динамический стереотип поведения и исключить влияние болевого постинъекционного стресса на гормональные показатели.

Экспериментальные кролики были разбиты на следующие **группы:**

1. 5 здоровых животных, которым вводился физиологический раствор (группа сравнения), и у которых в дальнейшем было обследовано морфофункциональное состояние маточных труб и яичников.

2. 25 кроликов, которым вводилась пептидная фракция 1 в течение 15 дней, и у которых в дальнейшем было обследовано морфофункциональное состояние маточных труб и яичников.

3. 25 кроликов, которым вводилась пептидная фракция 2 в течение 15 дней, и у которых в дальнейшем было обследовано морфофункциональное состояние маточных труб и яичников.

Эвтаназию животных осуществляли после предварительного ингаляционного наркоза хлороформом. У самок кроликов для гистологических исследований мы брали яичники и маточные трубы, которые после маркировки помещали в 10% раствор формалина. После завершения каждого эксперимента проводили окраску гистологических срезов гематоксилин-эозином по Г.А. Меркулову (1969).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Автор выражает глубокую благодарность кандидату медицинских наук, доценту Турганбаеву Джуме Турганбаевичу за выполненный квалифицированный морфологический анализ экспериментального материала.

Влияние пептидов ткани миомы женщин на морфофункциональное состояние маточных труб в эксперименте.

Здоровые животные (контроль). Ворсинки трубы грубые (микрофото 1). На всех срезах выявляется большое количество сосочков с выраженной стромой. В целом стенка маточной трубы утолщена за счёт мышечного слоя. В подслизистом слое в ворсинках маточной трубы видны единичные железы. Они имеют небольшой диаметр и трубчатую структуру. Эпителий на ворсинках утолщён. В отдельных полях зрения железы сгруппированы в

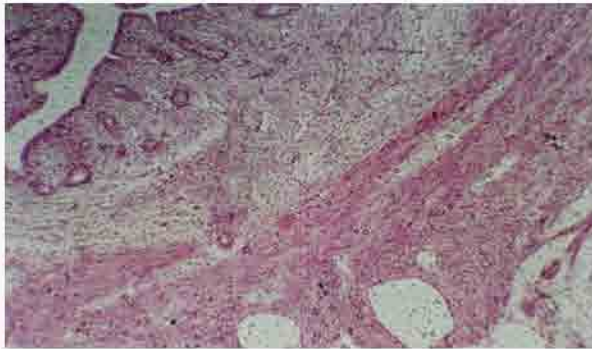
мелкие скопления (до 5-7 желёз). В апикальных отделах эпителия имеется небольшое количество вакуолей. Единичные железы содержат в просвете



Микрофото 1. Маточная труба здорового кролика. Множество сосочков с выраженной стромой. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 2. Маточная труба кролика на 15-й день введения фракции 1. Количество ворсинок уменьшено, эпителий их уплотнён. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 3. Маточная труба кролика на 15-й день введения фракции 2. Количество ворсинок снижено, просвет трубы сужен. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 4. Маточная труба кролика на 10-й день после окончания 15-дневного введения фракции 1. Ворсинки имеют вид грубых сосочков. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

небольшое количество слизистого секрета. В просвете маточной трубы определяется незначительное количество слизистой массы розового цвета. В некоторых полях зрения в подслизистом слое выявляются скопления лимфоцитов.

15-й день введения первой фракции. На 15-й день внутримышечного введения кроликам первой пептидной фракции на гистологических срезах (микрофото 2) выявляется меньшее по сравнению с контрольной группой количество ворсинок. Чётко просматривается огрубение ворсин, в которых очень мало желёз как в слизистом, так и в подслизистом слоях. Эпителий

ворсинок маточной трубы значительно уплощён, местами атрофичен, эпителиальные железы без явлений секреции: просветы желёз не содержат слизистого секрета. Во всех полях зрения подслизистый слой отёчен, имеет рыхлую структуру. В подслизистом слое встречаются железы с индифферентным эпителием в виде узких трубочек. На препаратах в половине полей зрения в железах просвет не просматривается. В целом во всех полях зрения в эпителии желёз мало, отсутствуют признаки секреции в них. В единичных полях зрения маточная труба внутри как бы «лысеет». В этих местах нет ворсинок, эпителий не содержит желёз и имеет вид тонкой линии.

15-й день введения второй фракции. На 15-й день внутримышечного введения животным второй пептидной фракции (микрофото 3) на всех гистологических препаратах количество ворсинок резко уменьшено. Несомненно, что уменьшение количества ворсинок в просвете маточной трубы нарушает ее яйцепроводность. Железы эпителия имеют разный размер, местами сгруппированы, в целом признаков секреции в них не выявляется. Под эпителием встречаются пролиферативные резервные клетки. Эпителий высокий и содержит большое количество вакуолей. Подслизистый слой заметно отёчен, разрыхлён. В нём отчетливо видны капилляры, вены и артериолы. Мышечный слой имеет признаки отёка. Местами просвет маточной трубы не имеет ворсинок и просто выстлан эпителием. Количество ворсинок резко уменьшено, оставшиеся ворсинки значительно отличаются от таковых у контрольной группы за счет их огрубения. В целом просвет трубы сужен, слизистая грубая, на многочисленных участках маточной трубы ворсинки отсутствуют.

