

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кошлич Ксения Александровна

**СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МИОМЕТРИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ  
И В ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД У МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО  
ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА И ПРИ ЕГО КОРРЕКЦИИ  
ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗОЙ**

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Надеев Александр Петрович

Новосибирск – 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....	13
1.1 Физиология и структура матки в норме. ....	13
1.2 Морфологическая перестройка миометрия мышечей при физиологически протекающей беременности в послеродовом периоде. ....	18
1.2.1 Биологическое значение процессов послеродовой инволюции миометрия. ....	19
1.2.2 Механизмы инволюции миометрия: апоптоз, аутофагия, клазмацитоз и некроз. ....	20
1.3 Гормональная регуляция беременности. ....	23
1.4 Изменения в организме женщины при физиологически развивающейся беременности. ....	31
1.5 Заболевания печени во время беременности, родов и послеродовом периоде. ....	35
1.6 Влияние заболеваний печени на течение послеродовой инволюции матки	38
1.7 Белок p53 и регуляция его экспрессии эстрогенами. ....	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	40
2.1. Объект исследования и экспериментальные животные. ....	40
2.2 Материал исследования. ....	41
2.3 Методы исследования. ....	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. ....	44
3.1 Результаты морфологического исследования паренхимы миометрия мышечей линии С57В1/6 в период беременности в условиях острого ССL <sub>4</sub> -индуцированного гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. ....	44
3.2 Результаты морфологического исследования паренхимы миометрия мышечей линии С57В1/6 в послеродовом периоде в условиях острого ССL <sub>4</sub> -индуцированного гепатоза и при его коррекции иммобилизированной	

гиалуронидазой. . . . .	50
3.3 Результаты исследования численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCL4-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . .	62
3.4 Результаты численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовой период в условиях острого CCL <sub>4</sub> -индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . .	64
3.5 Результаты оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 во время беременности в условиях острого CCL <sub>4</sub> -индуцированного гепатоза и при его коррекции. . . . .	68
3.6 Результаты оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого CCL <sub>4</sub> -индуцированного гепатоза. . . . .	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. . . . .	87
ВЫВОДЫ. . . . .	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. . . . .	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	95
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. . . . .	121
ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное) Результаты исследования в таблицах. . . . .	128

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность избранной темы**

С каждым годом заболевания печени становятся всё более распространены среди населения [118]. Параллельно возрастает количество беременных с печеночной патологией [157, 161]. Заболевание может возникнуть как до беременности и быть самостоятельной нозологией, так и во время беременности и являться ее осложнением [125, 169, 196, 228].

К самостоятельным заболеваниям печени можно отнести аутоиммунный гепатит, вирусные гепатиты, длительное токсическое повреждение печени при приеме лекарственных средств и алкогольной болезни, неалкогольную болезнь печени и цирроз печени, как исход хронического воспаления различной этиологии [128, 129, 240]

Во время беременности возможно возникновение печеночной патологии, которая может являться осложнением [63, 126, 226]. К таким состояниям можно отнести: острую жировую дистрофию печени беременных, HELLP-синдром, пре- и эклампсию, внутripеченочный холеста́з и другие [90, 171, 215, 244]. Эти причины могут привести к прерыванию беременности, маточному кровотечению, преждевременным родам, нарушению инволюции матки в послеродовом периоде [29, 32, 55, 211]. В результате таких исходов в статистике фиксируется повышение индекса перинатальной и материнской смертности [43, 53, 69, 88, 104, 187].

Исследования показывают, что печень играет ключевую роль в метаболизме половых гормонов, таких как эстроген и прогестерон, которые являются важными регуляторами репродуктивной функции женщины [33, 148, 229]. Во время беременности и послеродовый период уровень этих гормонов значительно меняется, и печень принимает в этом активное участие, активируя и инактивируя их. Печеночная недостаточность может привести к нарушению адекватной регуляции гормонов, что потенциально влияет на процесс восстановления миометрия после родов, и приводит к развитию субинволюции матки [32].

Однако связь между процессами послеродовой инволюции миометрия и нарушением функции печени окончательно не выяснены.

Кроме того, печень отвечает за синтез белков, имеющих важное значение для свертывающей системы крови, что также может играть роль в послеродовом периоде [10]. Нарушение функции печени может привести к повышенному риску кровотечений или образованию тромбов, что может негативно сказаться на инволюции матки.

В более ранних исследованиях выяснено, что в первые 5 дней после родов в миометрии крыс происходили процессы клазмацитоза, апоптоза и некроза миоцитов. Эти процессы рассматривались как способы элиминации структур миометрия. [73, 212, 213].

Также в отечественных работах по изучению физиологической инволюции миометрия выяснилось, что через 10 дней после однократных родов происходит полное восстановление миометрия мышцей до состояния, характерного для миометрия небеременных особей. Ключевыми механизмами восстановления оказались процессы апоптоза, клазмацитоза и некроза миоцитов [46, 47].

Существуют разные гепатопротективные препараты, но их эффективность незначительная, что продолжает поиски более биодоступных лекарственных средств.

Гиалуронидаза – это фермент, выделяемый из семенников крупного рогатого скота [103]. Она расщепляет гиалуроновую кислоту, которая является основным компонентом межклеточного матрикса соединительной ткани, на моно- и мукополисахариды, тем самым уменьшая её вязкость и увеличивая тканевую и сосудистую проницаемость [2, 64, 172]. Гиалуроновая кислота входит в состав не только интерстиция, но и гликокаликса клеток, что непосредственно связано с избирательным транспортом веществ и примембранным пищеварением. Это способствует облегчению диффузии жидкостей в межтканевом пространстве, уменьшению отека ткани, размягчению и уплощению рубцов, уменьшению контрактур [142, 236]. Эффективность гиалуронидазы заключается в снижении препятствий, созданных интерстициальным матриксом, для других лекарственных

средств в ткани, что особенно важно при лечении заболеваний, требующих глубокого проникновения лекарств [44, 54].

Иммобилизованная гиалуронидаза представляет собой фермент, связанный с инертным носителем, например, с полимером. Это позволяет увеличить продолжительность действия фермента и снизить его токсичность [149]. Иммобилизация также обеспечивает более точное и контролируемое высвобождение фермента в нужном месте, что повышает эффективность лечения [8, 9, 55].

В ранее проведенных исследованиях установлено, что гиалуронидаза участвует в иммунных реакциях, снижая воспаление [214], ангиогенезе и репарации тканей [84].

Гепатопротективные свойства иммобилизованной гиалуронидазы обусловлены активацией ростового потенциала как печеночных резидентных клеток-предшественников, так и мигрировавших в пораженный орган стволовых клеток из костного мозга [8, 9]. При этом вызванные иммобилизованным ферментом изменения направлены на предотвращение истощения пула прогениторных клеток в печени, пораженной гепатотропным ядом, посредством выработки ростовых факторов интерстициальными элементами и стимуляции мобилизации стволовых клеток из гемопоэтической ткани, что способствует их прицельному хомингу в пораженный орган [8].

Организация и формирование нарушений миометрия в до- и послеродовом периодах, включая его инволюцию в условиях токсического индуцированного гепатоза, до сих пор не были глубоко изучены и описаны в научной литературе. Поскольку исследования по данной теме ограничены или отсутствуют, значимость углубленного изучения взаимодействия между токсическими поражениями печени и инволюцией миометрия после родов становится очевидной. Эти аспекты представляют собой значительный интерес для современной медицины и требуют детального исследования.

## **Степень разработанности темы диссертации**

На сегодняшний день в литературе имеется большое количество данных об изменениях эндометрия в послеродовом периоде [28, 195, 231], в то время как данные о возврате к дородовому состоянию, инволюции, миометрия встречаются в малом количестве исследовательских работ [46, 47, 73]. Патогенез инволюции миометрия в условиях заболеваний печени остается малоизученным.

## **Цель исследования**

Исследовать структурные изменения миометрия мышей C57Bl/6 во время беременности и в процессе послеродовой инволюции матки в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой.

## **Задачи исследования**

1. Исследовать морфологические изменения миометрия у мышей с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом во время беременности и в послеродовый период.
2. Изучить экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза во время беременности и послеродовый период.
3. Исследовать структурную организацию миометрия у мышей с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом во время беременности и послеродовый период и в условиях применения иммобилизированной гиалуронидазы.
4. Исследовать экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза во время беременности и послеродовом периоде при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой.

## **Научная новизна**

Впервые исследованы структурные механизмы, вызывающие изменения в миометрии у мышей линии C57Bl/6 во время беременности и в послеродовый

период в условиях острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза и представленные такими процессами как клазмацитоз, некроз и апоптоз.

Впервые показано, что у мышей линии C57Bl/6 инволюция матки в условиях острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза не завершается к 15-м суткам после родов.

Впервые установлено, что коррекция острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой завершает инволюцию матки к 10-м суткам (физиологический срок) после родов у мышей.

Впервые установлено, что коррекция острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой приравнивает соотношения компонентов структурных механизмов в миометрии (клазмацитоз, апоптоз, некроз) к аналогичным у мышей с физиологически развивающейся беременностью и послеродовым периодом.

Впервые установлено, что при остром  $\text{CCl}_4$ -индуцированном гепатозе у мышей имеется повышенная экспрессия рецепторов эстрогена в миоцитах в послеродовый период, что обуславливает нарушение послеродовой инволюции матки, а применение иммобилизированной гиалуронидазы восстанавливает баланс половых гормонов (эстрогена и прогестерона) в миометрии, способствуя нормализации послеродовой инволюции матки.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования, свидетельствующие о том, что у мышей с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом во время беременности, восстановление матки после родов замедляется и не завершается к 15-му дню послеродового периода, расширяют представления о механизмах нарушения послеродовой инволюции матки при патологии беременности. Основными механизмами, отвечающими за элиминацию миометрия после родов, являются в большей степени клазмацитоз, а также, в меньшей степени, некроз и апоптоз миоцитов.

Выявленные морфологические изменения открывают новые перспективы в разработке методов профилактики, коррекции осложнений у женщин, подверженных токсическому воздействию на печень во время беременности.

Применение иммобилизированной гиалуронидазы способствовало нормализации экспрессии половых гормонов, что подтверждает её потенциальную эффективность в условиях токсических повреждений печени.

Полученные данные можно использовать в преподавании курса по патологической анатомии в медицинских вузах в разделах «Патология беременности, родов и послеродового периода», «Патологическая анатомия заболеваний печени».

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологическая работа построена на принципах системного анализа комплекса данных, включавших результаты морфометрического исследования клазмацитоза, апоптотически измененных и некротизированных миоцитов, полученного от самок мышей линии C57Bl/6 на 18-е и 21-е сутки беременности, а также на 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода. В работе использовались современные иммуногистохимические, морфометрические методы исследования, применены адекватные методы статистического анализа. Дизайн исследования согласуется с принципами проведения экспериментов на лабораторных животных. Работа проводилась с соблюдением правил научных исследований и основывалась на принципах биоэтики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основным механизмом, обеспечивающим послеродовую инволюцию миометрия мышей линии C57Bl/6, перенесших острый CCl<sub>4</sub>-индуцированный гепатоз, является клазмацитоз, в меньшей степени – апоптоз и некроз миоцитов, послеродовая инволюция матки не завершается к 15-м суткам после родов.

2. У животных с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом имеется повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов, замедляющих процесс инволюции миометрия за счет ингибирования клазмацитоза.

3. В условиях острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой послеродовая инволюция миометрия у мышей завершается к 10-м суткам и соответствует физиологическому течению.

### **Степень достоверности**

Все использованные методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным целям и задачам, позволяют получить доступные анализу и достоверные результаты. Диссертация выполнена на достаточном экспериментальном материале с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического исследования (световая микроскопия, электронная микроскопия морфометрия, иммуногистохимическое исследование) и анализа результатов.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на: 3-й Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения» (Новосибирск, 2022); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы патологоанатомической практики» (Челябинск, 2023, 2024); Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа рассмотрена на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного медицинского университета» Минздрава России по теме «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при воздействии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации 121061500014-3.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в темах «Патологическая анатомия заболеваний во время беременности, родов и в послеродовой период», «Патологическая анатомия заболеваний печени».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории К1, входящем в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и систем цитирования CA(pt), Scopus, Springer и Web of Science.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и включает в себя обзор литературных источников, детальное описание используемых

материалов и методов, результаты проведённого исследования с их обсуждением, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративного материала и приложение. Список литературы представлен 247 источниками, из которых 174 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 45 рисунков и 6 таблиц, оформленных как Приложение А.

### **Личный вклад автора**

Все исследования проводились при непосредственном участии автора: анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработка дизайна и постановка экспериментов, сбор и систематизация первичного материала, морфометрия и анализ статистической обработки полученного материала. Подготовка научных докладов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Физиология и структура матки в норме

Матка – орган малого таза, находящийся между мочевым пузырем и прямой кишкой и имеющий три слоя: эндометрий (внутренний), миометрий (средний, он же мышечный) и периметрий (наружный). Сама матка состоит из трех анатомических элементов: дно (выпуклая часть), тело (основная масса органа) и шейка (сужение с выходом во влагалище) [103]. Слои матки имеют свои особенности.

Периметрий – это серозная оболочка, которая является частью брюшины и покрывает переднюю и заднюю поверхность органа. Этот слой выполняет защитную функцию и обеспечивает ограничение матки от остальной брюшной полости. Периметрий также служит для снижения трения между маткой и окружающими органами, что особенно важно в ходе менструального цикла и во время беременности, когда размеры и положение матки могут значительно изменяться [126].

Миометрий – представляет собой основную мышечную массу органа и состоит из гладкомышечных волокон, способных к значительной растяжимости и сокращению. Эти способности миометрия особенно важны во время беременности и родов. Во время беременности миометрий значительно растягивается, обеспечивая увеличенные размеры матки для роста плода. Во время родовой деятельности миометрий играет ключевую роль, сокращаясь и способствуя продвижению плода через родовые пути [246].

Эндометрий – это важный слой матки, который выполняет критическую роль в репродуктивной функции организма. Эндометрий, в отличие от периметрия и миометрия, имеет свои два слоя. Функциональный слой подвергается циклическим изменениям под действием гормональных колебаний, характеризующих менструальный цикл. В первой половине цикла, в фазе пролиферации, под влиянием эстрогенов происходит усиленное деление клеток

эндометрия и утолщение его слоя, что подготавливает матку к возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если имплантация не происходит, уровень гормонов, таких как прогестерон, снижается, что приводит к десквамации функционального слоя эндометрия и началу менструации [124, 153].

После овуляции повышение уровня прогестерона способствует дальнейшему изменению функционального слоя, делая его более комфортным для потенциальной имплантации оплодотворенной яйцеклетки [180]. Таким образом, каждый менструальный цикл сопровождается обновлением функционального слоя, обеспечивая свежий и готовый к имплантации поверхностный слой [62].

Базальный слой эндометрия представляет из себя внутренний слой матки, который прилегает к миометрию (среднему слою). Он играет ключевую роль в восстановлении функционального слоя эндометрия после менструации. Этот слой содержит кровеносные сосуды, которые обеспечивают питание функционального слоя, и узкие железы, выделяющие секрет, необходимый для нормального функционирования эндометрия. Базальный слой остается относительно постоянным на протяжении менструального цикла, в отличие от функционального слоя, который зависит от гормональных сдвигов и преобразуется под их влиянием [65]. Эстроген и прогестерон изменяют структуру и функцию клеток функционального слоя эндометрия посредством воздействия на них через высокоаффинные рецепторы к этим половым гормонам [23, 36]. В течение менструального цикла эндометрий подвергается изменениям, проходящим в три фазы: пролиферация, секреция и менструация (отторжение функционального слоя, сопровождающееся кровотечением).

Фаза пролиферации начинается примерно с 4–5-го дня менструального цикла и длится до овуляции. Под действием эстрогенов, главным из которых является эстрадиол, в базальном слое идет размножение клеток с формированием рыхлого слоя с вытянутыми и слегка извитыми железами. Интерстиций эндометрия характеризуется высокой плотностью клеток, большим количеством полнокровных сосудов с незначительным извитием. Все эти изменения

происходят под воздействием эстрадиола, который вырабатывается фолликулярным аппаратом яичника.

Фаза секреции. В эндометрии железы становятся более изогнутыми, их просвет расширяется, а форма становится зазубренной и пилообразной. В эпителии образуются субнуклеарные вакуоли. Затем в верхней части клеток накапливается гликоген, и происходит апокриновая секреция в просвет. Строма эндометрия становится мягкой и рыхлой. Спиральные артерии сильно изгибаются, образуя клубки. Эти изменения происходят под влиянием прогестерона, который вырабатывается жёлтым телом. К концу фазы жёлтое тело регрессирует, что приводит к снижению концентрации производимых им гормонов. В результате нарушается питание эндометрия и развиваются дегенеративные изменения [193].

Фаза менструации. Из-за резкого снижения уровня гормонов вследствие инволюции жёлтого тела происходит отторжение эндометрия – десквамация. В тканях эндометрия нарушается кровообращение. Это происходит из-за длительного спазма спиральных артерий, образования тромбов, нарушения проницаемости и ломкости сосудов. После спазма сосудов они начинают патологически расширяться и разрываться. Функциональный слой эндометрия некротизируется с последующим расплавлением и отторжением ткани [60]. После отторжения функционального слоя эндометрия ткань регенерирует за счет клеток базального слоя [70, 79].

Большую часть матки занимает миометрий, который состоит из нескольких видов миоцитов (это основная масса или паренхима), соединительной ткани (строма, интерстиций) и сосудов [184].

По данным некоторых исследований, количество слоев миометрия может варьироваться от двух до четырех среди млекопитающих [11, 31]. Но чаще всего выделяют три слоя, которые не имеют ярких четких границ между собой: надсосудистый (подсерозный), сосудистый (средний) и подсосудистый (подслизистый) [30]. Подсерозный слой составляет примерно одну треть миометрия и состоит из гладкомышечных клеток, ориентированных косо и

продольно. В этом слое есть срединная продольная полоса, которая объединяет все слои матки. Основная функция подсерозного слоя – обеспечивать синхронность сокращений при родах. Средний слой (сосудистый) содержит большое количество крупных кровеносных сосудов и состоит из циркулярного и спирального слоёв миоцитов. Этот слой играет важную роль в процессе родов, так как обеспечивает трофику миометрия матки во время беременности и увеличение его массы. Кроме того, при отделении плаценты он сдавливает крупные артерии благодаря своей массивной сократительной способности. Подсосудистый (подслизистый) слой состоит из циркулярно ориентированных миоцитов [49].

Основу миометрия составляют гладкомышечные клетки (ГМК), характеризующиеся уникальными морфологическими и функциональными свойствами, которые значительно отличаются от скелетной и сердечной мышечной ткани [136, 216]. В частности, плавные сокращения этих клеток обеспечивают основную функцию миометрия – способствовать процессу родов, а также поддерживать тонус матки вне беременности. Важным морфологическим аспектом является отсутствие поперечной исчерченности, что объясняется отличиями в организации актиновых и миозиновых филаментов, которые образуют качественно другую структуру контрактильного аппарата гладких мышц.

Регуляция деятельности ГМК в миометрии происходит через сложные механизмы, включающие нейрогенные, гуморальные и механические. Основную роль в регуляции сокращений миометрия играют окситоцин и простагландины, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами на поверхности гладкомышечных клеток. Во время беременности происходит значительное изменение гормонального фона, что приводит к гипертрофии и гиперплазии ГМК, вызывая их увеличение в размерах до 500 мкм, в то время как вне беременности размер колеблется от 20 до 200 мкм [41]. Это обеспечивает усиление сократительной способности матки в предродовом периоде. В течение беременности миоциты миометрия увеличиваются в размерах: длина возрастает в 6–10 раз, ширина – в 2–4 раза, а объём – в несколько сотен раз [61].

Кроме гормональных факторов, важную роль в регуляции функции миометрия играют механические стимулы, такие как растяжение матки, вызванное ростом плода. Такое растяжение стимулирует ГМК к более активному делению (гиперплазии) и увеличению размеров (гипертрофии), что критически важно для поддержания адекватного уровня сократительной активности в ответ на растущую массу плода. Совокупность этих изменений обеспечивает подготовку миометрия к родам, делая возможным эффективные и координированные сокращения, необходимые для успешного родоразрешения [113].

В миометрии присутствует широкий спектр гладкомышечных клеток (ГМК), что связано с различием их функциональных состояний. Различают пять типов ГМК: миоциты первого типа являются наиболее многочисленными, представляют собой дифференцированные и активно функционирующие клетки; миоциты второго типа представляют собой малочисленную группу «спящих» клеток, которые не проявляют функциональной активности; миоциты третьего типа находятся в состоянии гидропической дистрофии, их цитоплазма заполнена мелкими везикулами; миоциты четвертого типа подвергаются баллонной дистрофии, их цитоплазма светлая и пузыревидная; миоциты пятого типа находятся в процессе апоптоза, это сжатые мелкие клетки с гиперхромными ядрами и узким поясом светлой цитоплазмы [73].

Некоторые другие авторы классифицируют гладкомышечные клетки (ГМК) по интенсивности окраски на светлые, тёмные и промежуточные [6, 50, 51, 52].

В предыдущих исследованиях с применением электронной микроскопии было предложено разделение гладкомышечных клеток на три категории в зависимости от их функций: сократительные, чья главная роль заключается в сокращении, – в этих клетках обнаружено много гладкого эндоплазматического ретикулума, митохондрий и миофиламентов; секреторные, похожие на фибробласты, содержат в своей цитоплазме большое количество митохондрий, гликогеновых гранул, секреторных вакуолей; развитый аппарат Гольджи, чья основная функция – синтез гликопротеинов, протеогликанов, фибронектина, проколлагена и других веществ; промежуточные, представляющие собой

малодифференцированные клетки, которые со временем приобретают структуру и функции двух предыдущих типов [41]. Также ГМК классифицировали по размеру на малые, средние и большие [17, 18].

В некоторых исследованиях структуры миометрия шейки матки с использованием метода электронной микроскопии гладкомышечные клетки (ГМК) разделяются по размеру на малые и крупные и по электронной плотности цитоплазмы на тёмные и светлые [38, 49, 67].

Строма миометрия состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей эластические и коллагеновые волокна. Имеются работы, где утверждается, что в миометрии наибольшее количество коллагена именно III и IV типов [27], а в других выделяют I, III тип и фибронектин [57]. Коллагеновые волокна обычно окружают гладкомышечные клетки, реже они встречаются между их пучками.

Матка – это сложный орган с точки зрения морфологии и функций, который имеет высокие компенсаторно-приспособительные способности [135]

## **1.2 Морфологическая перестройка миометрия мышей при физиологически протекающей беременности в послеродовом периоде**

Матка у млекопитающих способна значительно изменяться как структурно, так и функционально – от момента зачатия до возвращения к исходному состоянию до беременности [112]. Все компенсаторно-приспособительные механизмы нацелены на рост матки в соответствии с изменяющимися размерам плода на протяжении всей гестации, процесс изгнания плода (роды) и инволюцию матки после этих событий, то есть возвращение к дородовым размерам [247].

Для исследования родов и послеродового периода в качестве экспериментальной модели удобно использовать мелких грызунов, особенно мышей, поскольку срок их беременности составляет в среднем 19–21 день, а восстановление миометрия после однократных физиологических родов занимает всего около 10 дней (по данным Шкурупия В. А., 2012).

### **1.2.1 Биологическое значение процессов послеродовой инволюции миометрия**

В послеродовой период в матке происходят быстрые и значительные структурные и функциональные изменения. Во время беременности масса миометрия увеличивается, но после родов она уменьшается за более короткий промежуток времени. У крыс и мышей процесс послеродовой инволюции завершается к 10-му дню после первых физиологических родов, и матка возвращается к своему первоначальному весу до беременности. В этот период в матке преобладают катаболические процессы, которые способствуют уменьшению объёма миометрия.

Послеродовая инволюция миометрия представлена такими механизмами как аутофагия, апоптоз, клазмацитоз и некроз.

Апоптоз – это генетически запрограммированная форма гибели клеток, описанная в 1972 году Дж. Керром. Его основная роль заключается в поддержании постоянства числа клеток, их правильного соотношения и уничтожении генетически дефектных клеток [7]. Апоптоз является генетически детерминированным процессом, который наблюдается как в норме, так и при патологии [114, 235].

О клазмацитозе в литературе содержится очень мало информации. В зарубежных источниках клазмацитоз похож по проявлениям на процессы мембранного вздутия (membrane blebbing), который рассматривается как ассоциированный с апоптозом процесс [137, 138, 242]

Клазмацитоз считается физиологическим механизмом, но его также можно наблюдать при патологических процессах, например, при развитии опухоли [154]. Основная биологическая роль клазмацитоза заключается в удалении продуктов секреции клетки [73, 212, 213].

Аутофагия – это процесс, обеспечивающий поддержание внутриклеточного постоянства и жизнедеятельности клетки в условиях метаболического стресса, позволяющий выживать клетке за счет удаления внутриклеточных поврежденных

компонентов [42, 83, 156]. Однако аутофагия также может способствовать выживанию клеток и при развитии опухолевого процесса во время лучевой или химиотерапии [225].

Некроз – это патологический процесс, характеризующийся гибелью клеток или тканей в живом организме. Это состояние возникает в результате нарушения кровоснабжения, воспаления, токсического воздействия или других факторов, которые приводят к неизбежной гибели клеток. Механизм некроза включает в себя несколько стадий. Сначала происходит повреждение мембран клеток, что вызывает утечку внутриклеточных компонентов и приток кальция. Повышенные уровни кальция активируют ферменты, разрушающие белки, липиды и нуклеиновые кислоты. В результате клетки теряют свою структурную целостность и функциональность [103]

### **1.2.2 Механизмы инволюции миометрия: апоптоз, аутофагия, клазмацитоз и некроз**

Считается, что в послеродовой период инволюция происходит в основном за счёт апоптоза. Однако, согласно другим исследованиям, в миометрии чаще наблюдаются признаки клазмацитоза [46, 47, 73]. Клазмацитоз удаляет компоненты гладкомышечных клеток (ГМК), образуя цитоплазматические выпячивания, которые затем отсоединяются и поглощаются макрофагами [19].