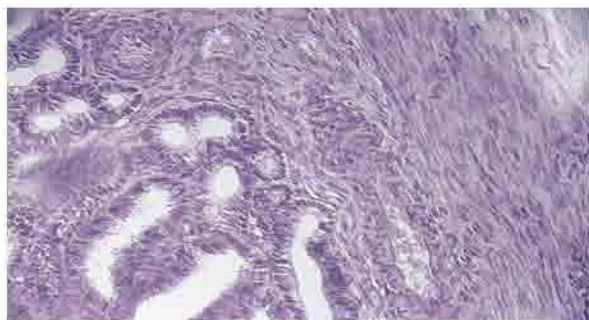
10-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции. На этот срок обследования на гистологических срезах ворсинки маточной трубы имеют вид грубых сосочков (микрофото 4). Соединительнотканная строма этих сосочков фиброзирована. Эпителий, покрывающий ворсинки маточной трубы, в целом атрофичен, однако в отдельных полях зрения препаратов имеет признаки пролиферации. Встречаются участки индифферентного эпителия маточной трубы, который представлен в виде тонкой линии, покрывающей ворсинку. Количество желёз в эпителии маточной трубы резко уменьшено. В отдельных полях зрения эпителий содержит железы, которые сгруппированы в строме ворсинок. Эти железы имеют вид узких трубочек с едва видимым просветом. Подслизистый слой отёчный. Мышечный слой выражен слабо и в целом атрофичен. Отдельные гладкомышечные клетки имеют признаки дегенерации вплоть до некроза. В

каждом втором поле зрения просвет маточной трубы резко сужен, в этих местах ворсинки отсутствуют.

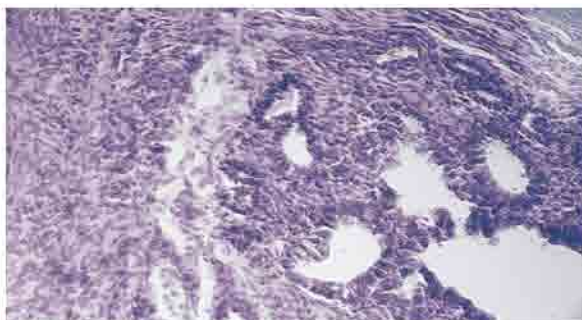
10-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции. Во всех полях зрения сосочки грубые, соединительнотканная строма в них хорошо выражена, при этом склерозирована (микрофото 5). Слизистая оболочка стенки маточной трубы содержит большое количество мелких желёз с индифферентным эпителием. Сама слизистая покрыта высоким цилиндрическим эпителием, в отдельных эпителиальных клетках имеются вакуоли слизи. В толще серозной оболочки проходят многочисленные полнокровные кровеносные сосуды. В стенке маточной трубы чётко выражены пучки гладкомышечных клеток с превалированием соединительнотканной стромы. На всех гистологических срезах отмечаются признаки аденоматоза. В отдельных полях зрения железы имеют картину гиперплазии. На таких участках границы этих желёз доходят до мышечного слоя. В целом яйцепроводная функция маточной трубы нарушена. На отдельных участках гистологических препаратов выявляется железистая гетеротопия: железы прорастают в мышечный слой. Мышечный слой маточной трубы в целом атрофичен. Также отмечается утолщение серозного слоя. Во всех полях зрения просвет маточной трубы сужен и имеет ровную внутреннюю поверхность.

20-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции (микрофото 6). Изнутри маточная труба покрыта отёчной слизистой, которая образует ворсинки, покрытые цилиндрическим эпителием со слабо выраженной соединительнотканной стромой. В этой строме лежат тонкостенные, полнокровные кровеносные сосуды, в них отчётливо выражены явления стаза. Эпителий ворсин тёмный, в отдельных эпителиальных клетках встречаются вакуоли слизи. Встречаются поля зрения, в которых имеются единичные сосочки и полностью отсутствуют ворсинки. В ворсинках слизистой трубы содержатся единичные железы. Подслизистый слой атрофичный, фиброзированный. Желёз в подслизистом слое нет. В стенке маточной трубы среди гладкомышечных клеток хорошо выражены соединительнотканые прослойки, многие из которых имеют рыхлую структуру. В мышечном слое значительно выражена атрофия мышечных волокон. Сосуды мышечного слоя расширены, полнокровны. На отдельных участках слизистой эпителиальные клетки вырастают в подслизистый слой по типу крипт. Слизистая выстилает маточную трубу изнутри в виде тонкой линии. В целом ворсинки маточной трубы грубые, склерозированные, с явлениями ангиоматоза. В отдельных полях зрения встречаются участки трубы, внутри которых нет ни слизистой, ни ворсинок,

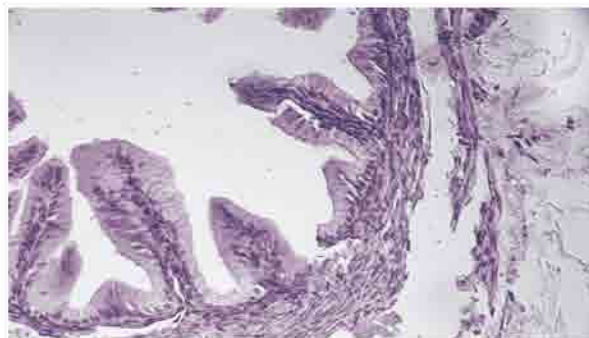
что свидетельствует о выраженной атрофии и «облысении» маточной трубы. На участках «облысения» наблюдаются явления десквамации эпителия.