В условиях стресса, вызванного родами, также активируется аутофагия. Завершение процесса аутофагоцитоза может привести к удалению клеток путём апоптоза или некроза.

Утилизированные продукты клеток (апоптотические тела и клазмацитозные пузырьки) выводятся макрофагами, которые находятся в строме в соединительнотканых волокнах или вокруг пучков гладкомышечных клеток.

В послеродовой период инволюция миометрия при нормальном течении беременности не сопровождается выраженным воспалением и некрозом

миоцитов. Поэтому важно изучить механизмы инволюции, которые не связаны с разрушением гладкомышечных клеток и последующим воспалением.

Механизмы апоптоза включают два основных пути: внешний (рецептор-зависимый) и внутренний (митохондриальный). Внешний путь активируется через взаимодействие специфических рецепторов на клеточной мембране с их лигандами [176]. Внутренний путь запускается в ответ на внутриклеточные сигналы, такие как повреждение ДНК или стресс эндоплазматического ретикулума, что приводит к высвобождению цитохрома из митохондрий и последующему каскаду каспаз. Оба пути сходятся на этапе активизации каспаз, которые являются протеазами и осуществляют расщепление клеточных компонентов, приводя к структурным изменениям и гибели клетки.

Апоптоз – это генетически обусловленный процесс. С помощью молекулярно-генетических исследований были выявлены гены, которые регулируют его. К ним относятся *bcl-2*, *bcl-x*, *bcl-xlong*, *bax*, *bak*, *bik*, *p53* и другие [108, 191].

Активация генов, которые регулируют апоптоз, зависит от уровня половых стероидных гормонов [160].

Регуляция класмацитоза, важного процесса в иммунной системе организма, осуществляется рядом факторов, среди которых выделяются активированные метаболиты кислорода (АМК), антигенная стимуляция и множество других элементов. Активированные метаболиты кислорода, получаемые в процессе дыхательного взрыва, играют ключевую роль в этом механизме. Они способствуют уничтожению патогенов, а также регулируют апоптоз и пролиферацию класмацитов. Важно отметить, что чрезмерное продуцирование АМК может вызывать повреждение клеток, поэтому организм использует антиоксидантные системы для поддержания уровня АМК в пределах физиологической нормы.

Антигенная стимуляция класмацитов происходит при взаимодействии с антигенами через рецепторы на их поверхности. Этот процесс запускает каскад внутриклеточных сигналов, ведущих к активации и дифференцировке клеток. В

результате образуются специфические антитела, которые связываются с антигенами и нейтрализуют их. Кроме того, антигенная стимуляция способствует образованию памяти иммунной системы, что позволяет организму быстрее реагировать на повторное попадание патогена.

Другие факторы, регулирующие класмацитоз, включают цитокины, ростовые факторы и клеточные взаимодействия. Цитокины, такие как интерлейкины и фактор некроза опухоли (ФНО), играют решающую роль в модуляции иммунного ответа, влияя на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Ростовые факторы, такие как факторы роста нервов (NGF), способствуют выживанию и функционированию этих клеток. Клеточные взаимодействия через адгезионные молекулы также критичны: они усиливают контакт между клетками иммунной системы, способствуя более эффективной активации и координации их ответов [168].

Эти регуляторные механизмы работают в синергии, обеспечивая эффективную защиту организма от патогенов при минимизации повреждений собственных тканей. Гармоничная работа всех этих компонентов позволяет поддерживать баланс между активацией иммунной системы и предотвращением аутоиммунных реакций.

Аутофагия является процессом, благодаря которому клетки очищаются от поврежденных органелл и накопившихся белков, что способствует поддержанию клеточного гомеостаза и адаптации к стрессовым условиям [175]. Активированные метаболиты кислорода (АМК) играют важную роль в регулирующем механизме аутофагии. Повышенные уровни АМК могут инициировать аутофагию через окислительное повреждение клеточных компонентов и активацию сигнальных путей, таких как путь АМРК (AMP-activated protein kinase) и путь mTOR (mechanistic target of rapamycin). АМРК активируется при снижении уровня АТФ и повышении уровня АМРК, что происходит при энергетическом стрессе, а также как реакция на повышенную концентрацию АМК. Активированная АМРК, в свою очередь, ингибирует

mTORC1 – ключевой ингибитор аутофагии, тем самым способствуя активации аутофагического процесса [109].

Снижение уровня АТФ также является критическим сигналом для активации аутофагии. Нарушения в метаболических процессах, такие как гипоксия или дисфункция митохондрий, могут привести к снижению синтеза АТФ. Протеинкиназа АМПК обнаруживает эти изменения и активируется в ответ на энергетический дефицит [218]. Активация АМПК приводит к фосфорилированию и активации ULK1 (Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1) – ключевого инициатора аутофагии. Таким образом, клетки могут быстро адаптироваться к метаболическому стрессу и восстановить энергетическое равновесие за счет программы аутофагии.

Другие факторы, такие как питательные стрессы (глюкозное голодание, ограничение аминокислот), также могут инициировать аутофагию. При недостатке питательных веществ mTORC1 ингибируется, приводя к активации ULK1 и запуску аутофагического каскада [222]. В результате клетки начинают разрушать свои собственные компоненты, чтобы освободить аминокислоты и другие молекулы для синтеза новых белков и обеспечения энергии. Таким образом, аутофагия поддерживает выживание клеток в условиях дефицита питательных веществ, обеспечивая гибкость и адаптивность метаболических процессов.

### **1.3 Гормональная регуляция беременности**

Роды – это сложный физиологический процесс, который проходит в несколько этапов и регулируется нейрогуморальными механизмами. Важную роль в этом играют гормоны: прогестерон, эстроген, хорионический гонадотропин, хорионический соматомаммотропин, окситоцин и другие [36].

Прогестерон. Этот гормон вызывает значительные изменения в организме матери, способствующие развитию и сохранению беременности [200]. Во время менструального цикла прогестерон вырабатывается жёлтым телом яичника.

С наступлением беременности жёлтое тело продолжает функционировать до 10–12-й недели, пока формируется плацента [96]. Затем плацента берёт на себя функцию основного производителя прогестерона. После 10-й недели беременности жёлтое тело постепенно уменьшается [66].

Прогестерон выполняет множество функций, но самая главная из них – подготовка эндометрия к имплантации [173, 202, 224]. Это означает, что слизистая оболочка матки становится более благоприятной для прикрепления оплодотворённой яйцеклетки и имеет следующие особенности: формирование пилообразных желез, образуются спиральные артерии и расширяются вены, сама ткань более сочная, в эпителии желёз увеличивается количество гликогена в гранулах, в строме начинается процесс децидуализации [65].

Прогестерон регулирует подвижность маточных труб в период перед имплантацией и подавляет сократительную функцию матки после того, как плодное яйцо имплантируется [105]. Прогестерон влияет на работу матки разными способами. Он может подавлять активность системы «кальций-кальмодулин», что, в свою очередь, снижает активность гладкомышечной ткани [190]. Также прогестерон подавляет действие простагландинов, которые могут повышать сократимость матки. Высокий уровень прогестерона стимулирует выработку простагландин-15-дегидрогеназы – фермента, который замедляет окисление простагландинов и приводит к их инактивации [199]. Кроме того, прогестерон может снижать уровень простагландинов E и F<sub>2α</sub> в слизистой оболочке матки [94, 245].

Начало родов вызывается снижением уровня прогестерона, что обратно пропорционально приводит к повышению активности простагландинов [220]. Прогестерон уменьшает количество рецепторов ангиотензина II, делая их менее чувствительными к ангиотензину [219]. Прогестерон воздействует на организм через свои рецепторы, стимулируя производство оксида азота (NO) и расслабляющего фактора эндотелия [145], а также замедляя выработку сокращающего фактора эндотелия и эндотелина-1 [185]. Прогестерон поддерживает уровень релаксина, который оказывает расслабляющее действие на гладкомышечные клетки матки.

Перед родами релаксин способствует изменениям шейки матки и повышает эластичность тканей в области лонного сочленения [115].

Прогестерон также оказывает важное иммунологическое воздействие (иммуномодулирующее и иммуносупрессивное) благодаря прогестерон-индуцированному блокирующему фактору (ПИБФ), который помогает иммунной системе матери поддерживать толерантность к плоду, который имеет чужеродные антигены [107, 221]. ПИБФ производится под влиянием прогестерона Т-хэлперами CD4+. Его задача ингибировать цитотоксическое влияние на клетку естественных киллеров (NK-клеток), влияющих на такие процессы как децидуализации эндометрия, имплантация, роста и развитие трофобласта; и в свою очередь, ПИБВ стимулирует синтез цитокинов Th-2-клетками, а его содержание увеличивается с каждым днем беременности, что усиливает защиту плода от иммунной системы матери, снижая риски аборта на средних и поздних сроках [102, 205]. Если же рецепторный аппарат миометрия приобретет толерантность к прогестерону из-за гормональных нарушений и его уровень снизится, последует обратно пропорциональная реакция: увеличится синтез провоспалительных цитокинов, что повлечет самопроизвольный или привычный аборт [58, 189].

Прогестерон также играет важную роль в стимуляции роста миометрия во время беременности [198]. Это происходит потому, что прогестерон напрямую влияет на выработку факторов роста в тканях. К таким факторам относятся: трансформирующий фактор роста (TGF), эпидермальный фактор роста (EGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (FGF2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), гемопоэтический фактор роста (HGF), пролактин. Эти факторы стимулируют деление клеток и усиливают образование новых кровеносных сосудов [14, 16].

Трансформирующий фактор роста (TGF) представляет собой группу цитокинов, ключевых в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Существуют два основных типа TGF: TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ , каждый из

которых играют уникальные роли в клеточной физиологии. TGF- $\beta$  особенно важен в исследованиях, так как он участвует в таких процессах, как заживление ран, иммунорегуляция и развитие фиброза [232].

Эпидермальный фактор роста (EGF) является ключевым полипептидом, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и дифференциации. Будучи первый раз открыт в 1962 году, EGF оказался фундаментальным в процессе восстановления тканей и заживления ран. Основным механизмом его действия является связывание с рецепторами эпидермального фактора роста (EGFR) на поверхности клеток, что запускает серию внутриклеточных сигнальных каскадов, стимулирующих клеточное деление и миграцию [134].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является ключевым регулятором ангиогенеза – процесса образования новых кровеносных сосудов из существующих. Он играет критическую роль не только в физиологических процессах, таких как заживление ран и эмбриональное развитие. VEGF существует в нескольких изоформах, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга гена VEGF. Эти изоформы различаются по своей способности связываться с рецепторами на поверхности клеток эндотелия и, таким образом, обладают различной биологической активностью. Основными рецепторами для VEGF являются рецепторы фосфорилирования белков, такие как VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR/Flk-1), которые играют важнейшие роли в активации сигнальных путей, ведущих к пролиферации, миграции и повышенной проницаемости эндотелиальных клеток [239].

Основной фактор роста фибробластов (FGF2), также известный как базальный фактор роста фибробластов, играет ключевую роль в разнообразных биологических процессах, включая клеточное деление, дифференцировку и ангиогенез. FGF2 является одним из членов большой семьи факторов роста фибробластов, обеспечивающих взаимодействие между клетками и окружающей их внеклеточной матрицей. Этот полипептидный фактор действует через специфические рецепторы, находящиеся на поверхности клеток, вызывая

активацию внутриклеточных сигнальных каскадов, которые регулируют генную экспрессию и клеточное поведение [239].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) является одним из ключевых белков, участвующих в регуляции клеточного роста и деления. Он был впервые выделен из тромбоцитов, отсюда и его название, однако теперь известно, что PDGF также синтезируется в различных тканях, включая эндотелиальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки. Этот белок действует как митоген, что означает, что он стимулирует клетки к пролиферации. В нормальных условиях PDGF играет важную роль в заживлении ран, регуляции кровотока и образовании новой ткани [144].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является критически важным пептидным гормоном, который играет ключевую роль в регуляции роста и развития клеток у человека и других млекопитающих [174]. Существует два основных типа этого гормона: IGF-1 и IGF-2. IGF-1 синтезируется преимущественно в печени в ответ на секрецию гормона роста (GH), но также может производиться в различных тканях и органах в ходе локальной аутокринной и паракринной регуляции. IGF-2, в свою очередь, участвует преимущественно в эмбриональном развитии и продолжает вносить вклад в регулирование роста клеток даже после рождения [239].

Гемопоэтический фактор роста (HGF) представляет собой биологически активный белок, который играет ключевую роль в регуляции роста, дифференцировки и выживания гемопоэтических клеток. Этот фактор необходим для поддержания нормального функционирования костного мозга, где он стимулирует пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток крови. HGF участвует в сложных сигнальных путях, которые обеспечивают ответ на повреждение тканей и способствуют регенерации [146].

Пролактин – это гормон, который играет ключевую роль в репродуктивной и метаболической системах у женщин. Прежде всего, он известен своей функцией стимуляции молокообразования в послеродовой период. Пролактин вырабатывается гипофизом – железой, расположенной у основания мозга, – и его

уровни могут колебаться в зависимости от различных физиологических и эмоциональных факторов. Уровень пролактина значительно повышается во время беременности и в период после родов, обеспечивая подготовку и поддержание лактации. Однако пролактин не только способствует образованию молока. Он также вносит вклад в регуляцию иммунной системы и играет важную роль в механизмах, предотвращающих повторную беременность сразу после родов [77].

Эстрогены играют не менее значительную роль в успешном течении беременности. Они влияют на кровоснабжение между маткой и плацентой, формирование тканей матки и плаценты, помогают плоду регулировать выработку прогестерона в конце беременности, принимают участие в подготовке шейки матки к родам, делают миометрий более восприимчивым к окситоцину и способствуют синтезу простагландинов [155, 230]. Кроме того, повышение уровня эстрогенов примерно за пять недель до предполагаемой даты родов активизирует производство окситоцина и простагландинов [238].

Основными типами эстрогенов, влияющими на беременность, являются  $17\beta$ -эстрадиол, эстрон и эстриол [223].

$17\beta$ -эстрадиол ( $\text{Э}_2$ ) до шестой недели беременности производится только в яичниках, а затем начинает вырабатываться синцитиотрофобластом.

Эстрон ( $\text{Э}_1$ ) вырабатывается яичниками, надпочечниками и периферической жировой тканью матери с четвёртой по шестую неделю беременности, а после шестой недели – синцитиотрофобластом.

Эстриол ( $\text{Э}_3$ ) – главный эстроген беременности, который в основном синтезируется плацентой. Он впервые обнаруживается в материнской сыворотке на девятой неделе беременности, и его выработка зависит от жизнеспособности плода.

Под воздействием эстрогенов различными механизмами изменяется маточно-плацентарный кровоток, причём наиболее заметное влияние оказывает эстриол.

Эстрогены оказывают разнообразное воздействие на внутренний слой (эндотелий) стенок сосудов. Они стимулируют производство сосудорасширяющих

веществ, таких как оксид азота и простаглицин, блокируют работу сосудосуживающих агентов, например, эндотелина-1, и снижают экспрессию ангиотензин превращающего фермента в клетках эндотелия, а также рецептор ангиотензина II типа 1 [14, 16, 162].

Ещё одна важная роль эстрогенов во время беременности заключается в активации процессов формирования тканей в матке и плаценте. Эстрогены влияют на различные факторы, которые отвечают за структурные и функциональные изменения тканей [40].

Чтобы достичь этих результатов, нужны факторы роста и молекулы, которые обеспечивают сцепление клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом. Они играют важную роль в процессе образования новых кровеносных сосудов. К таким факторам относятся васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), оксид азота (NO) и другие [239].

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) играет важную роль в развитии сосудов в ворсинах плаценты. Этот фактор активируется эстрогенами и работает вместе с ангиопоэтинами 1 и 2, способствуя формированию и интеграции сети кровеносных сосудов в ворсинах плаценты в слизистую оболочку матки в первые два триместра беременности [79, 227].

Эстрогены регулируют основной фактор роста фибробластов (FGF), который активизирует деление клеток внутренней оболочки сосудов – эндотелиоцитов, что приводит к росту числа сосудов [122, 179]. Также эстрогены влияют на эпидермальные факторы роста, способствующие прикреплению и развитию бластоцисты, а также стимулируют увеличение размера наружного слоя клеток зародыша – трофобласта [110].

Во втором триместре беременности эстрогены активизируют процесс производства стероидных гормонов: они запускают работу фермента цитохрома P450, что способствует выработке прогестерона в плаценте [234], стимулируют производство хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), регулируют

производство стероидных гормонов в надпочечниках будущего ребёнка, контролируют формирование фолликулов в яичниках плода и так далее [14, 16].

Эстрогены важны для процесса родов, поскольку они помогают скоординировать сокращения миометрия, запуская ряд процессов [116].

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) – это гормон, который относится к классу гонадотропинов и в основном производится плацентой. Его основная функция заключается в поддержании беременности. ХГЧ можно считать плацентарным аналогом лютеинизирующего гормона, поскольку он взаимодействует с его рецепторами [140]. Этот гормон можно обнаружить в концептусе на стадии 6–8 бластомеров, а в материнской сыворотке он появляется после имплантации, на 8–11-й день после оплодотворения. После имплантации ХГЧ начинает вырабатываться синцитиотрофобластом, что приводит к резкому повышению его концентрации в сыворотке матери [132]. Максимальная концентрация достигается на 60–80-й день гестации, после чего его уровень снижается к 100-му дню [139]. Одна из основных функций ХГЧ – поддерживать функцию жёлтого тела и стимулировать синтез прогестерона. Однако в последнее время учёные открыли и другие важные функции этого гормона. Например, ХГЧ способствует развитию самой плаценты, стимулируя ангиогенез и усиливая рост и инвазию трофобластов, что улучшает питание плода [182]. Кроме того, ХГЧ участвует в подготовке эндометрия к имплантации, снижает иммунный ответ эндометрия и выполняет другие функции [5].

Плацентарный лактоген человека (или хорионический соматомаммотропин) – это гормон, который вырабатывается синцитиотрофобластом. Он обладает свойствами соматотропина и пролактина. В организме матери этот гормон можно обнаружить на 5–6-й неделе беременности, и его уровень растёт до 36-й недели. Хорионический соматомаммотропин также влияет на метаболизм углеводов, повышая инсулинорезистентность в материнском организме. Это приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови, что обеспечивает её доступность для плода [98]. Параллельно с этим хорионический соматомаммотропин способствует увеличению продукции инсулина поджелудочной железой. Однако в некоторых

случаях эти метаболические изменения могут способствовать развитию гестационного диабета у матери, что требует тщательного контроля и наблюдения в ходе беременности.

Кроме того, плацентарный лактоген играет значительную роль в адаптации молочных желез к лактации. Он способствует пролиферации клеток молочной железы и увеличению синтеза молока в подготовительный период перед родами. В комплексе с действием других гормонов, таких как эстроген и прогестерон, хорионический соматомаммотропин подготавливает грудные железы к эффективному кормлению новорожденного.

Окситоцин играет решающую роль в процессе родов, стимулируя сократительную активность матки. Этот гормон вырабатывается гипоталамусом и выделяется гипофизом матери. Под его действием происходят регулярные, ритмичные и мощные схватки, способствующие продвижению плода через родовые пути. В последние недели беременности увеличивается количество рецепторов к окситоцину в матке, что делает ее более чувствительной к его воздействию, способствует сокращению матки после родов, предотвращая чрезмерное кровотечение, а также стимулирует выработку грудного молока при кормлении.

#### **1.4 Изменения в организме женщины при физиологически развивающейся беременности**

Во время нормальной беременности яичники претерпевают значительные изменения. Основная функция яичников в этот период заключается в поддержании уровней гормонов, необходимых для развития плода и поддержания беременности. Жёлтое тело, образующееся из фолликула после овуляции, становится временной эндокринной железой и вырабатывает прогестерон и эстроген. Эти гормоны способствуют подготовке эндометрия матки для имплантации оплодотворённого яйца и поддерживают дальнейшее развитие беременности [127].

Молочные железы также активно изменяются, готовясь к будущему кормлению ребёнка. Под воздействием гормонов, таких как пролактин, эстроген и прогестерон, происходит разрастание железистой ткани и увеличение объёма молочных желез. Гормональные изменения способствуют развитию альвеол и протоков, которые будут участвовать в выработке и транспортировке молока. Это приводит к видимому увеличению и чувствительности груди в течение беременности.

Изменения затрагивают и другие системы организма. В железах внутренней секреции, например. Щитовидная железа может увеличиваться в размерах и повысить синтез гормонов, поддерживая основной обмен веществ на более высоком уровне. Почки также адаптируются, фильтруя увеличенные объёмы крови и справляясь с возросшими потребностями организма в процессе обмена веществ. Сердечно-сосудистая система претерпевает адаптационные изменения, такие как увеличение объёма циркулирующей крови и расширение кровеносных сосудов, обеспечивая оптимальное кровоснабжение как матери, так и плода [68].

Во время нормальной беременности структура печени не меняется, но происходят существенные функциональные изменения, которые нормализуются через 6 дней после родов [12, 130].

Во время беременности объём циркулирующей крови, включая плазму, увеличивается [192]. Венозное давление повышается, и печень получает меньший процент сердечного выброса. Тем не менее, согласно различным исследованиям, абсолютный печёночный кровоток остаётся стабильным [111]. Также в крови повышается уровень стероидных половых гормонов. Физиологическое повышение уровня эстрогенов вызывает развитие телеангиоэктазий и ладонную эритему – симптомов, которые обычно наблюдаются при хронических заболеваниях печени, но во время беременности считаются нормой и обычно исчезают после родов.

Во время нормальной беременности могут происходить небольшие изменения в биохимических показателях работы печени: уровни АЛТ, АСТ и ГГТП обычно остаются в пределах нормы или немного снижаются из-за

гемодилуции. Уровень щелочной фосфатазы увеличивается в третьем триместре и может достигать четырехкратного повышения значений [20, 22]. Концентрация общего и непрямого билирубина может находиться в норме или быть немного снижена.

Беременность вызывает значительные изменения в системе гемостаза, которые направлены на поддержание вынашивания плода и предотвращение кровотечений. На ранних сроках беременности наблюдается повышение уровня факторов свертывания, таких как фибриноген, фактор VIII и Виллебранда. Одновременно снижается активность антикоагулянтов, таких как протеин С и протеин S. Эти изменения направлены на усиление коагуляционного потенциала крови, что играет ключевую роль в предотвращении кровотечений, особенно в момент родов [177, 243]. Кроме того, в период беременности повышается количество тромбоцитов, однако их функциональная активность может изменяться. Это связано с адаптацией организма к новым условиям, требующим увеличения пластичности резерва свертывающей системы. Важно учитывать и изменения, происходящие в системе фибринолиза, которые могут быть несколько угнетены во время беременности, что также направлено на уменьшение риска кровотечений [48]. Прогестерон и эстроген синтезируются не только яичниками, но и плацентой, что добавляет дополнительный источник этих гормонов [186]. Эстроген способствует увеличению синтеза некоторых коагуляционных факторов, что усиливает свертывание крови. Таким образом, организм женщины готовится к потенциальной кровопотере во время родов, снижая риск больших кровотечений. Прогестерон обладает способностью расслаблять гладкую мускулатуру сосудов, что может приводить к снижению артериального давления. Это изменение компенсируется увеличением объема циркулирующей крови, что способствует поддержанию гемостаза и нормального кровотока к плаценте.

Холестериновый обмен играет важную роль в обмене веществ при нормальной беременности и адаптируется под нужды матери и ребёнка [133]. Исследования показывают, что концентрация общих липидов увеличивается по мере развития беременности [34, 93].

Во время беременности необходимо повышение уровня липидов, поскольку жирные кислоты, холестерин, фосфолипиды и другие липиды используются для формирования тканей плода [26, 159]. Увеличение запасов жира в организме матери и последующее развитие гиперлипидемии – это два основных изменения липидного обмена, которые происходят во время беременности [133]. С одной стороны, состояние гипертриглицеридемии у матери положительно влияет на рост и развитие плода. С другой стороны, оно может привести к развитию преэклампсии и стать причиной преждевременных родов [233]. Липиды накапливаются также в плаценте, надпочечниках и молочных железах. В последние десять недель беременности жировые отложения постепенно увеличиваются и в организме плода [95].

Во время беременности в организме женщины происходят значительные изменения в метаболизме белков, направленные на обеспечение растущих потребностей плода. Параллельно с этим изменяется метаболизм глюкозы и аминокислот, что связано с увеличением энергетических потребностей матери и ребёнка. В период беременности у женщины накапливается избыточный азот, что создаёт положительный азотистый баланс, необходимый для синтеза белков. Также уменьшается скорость выведения мочевины из организма [151]. Эти изменения отражаются на биохимических показателях: концентрация альбумина снижается, чаще всего из-за гемодилюции; уровни  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов повышаются; уровень альфа-фетопротеина закономерно увеличивается вследствие того, что он начинает продуцироваться печенью плода [20, 21].

Также претерпевает изменения и желчный пузырь. Гормональные изменения, особенно повышение уровня прогестерона, могут приводить к снижению тонуса гладкой мускулатуры желчного пузыря и желчевыводящих путей. В результате желчь перестаёт адекватно эвакуироваться, что способствует её загустению и стагнации, создавая благоприятные условия для образования камней (холелитиаз).

Проявления дискинезии желчного пузыря могут варьироваться от лёгкого дискомфорта в области правого подреберья до более выраженных симптомов,

таких как боль, тошнота и рвота, особенно после приёма жирной пищи. Это состояние не только ухудшает качество жизни пациентки, но также может осложнять течение беременности и осложнять роды. Важно отметить, что стаз желчи увеличивает риск воспалительных процессов в желчевыводящей системе, что может приводить к холециститу – воспалению желчного пузыря, требующему медицинского вмешательства [12, 130].

### **1.5 Заболевания печени во время беременности, родов и послеродовом периоде**

Заболевания печени – как острые, так и хронические – составляют значительную долю в структуре заболеваемости и смертности среди населения в целом и среди беременных женщин в частности [53, 118, 243]. Это связано с ростом числа хронических вирусных гепатитов, поражением печени из-за приёма различных групп лекарств, алкогольной интоксикацией и другими причинами [4, 91, 161]. Беременность может спровоцировать развитие заболеваний печени, а существующие острые или хронические заболевания печени могут осложнить её течение [90, 165, 181, 194].

Hyperemesis gravidarum, или рвота беременных, может манифестировать в ходе гестации [158]. Так же возможно развитие таких состояний как: внутripечёночный холестааз беременных, острый жировой гепатоз беременных, преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром и другие [43, 75].

Рвота беременных (hyperemesis gravidarum) обычно начинается в первом триместре и может продолжаться до 22-й недели [81, 164]. Это состояние сопровождается тошнотой, при этом в половине случаев наблюдается многократная рвота (по данным Austin K., 2019). Если у беременной развивается рвота, она может потерять более 5 % массы тела. В 3 % случаев это приводит к сильному обезвоживанию организма и кетоацидозу [56].

У 50–60 % пациенток с hyperemesis gravidarum наблюдается поражение печени. При этом состоянии незначительно повышается уровень АСТ и АЛТ. В

некоторых случаях, когда рвота протекает особенно тяжело, показатели могут достигать 1 000, а также появляется желтуха. Причины повышения уровня печёночных ферментов при рвоте беременных до конца не изучены. Однако предполагается, что повреждение гепатоцитов могут вызывать такие факторы, как дегидратация и истощение организма, а также цитокины, которые вырабатывает плацента, в том числе фактор некроза опухолей альфа [227]. Когда удаётся остановить рвоту, уровень ферментов печени возвращается к норме [90].

Внутрипечёночный холестаз беременных – наиболее частое заболевание печени, которое может возникнуть с третьего месяца беременности [208]. К факторам, повышающим риск его развития, относятся генетическая предрасположенность (в том числе мутации генов ABCB4 (MDR3), EXR, ABCG2, ABCB11 (BSEP) и ATP8B1), многоплодная беременность, беременность после ЭКО, холестаз, перенесённый в предыдущих беременностях или при приёме КОК до беременности, возраст женщины старше 35 лет, наличие камней в жёлчном пузыре у беременных, рвота беременных и другие причины. Клиника внутрипечёночного холестаза может быть разнообразной и вызывать следующие симптомы: желтушность кожных покровов с последующим зудом за счет накопления билирубина в крови, болезненность в области живота, тошноту, боль в животе, гипорекия, нарушение сна и, соответственно, слабость. Биохимические изменения включают повышение уровня желчных кислот, АСТ и АЛТ, ГГТП, прямого билирубина и холестерина, особенно липопротеинов низкой плотности [3, 80, 217]. Внутрипечёночный холестаз беременных может привести к осложнениям: спонтанным преждевременным родам, антенатальной асфиксии плода, респираторному дистресс-синдрому новорождённых и ранней неонатальной смертности [86, 87, 150].

В 1982 году L. Weinstein и другие учёные впервые описали HELLP-синдром. Это патологическое состояние, название которого является аббревиатурой по описанию клинических проявлений: гемолиз (H – hemolysis), повышение содержания печёночных ферментов (EL – elevated liver) и снижение количества

тромбоцитов (LP – low platelets). HELLP-синдром – это проявление особо тяжёлой формы преэклампсии с преимущественным поражением печени [197].

Пусковой механизм HELLP-синдрома до сих пор изучается. Тем не менее известно, что основным компонентом механизма развития данной патологии является альтерация интимы сосуда, а точнее его внутреннего слоя (эндотелия) с последующей микрососудистой дисфункцией [76]. При повреждении эндотелия происходит его дисфункция с воспалительной реакцией и активацией комплемента с образованием IgM и IgG, что смещает паттерн на «протромботический» и привлекает в зону альтерации тромбоциты в большом количестве. В исходе этого каскада реакций, пул кровяных пластинок истощается, приводя к тромбоцитопении [35, 63, 207].

Преэклампсия и её более тяжёлые формы, включая эклампсию и HELLP-синдром, представляют серьёзную угрозу как для матери, так и для плода. Преэклампсия характеризуется повышенным артериальным давлением и протеинурией после 20-й недели беременности [123]. Эклампсия сопровождается судорожными приступами. HELLP-синдром, характеризующийся гемолизом, повышенными уровнями ферментов печени и низким количеством тромбоцитов, является более агрессивной формой преэклампсии и требует немедленного медицинского вмешательства [131]. Лечение преэклампсии включает мониторинг состояния, медикаментозное снижение давления и, при необходимости, планирование досрочного родоразрешения для предотвращения осложнений [166].

К заболеваниям печени, которые возникли до беременности, относятся вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, токсическое поражение печени из-за алкоголя или лекарств, цирроз печени и портальная гипертензия, состояние после пересадки печени, жировой гепатоз и другие [210]. Эти состояния могут создать серьёзные риски как для беременной, так и для самого плода [45, 71, 82, 206].

Одной из наиболее часто встречающихся патологий, приводящих к печеночной недостаточности, является вирусный гепатит. Вирусы гепатита, особенно гепатиты В и С, могут вызывать хроническое воспаление печени, что в

свою очередь нарушает ее метаболическую функцию [241]. Это приводит к дефициту жизненно важных белков и факторов свертывания крови, что существенно повышает риск кровотечений как во время родов, так и в послеродовом периоде [39, 97].

Заболевания печени, такие как цирроз, обуславливают не только метаболическую дисфункцию, но также приводят к развитию портальной гипертензии и асцита. Эти состояния могут еще больше усложнить беременность, увеличивая риски преждевременных родов и мертворождения [167]. Цирроз также ухудшает дезинтоксикационную функцию печени, что может привести к накоплению токсичных веществ в организме матери и, через плаценту, в организме плода [101].

Дополнительно аутоиммунные заболевания печени, такие как первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит, часто сопряжены с обострениями во время беременности [921]. Это состояние требует особой медицинской поддержки и ведения, так как отсутствие адекватной терапии может привести к опасным для жизни осложнениям как для матери, так и для плода [100]. Многим женщинам с аутоиммунными заболеваниями печени нужно проведение иммуномодулирующей терапии, что также требует тщательного контроля во время беременности и после родов [189].

## **1.6 Влияние заболеваний печени на течение послеродовой инволюции матки**

Патология печени во время беременности, например, хронический вирусный и аутоиммунный гепатиты, жировой гепатоз, цирроз печени и др., встречаются редко. Если у женщины есть симптомы печеночно-клеточной недостаточности или портальной гипертензии, то она либо имеет трудности с зачатием, либо, если беременность всё же наступает, в большинстве случаев её приходится прерывать на раннем сроке [72]. Исследования показывают, что беременность при хронических заболеваниях печени часто заканчивается

выкидышем и имеет низкий коэффициент рождения живых детей [183]. У пациенток с хроническим вирусным гепатитом В особенно высок риск преждевременных родов [99]. Также после родов у этих женщин может наблюдаться субинволюция матки [25, 32].

В доступной нам литературе не удалось найти исследования, посвященные изучению беременности, сочетанной с токсическим поражением печени, не установлено есть ли воздействие на механизмы и исходы послеродовой инволюции миометрия. Поэтому на данный момент конкретных данных не имеется, влияет ли патология печени на сроки и сам процесс инволюции.

### **1.7 Белок p53 и регуляция его экспрессии эстрогенами**

Белок p53 (ген TP53) локализован на 17 хромосоме человека и имеет массу 43,7 кДа. Он известен благодаря своей способности поддерживать стабильность генома клетки, тем самым проявляя противоопухолевые свойства [89]. Активаторами p53 являются такие события как повреждение ДНК, гипоксия, рибосомный стресс. В ответ на повреждение ДНК p53 запускает индукцию белка p21 (ингибитор циклин-зависимой киназы-1A), который в свою очередь взаимодействует с циклином D-CDK4 и циклином E-CDK2 с последующим их ингибированием, что завершается остановкой клетки в фазе G1. В этот момент у клетки есть время восстановить свою ДНК и не реплицировать поломки в фазе S [85]. При невозможности репарации ДНК p53 активирует клеточную гибель (апоптоз), тем самым останавливая воспроизводство поврежденного генома. Исходя из этого, стоит выделить основные функции p53: репарация ДНК, остановка репликации поврежденной ДНК, контроль старения и апоптоза клеток [152].

В литературе имеется много данных по изучению взаимодействия p53 и эстрогена, где установлено, что активность p53 может подавляться эстрогенами, так как они обладают антиапоптотическим действием за счет блокировки цитокинов [119, 204]

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объект исследования и экспериментальные животные

Эксперимент выполнен на 200 самках и 50 самцах мышей линии C57Bl/6, двухмесячного возраста, массой 20–22 г. Животные были получены из лаборатории разведения экспериментальных животных ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск).

Мыши – это наиболее удобный вид лабораторных животных для изучения процессов и морфологических изменений в матке млекопитающих, так как у них короткий срок беременности (в среднем 21 день).

Исследование было проведено на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. До начала эксперимента животные проходили двухнедельный период привыкания к новым условиям. Для получения образцов животных размещали в пластиковые клетки по пять особей, с пропорцией 1 самец на 4 самки. День начала беременности у самок фиксировали по обнаружению копулятивной пробки во влагалище.

Острый гепатоз моделировали на 13-й день беременности путём однократного внутрибрюшинного введения 50 % раствора тетрахлорметана на оливковом масле в дозе 0,3 мл/кг [59]. Лечение острого гепатоза начинали на следующий день после введения тетрахлорметана (с 14-го дня беременности) и проводили в течение 3 и 5 дней однократным внутрибрюшинным введением препарата иммобилизированной гиалуронидазы в дозе 1 единица в сутки на мышшь (всего 3 и 5 единиц). Препарат представляет собой иммобилизованную гиалуронидазу, модифицированную активированным полиэтиленоксидом с молекулярной массой 1 500 Да при помощи электронно-лучевого синтеза. Этот препарат был разработан ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент» (г. Новосибирск) и НИИ фармакологии СО РАН (г. Томск).

При работе с животными следовали нормам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для научных и экспериментальных целей (ETS 123, Страсбург, 1986) и Директивы Европейского парламента и Совета ЕС (2010/63/EU, Страсбург, 2010). Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом методом дислокации шейных позвонков.

Животные были разделены на 4 группы.

Первая группа – интактная группа – самки мышей линии C57Bl/6 (50 особей) с физиологической беременностью, от которых материал забран на 18-й и 21-й день гестации, и на 1-е, 10-е и 15-е сутки после физиологических родов.

Вторая группа – контрольная группа – самки мышей линии C57Bl/6 с физиологически протекающей беременностью и введением иммобилизированной гиалуронидазы на 14-е сутки беременности, забранные на 18-е и 21-е сутки беременности и на 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода (50 особей).

Третья группа – опытная группа – беременные самки мышей линии C57Bl/6 с индуцированием острого гепатоза тетрахлорметаном на 13-е сутки беременности и забором материала на 18-е, 21-е сутки беременности и 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода (50 особей).

Четвертая группа – опытная группа – беременные самки мышей линии C57Bl/6 с индуцированием острого гепатоза на 13-е сутки беременности и его коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой на 14-е сутки гестации, забранные на 18-е, 21-е сутки беременности и на 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода (50 животных).

## **2.2 Материал исследования**

В качестве материала исследования использовали матки мышей линии C57Bl/6. Образцы забирали на 18-е, 21-е сутки беременности и на 1-е, 10-е и 15-е сутки после родов.

### 2.3 Методы исследования

Для исследования материала на светооптическом микроскопе, полученные образцы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, после помещали в ксилол, затем заключали в парафин и готовили срезы на ротационном микротоме Microm HM 355S (Thermo Scientific, Германия) толщиной 3 мкм.

Гистологические срезы окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином (обзорная). Для количественной оценки экспрессии рецепторов прогестерона и рецепторов эстрогена в миоцитах проводили иммуногистохимическое окрашивание срезов с использованием антител к Estrogen Receptor (клон SP1, rabbit monoclonal antibody, «Thermo scientific» USA) и Progesterone Receptor (клон PgR 636, mouse monoclonal antibody, «Дакко» Дания), а так же с антителами к белку p53 (клон DO-7, «Дакко», Дания) в аппарате Autostainer Link 48. Для иммунного окрашивания использовали полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (En Vision FLEX, «ДАКО» Дания). Последним этапом докрасивали ядра клеток гематоксилином. Для оценки явления клазмацитоза в миоцитах использовался метод электронной микроскопии. Образец матки фиксировали в 4 % растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 ч в 1 % растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере (pH 7,4), дегидратировали в этаноле возрастающей концентрации и заключали в эпон (Serva, Германия). Из полученных блоков готовили ультратонкие срезы толщиной 35–45 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (Jeol, Япония) в лаборатории ультраструктурных исследований НИИКЭЛ (заведующая – д-р биол. наук, профессор, Бгатова Н. П., НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск).

Для оценки и характеристики изменений, происходящих в миометрии мышей в послеродовом периоде, на светооптическом уровне был проведен морфометрический анализ [1].

При морфометрии использовали закрытую тестовую площадь  $1\ 600\ \mu\text{м}^2$ , состоящую из 25 точек. Было исследовано по 100 полей зрения на каждый период наблюдения. Подсчитывали объемную плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов, определяемых по визуальным цитологическим признакам – апоптотическое тельце, кариопикноз, кариорексис; объемную плотность ( $V_v$ ) интерстициальных цитоплазматических конгломератов (ИЦК), являющихся морфологическим проявлением процесса клазмацитоза [46, 73] и объемную плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов. Дополнительную оценку апоптоза проводили подсчетом численной плотности ( $N_{ai}$ ) миоцитов с положительной экспрессией белка p53 (клон DO-7, «Дакко», Дания).

Также анализировали количество миоцитов ( $N_{ai}$ ), которые производят определённые белки – рецепторы эстрогена и прогестерона.

Полученные микропрепараты исследовали с использованием светового микроскопа Eclipse E200 (Nikon, Япония), изображения получали с помощью цифровой камеры M1400 Plus (Levenhuk, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионного пакета программ прикладной статистики «Microsoft Excel 365», определяли среднюю величину ( $M$ ) и стандартную ошибку среднего ( $m$ ). Характеристики выборок представлены как  $M \pm m$ . Статистическая значимость различий средних значений была определена с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок при  $p < 0,05$ .

Все полученные результаты оформлены в графики, таблицы и диаграммы, созданные с помощью приложения Microsoft 365 (Office).

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Результаты морфологического исследования паренхимы миометрия мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

Морфологические изменения в печени были представлены очаговыми некрозами и гидропической дистрофией гепатоцитов, у сохранившихся гепатоцитов наличие двуядерности, синусоидальные пространства сужены, сосуды полнокровные (Рисунок 1).

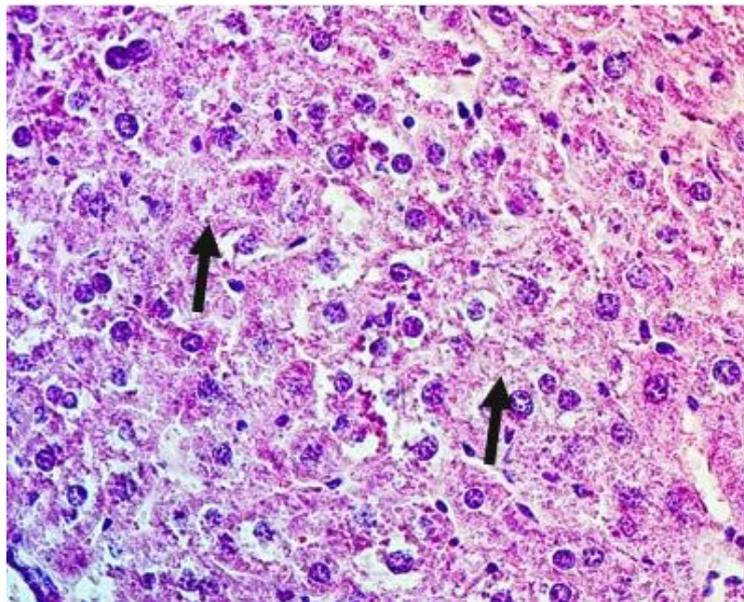
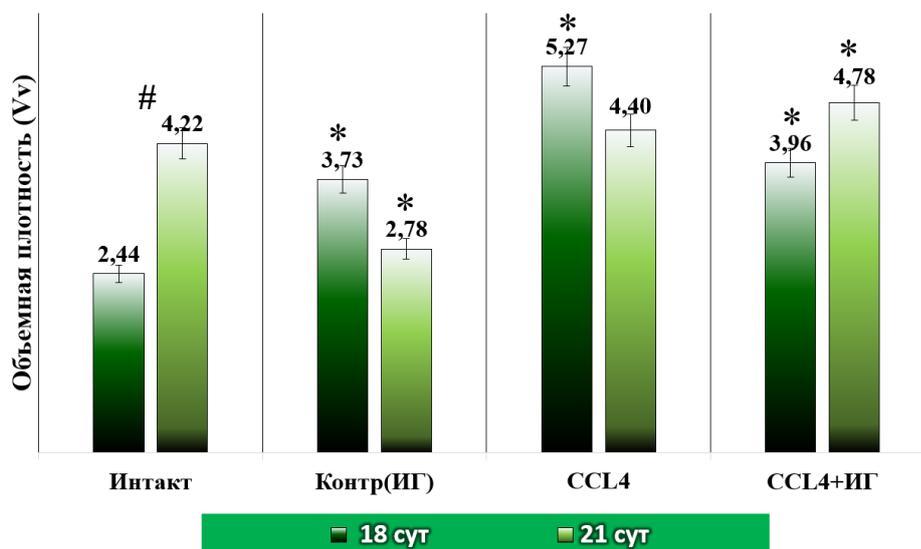


Рисунок 1 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 18-е сутки беременности: гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии, крупные очаги некрозов (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400

У животных 1-й (интактной) группы за период с 18-х по 21-е сутки беременности объемная плотность (Vv) ИЦК в миометрии увеличивается в

1,7 раза (Рисунки 2 и 3), объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов – в 1,2 раза (Рисунок 4), а объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов уменьшилась в 1,7 раза (Рисунок 5). Данные изменения можно связать с гормональной перестройкой организма у мышей-самок перед родами, описанные в более ранних исследованиях [73].



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы; # – статистически значимое различие у мышей 1-й (интактной) группы в разные периоды наблюдения ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 2 – Объемная плотность ( $V_v$ ) интерстициальных цитоплазматических конгломератов (клизмацитоз) в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

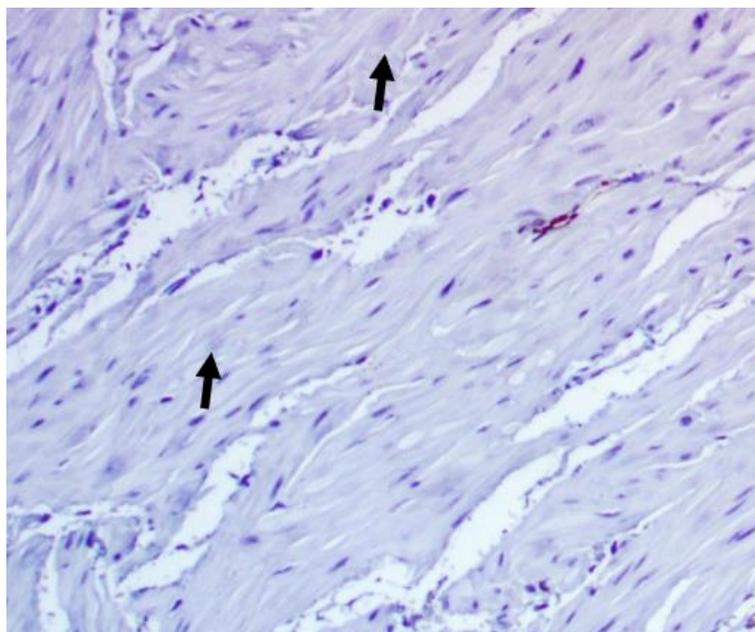
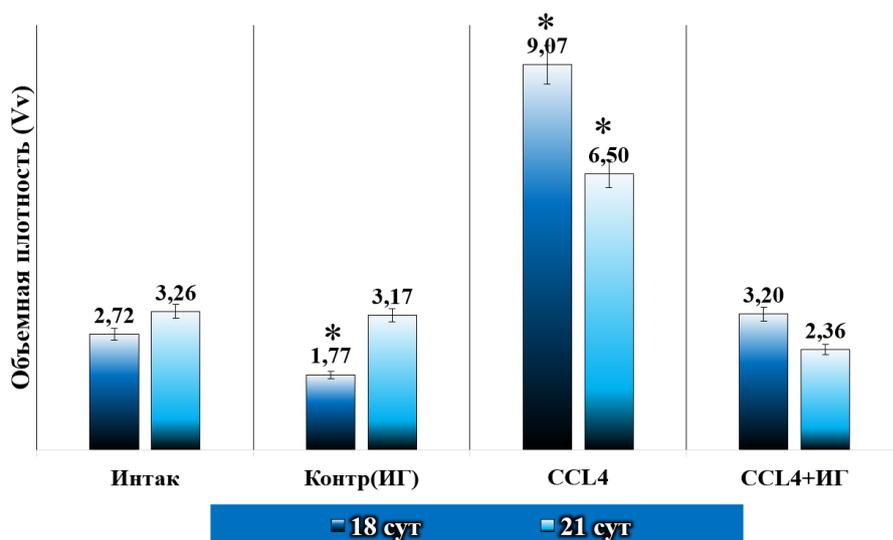


Рисунок 3 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом в 18-е сутки беременности: некротизированные миоциты (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$

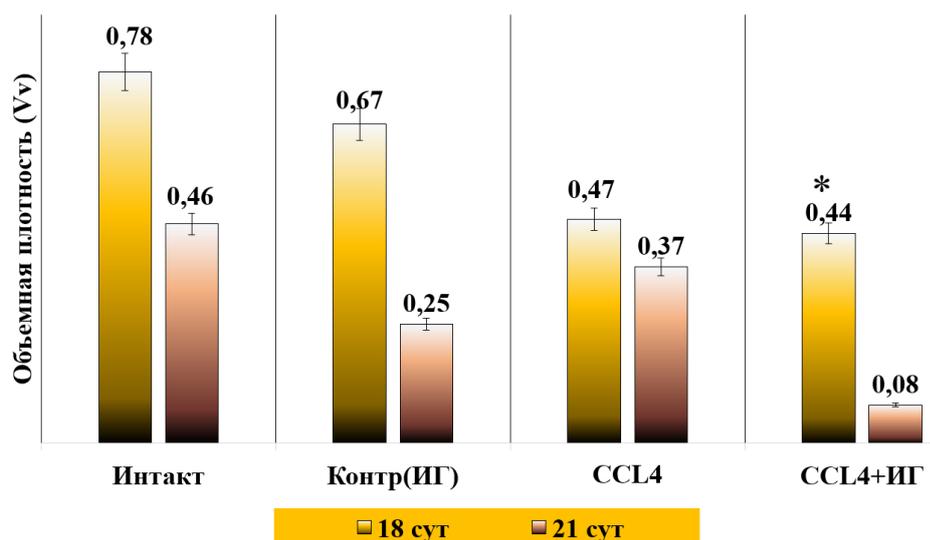
У мышей 2-й (контрольной) группы на 18-е сутки беременности объемная плотность (Vv) ИЦК была в 1,5 раза больше, объемная плотность (Vv) некротизированных миоцитов – в 1,5 раза меньше, а объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов – в 1,2 раза меньше по сравнению с 1-й (интактной) группой мышей (Приложение А, Таблица 1. В 21-е сутки беременности у 2-й (контрольной) группы мышей объемная плотность (Vv) ИЦК уменьшилось в 1,5 раза, объемная плотность (Vv) некротизированных миоцитов уменьшилась лишь на 2,6 %, а объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов уменьшилась в 1,8 раза по сравнению с мышами 1-й (интактной) группы. Меньшие показатели можно объяснить свойствами гиалуронидазы улучшать обменные процессы созданием каналов в ЭЦМ за счет деполимеризирования гиалуроновой кислоты [178].



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 4 – Объемная плотность (Vv) некротизированных миоцитов в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

В условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза (3-я опытная группа, CCl<sub>4</sub>) в матке у самок-мышей на 18-е сутки беременности наблюдались большое количество интерстициальных цитоплазматических конгломератов и очагов некротизированных миоцитов (Рисунок б). По сравнению с мышами 1-й (интактной) группы на 18-е сутки беременности объемная плотность (Vv) ИЦК у мышей 2-й (контрольной) группы больше в 2,15 раза, а некротизированных миоцитов – в 3,3 раза. Объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов у мышей 2-й (контрольной) группы на 18-е сутки беременности в 1,6 раза меньше. В 21-е сутки беременности при остром CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе в матке у самок мышей 2-й (контрольной) группы объемная плотность (Vv) ИЦК и некротизированных миоцитов снижалось на 33,0 % и 16,5 % соответственно.