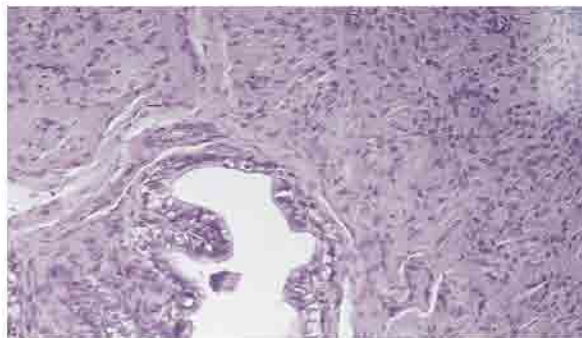
Микрофото 5. Маточная труба кролика на 10-й день после окончания 15-дневного введения фракции 2. Сосочки грубые, соединительнотканная строма склерозирована. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 6. Маточная труба кролика на 20-й день после окончания 15-дневного введения фракции 1. Подслизистый слой атрофичен, отёк слизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 7. Маточная труба кролика на 20-й день после окончания 15-дневного введения фракции 2. Единичные сосочки, отёк подслизистого слоя, утолщённая стенка трубы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 8. Маточная труба кролика на 30-й день после окончания 15-дневного введения фракции 1. Просвет маточной трубы сужен. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

Одновременно в этих участках просвета маточной трубы всегда прокрашивается чёткое содержимое. Встречаются участки маточной трубы, в которых выявляются отдельно лежащие сосочки. В таких участках трубы эпителий, покрывающий эти сосочки, сицернирует и железы в своём просвете содержат слизистый секрет.

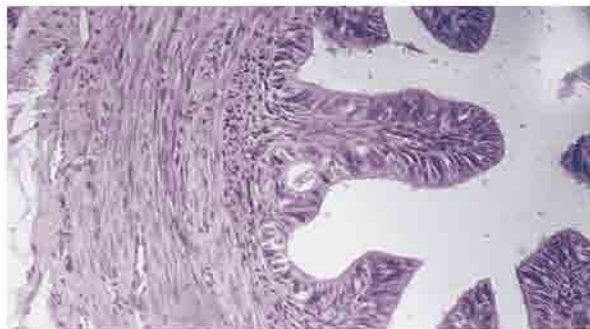
20-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции. На этот срок обследования в слизистой оболочке, представленной на гистологических препаратах (микрофото 7), выявляются единичные сосочки.

Стенка трубы утолщена. Желёз в подслизистом слое очень много, но они индифферентны. Подслизистый слой на всём протяжении отёчный. Тонкие железы глубоко проникают в мышечный слой. Среди гладкомышечных клеток чётко выражены соединительнотканые прослойки, которые содержат полнокровные кровеносные сосуды, в отдельных полях зрения имеются кровоизлияния. На участках маточной трубы, изнутри покрытых слизистой, начинают формироваться кисты по интратубулярному типу. В зонах интратубулярных кист эпителиальные клетки десквамированы, просвет трубы в этих участках резко сужен. Особенно резко кистозная дегенерация выражена на границе слизистого и подслизистого слоёв. В целом маточная труба имеет атипичное строение, стенка её состоит из прослоек гладкомышечных клеток со слабой соединительнотканной стромой. Чаще слизистая маточной трубы изнутри формирует ворсинки, покрытые высоким цилиндрическим эпителием. Соединительнотканная строма ворсинок нежная, рыхлая.

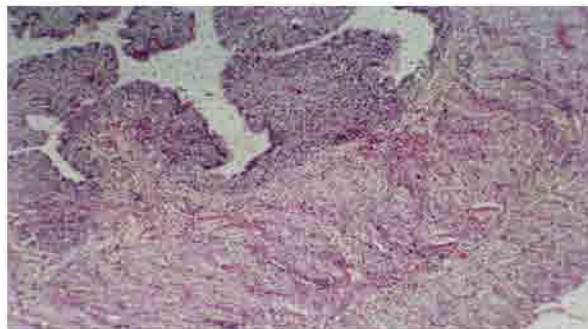
30-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции. Соединительнотканная строма в ворсинках выражено слабо. В наружном слое маточной трубы определяются многочисленные полнокровные тонкостенные кровеносные сосуды. Стенка трубы построена из гладкомышечных клеток. На этот срок обследования на гистологических срезах выявляется облитерация просвета маточной трубы. В полях зрения, где отсутствуют сращения, просвет трубы резко сужен (микрофото 8). Из слизистой оболочки в подслизистый слой прорастают железы с формированием кистозных полостей. В то же время в самом подслизистом слое железы практически отсутствуют. Встречаются поля зрения, в которых единичные сосочки имеют выраженную атрофию слизистого, подслизистого и мышечного слоев. В целом эпителий, покрывающий сосочки и ворсинки, активный. В эпителиальных клетках содержится большое количество вакуолей. В просвете желёз встречаются митозы.