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 5 – Объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

На 21-е сутки гестации мы наблюдаем противоположную тенденцию по сравнению с мышами 1-й (интактной) группы, то есть снижение, а не увеличение ИЦК и некротизированных миоцитов, что говорит о значительных перестройках в миометрии уже на этапе беременности с возможными последствиями в предстоящих родах, а также последующими нарушениями в процессах послеродовой инволюции.

У мышей-самок 4-й (CCL<sub>4</sub> + ИГ) группы по сравнению с мышами 1-й (интактной) группы произошло возрастание объемной плотности (Vv) ИЦК на 18-е сутки беременности в 1,6 раза, так же увеличилась объемная плотность (Vv) некротизированных миоцитов в 1,2 раза, а объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов уменьшилась в 1,7 раза. Из таблицы 1 Приложения А видно, что изменения ИЦК являются статистически значимыми в сравнении с показателями мышей 1-й (интактной) группы. В 21-е сутки

беременности у мышей 4-й ( $\text{CCl}_4$  + ИГ) группы по сравнению с самками 1-й (интактной) группы объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК увеличилась на 13 %, а объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов уменьшилась на 27 %. Объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов снизилась в 5,75 раза по сравнению с животными 1-й (интактной) группой. Исходя из полученных данных, следует, что гиалуронидаза активно всасывается внутрибрюшным введением и значительно влияет на межклеточный матрикс паренхиматозных органов, несмотря на повреждение печени, которая является ведущим органом в гомеостазе [211].

При сравнении самок опытных групп, а именно мышей группы с  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом (3-я) и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой (4-я,  $\text{CCl}_4$  + ИГ), к 21-м суткам беременности объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК в группе коррекции на 10 % меньше, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов меньше в 2,75 раза, а объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов была меньше в 4,625 раза у мышей в группе коррекции ( $\text{CCl}_4$  + ИГ). Полученные данные говорят о значительном корректирующем эффекте иммобилизированной гиалуронидазы.

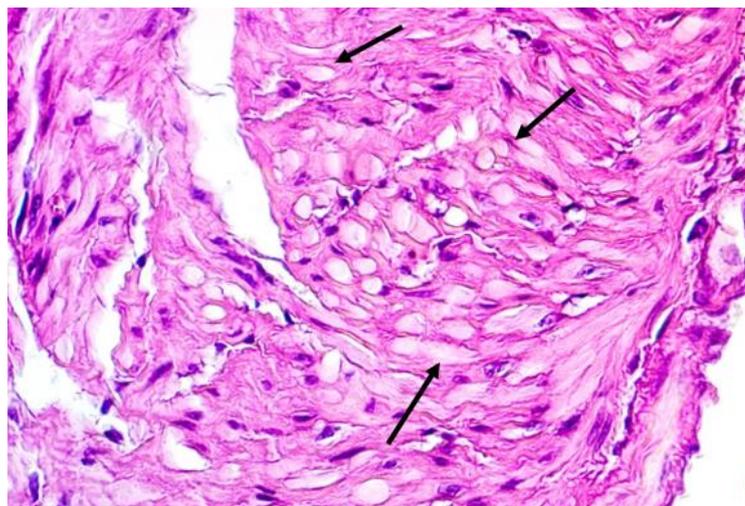


Рисунок 6 – Миометрий мыши линии С57В1/6 с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом в 18-е сутки беременности: увеличение количества ИЦК (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$

### 3.2 Результаты морфологического исследования паренхимы миометрия мышей линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

При остром CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе в печени у самок на 1-е сутки послеродового периода наблюдались очаги некрозов гепатоцитов (Рисунок 8), а также гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии. На 10-е сутки послеродового периода при остром CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе в печени у самок обнаруживали очаги микронекрозов гепатоцитов, преимущественно вакуольную дистрофию гепатоцитов, большое количество двуядерных гепатоцитов, что свидетельствует о процессах регенерации в печени (Рисунки 7 и 8).

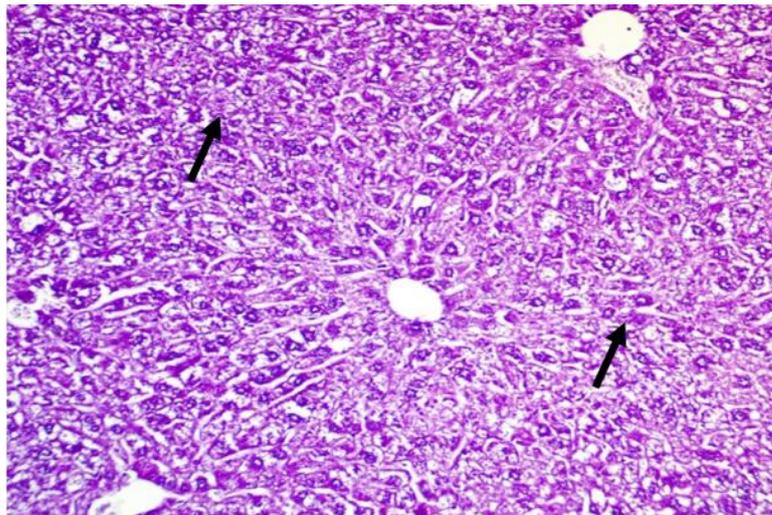


Рисунок 7 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 1-е сутки после родов: гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии, массивные очаги некрозов (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 100

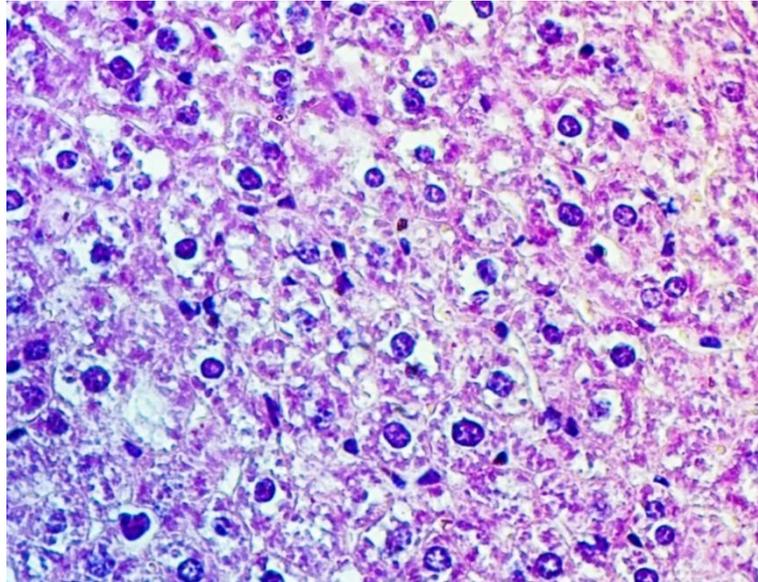


Рисунок 8 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 10-е сутки после родов: гепатоциты с вакуолизированной цитоплазмой и ядром, смещенным к периферии, частые фокusy двуядерных гепатоцитов, фокusy некрозов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400

В миометрии у животных интактной, контрольной и опытных групп во все периоды наблюдения определяли интерстициальные цитоплазматические конгломераты (ИЦК) – продукты клазмацитоза, апоптотически измененные миоциты (Рисунок 9) и некротизированные миоциты. С помощью электронной микроскопии зафиксировали аутофагоцитоз миоцита (Рисунок 10). Указанные морфологические проявления инволюции матки были более выражены в надсосудистом (подсерозном) мышечном слое, менее – в сосудистом мышечном слое, и еще меньше – в подсосудистом (субмукозном) мышечном слое.

У животных 1-й (интактной) группы объемные плотности (Vv) продуктов клазмацитоза (ИЦК), апоптотически измененных миоцитов и некротизированных миоцитов снижались к 10-м суткам, завершая инволюцию матки (Приложение А, Таблица 2).

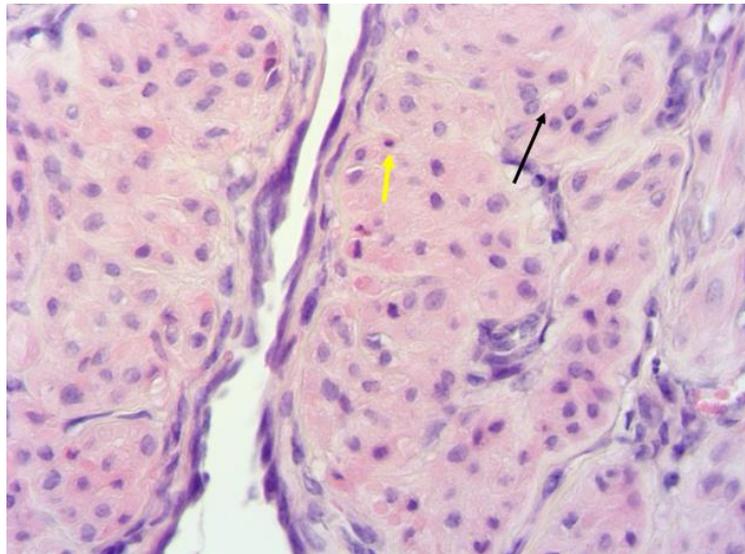


Рисунок 9 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом на 1-е сутки после родов: гипертрофия миоцитов, в интерстиции визуализируются цитоплазматические конгломераты (продукты клязмацитоза) (показано черной стрелкой), апоптотически измененные миоциты (показано желтой стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$

У мышцей 2-й (контрольной) группы тенденция сохраняется, как и у животных 1-й (интактной) группы, а именно возрастание показателей с 1-х по 15-е сутки послеродового периода. На 1-е сутки послеродового периода у самок во 2-й (контрольной) группе объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК в 1,6 раза меньше, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов меньше в 8 раз, а показатель объемной плотности ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов не имел статистически значимых различий с мышцами 1-й (интактной) группы. В 15-е сутки у животных 2-й (контрольной) группы послеродового периода объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК больше на 21 %, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов больше на 2 % (не имеет статистически значимых различий), а объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов меньше на 11,5 % по сравнению с показателями мышцей 1-й группы.

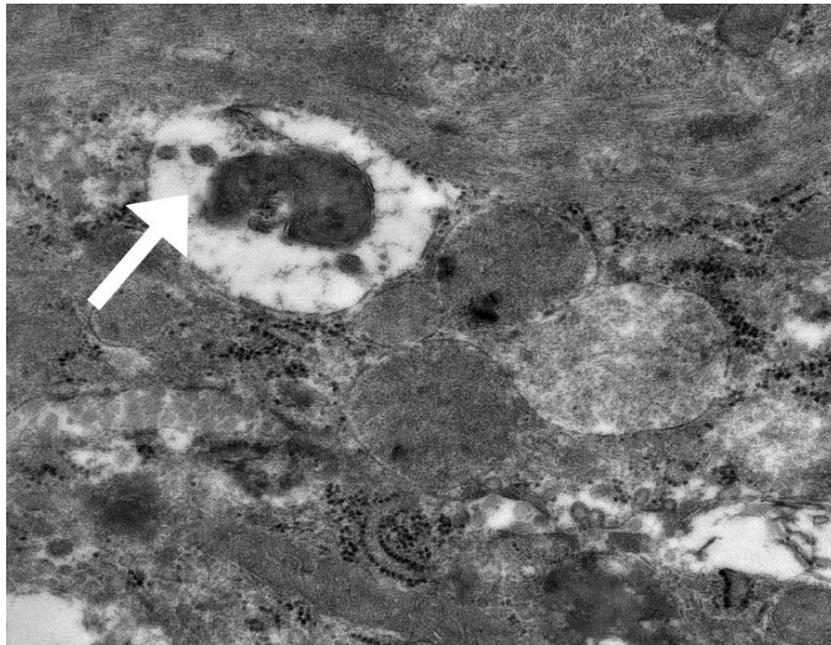


Рисунок 10 – Миометрий мышей линии C57B1/6 с острым токсическим гепатозом, 3-и сутки послеродового периода: слияние аутофагосомы и лизосомы (показано стрелкой). Электронограмма; увел.  $\times 15\ 000$

У животных с  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом (3-я группа) на 1-е сутки послеродового периода объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК в 1,7 раза меньше по сравнению с мышами 1-й (интактной) группы, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов была аналогична показателям самок 1-й группы, а показатель объемной плотности ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов не имел статистически значимых различий с мышами 1-й (интактной) группы. В 15-е сутки у животных 3-й ( $\text{CCl}_4$ ) группы в послеродовом периоде объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК больше в 2,7 раза, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов больше в 16,75 раза, а объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов больше на 30 % по сравнению с показателем мышей 1-й группы.

При электронно-микроскопическом исследовании миометрия у мышей 3-й ( $\text{CCl}_4$ ) группы в гипертрофированных гладких миоцитах выявляли отшнуровку части цитоплазмы, содержащей органеллы, а также зафиксировали

продукт клазмацитоза – интерстициальный цитоплазматический конгломерат (Рисунки 11 и 12).

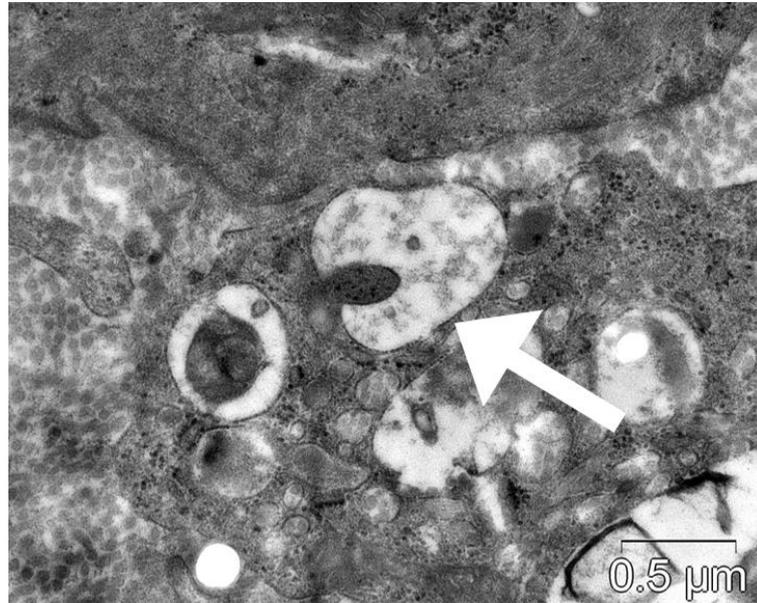


Рисунок 11 – Миометрий мышей линии C57B1/6 с острым токсическим гепатозом, 3-и сутки послеродового периода: клазмацитоз миоцитов, отшнуровка фрагментов цитоплазмы (показано стрелкой). Электронограмма; увел.  $\times 15\ 000$

У мышей с коррекцией  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой (4-я группа) на 1-е сутки послеродового периода объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК в 2,1 раза меньше по сравнению с мышами 1-й (интактной) группы, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов меньше в 3,2 раза, а объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов была больше на 13,5 % по сравнению с показателями мышей 1-й (интактной) группы. В 15-е сутки у мышей 4 ( $\text{CCl}_4 + \text{ИГ}$ ) группы послеродового периода объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК больше на 2,2 %, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов – на 18,2 %, а объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов – на 12,5 % по сравнению с показателем мышей 1-й (интактной) группы (Рисунок 19). Показатель объемной

плотности ( $V_v$ ) у мышей 1-й интактной группы и у мышей 4-й ( $CCl_4$  + ИГ) группы в послеродовой период не имели статистически значимых различий.

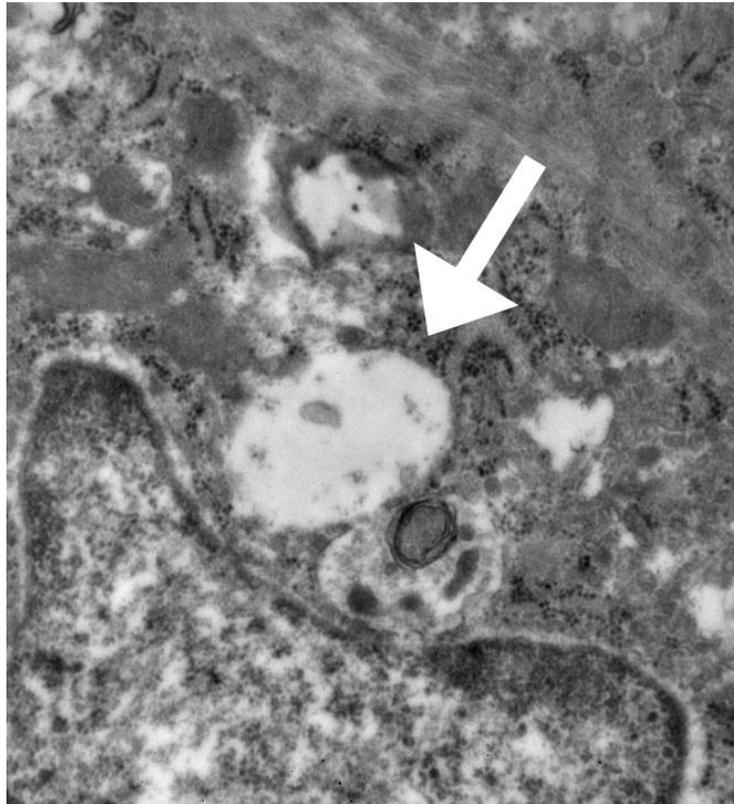


Рисунок 12 – Миометрий мышей линии C57B1/6 с острым токсическим гепатозом, 3-и сутки послеродового периода: интерстициальный цитоплазматический конгломерат после отшнуровки фрагментов цитоплазмы (показано стрелкой).

Электроннограмма; увел.  $\times 15\ 000$

При сравнении животных опытных групп, а именно мышей с  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом (3-я) и мышами с его коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой (4-я группа), к 15-м суткам послеродового периода объемная плотность ( $V_v$ ) ИЦК в 2,7 раза меньше, объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов – меньше в 1,4 раза (Рисунок 13), а объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов была меньше на 20 % у самок в группе коррекции (Рисунок 14). Результаты исследования демонстрируют улучшение механизмов восстановления и сохранение структуры миометрия в

период беременности при применении ИГ, и согласуются с данными, полученными в ранее проведенных исследованиях [170], где показано, что в определенных условиях гиалуронидаза способна расщеплять гиалуроновую кислоту межклеточного матрикса до глюкозамина и глюкуроновой кислоты, активирующих процессы клеточного деления и дифференцировки, а также вызывать усиление индуцируемого внешними факторами выхода стволовых клеток в кровь.

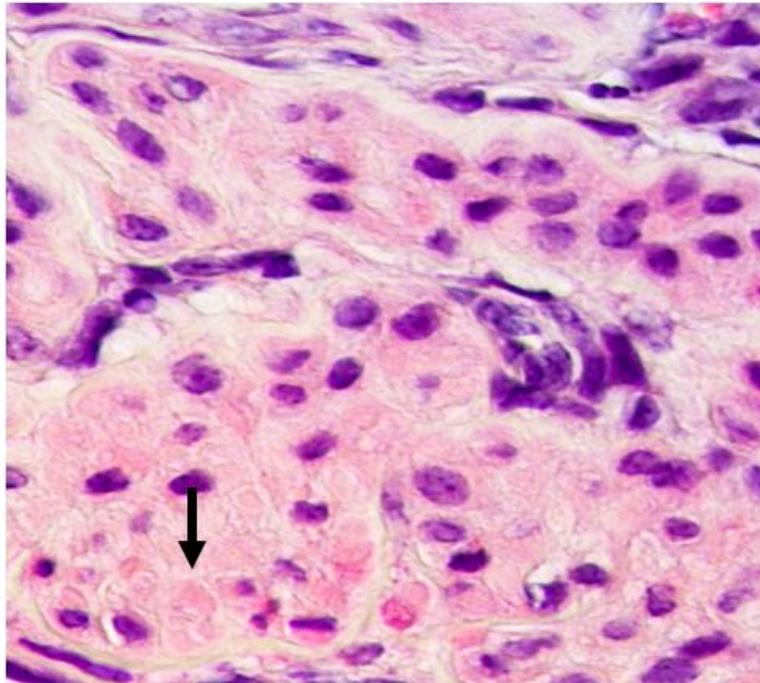
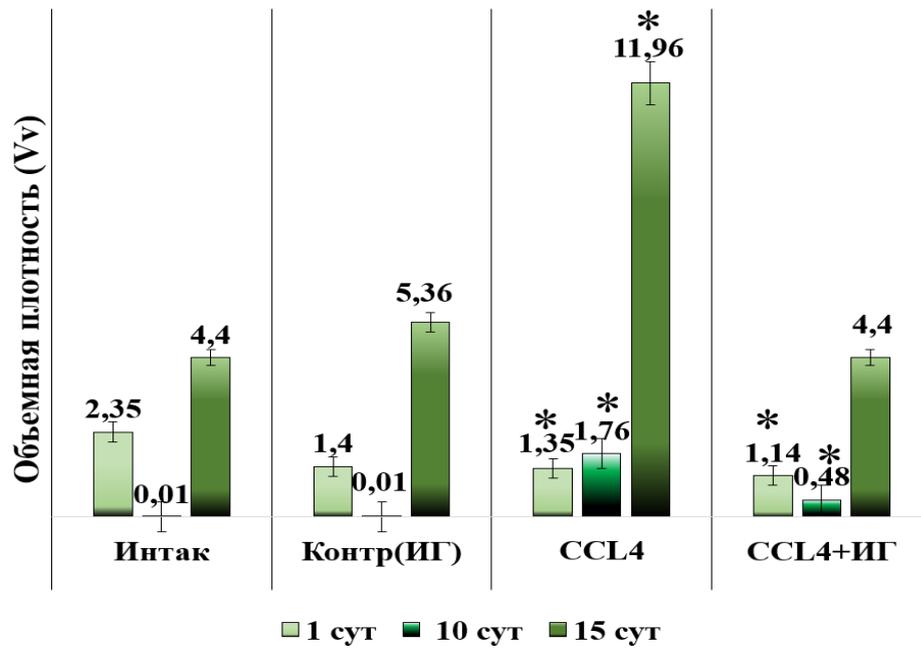


Рисунок 13 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом в 1-е сутки после родов: гипертрофия миоцитов, некротизированные миоциты (показано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$

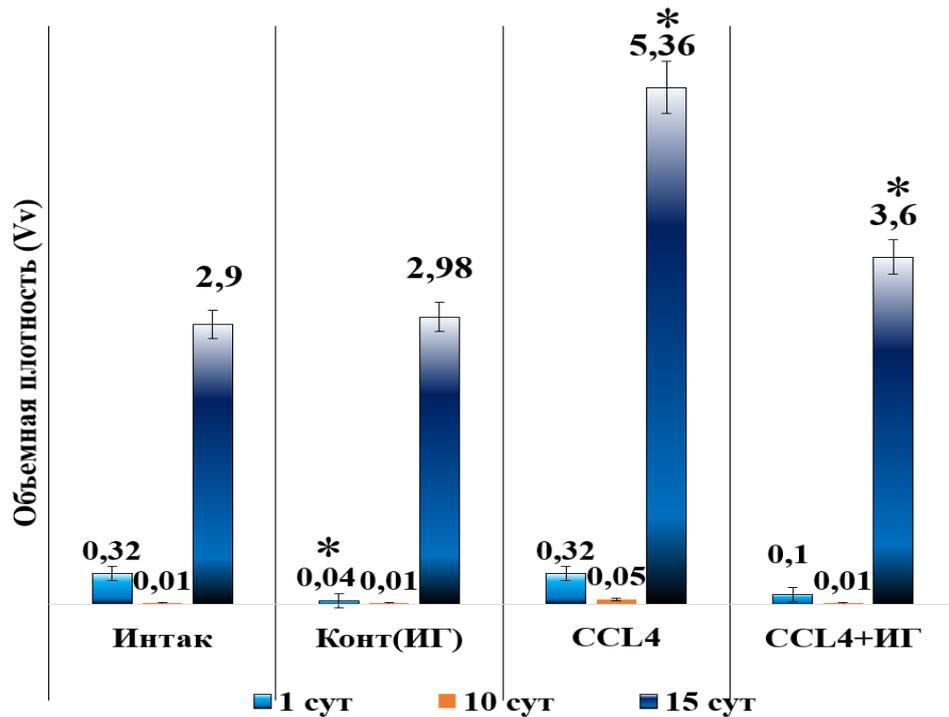
После родов инволюция происходит через аутофагию, апоптоз, некроз и клазмацитоз. По мнению некоторых исследователей, ведущая роль принадлежит апоптозу [17, 18, 74, 117]. Однако, другие исследования отдают приоритет клазмацитозу [73, 212, 213]. Наши данные указывают, что основным механизмом инволюции матки является клазмацитоз, что подтверждается большей долей ИЦК по сравнению с миоцитами в апоптозе.



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 14 – Объемная плотность (Vv) цитоплазматических конгломератов (клизмацитоз) в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

Известно, что у мышей к 10-м суткам послеродового периода процессы инволюции миомерия полностью завершаются [73], что подтверждается нашими результатами: у мышей интактной группы с физиологической беременностью на 10-е сутки после родов не определяли цитоплазматические конгломераты, некротизированные миоциты (Рисунок 15), а уровень апоптотически измененных миоцитов был крайне низким. Однако при CCl<sub>4</sub>-индуцированном остром гепатозе на 10-е сутки определялись цитоплазматические конгломераты и апоптотически измененные миоциты, что говорит о продолжающихся процессах инволюции миомерия (Рисунки 14 и 17).



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 15 – Объемная плотность (Vv) некротизированных миоцитов в миометрии мышечной линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

Нарушение функции печени приводит к увеличению уровня половых стероидных гормонов, поскольку не происходит нормального метаболизма эстрогена и прогестерона, и их инактивации [148]. Известно, что высокий уровень эстрогена может стимулировать апоптоз [121, 120], а высокий уровень прогестерона, наоборот, ингибирует апоптоз [201].

Учитывая полученные нами данные об отсутствии различий в показателе объемной плотности (Vv) апоптотически измененных миоцитов у мышечных групп в послеродовой период, можно сделать вывод, что данный механизм не является ключевым в процессах послеродовой инволюции (Рисунок 16).

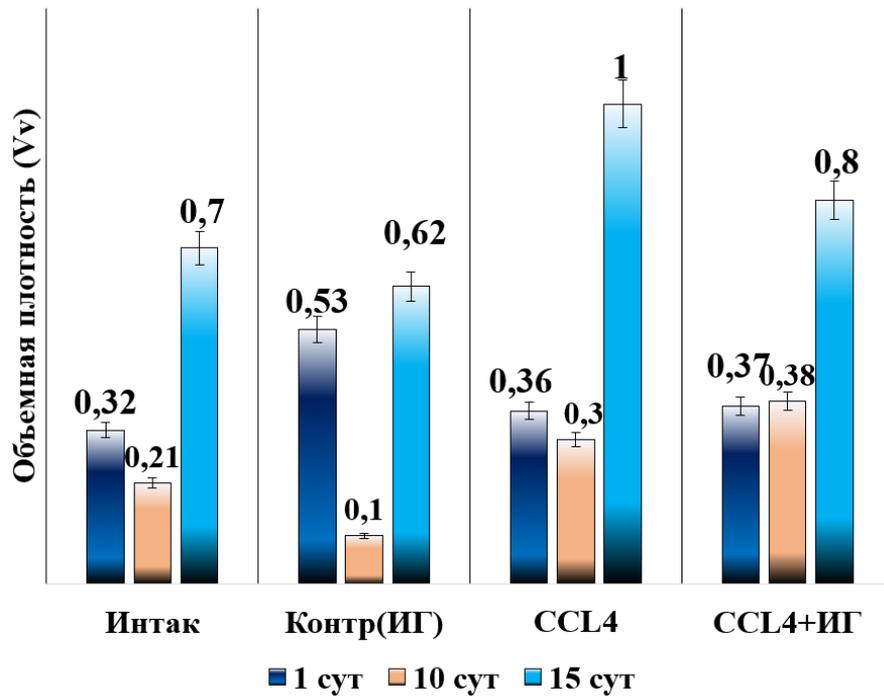


Рисунок 16 – Объемная плотность ( $V_v$ ) апоптически измененных миоцитов в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовой период в условиях острого  $CCl_4$ -индуцированного гепатоза и при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

В научной литературе недостаточно изучены и описаны механизмы регуляции клазмацитоза и процесса блеббинга [237], схожего с ним по проявлениям, а также возможные влияния повышенного уровня половых стероидных гормонов на эти процессы. Проведенные исследования показали, что прогестерон способен инициировать блеббинг, в то время как эстроген на этот процесс не влияет [137, 138]. При остром токсическом гепатозе вероятно дисфункция метаболизма половых гормонов, что приводит к нарушению баланса эстрогена и прогестерона с увеличением концентрации последнего и активацией клазмацитоза миоцитов. При остром  $CCl_4$ -индуцированном гепатозе вероятно происходит ингибирование регуляции и инактивации стероидных половых гормонов, что вызывает нарушение баланса между эстрогеном и прогестероном, увеличивая уровень последнего и усиливая процесс клазмацитоза миоцитов.

Кроме того, известно, что активные метаболиты кислорода являются мощными индукторами активации процесса класмацитоза [73]. Постоянно нарастающий к 5-м суткам, а затем снижающийся к 10-м суткам уровень продуктов класмацитоза, может быть связан с наличием активных метаболитов кислорода, которые появились в результате окислительного стресса, обусловленного токсическим повреждением печени во время беременности и послеродовом периоде, и, собственно, самим процессом родовой деятельности (Рисунок 18).

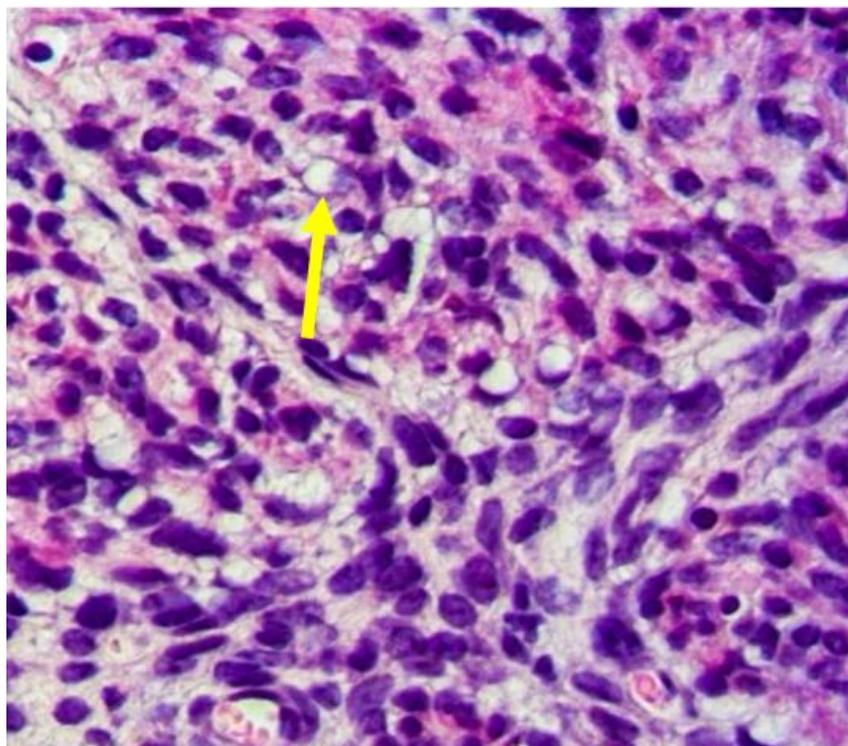


Рисунок 17 – В миометрии мышей линии C57Bl/6 с CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 10-е сутки послеродового периода наблюдается большое количество цитоплазматических конгломератов в интерстициальном пространстве (показано желтой стрелкой), а также апоптотически изменённых миоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400

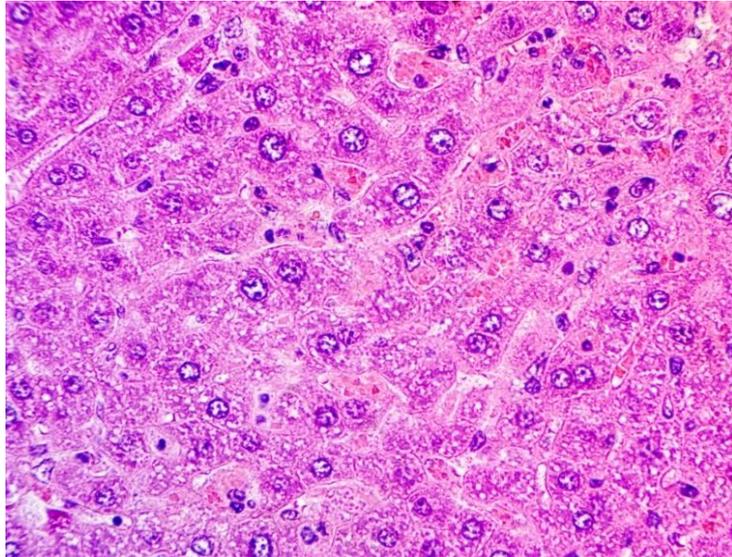


Рисунок 18 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой на 15-е сутки послеродового периода: гепатоциты со снижением объема вакуолизации цитоплазмы, ядра принимают центральное положение, уменьшение количества фокусов некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400

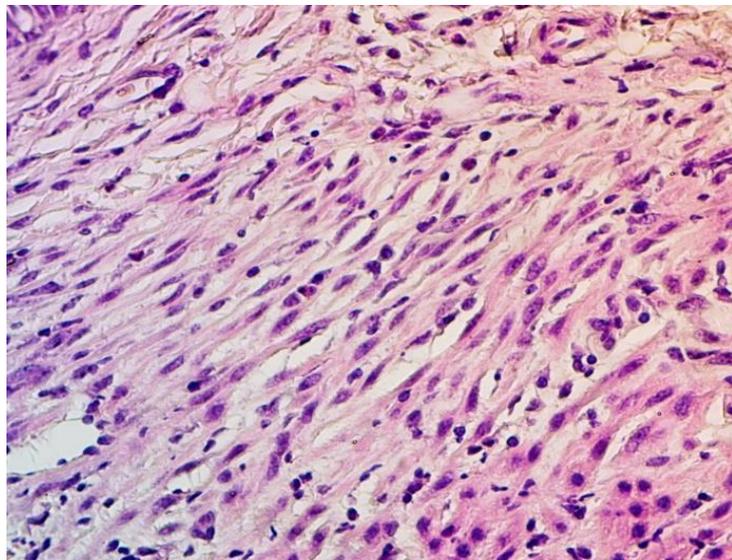
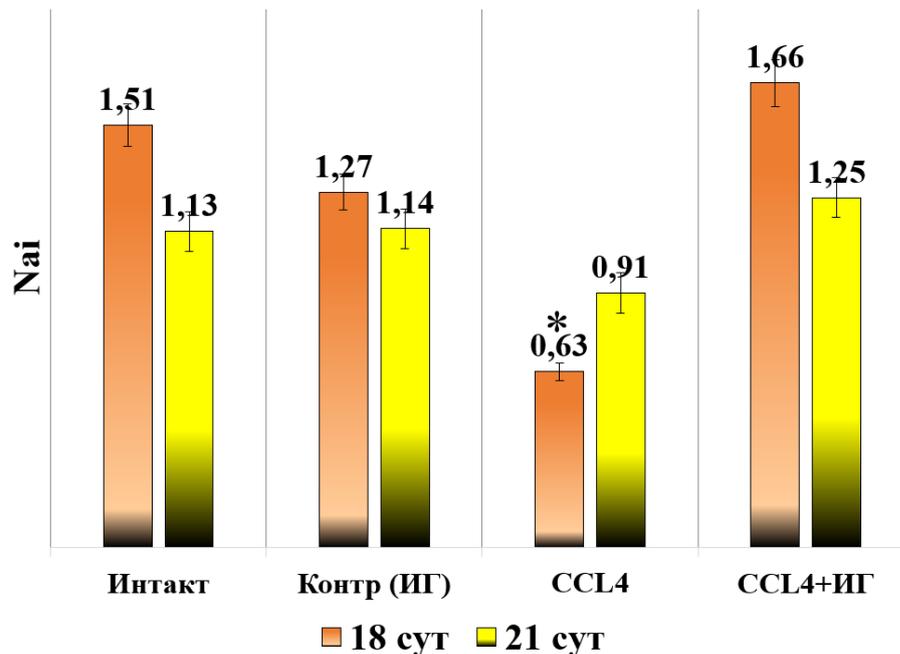


Рисунок 19 – Миометрий мышечной линии C57Bl/6 с CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой на 15-е сутки послеродового периода: миоциты в нормотрофии, единичные фокусы интерстициальны цитоплазматических конгломератов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400

### 3.3 Результаты исследования численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

При сравнении показателей численной плотности ( $N_{ai}$ ) с положительной экспрессией p53 в миоцитах во время беременности у мышей 1-й (интактной) группы от 18-х к 21-м суткам отмечали, что происходит уменьшение показателя на 25,0 %. Аналогичная тенденция снижения численной плотности ( $N_{ai}$ ) миоцитов с экспрессией p53 от 18-х к 21-м суткам беременности отмечается у мышей 2-й (контрольной) и мышей 4-й (CCL<sub>4</sub> + ИГ) групп на 10,2 %, и 25,0 % соответственно (Рисунок 20, Приложение А, Таблица 3).



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 20 – Результаты численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

У мышей 2-й (контрольной) группы на 18-е сутки беременности показатели численной плотности ( $N_{ai}$ ) положительной экспрессии белка p53 в миоцитах на 15,8 % меньше, чем аналогичный показатель у мышей 1-й (интактной) группы, а на 21-е сутки беременности разница у мышей этих двух групп не имела статистически значимых различий.

У мышей 3-й ( $CCl_4$ ) группы наблюдается обратная тенденция – от 18-х к 21-м суткам беременности показатели численной плотности ( $N_{ai}$ ) экспрессии белка p53 в миоцитах возрастают на 44 % (см. рисунок 20). Численная плотность ( $N_{ai}$ ) положительной экспрессии белка p53 в миоцитах у мышей 3-й ( $CCl_4$ ) группы на 18-е сутки беременности меньше в 2,4 раза, а на 21-е сутки беременности – в 1,2 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных 1-й (интактной) группы в эти же периоды наблюдения (Рисунок 21).

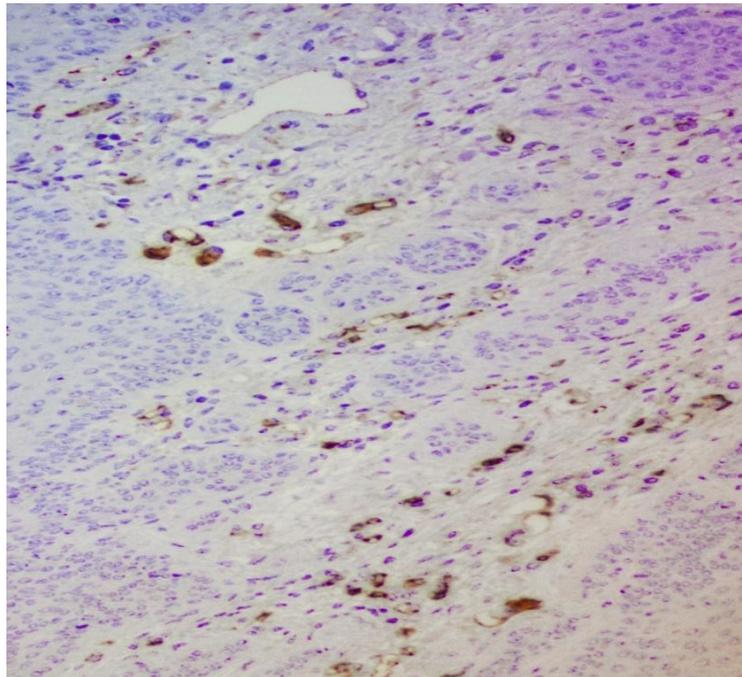


Рисунок 21 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом на 18-е сутки беременности наблюдается выраженная экспрессия белка p53 в миоцитах. Увел.  $\times 400$

У мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы в 18-е сутки беременности показатель численной плотности ( $N_{ai}$ ) положительной экспрессии белка p53 в миоцитах не имела статистически значимых различий по сравнению с мышами 1-й (интактной) группы.

При сравнении мышей опытных групп (3-я и 4-я) стоит отметить, что на 18-е сутки беременности показатели численной плотности положительной экспрессии мышей группы коррекции (CCl<sub>4</sub> + ИГ) в 2,6 раза выше (на 163 %) в сравнении с показателями мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы, а на 21-е сутки беременности в 1,3 раза (37 %). Таким образом, мыши (4-й) группы коррекции CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой имеют убедительные показатели эффективности.

Снижение показателей положительной экспрессии белка p53 у мышей с CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом (3-я группа) можно объяснить возросшим количеством экспрессии рецепторов эстрогена на фоне нарушения их инактивации печенью (Приложение А, Таблица 5).

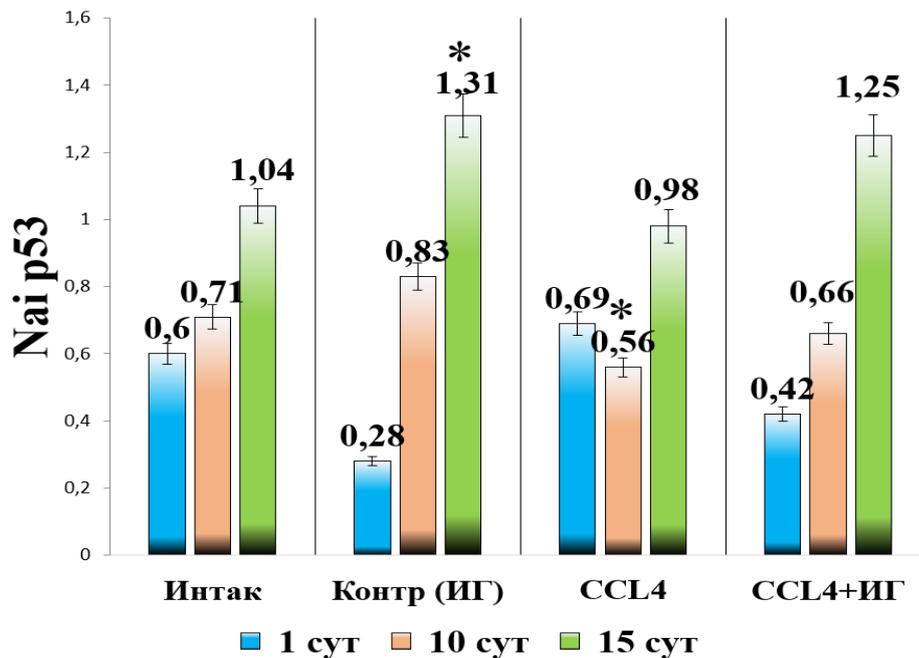
### **3.4 Результаты численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовой период в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой**

При сравнении показателей численной плотности положительной экспрессии белка p53 в послеродовой период в миометрии мышей 1-й (интактной) группы от 1-х к 15-м суткам послеродового периода – повышение показателей: от 1-х к 10-м суткам возрастает на 18,0 %, а с 10-х по 15-е сутки увеличивается на 48,6 % (Рисунок 22).

Тенденция к возрастанию от 1-х к 15-м суткам сохраняется у мышей 2-й (контрольной) и у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) групп. У мышей 2-й группы повышение показателей от 1-х к 10-м суткам послеродового периода составляет 196,0 %, с 10-х по 15-е сутки послеродового периода возрастание составило

57,8 %. У мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы от 1-х к 10-м суткам послеродового периода возрастание численной плотности положительной экспрессии белка p53 составило 57 %, а с 10-х по 15-е сутки послеродового периода – 89 %.

У мышей 2-й (контрольная) группы в 1-е сутки послеродового периода показатели численной плотности положительной экспрессии белка p53 на 53 % ниже, чем аналогичные показатели у 1-й(интактной) группы, на 10-е сутки послеродового периода показатель становится выше, чем у мышей 1-й группы в аналогичный период на 16,9 %, а в 15-е сутки послеродового периода у мышей 2-й группы показатели выше на 25,9 % по сравнению с показателями мышей 1-й (интактной) группы в аналогичный период.



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 22 – Результаты численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовый период в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

У животных 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы в 1-е сутки послеродового периода численная плотность положительной (N<sub>ai</sub>) экспрессии белка p53 в миоцитах больше на 15 % по сравнению с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) группы в аналогичный период наблюдения. В 10-е сутки послеродового периода у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы показатели меньше на 32,5 % по сравнению с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) группы в этот срок наблюдения. На 15-е сутки показатель у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы меньше на 5,7 % по сравнению с мышами 1-й (интактной) группы, разница показателей не является статистически значимой (Рисунок 23).

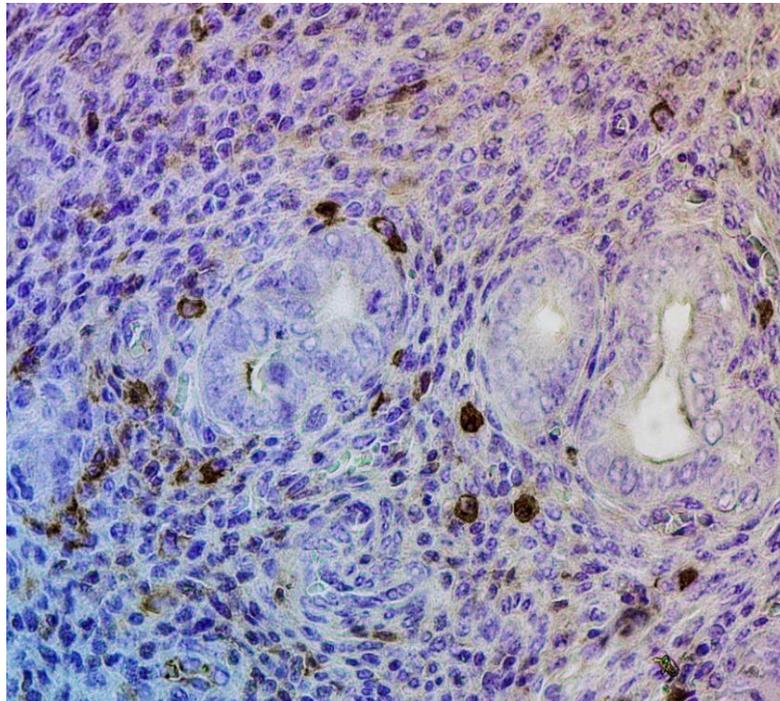


Рисунок 23 – Миометрий мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 15-е сутки послеродового периода. Наблюдается выраженная экспрессия белка p53 в миоцитах. Увел. × 400

У мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы, как у мышей 1-й (интактной) группы, численная плотность (N<sub>ai</sub>) положительной экспрессии белка p53 в миоцитах имеет тенденцию к возрастанию от 1-х к 15-м суткам. В 1-е сутки послеродового периода у животных 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы показатель меньше на 30 %, чем у

мышей 1-й (интактной) группы в тот же срок. На 10-е сутки послеродового периода у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы численная плотность (N<sub>ai</sub>) положительной экспрессии белка p53 в миоцитах меньше на 7 % по сравнению с показателем у мышей 1-й (интактной) группы в аналогичный период. На 15-е сутки у мышей показатель 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы был на 20 % больше по сравнению с показателями у мышей 1-й (интактной) группы.

Наибольшая численная плотность положительной экспрессии белка p53 фиксируется у мышей 2-й (ИГ) группы: здесь от 1-х к 15-м суткам показатели возрастают в 4,6 раза (Приложение А, Таблица 4), в то время как у самок 1-й (интактной) группы в 1,7 раза. Это можно связать со способностью гиалуронидазы поддерживать и усиливать репарацию, которая свойственна и p53. Также исходя из полученных данных, у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы показатели достигают бóльших значений к 15-м суткам послеродового периода, и они выше на 25 % по сравнению с показателями самок с 1-й (интактной) группой. Это подтверждает, что иммобилизованная гиалуронидаза производит эффективный терапевтический эффект при CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе, участвуя в восстановлении миомерия.

Сравнение показателей численной плотности положительной экспрессии белка p53 у мышей опытных (3-я и 4-я) групп представляет следующие результаты: у животных с коррекцией CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза иммобилизованной гиалуронидазой (4-я группа) с 1-х по 15-е сутки после родов идет равномерное повышение показателей в 2,97 раза (на 197 %), в то время как у самок 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы показатели имеют волнообразную форму со снижением от 1-х к 10-м суткам послеродового периода и повышением к 15-м суткам, но оставаясь ниже на 27 % в сравнении с показателями животных группы коррекции (4-й) в аналогичный период.

### **3.5 Результаты оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 во время беременности в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и при его коррекции**

При сравнении показателей экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в 18-е и 21-е сутки беременности между мышами 1-й (интактной) и 3-й групп (CCl<sub>4</sub>) было выявлено, что различия в показателях отсутствуют, экспрессия половых гормонов сохраняется на одинаковом уровне у мышей в обеих группах. У животных 2-й (контрольной, ИГ) группы наблюдались достоверные различия как на 18-е, так и на 21-е сутки беременности для обоих рецепторных аппаратов по сравнению с животными 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы: на 18-е сутки беременности количество рецепторов эстрогена у мышей в 3-й (CCl<sub>4</sub>) группе было в 1,5 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем у мышей 2-й (контрольной) группы, рецепторов прогестерона – меньше в 1,4 раза; на 21-е сутки беременности количество рецепторов к эстрогену у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы было меньшим в 3,4 раза, а рецепторов прогестерона – в 3,9 раза, в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы (Рисунки 24 и 26; Приложение А, Таблица 5).