30-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции. На этот срок обследования у животных, получавших вторую пептидную фракцию, выявлялось больше фиброза, склерозирования и огрубения ворсин (микрофото 9). В основном стенка маточной трубы покрыта слизистой оболочкой, в которой на отдельных участках выявляется большое количество мелких желёз с индифферентным эпителием. На всех гистологических срезах отмечаются признаки аденоматоза. В отдельных полях зрения железы имеют картину гиперплазии. В целом яйцепроводная функция маточной трубы нарушена. Подслизистый слой атрофичен, фиброзирован. Желёз в подслизистом слое нет. В мышечном слое выражена атрофия мышечных

волокон. Кровеносные сосуды расширены, полнокровны. На отдельных



Микрофото 9. Маточная труба кролика на 30-й день после окончания 15-дневного введения фракции 2. Грубые, склерозированные ворсинки маточной трубы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

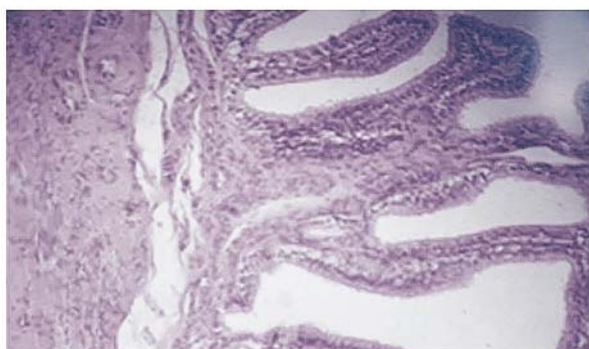


Микрофото 10. Маточная труба кролика на 40-й день после окончания 15-дневного введения фракции 1. Просвет маточной трубы сужен. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

участках слизистой эпителий врастает в подслизистый слой по типу крипт. Слизистая выстилает просвет маточной трубы тонкой линией. В отдельных полях зрения внутри трубы нет ни слизистой, ни ворсинок, что свидетельствует о выраженной атрофии и «облысении» маточной трубы. Также отмечаются участки утолщения серозного слоя.

40-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции.

На этот срок опыта у животных, получавших первую пептидную фракцию, отмечались проявления фиброза, склерозирования и огрубения ворсин. Во всех полях зрения препаратов просвет маточной трубы резко сужен



Микрофото 11. Маточная труба кролика на 40-й день после окончания 15-дневного введения фракции 2. Снижение количества желёз и их секретии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

(микрофото 10). Ворсины имеют вид сосочков, лишь в единичных из которых содержатся железы. В эпителиальных клетках нет вакуолей. Ворсинки выглядят ригидными и покрыты уплощённым эпителием. Мышечный слой склерозирован, атрофичен. Встречаются поля зрения, в которых ворсинки отсутствуют полностью. В полях зрения, где отсутствуют ворсинки, края маточной трубы соприкасаются и спаяны между собой. Кровеносные и лимфатические сосуды атрофичны, подслизистый слой склерозирован.

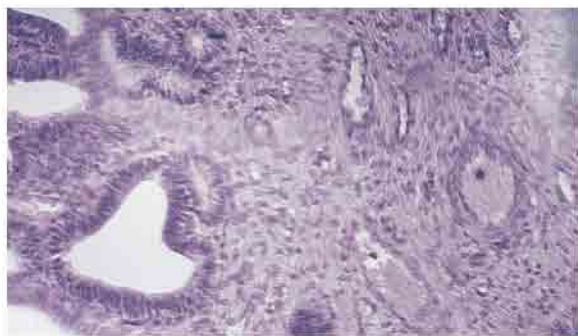
40-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции.

На 55-й день опыта на гистологических срезах выявляется уменьшенное количество ворсинок. Эпителий их значительно уплощён с явлениями атрофии, количество желёз эпителия резко снижено, в железах нет признаков секреции: их просветы не содержат слизистого секрета (микрофото 11). Встречаются участки маточной трубы, которые изнутри как бы «лысеют», в этих местах нет ворсинок, эпителий не содержит желёз и выглядит как тонкая линия. При микроскопии во всех полях зрения подслизистый слой отёчен и имеет рыхлую структуру. В подслизистом слое встречаются железы с индифферентным эпителием в виде тонких трубочек. В половине полей зрения просвет желез не просматривается.

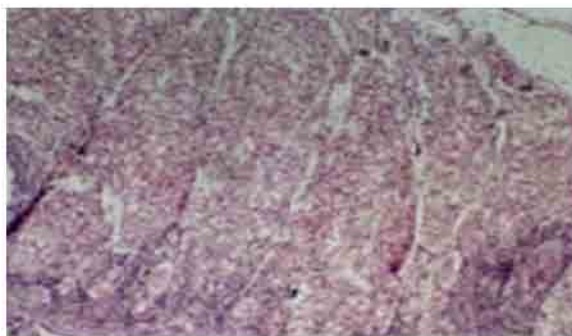
Влияние пептидов ткани миомы женщин на морфофункциональное состояние яичников в эксперименте.

Здоровые животные (контроль). В яичнике чётко различается корковое и мозговое вещество (микрофото 12). Мозговая часть яичника образована соединительной тканью, по которой проходят магистральные кровеносные сосуды и нервы. В корковой части яичника под капсулой располагаются многочисленные примордиальные фолликулы. Каждый примордиальный фолликул состоит из зачатковой яйцеклетки (овогонии), окружённой слоем фолликулярных клеток. Между примордиальными фолликулами встречаются растущие фолликулы разной степени зрелости, а также атретические фолликулы. Кроме того, в корковой части яичника располагаются жёлтые тела.

15-й день введения первой фракции. На гистологических препаратах под капсулой яичника большое количество мелких с однорядным эпителием примордиальных фолликулов (микрофото 13). Отдельные фолликулы находятся в состоянии гиперплазии, в части их уже сформировалась яйцеклетка, в других идёт гиперплазия фолликулярного эпителия с накоплением в полости фолликула серозной жидкости. В толще яичника имеется множество кистозно расширенных фолликулов с кровоизлияниями. В большей части фолликулов эпителий цилиндрический однорядный. В кистовидно-расширенных и заполненных серозной жидкостью фолликулах эпителий уплощённый. Фолликулы окружены нежной, рыхлой соединительной тканью. Строма представлена тека-тканью, более выраженной по периферии. Отмечается своеобразная трансформация тека-ткани в гранулёзно-клеточную строму. В своей толще эта гранулёзно-



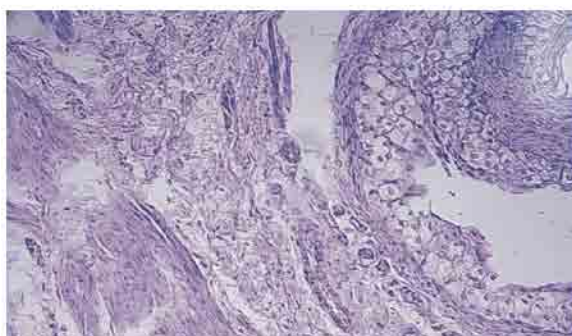
Микрофото 12. Яичник
здорового кролика. Окраска
гематоксилин-эозином. Ув.
40x7.



Микрофото 13. Яичник
кролика на 15-й день введения
фракции 1. Видны
примордиальные фолликулы.
Окраска гематоксилин-эозином.
Ув. 40x7.



Микрофото 14. Яичник
кролика на 15-й день введения
фракции 2. Фолликулы на
разных стадиях развития.
Окраска гематоксилин-эозином.
Ув. 40x7.



Микрофото 15. Яичник кролика
на 10-й день после окончания
15-дневного введения фракции
1. Фолликул, окруженный
соединительной тканью.
Окраска гематоксилин-эозином.
Ув. 40x7.

клеточно трансформированная строма представлена крупными, светлыми клетками. Отдельные фолликулы гомогенизированы.

15-й день введения второй фракции. На гистологических срезах в яичниках выявляются фолликулы, находящиеся на разных стадиях развития (микрофото 14). Наравне с примордиальными неразвитыми фолликулами встречаются фолликулы с гиперплазией фолликулярного эпителия с формированием яйцеклетки. В отдельных полях зрения в фолликулах эпителий 2-4-х рядный. Такие фолликулы содержат серозную жидкость. Помимо развивающихся фолликулов, имеются кистозно-растянутые нефункционирующие фолликулы, отдельные из них содержат кровь. Выявляются фолликулы, состоящие из светлых, крупных гранулёзных клеток с зернистой цитоплазмой. На срезах также имеется жёлтое тело в активной

фазе с большим количеством тонкостенных капилляров по периферии. Во всех полях зрения выявляется гранулёзно-клеточная трансформация стромы. Тека-ткань сохранена лишь под капсулой яичника. Строма яичника богата полнокровными тонкостенными кровеносными сосудами. Имеются единичные гиалинизированные участки, содержащие прекратившие функционирование жёлтые тела.

Таким образом, 15-дневное внутримышечное введение биорегуляторных пептидов, выделенных методом уксуснокислой экстракции из миоматозной ткани женщин, больных миомой матки, вызывает в яичниках самок кроликов уменьшение количества примордиальных фолликулов и тека-ткани, формирует кистозную дегенерацию, кисты жёлтого тела, отсутствие ядер в клетках жёлтого тела.

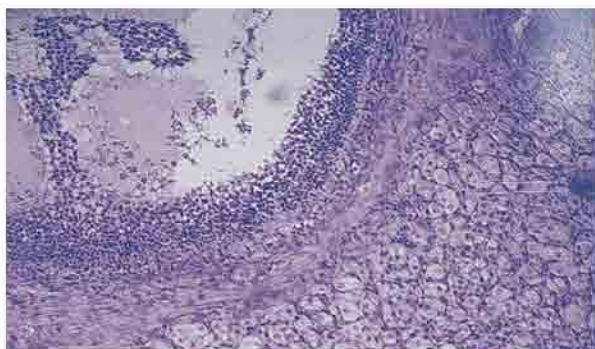
10-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции. Строма яичника богато васкуляризирована, полнокровна и представлена крупными, светлыми клетками с пенистой цитоплазмой (микрофото 15). Типичная тека-ткань сохранилась лишь под капсулой. Число примордиальных фолликулов уменьшено, полости их заполнены густой серозной жидкостью. Эпителий в этих фолликулах уплощённый. На этом фоне имеются фолликулы, построенные из гранулёзных клеток, окружённые богато васкуляризированной соединительной тканью. Фолликулы в толще яичника находятся на разных стадиях развития, вплоть до формирования Граафова пузырька с яйцеклеткой. В части фолликулов эпителий тёмный с крупными ядрами.