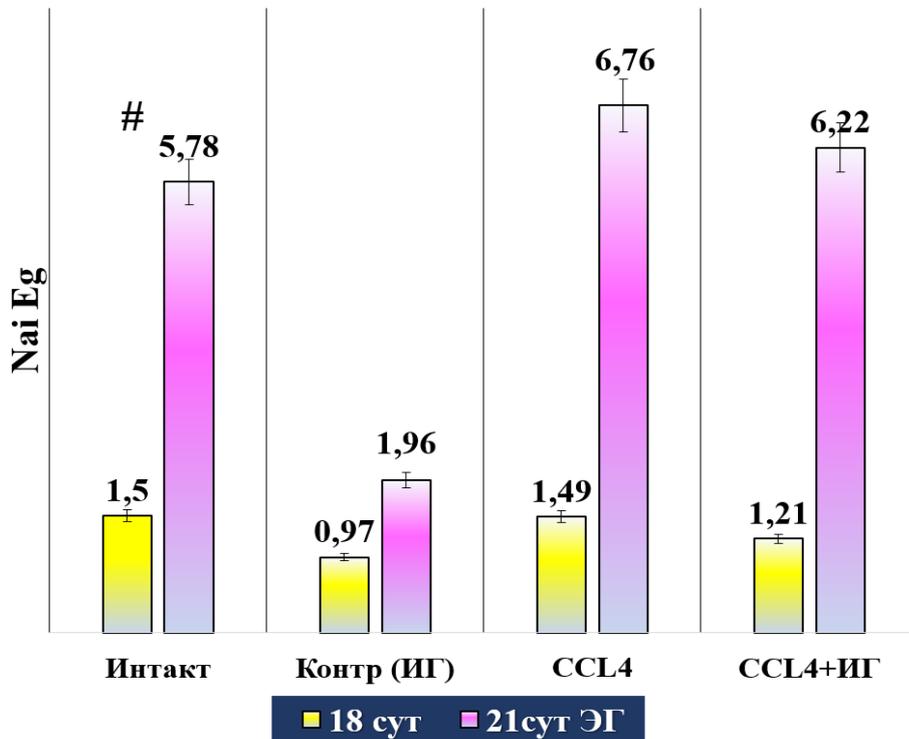
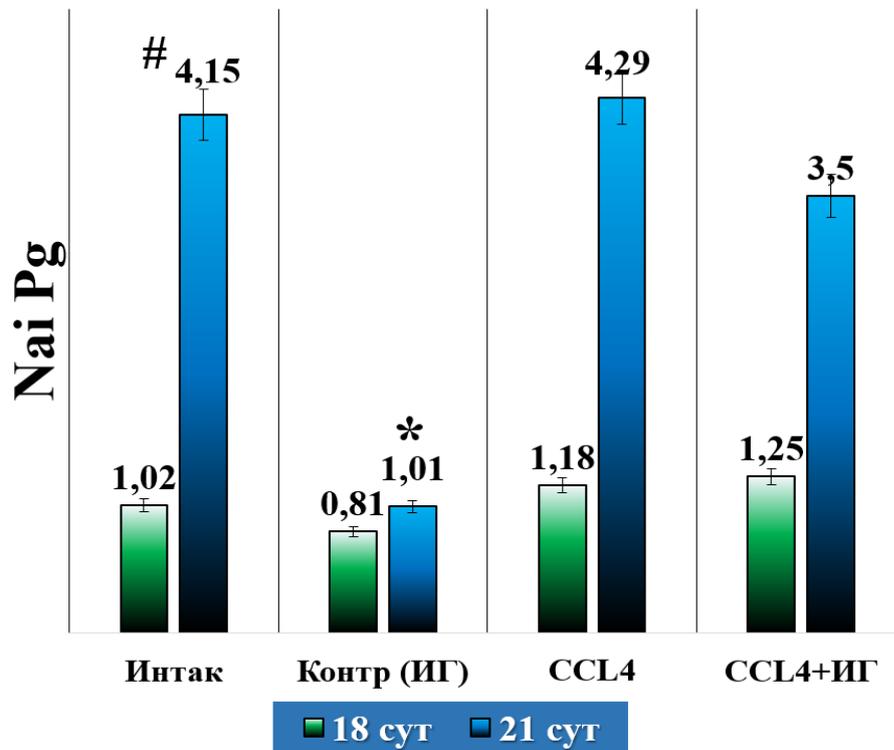


Рисунок 24 – Численная плотность экспрессии рецепторов эстрогена в период беременности в миометрии мышей линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

На 18-е сутки беременности количество миоцитов с положительной экспрессией прогестерона было меньшим у мышей 2-й (ИГ) группы в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) и 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) групп в 1,5 раза; на 21-е сутки беременности количество миоцитов с положительной экспрессией прогестерона у животных 2-й (ИГ) группы было также уменьшенным в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной), 3-й (CCl<sub>4</sub>) и 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) групп в 4,0 раза, в 4,2 раза и в 3,5 раза соответственно (Рисунки 25 и 27; Приложение А, Таблица 1).



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы; # – статистически значимое различие у мышей 1-й (интактной) группы в разные периоды наблюдения ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 25 – Численная плотность экспрессии рецепторов прогестерона в период беременности в миометрии мышей линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

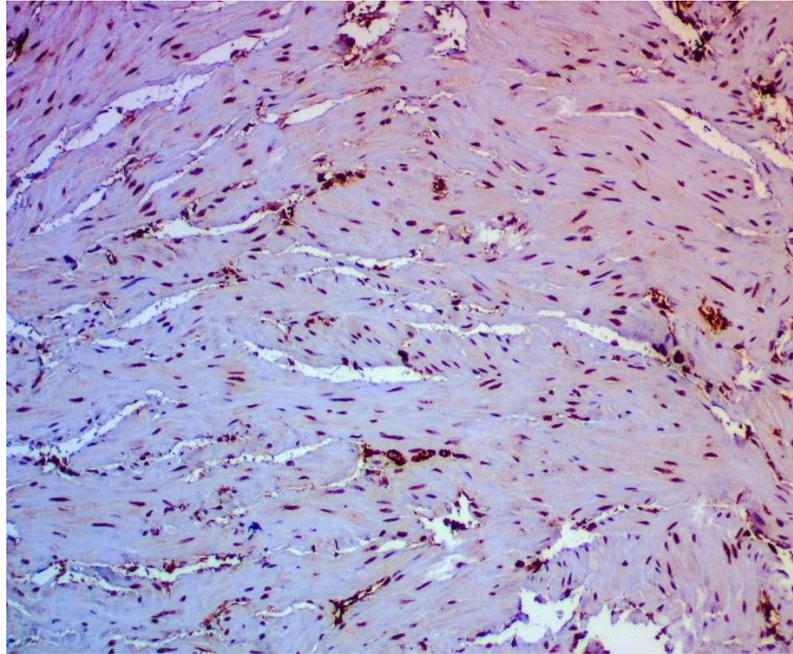


Рисунок 26 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 21-е сутки беременности: выраженная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогену миоцитах. Докраска гематоксилином Увел. × 400

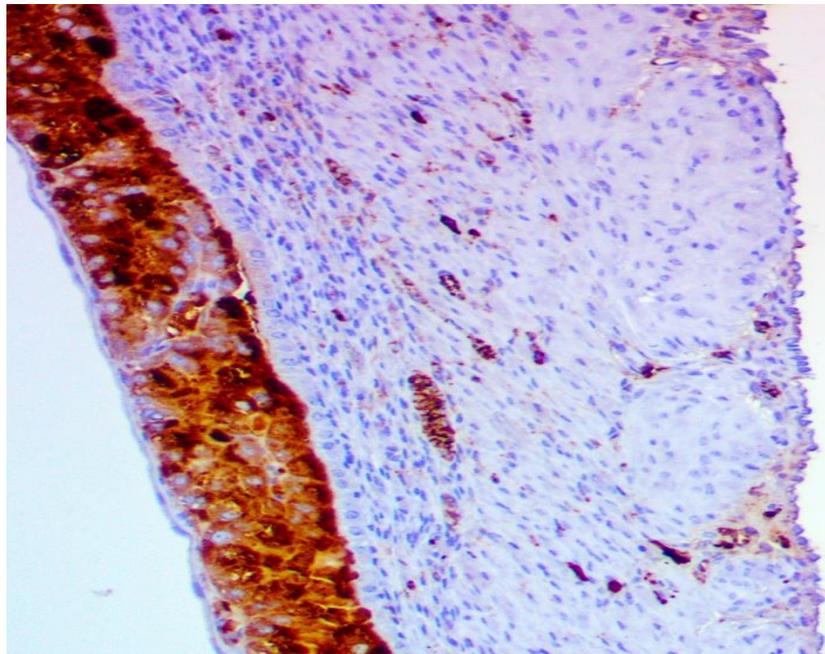


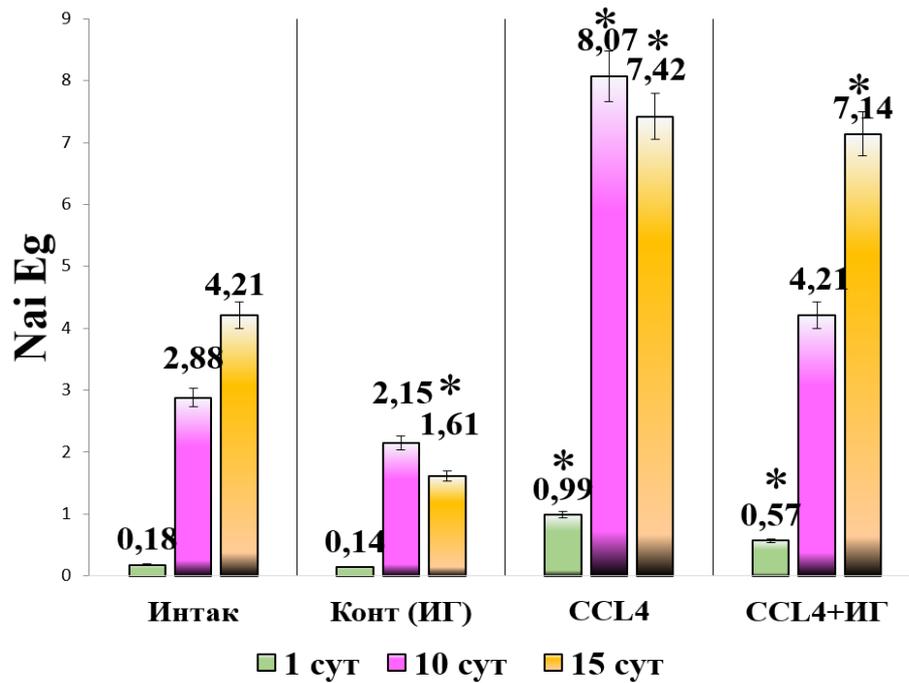
Рисунок 27 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 18-е сутки беременности. Наблюдается выраженная экспрессия ядерных рецепторов к прогестерону в миоцитах и эпителиоцитах эндометрия (слева). Докраска гематоксилином. Увел. × 100

Анализ индекса соотношения экспрессии в миоцитах эстрогена к прогестерону продемонстрировал, что он возрастает от 18-х суток к 21-м суткам беременности у мышей всех групп, кроме самок 1-й (интактной) группы, более выражено – у мышей в 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) и 2-й (ИГ) группах, что обусловлено преобладанием экспрессии эстрогена в миоцитах, при незначительных изменениях экспрессии прогестерона в период беременности.

### **3.6 Результаты оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза**

При проведении иммуногистохимического исследования было обнаружено яркое окрашивание ядер, указывающее на наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону во всех слоях миометрия, при этом интенсивность окраски различалась.

В послеродовой период результаты морфометрического исследования миоцитов с экспрессией половых гормонов в миоцитах показали, что у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы в сравнении с животными 1-й (интактной) группы в динамике происходит резкое увеличение количества миоцитов, экспрессирующих рецепторы эстрогена: в 1-е сутки после родов количество миоцитов с экспрессией рецепторов к эстрогену становится в 5,5 раза больше, к 10-м суткам – в 2,8 раза, к 15-м суткам после родов – в 1,7 раза. У мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы численная плотность ( $N_{ai}$ ) миоцитов с положительной экспрессией эстрогенов была меньшей в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы на 1-е сутки послеродового периода в 1,7 раза, на 10-е сутки – в 1,9 раза; в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) группы на 1-е сутки послеродового периода было больше в 3,0 раза, на 10-е сутки – в 1,5 раза, а на 15-е сутки – в 1,7 раза, что являлось наибольшим показателем из исследованных суток (Рисунок 28; Приложение А, Таблица 6).



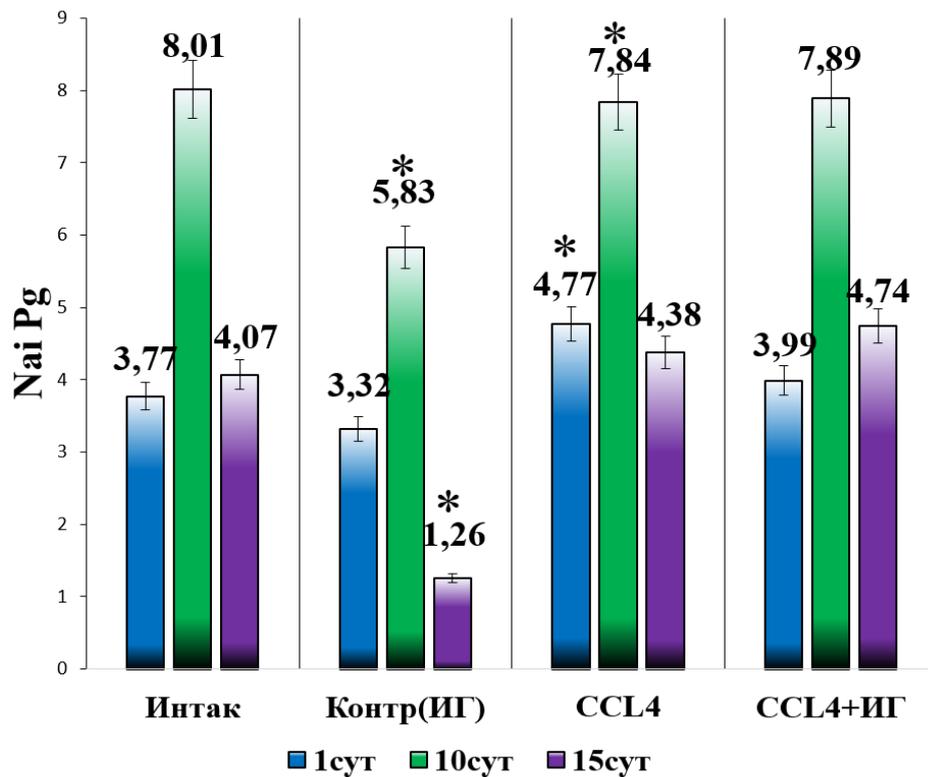
Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 28 – Численная плотность ( $N_{ai}$ ) экспрессии рецепторов эстрогена в послеродовой периоде в миометрии мышей линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

Экспрессия рецепторов прогестерона в миоцитах у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы не имеет различий с аналогичным показателем у животных 1-й (интактной) группы, что доказывает, что основные нарушения послеродовой инволюции миометрия мышей обусловлены гиперэстрогемией (Рисунок 29). У животных 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы численная плотность ( $N_{ai}$ ) миоцитов, экспрессирующих рецепторы прогестерона, на 1-е сутки послеродового периода была меньше в 1,2 раза в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы. У мышей 2-й (контрольной) группы численная плотность ( $N_{ai}$ ) миоцитов, экспрессирующих рецепторы прогестерона, была меньше в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной), 3-й (CCl<sub>4</sub>), 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ)

групп на 10-е сутки и 15-е сутки послеродового периода (Рисунки 29, 30, 31 и 32; Приложение А, Таблица 6).

При оценке индекса соотношения экспрессии в миоцитах эстрогена к прогестерону отчетливо видно, что индекс возрастает к 15-м суткам послеродового периода во всех группах, более выражено – в 1-й (интактной), 2-й (ИГ) и 3-й (CCl<sub>4</sub>) группах, что обусловлено преобладанием экспрессии в миоцитах эстрогена.



Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы.

Рисунок 29 – Численная плотность экспрессии рецепторов прогестерона в послеродовый период в миометрии мышей линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

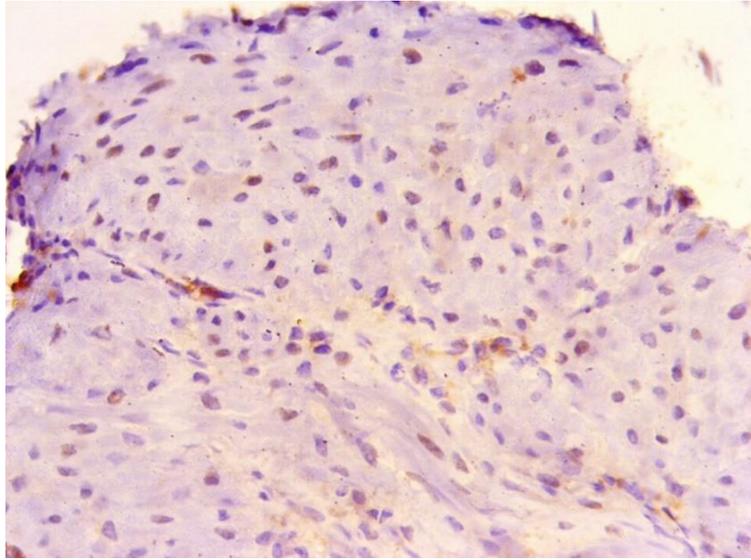


Рисунок 30 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом 1-е сутки послеродового периода. Слабовыраженная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогену (РЭ) в миоцитах.

Докраска гематоксилином. Увел. × 400

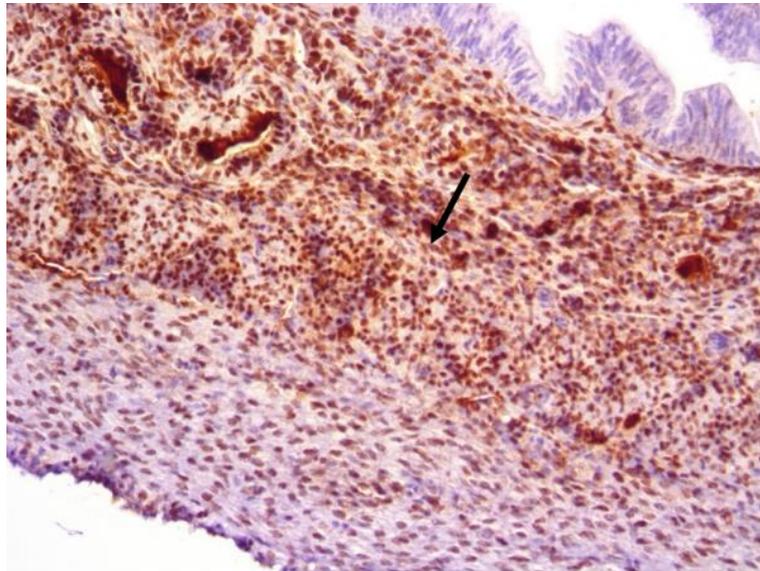


Рисунок 31 – Матка мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 10-е сутки послеродового периода. Умеренно выраженная экспрессия ядерных рецепторов к прогестерону (РП) в миоцитах миометрия (показано стрелкой). Докраска гематоксилином. Увел. × 200

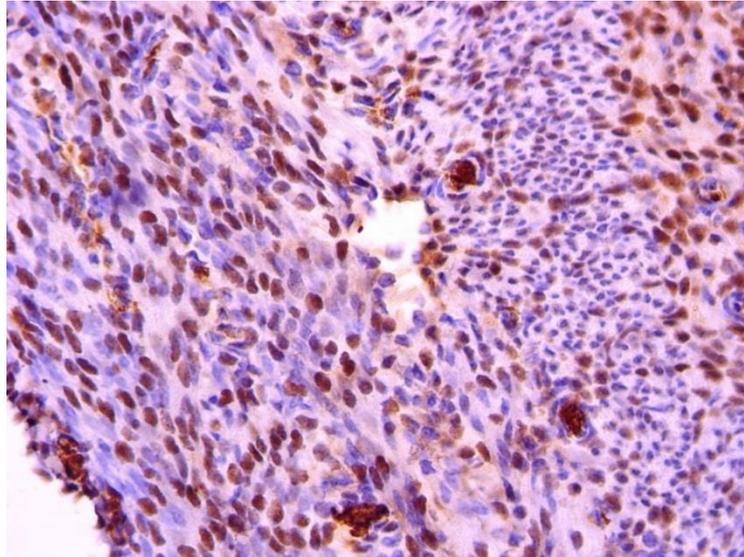


Рисунок 32 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 10-е сутки послеродового периода. Умеренно выраженная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогену (РЭ) в миоцитах.

Докраска гематоксилином. Увел. × 400

В проведенных ранее исследованиях было показано, что процессы послеродовой инволюции миометрия у мышей с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом не завершались к 10-м суткам послеродового периода [39].

Нарушения функции печени могут вызывать нарушения в метаболизме, включая инактивацию половых стероидных гормонов. Это ведет к уменьшению их утилизации и увеличению уровня этих гормонов в крови. Основным физиологическим регулятором экспрессии рецепторов половых гормонов является их концентрация в сыворотке крови [13, 14]. Данные исследований свидетельствуют о том, что значительное повышение уровня ядерных рецепторов эстрогена может быть связано с гиперэстрогенией, появляющейся вследствие нарушенной функции печени. Это может замедлять процессы инволюции миометрия. Ранее было выявлено, что у мышей с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом диаметр сосудов миометрия увеличивается по сравнению с животными с нормальной беременностью. Это также может быть связано с гиперэстрогенией, так как эстроген обладает сосудорасширяющим эффектом [141].

Прогестерон не оказывает влияния на увеличение количества своих рецепторов. Более того, при высоких концентрациях прогестерона может происходить подавление синтеза как собственных рецепторов прогестерона, так и рецепторов эстрогенов- $\alpha$ , при этом усиливается экспрессия рецепторов эстрогенов- $\beta$  [13, 15]. Согласно нашим исследованиям, у мышей опытной группы уровень ядерных рецепторов к прогестерону оказался выше, чем в контрольной группе. В первый день их количество превышало контрольный уровень в 1,3 раза, а к пятому дню наблюдалось дальнейшее увеличение. На десятый день количество рецепторов снизилось. Можно предположить, что на 5–10-й день при определённой концентрации гормона в крови проявляется эффект подавления собственных рецепторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе исследования миометрия матки во время беременности при патологии печени изучались недостаточно. В проведенных исследованиях описаны состояния миометрия только при физиологической беременности, в которых установлено, что элиминация миоцитов начинается за несколько суток до родов [73], что подтверждено в нашем исследовании у мышей 1-й (интактной) группы. Ведущим механизмом элиминации миоцитов является клазмацитоз, который представлен интерстициальными цитоплазматическими конгломератами, в меньшей степени апоптоз и некроз.

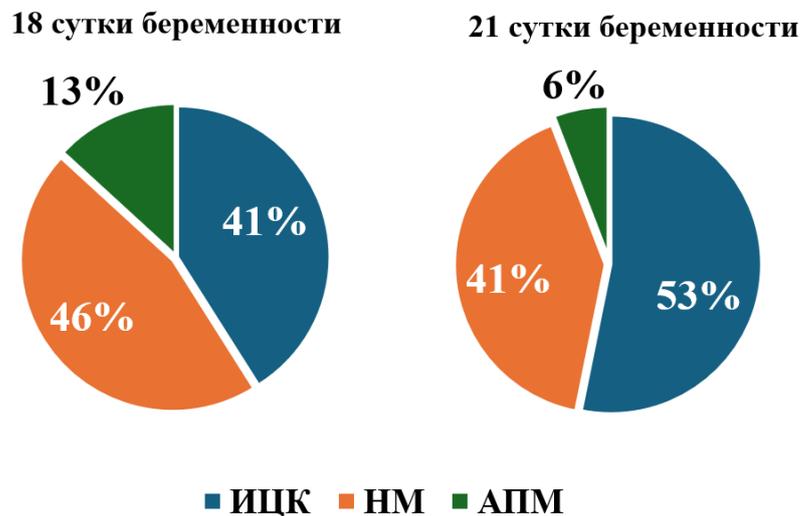


Рисунок 33 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 1-й (интактной) группы линии С57В1/6 в 18-е и 21-е сутки беременности

При физиологической беременности (1-я группа) с 18-х на 21-е сутки беременности объемная плотность ( $V_v$ ) всех параметров (ИЦК, некротизированные миоциты и апоптоз) снижается (см. рисунок 33), в то время как во время беременности в условиях  $CCl_4$ -индуцированного гепатоза показатели объемной плотности увеличиваются (Рисунок 34). У животных при коррекции  $CCl_4$ -индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой

(4-я группа) от 18-го к 21-му дню беременности показатели снижаются, как и у самок 1-й (интактной) группы, что говорит об эффективном применении иммобилизированной гиалуронидазы (Рисунок 35).

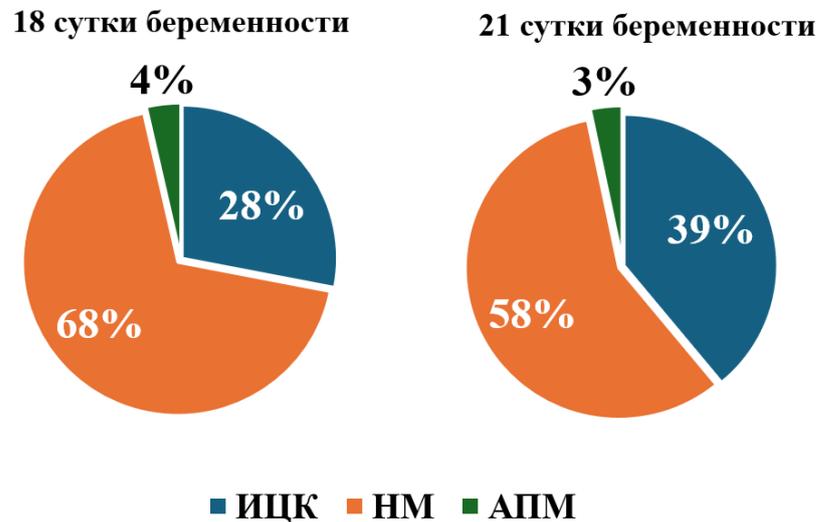


Рисунок 34 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности

На 18-е сутки беременности у мышей 1-й (интактной) группы соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам 1,1 : 1,0 то есть показатели практически равны, а некротизированные миоциты к апоптозу 1,0 : 3,4. У животных при CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе соотношение сдвигается в сторону некротизированных миоцитов по отношению к ИЦК, а именно 1,0 : 1,7. Аналогичный сдвиг происходит и при соотношении с апоптозом – 1,0 : 19,3 в пользу некротизированных миоцитов. У самок в группе коррекции (CCl<sub>4</sub> + ИГ) соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам 1,0 : 1,2, а некротизированные миоциты к апоптозу составили 1 : 7. Мыши группы коррекции (CCl<sub>4</sub> + ИГ) имеют приближенное соотношение в структурной организации миометрия к параметрам

мышей 1-й (интактной) группы, что говорит об успешной коррекции иммобилизированной гиалуронидазой.

На 21-е сутки (день родов) беременности у мышей с физиологической беременностью (1-я группа) соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам составило 1,0 : 1,3, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 1,0 : 3,5. Во время беременности в условиях острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза мы наблюдали значительные изменения в структурных изменениях миометрия, что видно из смещения соотношения интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам в сторону последнего параметра, которое составило 1,5 : 1,0, а соотношение некротизированных миоцитов к апоптозу составило 1,0 : 17,6.