10-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции. Яичник увеличен, типичная тека-ткань сохранена под капсулой, от которой в виде тяжей уходит вглубь органа. Также тека-ткань располагается вокруг гиперплазированных жёлтых тел. В яичнике определяется несколько гиперплазированных по типу желтых тел фолликулов, состоящих из крупных, светлых пенистых клеток, окружённых различной толщины богато васкуляризированной тека-тканью. Присутствуют единичные фолликулы с типичной структурой, типичным фолликулярным эпителием со скоплением серозной жидкости и созревающей яйцеклеткой. Отдельные фолликулы кистозно расширены и заполнены серозной жидкостью. В таких фолликулах эпителий уплощён. Сосуды яичника полнокровны.

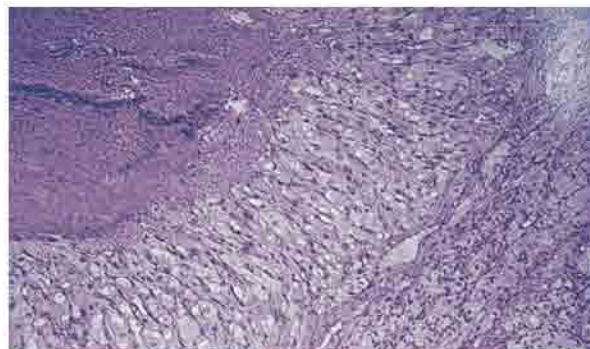
Таким образом, после введения фракции 1 и 2 в яичниках уменьшается количество примордиальных фолликулов и тека-ткани, формируется кистозная дегенерация, кисты жёлтого тела.

20-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции.

На этот срок обследования макроскопически яичник значительно увеличен. Структура его гранулёзно-клеточно трансформирована и состоит из крупных, светлых, пенистых клеток, разделённых тонкими прослойками



Микрофото 16. Яичник кролика на 20-й день после окончания 15-дневного введения фракции 1. Строма гранулёзно-клеточно трансформирована. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

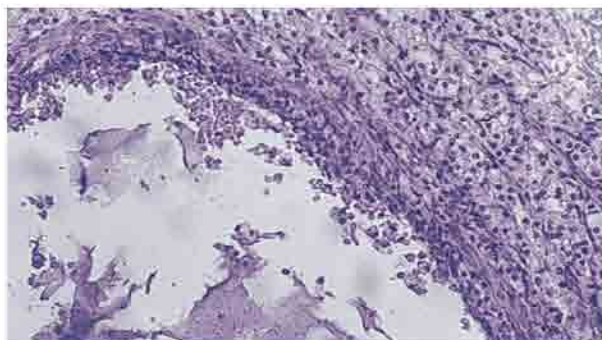


Микрофото 17. Яичник кролика на 20-й день после окончания 15-дневного введения фракции 2. Трансформированная тека-ткань. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

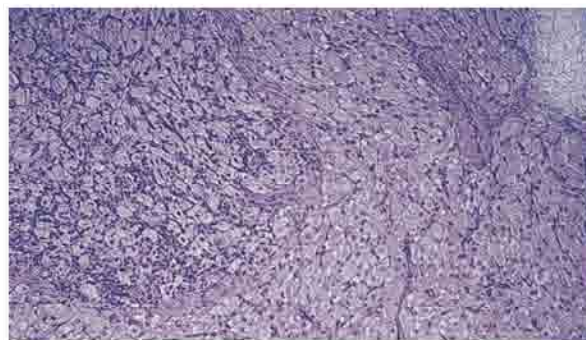
соединительной ткани (микрофото 16). Типичная тека-ткань сохранена лишь под капсулой, там же имеются фолликулы типичного строения с формирующимся Граафовым пузырьком. Фолликулы в толще яичника увеличены в размерах, эпителий в них резко отличается от типичных клеток размерами и строением. Эпителиальные клетки резко увеличены и содержат пенистую или зернистую цитоплазму. Созревающих яйцеклеток нет. Пролиферирующие фолликулярные клетки полностью выполняют полости фолликулов. С наружной стороны фолликулы окружены прослойками соединительной ткани различной толщины. Строма яичников богато васкуляризована, особенно вокруг пролиферирующих фолликулов.

20-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции. Макроскопически яичник значительно увеличен. Строма яичника значительно изменена и состоит из тека-ткани, которая трансформирована и напоминает клетки функционирующего жёлтого тела (микрофото 17). Это крупные светлые клетки полигональной формы с пенистой цитоплазмой. В то же время в толще яичника имеется большое количество фолликулярных образований, напоминающих функционирующие жёлтые тела, окружённые прослойками соединительной ткани с большим количеством кровеносных сосудов. Типичные фолликулы имеются только под капсулой яичника, однако они очень мелкие, эпителий их уплощён. Отдельные фолликулы содержат кровоизлияния.

30-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции.
Макроскопически яичник увеличен. На срезах его строма гранулёзно-клеточно трансформирована. Типичная тека-ткань сохранена только под



Микрофото 18. Яичник кролика на 30-й день после окончания 15-дневного введения фракции 1. Кистозно расширенный фолликул. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 19. Яичник кролика на 30-й день после окончания 15-дневного введения фракции 2. Жёлтое тело большого размера. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

капсулой. Там же имеются небольшие неактивные фолликулы. В толще яичников фолликулы находятся в различных состояниях: одни кистозно-расширены с уплощённым эпителием и серозной жидкостью в просвете, другие с гиперплазией фолликулярного эпителия с крупными светлыми клетками с пенистой или зернистой цитоплазмой (микрофото 18). Третьи фолликулы содержат очаги кровоизлияния. Фолликулы окружены толстой соединительнотканной оболочкой. Между лютеинизированными клетками пролегают тонкие прослойки соединительной ткани. Строма богато васкуляризирована. Под утолщённой белочной оболочкой встречаются обширные участки мезотелия с признаками пролиферации и формированием сосочков. Также на этих препаратах определяется множество фолликулярных кист, большинство из которых сохраняет клеточное строение. Эпителий слизистой оболочки многорядный, вблизи него определяется небольшое количество слизи. Ни на одном из срезов нет признаков лютеинизации. Одновременно отмечается увеличенное содержание тека-ткани с признаками разрастания и отёчности. На отдельных участках препаратов примордиальные фолликулы тесно прилежат друг к другу. Жёлтое тело сморщено, что свидетельствует о его инволютивных изменениях. Некоторые фолликулярные кисты имеют признаки редукции. На всех гистологических срезах яйценозные бугорки отсутствовали.

30-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции.
На гистологических срезах определяются отчётливые признаки

лютеинизации. Количество фолликулярных кист уменьшено. В отдельных полях зрения при микроскопии фолликулярные кисты единичны, расположены они преимущественно в подбелочной оболочке. Отдельные фолликулярные кисты имеют признаки запустения и редукции. В подбелочной оболочке в виде островков расположены небольшие участки тека-ткани. Количество примордиальных фолликулов мало отличается от такового у контрольных животных. На всех препаратах у кроликов выявляются явные признаки кистозной дегенерации яичников. Жёлтое тело на препаратах большого размера и сдвигает тека-ткань в сторону белочной оболочки (микрофото 19). В целом примордиальные фолликулы подвергаются обратному развитию и в этих местах разрастается соединительная ткань. Встречаются поля зрения, в которых имеются большие единичные фолликулярные кисты, содержащие незначительное количество слизистого содержимого и в которых наблюдается десквамация клеток эпителия. На препаратах сохраняются признаки лютеинизации с явлениями пролиферации мезотелия. Часто тека-ткань расположена отдельными мелкими очагами в подбелочной оболочке.

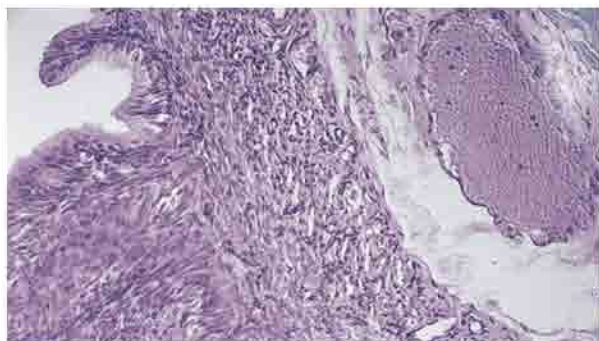
40-й день после окончания 15-дневного введения первой фракции.

На этот срок опыта на срезах видна выраженная пролиферация мезотелия с формированием сосочков на белочной оболочке. Во всех полях зрения имеются единичные фолликулярные кисты, их просвет выстлан многорядным эпителием (микрофото 20). Практически нет фолликулярных кист, содержащих ооцит 1-го порядка. Просвет этих кист представлен клеточным субстратом, то есть фолликул замещен соединительной тканью. Описанные признаки свидетельствуют о том, что фолликулы не доходят до стадии созревания яйцеклетки. На этом фоне резко ускоряются явления редукции с формированием рубчиков на месте фолликулов. Вся эта морфологическая картина в яичниках формирует фиброз и разрастание соединительной ткани. Признаков лютеинизации практически нет. В строме яичника в 2-х случаях из 5-ти наблюдений выявлялись серозные кисты. У таких животных количество тека-ткани в яичнике уменьшено, она атрофирована. На всех препаратах белочная оболочка значительно утолщена, а лимфатические сосуды расширены. Фолликулы на срезах расположены в глубине от белочной оболочки, что свидетельствует об отсутствии овуляции. Происходит замещение фолликулов соединительной тканью.

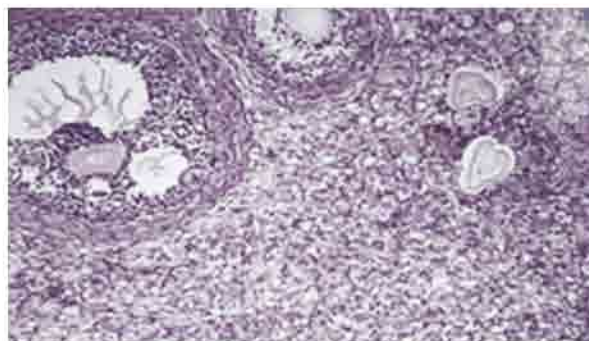
40-й день после окончания 15-дневного введения второй фракции.

На препаратах видна атрофия тека-ткани. На всех гистологических срезах выражены гемодинамические сдвиги, выражающиеся полнокровными кровеносными со

судами и единичными кровоизлияниями. В жёлтых телах присутствуют кисты на разных стадиях развития. Фолликулярные кисты встречаются в единичных полях зрения (микрофото 21). Примордиальные фолликулы расположены в подбелочной оболочке, количество их



Микрофото 20. Яичник кролика на 40-й день после окончания 15-дневного введения фракции 1. Фолликулярные кисты, выстланные многорядным эпителием. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.