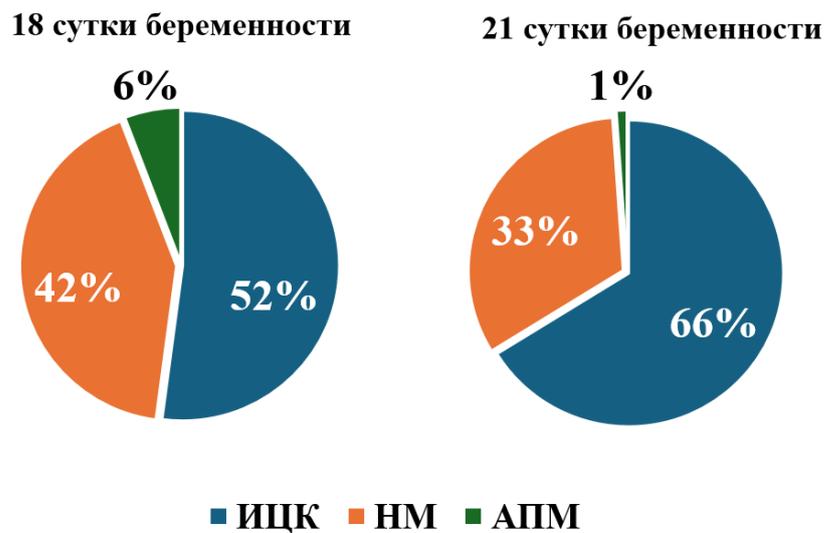


Рисунок 35 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 4-й ( $\text{CCl}_4$  + ИГ) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности

Сдвиг в сторону некротизированных миоцитов говорит о нарушении в структурной организации миометрия из-за патологии печени, которое можно объяснить свойствами эстрогена ингибировать апоптоз [24, 160]. Апоптоз это экологичная утилизация клетки за счет эволюционно сложившейся программы.

При угнетении гиперэстрогемией апоптоза система утилизации ищет другой способ уничтожить поврежденную клетку и делает это через некроз, что подтверждается полученными ранее исследованиями [163]. Известно, что белок p53 ассоциируется не только с апоптозом, но и некрозом [147, 203]. Доказано, что митохондрии играют значительную роль в гибели клеток. При окислительном или клеточном стрессе происходит раскрытие пор mPT в внутренней мембране митохондрий, что приводит к специфической индукции гибели клеток, тем самым не давая размножаться клеткам с поврежденным генетическим материалом [188, 209]. У животных группы коррекции иммобилизированной гиалуронидазой CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза (4-я группа), соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов и некротизированных миоцитов на 21-е сутки беременности составляет 1 : 2, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 1,0 : 29,5.

Согласно нашему исследованию, в период беременности, непосредственно перед родами, наличие интерстициальных цитоплазматических конгломератов у мышей всех групп доказывает, что клазмацитоз является способом подготовки к предстоящим родам, изменения структурной организации миометрия начинаются заранее для предстоящей инволюции матки.

У мышей 1-й интактной группы в 1-е сутки после родов соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитами составляет 1,0 : 7,3, а соотношение некротизированных миоцитов к апоптозу – 1 : 1. К 10-м суткам соотношение среди всех параметров составило 1 : 1. А в 15-е сутки послеродового периода соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам составило 1,0 : 1,5, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 1,0 : 4,1 (Рисунок 36).

У животных 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы в 1-е сутки после родов соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам составило 1,0 : 4,2, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 1,0 : 1,1. К 10-м суткам послеродового периода соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам – 1,0 : 35,2, а

некротизированных миоцитов к апоптозу – 6 : 1. К 15-м суткам послеродового периода происходит очередная перестройка в структурной организации миометрия: соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам составляет 1,0 : 2,2, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 1,0 : 5,3 (Рисунок 37).

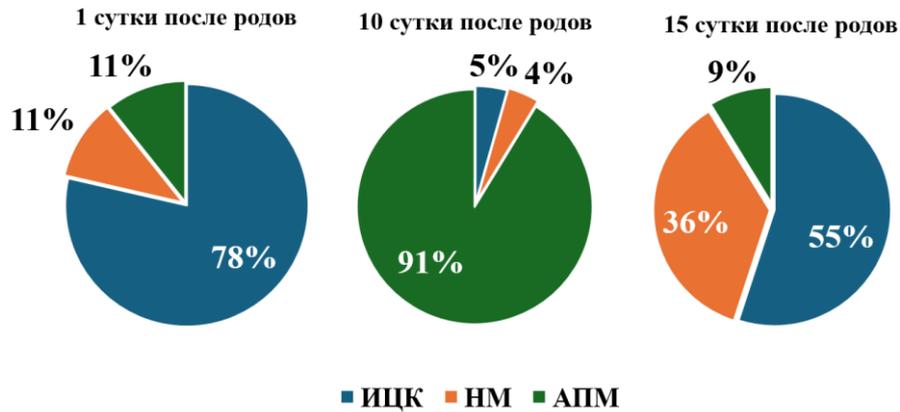


Рисунок 36 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 1-й (интактной) группы линии C57Bl/6 в послеродовой период: 1-е, 10-е и 15-е сутки

У самок 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы в 1-е сутки после родов соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам составило 1,0 : 11,4, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 3,7 : 1,0. К 10-м суткам послеродового периода соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам – 1 : 48, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 38 : 1. К 15-м суткам послеродового периода происходит очередная перестройка в структурной организации миометрия: соотношение интерстициальных цитоплазматических конгломератов к некротизированным миоцитам составляет 1 : 1,2, а некротизированных миоцитов к апоптозу – 1,0 : 4,5 (Рисунок 38).

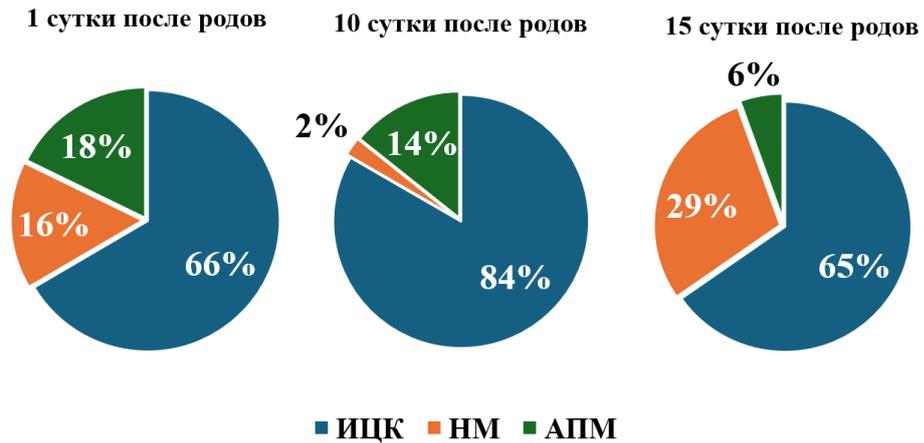


Рисунок 37 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в послеродовой период: 1-е, 10-е и 15-е сутки

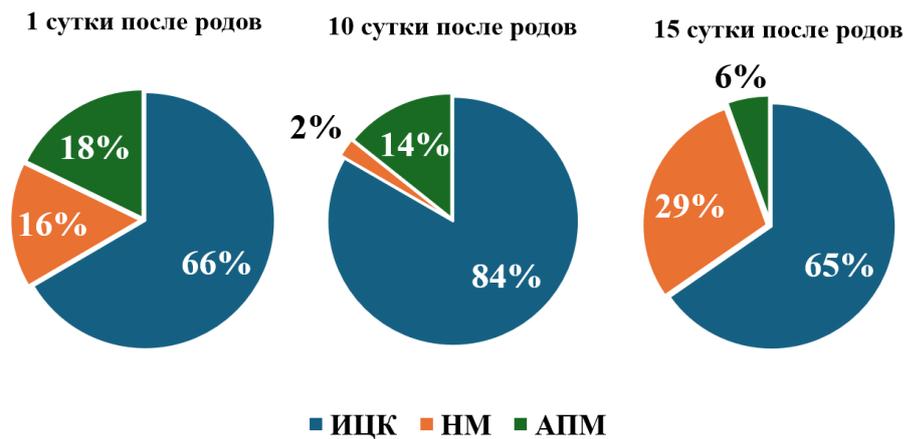


Рисунок 38 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы линии C57Bl/6 в послеродовой период: 1-е, 10-е и 15-е сутки

Процентное соотношение структурной организации миометрий у мышей 1-й (интактной) и 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) групп не имеет статистически значимых различий, что говорит об успешной коррекции иммобилизированной гиалуронидазой острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза.

В настоящее время многие исследования, посвященные процессам послеродовой инволюции матки в норме или при патологии печени описаны недостаточно подробно. В научной литературе встречаются немногочисленные упоминания об отдельных генах, вероятно являющихся отдельными звеньями в механизме послеродовой инволюции миометрия [143].

С момента родов (1-е сутки) у мышей с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом возрастание объемной плотности ( $V_v$ ) ИЦК происходило вплоть до 15-х суток послеродового периода, в то время как у мышей с физиологически протекающей беременностью процесс клазмацитоза завершался к 10-м суткам после родов, что является признаком окончания процессов инволюции. При физиологически протекающей беременности наиболее ярко выраженные процессы клазмацитоза, апоптоза и некроза отмечались в первые дни после родов, в то время как у мышей с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом эти проявления были наиболее выраженные к 15-м суткам после родов, что говорит о замедлении процессов инволюции при патологии печени. В условиях коррекции иммобилизированной гиалуронидазой у мышей острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза показатели объемной плотности ( $V_v$ ) ИЦК к 15-м суткам послеродового периода были аналогичными с таковым у мышей интактной группы, что говорит о завершении процессов инволюции матки.

Распределение рецепторов эстрогена в миометрии у мышей 1-й (интактной) группы в 18-е и 21-е сутки беременности остается в стабильных значения с преобладанием прогестерона (Рисунок 39). У животных с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом (3-я группа) – имеет незначительные статистические колебания и незначительные изменения по сравнению с мышами 1-й группы (Рисунок 40). У самок 4-й ( $\text{CCl}_4$  + ИГ) группы значения также остаются в похожем процентном соотношении с мышами (1-й) группы физиологической беременности (Рисунок 41).

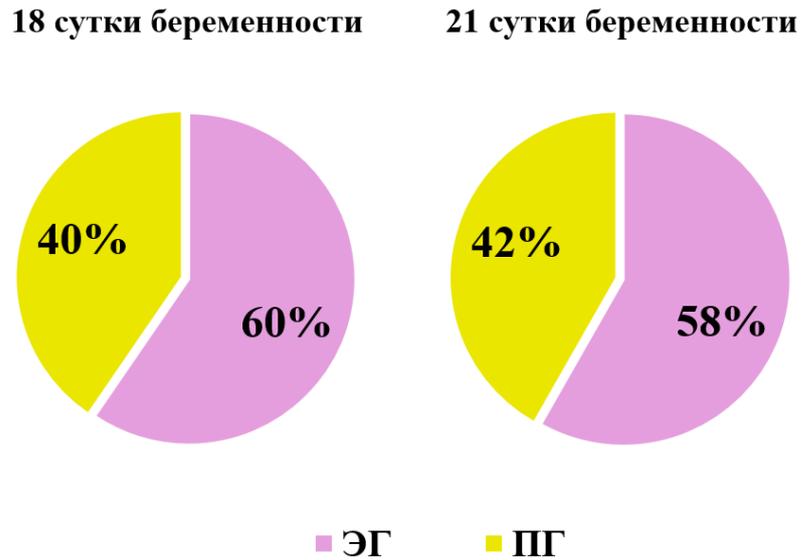


Рисунок 39 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии у мышей 1-й (интактной) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности

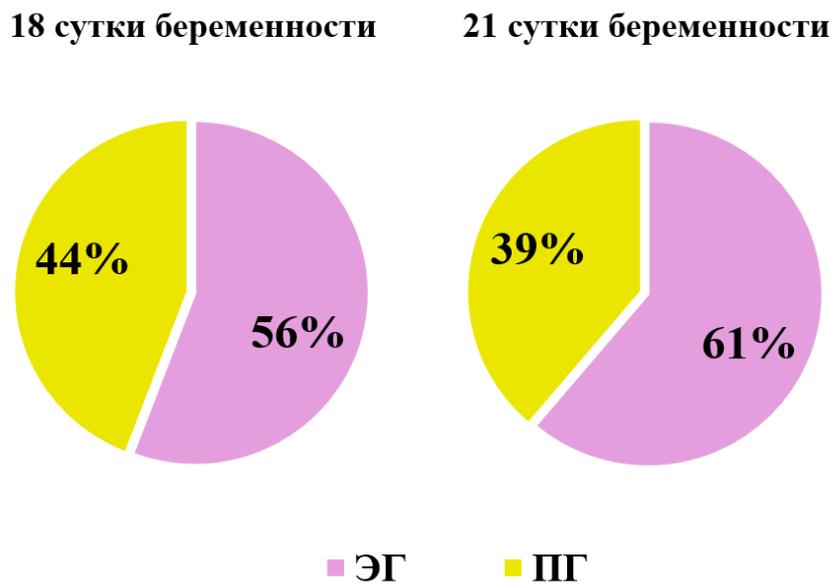


Рисунок 40 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности

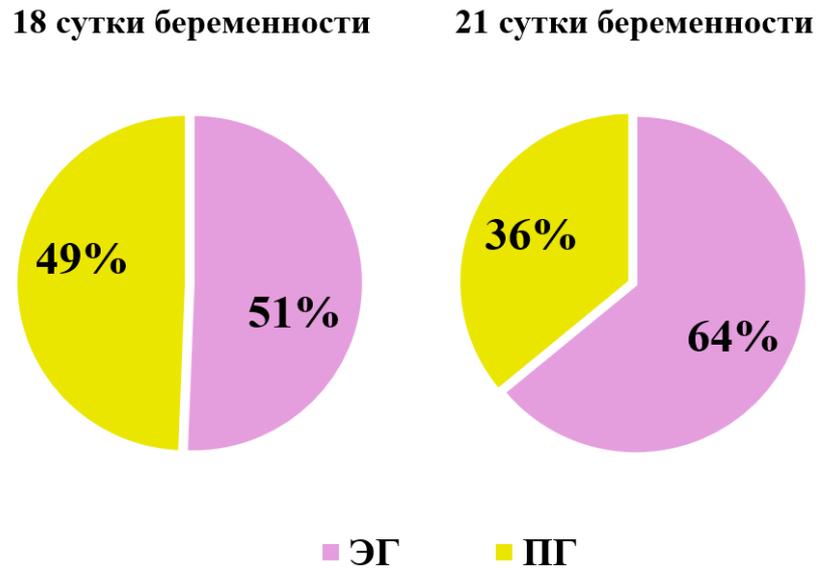


Рисунок 41 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности

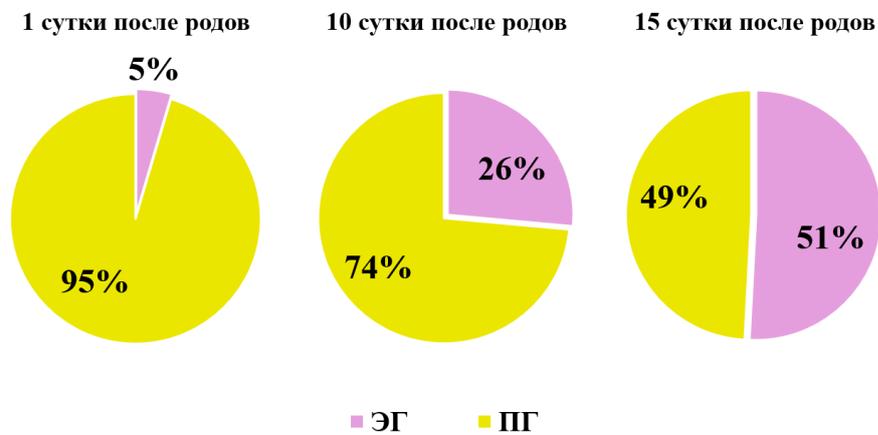


Рисунок 42 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии у мышей 1-й (интактной) группы линии C57Bl/6 в 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода

В послеродовой период распределение рецепторов эстрогена в миометрии у мышей 1-й (интактной) группы с 1-х по 15-е сутки происходит смещение

процентного соотношения половых гормонов с ростом положительных рецепторов эстрогена и снижением рецепторов прогестерона (см. рисунок 42).

У животных с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом (3-я группа) имеет место значительное смещение в процентном соотношении эстрогена с прогестероном, от 1-х к 15-м суткам процент эстрогена возрастает и к 15-м суткам достигает 63 % (Рисунок 43).

У самок 4-й ( $CCl_4$  + ИГ) группы значения положительной экспрессии эстрогена и прогестерона возрастают от 1-х к 15-м суткам, но в отличие от мышей 3-й ( $CCl_4$ ) группы в аналогичный срок, процентное соотношение эстрогена к 10-м суткам на 15 % ниже (Рисунок 44).

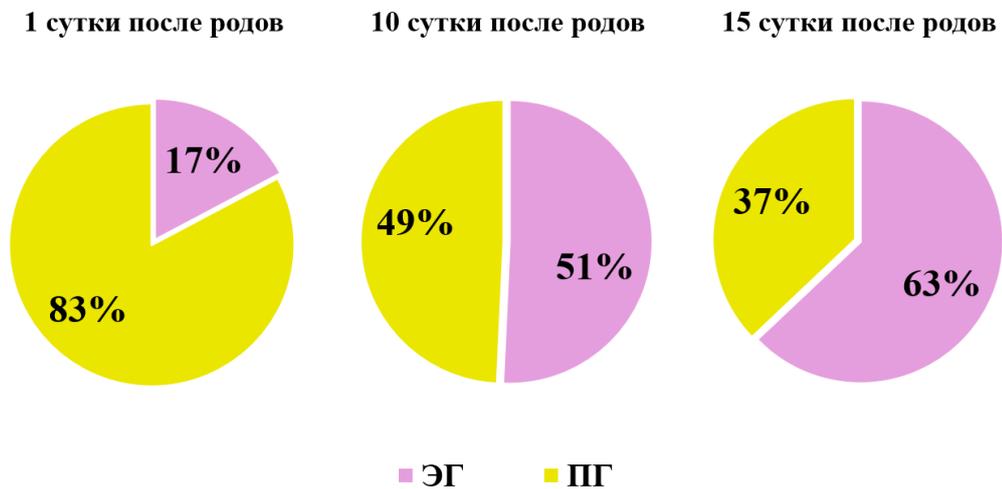


Рисунок 43 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии у мышей 3-й ( $CCl_4$ ) группы линии C57Bl/6 в 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода

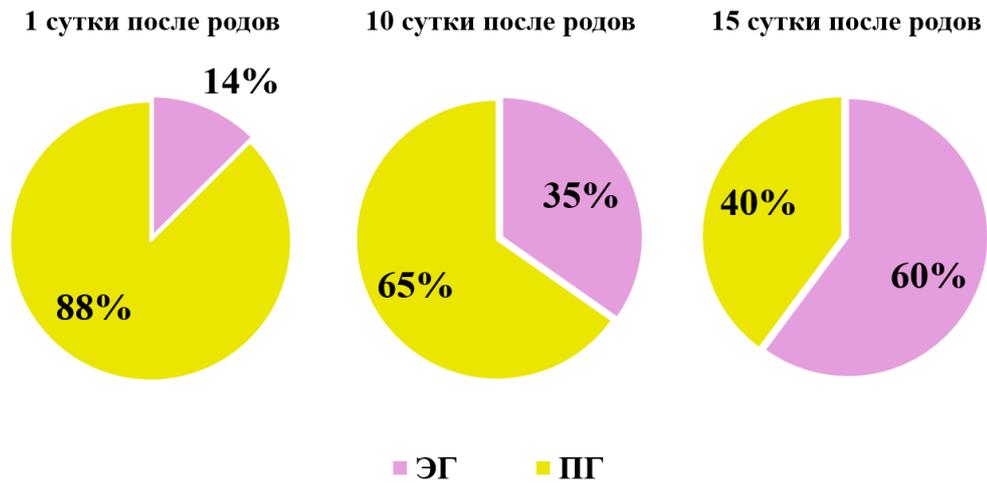


Рисунок 44 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода

Экспрессия белка p53 в миометрии у мышей с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом была резко снижена по сравнению с другими группами. При этом наиболее высокие результаты экспрессии выявлены у мышей с физиологической беременностью и у животных с изолированным введением на 14-е сутки иммобилизированной гиалуронидазы при физиологической беременности (Рисунок 45).

Элиминация миоцитов начиналась за несколько суток до родов, а распределение рецепторов эстрогена и прогестерона в миоцитах миометрия у мышей всех групп на 18-е и 21-е сутки беременности оставалось аналогичным показателю мышей с физиологически протекающей беременностью.

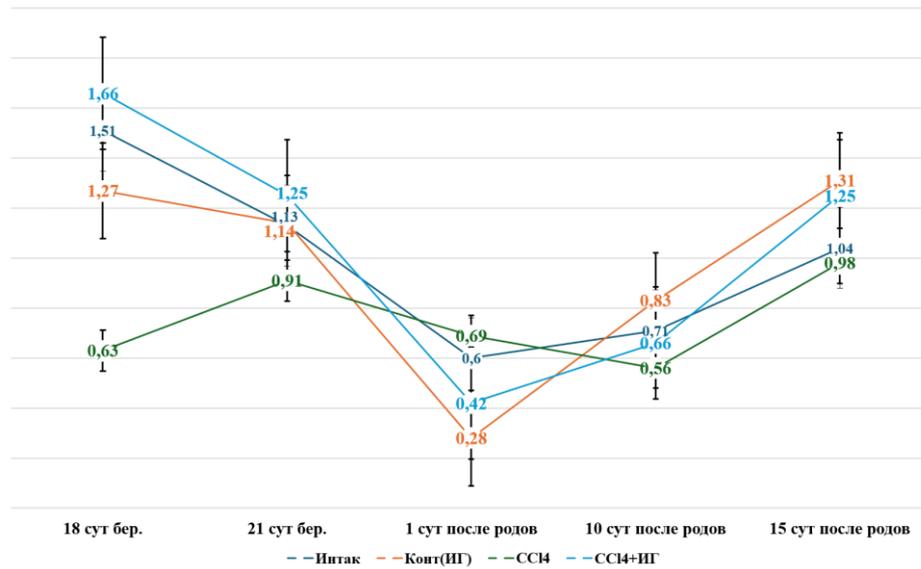


Рисунок 45 – Динамика показателей численной плотности ( $N_{ai}$ ) положительной экспрессии белка p53 у мышей разных групп с 18-х суток беременности по 15-й день после родов

В послеродовой период у мышей с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом численная плотность ( $N_{ai}$ ) миоцитов с экспрессией рецепторов эстрогена в миометрии на 10-е сутки была большей в 2,8 раза, по сравнению с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) группы.

При применении иммобилизированной гиалуронидазы у мышей с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом (4-я группа) численная плотность ( $N_{ai}$ ) миоцитов с экспрессией рецепторов эстрогена в миометрии на 10-е сутки была в 2 раза меньше по сравнению с показателями мышей 3-й ( $CCl_4$ ) группы.

В связи с этим, можно предположить, что нарушение функции печени во время беременности приводит к повышенному содержанию половых стероидных гормонов в крови, которые в свою очередь, можно рассматривать как фактор, обуславливающий замедление механизмов элиминации гладкомышечных клеток, усиление экспрессии рецепторов эстрогена гладкомышечными клетками миометрии и ингибирование процессов восстановления.

## ВЫВОДЫ

1. При остром  $\text{CCl}_4$ -индуцированном гепатозе к 18-м суткам беременности в миометрии объемная плотность ( $V_v$ ) класмацитоза возрастала в 2,1 раза, некротизированных миоцитов – в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с аналогичными показателями у мышей с физиологической беременностью.

2. Основным структурным механизмом процесса послеродовой инволюции миометрия у мышей линии C57Bl/6 в условиях острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза явились класмацитоз, который морфологически был представлен наличием в интерстиции цитоплазматических конгломератов (65 %), в меньшей степени – некротизированными (29 %) и апоптотически измененными миоцитами (6 %), и инволюция матки не завершалась к 15-м суткам после родов по сравнению с мышами с физиологической беременностью.

3. При коррекции острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой на 21-е сутки беременности объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов уменьшалась в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с мышами без применения препарата.

4. Во время беременности количество рецепторов прогестерона и эстрогена в миометрии при остром  $\text{CCl}_4$ -индуцированном гепатозе при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой не изменялось и соответствовало показателям у мышей с физиологической беременностью.

5. Коррекция иммобилизированной гиалуронидазой острого  $\text{CCl}_4$ -индуцированного гепатоза приводила к снижению объемной плотности ( $V_v$ ) класмацитоза и некротизированных миоцитов и от 1-х к 15-м суткам после родов, что соответствовало физиологической послеродовой инволюции у мышей.

6. При остром  $\text{CCl}_4$ -индуцированном гепатозе у мышей количество рецепторов эстрогена в миоцитах увеличивалось на 10-е сутки в 2,8 раза, на 15-е сутки – в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с мышами с физиологическим послеродовым периодом, что сопровождалось нарушением и замедлением послеродовой инволюции матки. При применении иммобилизированной

гиалуронидазы у мышей с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом количество рецепторов эстрогенов в миометрии уменьшалось к 10-м суткам послеродового периода в 2 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с мышами без применения иммобилизированной гиалуронидазы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты исследования послеродовой инволюции матки у животных с острым  $\text{CCl}_4$ -индуцированным гепатозом могут быть полезны для понимания механизмов развития осложнений во время беременности и послеродового периода у пациенток с патологией печени.