Микрофото 21. Яичник кролика на 40-й день после окончания 15-дневного введения фракции 2. Фолликулярные кисты п тека-ткань. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40x7.

значительно уменьшено. Во всех фолликулах выражены явления липоматоза. Если у контрольных самок кроликов жёлтое тело было солидным сплошным полем, то у опытных животных на этот срок обследования оно имеет вид отдельных островков, в которых формируются кисты. В строме яичников также отмечаются явления липоматоза. Лютеиновые клетки увеличены в размерах. Во многих лютеиновых клетках нет ядер, а цитоплазма их заполнена жировыми включениями.

Таким образом, исследования показали, что при внутримышечном введении пептидов, выделенных из миоматозного узла женщин, в маточных трубах самок кроликов формируются атрофия слизистой оболочки, фиброз мышечного слоя, сужение и зарастание просвета труб, что в конечном итоге приводит к нарушению яйцепроводности трубы и трубному бесплодию. В яичниках самок кроликов эти специфические пептидные факторы миомы вызывают уменьшение количества примордиальных фолликулов и тека-ткани, формируют кистозную дегенерацию, кисты желтого тела, отсутствие ядер в клетках жёлтого тела.

ВЫВОДЫ

1. Гуморальные факторы, выделенные из ткани миомы женщин, уже после 15-дневного внутримышечного введения формируют в организме самок кроликов выраженные сдвиги морфофункционального состояния маточных труб и яичников.

2. В стенке маточной трубы кроликов эти изменения проявляются следующим образом: при введении фракции 1 во все сроки опытов формируются фиброз мышечного слоя, интенсивное разрастание соединительной ткани, уменьшение количества желёз, сужение и заращение просвета труб на 45-й и 55-й дни наблюдений. После введения фракции 2 в стенке маточной трубы формируется интенсивное образование тонкостенных полнокровных кровеносных сосудов, атрофия подслизистого и мышечного слоёв. Выявленные морфологические изменения могут приводить к функциональным нарушениям (снижению яйцепроводности трубы и трубному бесплодию).

3. В яичнике влияние пептидных факторов ткани миомы проявляется тем, что обе фракции на 25-й день опыта уменьшают количество тека-ткани, число примордиальных фолликулов. У животных, получавших фракцию 1, на 45-й день опыта определяется гранулёзно-клеточная трансформация стромы, отсутствие лютеинизации, разрастание тека-ткани. Фракция 2 на 45-й день опыта формирует кистозную дегенерацию фолликулов, кисты жёлтого тела с явлениями пролиферации мезотелия, уменьшение количества примордиальных фолликулов.

4. После внутримышечного введения кроликам первой и второй фракций на 20-й день после окончания 15-дневного внутримышечного введения интенсивность гиперплазии соединительной ткани в стенке маточной трубы, ведущей к фиброзу, образования фолликулярных кист и инволюции жёлтого тела в яичниках кроликов достигает максимума.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Внутримышечное введение гуморальных фракций, выделенных методом уксуснокислой экстракции из ткани миомы матки женщин, формирует экспериментальную модель, на которой можно изучать этиопатогенез влияния этих биорегуляторных пептидов на морфофункциональное состояние стенки маточных труб и яичников на самках кроликов и изучать возможности репродуктивной функции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Суманов Е.Е. Роль пептидов миомы матки в регуляции морфофункционального состояния маточных труб / Керималы кызы Майрам, Е.Е. Суманов, А.Ш. Маматова // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева. Материалы научно-практической конференции, посвящённой 100-летию профессора З.И. Игембердиева. – 2010. – №1. – С. 46-49.
2. Суманов Е.Е. Влияние гуморальных факторов миоматозной ткани на морфофункциональное состояние матки в эксперименте / Керималы Кызы Майрам, А.Ш. Маматова, Е.Е. Суманов // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. – 2010. – №3. – С. 45-47.
3. Суманов Е.Е. Морфофункциональное состояние яичников на 35 день после введения пептидов миоматозной ткани в эксперименте / Е.Е. Суманов // Вестник Кыргызского государственного университета им. И.Арабаева. – 2011. – Выпуск 3-2. – С. 95-98.
4. Суманов Е.Е. Факторы миомы матки и морфофункциональное состояние яичников / Е.Е. Суманов // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. – 2011. – №1. – С. 45-49.
5. Суманов Е.Е. Новые гуморальные факторы миомы матки. / Е.Е. Суманов, А.Ш. Маматова // XVI Всемирный конгресс по иммунопатологии и респираторной аллергии. Аллергология и иммунология. – 2011. – Т.12, № 1. – С. 82.
6. Суманов Е.Е. Гуморальный механизм влияния миомы матки на морфофункциональное состояние яичников в эксперименте / Е.Е. Суманов // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана (Ежегодный сборник научных статей медицинского факультета КРСУ). – Бишкек. – 2011. – Вып. 11. – С. 85-89.
7. Суманов Е.Е. Влияние пептидов, выделенных из ткани миомы матки женщин, на морфофункциональное состояние яичников у самок кроликов / Е.Е. Суманов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2012. – Т. 12, № 2. – Принята в печать.