2. Имобилизированная гиалуронидаза может быть рекомендована для разработки профилактических мероприятий по снижению риска осложнений во время беременности и в послеродовом периоде, связанных с патологией печени у пациенток.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АКТГ	адренокортикотропный гормон
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМК	активированные метаболиты кислорода
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГМК	гладкомышечные клетки
ИЦК	интерстициальные цитоплазматические конгломераты
ПИБФ	прогестерон-индуцированный блокирующий фактор
ПЛЧ	плацентарный лактоген человека
РП	рецепторы прогестерона
РЭ	рецепторы эстрогенов
ФНО	фактор некроза опухоли
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
Э <sub>1</sub>	эстрон
Э <sub>2</sub>	17β-эстрадиол
Э <sub>3</sub>	эстриол
ЭЦМ	экстрацеллюлярный матрикс
АМРК	AMP-activated protein kinase
EGF	эпидермальный фактор роста
EGFR	рецепторы эпидермального фактора роста
FGF2	основной фактор роста фибробластов
GH	гормон роста
HGF	гемопозитический фактор роста
IGF	инсулиноподобный фактор роста
mTOR	mechanistic target of rapamycin
mTORC1	ключевой ингибитор аутофагии
NGF	факторы роста нервов

NK-клетки	натуральные киллеры
PDGF	тромбоцитарный фактор роста
TGF	трансформирующий фактор роста
ULK1	Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1990.
2. Балан, В. Е. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту в гинекологии / В. Е. Балан, А. С. Журавель // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 23. – С. 50–55.
3. Бик-Мухаметова, Я. И. Внутрпеченочный холестаза беременных с неблагоприятным перинатальным исходом / Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии – 2019. – Т. 62, № 4. – С. 78–84.
4. Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью / Л. К. Пальгова, Е. В. Мозговая, Н. В. Жесткова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 3. – С. 105–114.
5. Борисова М. А. Хорионический гонадотропин человека: неизвестное об известном / М. А. Борисова, Д. Ю. Моисеенко, О. В. Смирнова // Физиол. человека. – 2017. – Т. 43, № 1. – С. 97–110.
6. Ботчей, В. М. Количественный светооптический анализ тканевых и клеточных компонентов миометрия матки первородящих женщин при различных видах родовой деятельности : специальность 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ботчей Вероника Микаэловна ; Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2011. – 19 с. : ил. – Библиогр.: с. 17–19. – Место защиты: Российский университет дружбы народов. – Текст : непосредственный.
7. Варга, О. Ю. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение / О. Ю. Варга, В. А. Рябков // Экология человека. – 2006. – № 7. – С. 28–32.
8. Влияние пегилированной гиалуронат-эндо- $\beta$ -N-ацетилгексозаминидазы на гуморальные механизмы регуляции функций прогениторных клеток при хроническом гепатите / А. М. Дыгай, Г. Н. Зюзьков,

Р. В. Гурто [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 2. – С. 140–143.

9. Гепатопротекторные эффекты иммобилизированной с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гиалуронидазы и механизмы их развития / А. М. Дыгай, Г. Н. Зюзьков, В. В. Жданов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 1. – С. 86–90.

10. Горецкая, М. В. Синтетическая функция печени и гуморальные факторы иммунитета / М. В. Горецкая // Журнал ГрГМУ (Journal GrSMU). – 2008. – № 2. – С. 7–11.

11. Грудкин, А. А. Макромикроскопическая анатомия миометрия матки в норме и при лейомиоме : специальность 14.00.02 «Анатомия человека» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Грудкин Андрей Анатольевич ; Оренбургская государственная медицинская академия. – Оренбург, 2004. – 24 с.:ил. – Библиогр.: с. 20–21. – Место защиты: Оренбургская гос. мед. академия. – Текст : непосредственный.

12. Динамические изменения функции печени при физиологически протекающей беременности и гестозе / А. М. Торчинов, В. А. Кахраманова, Т. А. Жигуина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 49–53.

13. Довжикова, И. В. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль / И. В. Довжикова, И. А. Андриевская, К. К. Петрова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – С. 104–112.

14. Довжикова, И. В. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1. / И. В. Довжикова, И. А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 72. – С. 120–127.

15. Довжикова, И. В. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) / И. В. Довжикова, М. Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 94–104.

16. Довжикова, И. В. Современные представления о роли эстрогенов во время беременности (обзор литературы) / И. В. Довжикова, М. Т. Луценко //

Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 61. – С. 120–127.

17. Долгих, О. В. Гладкая мышечная ткань матки в период раннего пуэрперия: механизмы инволюции / О. В. Долгих, Ю. В. Агафонов, А. Л. Зашихин // Экология человека. – 2012. – № 12. – С. 31–35.

18. Долгих, О. В. Структурные преобразования миометрия крыс в различные физиологические периоды / О. В. Долгих, Ю. В. Агафонов, А. Л. Зашихин // Журнал медико-биологических исследований. – 2013. – № 4. – С. 30–37.

19. Дубинин, Е. В. Морфологические преобразования в миометрии крыс во время беременности и в раннем послеродовом периоде : специальность 03.00.25 «Гистология, цитология, клеточная биология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Дубинин Евгений Викторович ; Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. – Новосибирск, 2005. – 16 с. : ил. – Библиогр.: с. 16–17. – Место защиты: Новосибирская гос. мед. академия. – Текст : непосредственный.

20. Зайцев, И. А. Изменение функциональных печеночных тестов при беременности / И. А. Зайцев // Актуальная инфектология. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 160–165.

21. Иванец, Т. Ю. Диагностическая значимость определения альфа-фетопротейна в онкологии, перинатологии и неонатологии (обзор литературы) / Т. Ю. Иванец, М. Л. Алексеева, В. Г. Колодыко // Проблемы репродукции. – 2012. – № 6. – С. 14-19.

22. Изменения биохимических показателей у беременных женщин / С. В. Беляева, М. А. Неница, И. В. Топорищева [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3. – С. 155–156.

23. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин в ходе нормального менструального цикла / М. Х. Ашхаб, А. Л. Владимирцева, Н. Н. Шелястина [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2002. – № 1. – С. 54–59.

24. Иммуногистохимическое исследование экспрессии факторов апоптоза и рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии при нормальном менструальном цикле / В. А. Ковязин, И. А. Костанян, С. Н. Драницына, И. И. Бабиченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 2. – С. 12–17.

25. Исходы беременности при циррозе печени вирусной этиологии, осложненном портальной гипертензией / М. М. Падруль, Л. М. Семягина, Г. К. Садыкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 156, № 8. – С. 152–156.

26. Ишутина, Н. А. Роль жирных кислот в эмбриональном развитии/ Н. А. Ишутина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания – 2018. – № 69. – С. 107–114.

27. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т. И. Кадурина. – Санкт-Петербург : Невский диалект, 2000. – 270 с.

28. Кирсанов, Я. Н. Структурная инволюция матки и патоморфология плацентарных полипов после медицинских абортов и родов : специальность 14.00.15 «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кирсанов Яков Николаевич ; Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН. – Москва, 2009. – 25 с. : ил. – Библиогр. : с. 24. – Научн.-иссл. ин-т морфологии чел. – Текст : непосредственный.

29. Ковалева, Л. А. Возможности ферментной терапии при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / Л. А. Ковалева // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 19. – С. 1162–1164.

30. Колпакова, Е. В. Прогнозирование темпа послеродовой инволюции матки : специальность 14.00.01. «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Колпакова Елена Владимировна ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2007. – 24 с.: ил. – Библиогр.: с. 21. – Место защиты: Сиб.

гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.

31. Кох, Л. И. Анатомо-гистологические особенности строения миометрия матки женщины / Л. И. Кох, Ф. Ф. Сакс // Архив анатомии – 1983. – № 80 (2). – С. 49–50.

32. Кувшинова, Т. Д. Прогнозирование и профилактика осложнений беременности на фоне вирусных гепатитов : специальности 14.00.01 «Акушерство и гинекология», 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кувшинова Тамара Дементьевна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2005. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты: Волгоградский гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.

33. Логинова, О. Н. Прогестерон и миома матки. Обзор литературы / О. Н. Логинова, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 92–98.

34. Луценко, М. Т. Роль липидов при беременности / М. Т. Луценко, И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания – 2010. – № 36. – С. 7–14.

35. Макацария, А. Д. HELLP-синдром / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева // Акушерство, гинекология и репродукция – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 61–68.

36. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции : руководство для врачей / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – 2-е изд., испр. и доп – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 280 с.

37. Милованов, А. П. Возрастающее значение экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в России / А. П. Милованов, А. В. Добряков // Архив патологии – 2018. – № 2. – С. 3–6.

38. Морфологическая характеристика миоцитов миометрия матки крыс при беременности и родах / Ю. В. Григорьева, Н. В. Ямщиков, Н. А. Ренц [и др.] // Фундаментальные исследования – 2013. – № 12. – С. 195–199.

39. Морфологические изменения миометрия при беременности и в

отдаленном послеродовом периоде в условиях острого токсического гепатоза и коррекции иммобилизированной гиалуронидазой у мышей / К. А. Кошлич, А. П. Надеев, С. В. Позднякова [и др.] // Сибирский медицинский вестник. – 2024. – Т. 8, № 3. – С. 88–95.

40. Морфологическое исследование экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии мышей во время беременности и позднем послеродовом периоде при остром токсическом гепатозе и в условиях коррекции иммобилизированной гиалуронидазой / К. А. Кошлич, А. П. Надеев, П. Г. Мадонов [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2024. – № 3. – С. 62–76.

41. Мышечные ткани / Е. А. Шубникова, Н. А. Юрина, Н. Б. Гусев [и др.]. – Москва : Медицина, 2001. – 236 с.

42. На распутье: механизмы апоптоза и аутофагии в жизни и смерти клетки / В. Л. Шляпина, С. В. Юртаева, М. П. Рубцова, О. А. Донцова // Acta Naturae. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 106–115.

43. Надеев, А. П. Патологическая анатомия акушерских заболеваний / А. П. Надеев, В. А. Жукова. – Новосибирск : Наука, 2019. – 212 с.

44. Некрасов, А. В. Физико-химические принципы создания Лонгидазы / А. В. Некрасов, Н. Г. Пучкова, Н. Т. Карапутадзе. – Иммунология. – 2006. – № 27 (2). – С. 114–118.

45. Нерешенные вопросы ведения беременности при циррозе печени / А. Коцев, Л. Танчев, Ч. Павлов [и др.] // Терапевтический архив – 2019. – Т. 91, № 4. – С. 114–117.

46. Обединская К.С. Структурные изменения миометрия мышей при его инволюции после многократных родов и прерванной беременности – Автореф. канд. дисс. – Новосибирск, 2010. – 25 с.

47. Обединская, К. С. Структурная организация миометрия при многократных и прерванных беременностях / К. С. Обединская, В. А. Шкурупий, А. П. Надеев // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 5–11.

48. Особенности изменения уровней гуморальных факторов, регулирующих систему гемостаза, в поздние сроки физиологической беременности / М. М. Клычева, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 368–371.

49. Особенности строения миометрия нижнего сегмента матки лабораторных крыс / Ю. В. Григорьева, Н. В. Ямщиков, А. В. Бормотов [и др.] // Фундаментальные исследования – 2012. – № 12-1. – С. 48–51.

50. Павлович, Е. Р. Количественный морфологический анализ миометрия матки первородящих женщин с физиологической родовой деятельностью / Е. Р. Павлович, В. М. Ботчей, А. Д. Подтетенев // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 12. – С. 27–30.

51. Павлович, Е. Р. Особенности строения миометрия в разных стенках матки при доношенной беременности / Е. Р. Павлович, В. М. Ботчей, А. Д. Подтетенев // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12 (часть 3) – С. 461–461.

52. Павлович, Е. Р. Структура миометрия матки рожениц в возрасте от 24 до 30 лет (средняя возрастная группа) / Е. Р. Павлович, В. М. Ботчей, А. Д. Подтетенев // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 9 – С. 52–53.

53. Патология печени и материнская смертность / А. П. Надеев, В. А. Жукова, М. А. Травин [и др.] // Архив патологии. – 2018. – № 2. – С. 43–47.

54. Петрович, Е. А. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе / Е. А. Петрович, А. А. Колесов, И. Б. Манухин // Иммунология. – 2006. – № 27 (2). – С. 124–126.

55. Послеродовая инволюция миометрия мышцей при остром  $CCl_4$ -индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой / А. П. Надеев, П. Г. Мадонов, Е. В. Поротникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 2. – С. 246–251.

56. Рвота беременных / И. О. Маринкин, Т. М. Соколова, Т. В. Киселева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 7. –

С. 142–145.

57. Ремоделирование миометрия при соединительнотканной дисплазии у женщин со слабой родовой деятельностью / П. В. Коновалов, А. Н. Горшков, Ф. А. Овсянников, Л. Б. Митрофанова // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 6. – С. 39–46.

58. Репина, М. А. Прогестерон и беременность / М. А. Репина // *Журнал акушерства и женских болезней* – 2011. – Т. 60, № 3. – С. 130–135.

59. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильев [и др.] – Москва : Гриф и К, 2012.

60. Савельева, Г. М. Гинекология: Учебник / под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.

61. Савицкий, А. Г. О гиперплазии миометрия / А. Г. Савицкий, Г. А. Савицкий // *Детская медицина северо-запада*. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 15–21.

62. Самусев, Р. П. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии / Р. П. Самусев. – Москва : Оникс, 2006. – 400 с.

63. Сосудистые расстройства у беременных в структуре причин материнской смерти / А. П. Надеев, В. А. Жукова, М. А. Карпов [и др.] // *Вестник судебной медицины*. – 2017. – № 2. – С. 51–54.

64. Суфияров, И. Ф. Применение биополимера гиалуроновой кислоты для профилактики послеоперационных перитонеальных спаек в органах брюшной полости / И. Ф. Суфияров, А. Г. Хасанов, Л. А. Шейда // *Здравоохранение Башкортостана*. – 2004 – № S3. – С. 146.

65. Топчиева, О. И. Биопсии эндометрия / О. И. Топчиева, В. А. Прянишников, З. П. Жемкова. – Москва : Медицина, 1978. – 232 с.

66. Тришина, В. Л. Влияние прогестерона и гестагенов на развитие беременности / В. Л. Тришина // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2013. – № 6. – С. 64–71.

67. Ультразвуковая характеристика миометрия «зрелой» шейки матки

крыс в родах / Ю. В. Григорьева, Н. В. Ямщиков, Н. А. Ренц [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук – 2014. – Т. 16, № 5-2. – С. 687–690.

68. Физиологические изменения в почках и мочевыводящих путях при беременности / О. Б. Поселюгина, М. Е. Куницына, К. М. Маркова [и др.] // *Norw. J. of Dev. of the Int. Sci.* – 2018. – № 17-2. – С. 42–43.

69. HELLP-синдром как причина материнской смерти / А. П. Надеев, А. А. Мигел, С. В. Савченко [и др.] // *Вестник судебной медицины.* – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 19–25.

70. Хмельницкий, О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О. К. Хмельницкий. – Санкт-Петербург : СОТИС, 1994. – 165 с.

71. Шапошникова, Е. В. Хронические вирусные гепатиты В и С при беременности: особенности течения и перинатальные исходы / Е. В. Шапошникова, О. О. Сапрутько // *Медицинский альманах.* – 2014. – № 4. – С. 52–55.

72. Шехтман, Н. Н. Хронический гепатит и цирроз печени у беременных / Н. Н. Шехтман // *Гинекология* – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 141–144.

73. Шкурупий, В. А. Миометрий при беременности и после родов: механизмы клеточных преобразований / В. А. Шкурупий. – Новосибирск : Наука, 2012. – 147 с.

74. Activation of autophagy in human uterine myometrium during labor / L. Wang, H. Hu, A. N. Morse [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 26. – P. 307.

75. Adorno, M. HELLP Syndrome / M. Adorno, C. Maher-Griffiths, H. R. Grush Abadie // *Crit Care Nurs Clin North Am.* – 2022. – Vol. 34 (3). – P. 277–288. DOI: 10.1016/j.cnc.2022.04.009.

76. Alese, M. O. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver / M. O. Alese, J. Moodley, T. Naicker // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34 (1). – P. 117–123. DOI: 10.1080/14767058.2019.1572737.

77. Alex, A. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and

Lactation / A. Alex, E. Bhandary, K. P. McGuire // *Adv Exp Med Biol.* – 2020. – Vol. 1252. – P. 3–7. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9\_1.

78. Anatomical development of the fetal uterus / O. Sulak, F. Cosar, M. A. Malas [et al.] // *Early Hum Dev.* – 2007. – Vol. 83 (6). – P. 395–401. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2006.08.007.

79. Ang, C. J. Mechanisms of Regeneration and Fibrosis in the Endometrium / C. J. Ang, T. D. Skokan, K. L. McKinley // *Annu Rev Cell Dev Biol.* – 2023. – Vol. 39. – P. 197–221. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-011723-021442.

80. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses / C. Ovadia, P. T. Seed, A. Sklavounos [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393 (10174). – P. 899–909. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.

81. Austin, K. Hyperemesis gravidarum / K. Austin, K. Wilson, S. Saha // *Nutr. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 226–241.

82. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a case series / C. Castro, J. Caballero, J. Garavito [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 2019. – Vol. 39 (3). – P. 292–298.

83. Autophagy: Regulator of cell death / S Liu, S Yao, H Yang [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2023. – Vol. 14 (10). – P. 648.

84. Aya, K. L. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player / K. L. Aya, R. Stern // *Wound Repair Regen.* – 2014. – Vol. 22 (5). – P. 579–593. DOI: 10.1111/wrr.12214.

85. Berger, C. The p53-estrogen receptor loop in cancer / C. Berger, Y. Qian, X. Chen // *Current molecular medicine.* – 2013. – Vol. 13 (8) – P. 1229–1240. DOI: 10.2174/15665240113139990065.

86. Bicocca, M. J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines / M. J. Bicocca, J. D. Sperling, S. P. Chauhan // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 231. – P. 180–187.

87. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy / C. Williamson, M. Miragoli, S. Sheikh Abdul Kadir [et al.] // *Dig Dis.* –

2011. – Vol. 29 (1). – P. 58–61. DOI: 10.1159/000324130.

88. Birkness-Gartman, J. E. Liver pathology in pregnancy / J. E. Birkness-Gartman, K. Oshima // *Pathol Int.* – 2022. – Vol. 72 (1). – P. 1–13.

89. Blandino, G. New therapeutic strategies to treat human cancers expressing mutant p53 proteins / G. Blandino, S. Di Agostino // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2018. – Vol. 37 (1). – P. 30. DOI: 10.1186/s13046-018-0705-7.

90. Brady, C. W. Liver disease in pregnancy: what's new / C. W. Brady // *Hepatol. Commun.* – 2020. – Vol. 4 (2). – P. 145–156.

91. Brady, C. W. Making the case for reproductive counseling in liver transplant care // C. W. Brady, J. B. Gilner // *Liver Transplantation.* – 2020. – Vol. 26 (10). – P. 1217–1218.

92. Braga, A. Autoimmune hepatitis and pregnancy / A. Braga, C. Vasconcelos, J. Braga // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 68. – P. 23–31. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.007.

93. Busso, D. Blood lipids during pregnancy: a progressively appreciated subject in basic and clinical research / D. Busso, A. Rigotti // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 276. – P. 163–165.

94. Challis, J. R. Prostaglandins and parturition / J. R. Challis, S. J. Lye, W. Gibb // *Ann N Y Acad Sci.* – 1997. – Vol. 828. – P. 254–267. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb48546.x.

95. Chavan-Gautam, P Distribution of fatty acids and lipids during pregnancy / P. Chavan-Gautam, A. Rani, D. J. Freeman // *Adv Clin Chem.* – 2018. – Vol. 84. – P. 209–239. DOI: 10.1016/bs.acc.2017.12.006.

96. Chen, D. B. Regulation of placental angiogenesis // D. B. Chen, J. Zheng // *Microcirculation.* – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 15–25.

97. Chilaka, V. N. Viral hepatitis in pregnancy / V. N. Chilaka, J. C. Konje // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 256. – P. 287–296. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.

98. Chorionic somatomammotropin impacts early fetal growth and placental gene expression / K. M. Jeckel, A. C. Boyarko, G. J. Bouma [et al.] // *J. Endocrinol.* –

2018. – Vol. 237 (3). – P. 301–310.

99. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor(birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis / X. Ma, D. Sun, C. Li et al. // *J. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 90 (1). – P. 93–100.

100. Chung, Y. Y. Autoimmune hepatitis and pregnancy: considerations for the clinician / Y. Y. Chung, M. N. Rahim, M. A. Heneghan // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 18 (4). – P. 325–333. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2044307.

101. Cirrhosis and pregnancy: a single centre experience / M. Imamoglu, H. Ekici, F. Okmen, M. Ergenoglu // *Arch Gynecol Obstet.* – 2023. – Vol. 308 (1). – P. 111–116. DOI: 10.1007/s00404-022-06706-x.

102. Climate change and pregnancy complications: From hormones to the immune response / D. Yüzen, I. Graf, A. Diemert, P. C. Arck // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – P. 1149284. DOI: 10.3389/fendo.2023.1149284.

103. Clinical applications of hyaluronidase / G. C. Weber, B. A. Buhren, H. Schrumpf [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1148. – P. 255–277. DOI: 10.1007/978-981-13-7709-9\_12.

104. Comparison of cases with and without acute liver injury in pregnant women with SARS-CoV-2 infection; obstetric and neonatal outcomes / N. G. Kulhan, G. Orgul, F. Avci, M. Kulhan // *Pak J Med Sci.* – 2024. – Vol. 40 (3Part-II). – P. 277–283.

105. Cope, D. I. Progesterone receptor signaling in the uterus is essential for pregnancy success / D. I. Cope, D. Monsivais // *Cells.* – 2022. – Vol. 11 (9). – P. 1474. DOI: 10.3390/cells11091474.

106. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy / V. Nikolettou, M. Markaki, K. Palikaras, N. Tavernarakis // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1833 (12). – P. 3448–3459. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.001.

107. Csabai, T. Altered immune response and implantation failure in progesterone-induced blocking factor-deficient mice / T. Csabai, E. Pallinger, A. F. Kovacs // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11 (349). – P. 1–9.

108. Czabotar, P. E. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis / P. E. Czabotar, A. J. Garcia-Saez // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2023. –

Vol. 24 (10). – P. 732–748.

109. Debnath, J Autophagy and autophagy-related pathways in cancer / J. Debnath, N. Gammoh, K. M. Ryan // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2023. – Vol. 24 (8). – P. 560–575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z.

110. Derivation of human trophoblast stem cells / H. Okae, H. Toh, T. Sato [et al.] // *Cell. Stem. Cell.* – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 50–63.

111. Doppler parameters of the maternal hepatic artery blood flow in normal pregnancy: maternal hepatic artery blood flow in normal pregnancy / V. D. Mandic-Markovic, Z. M. Mikovic, M. K. Djukic [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 181 – P. 275–279.

112. Effect of low-intensity focused ultrasound therapy on postpartum uterine involution in puerperal women: A randomized controlled trial / D. Wei, Z. Wang, J. Yue [et al.] // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19 (4). – P. 0301825.

113. Electromyometrial imaging of uterine contractions in pregnant women / H. Wang, Z. Wen, W. Wu [et al.] // *J Vis Exp.* – 2023. – Vol. 195. – P. 65214.

114. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // *Toxicol Pathol.* – 2007. – Vol. 35 (4). – P. 495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337.

115. Endocrinology of human parturition / S. Vannuccini, C. Bocchi, F. M. Severi [et al.] // *Ann. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 77 (2). – P. 105–113.

116. Endocrinology of parturition / S. K. Kota, K. Gayatri, S. Jammula [et al.] // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17 (1). – P. 50–59.

117. Enhanced myometrial autophagy in postpartum uterine involution / K. F. Hsu, H. A. Pan, Y. Y. Hsu [et al.] // *Taiwan. J. obstet. gynecol.* – 2014. – Vol. 53 (3). – P. 293–302.

118. Epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community – a population-based study / A. M. Allen, W. R. Kim, J. J. Larson [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14 (2). – P. 287–294.

119. Estrogen receptor alpha inhibits p53-mediated transcriptional repression: implications for the regulation of apoptosis / A. Sayeed, S. D. Konduri, W. Liu [et al.]

// *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67 (16). – P. 7746–7755. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3724.

120. Estrogen regulates forkhead transcription factor 2 to promote apoptosis of human ovarian granulosa-like tumor cells / J. Wu, C. Miao, X. Lv [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 194 (105418). – P. 1–11.

121. Exogenous estradiol benzoate induces spermatogenesis disorder through influencing apoptosis and oestrogen receptor signaling pathway / X. Lei, K. Cui, Q. Liu [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2016. – Vol. 51 (1). – P. 75–84.

122. Expression and functional role of fibroblast growth factors (FGF) in placenta during different stages of pregnancy in water buffalo (*Bubalus bubalis*) / H. L. Devi, S. Kumar, Y. Y. Konyak [et al.] // *Theriogenology* – 2020. – Vol. 143. – P. 98–112.

123. Filipek, A. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women] / A. Filipek, E. Jurewicz // *Postepy Biochem.* – 2018. – Vol. 64 (4). – P. 232–229. DOI: 10.18388/pb.2018\_146.

124. Fitzgerald, H. C. In vitro models of the human endometrium: evolution and application for women's health // H. C. Fitzgerald, D. J. Schust, T. E. Spencer // *Biol. Reprod.* – 2021. – Vol. 104 (2). – P. 282–293. DOI:10.1093/biolre/iaaa183.

125. Fogel, R. S. Hepatitis C virus in pregnancy: an opportunity to test and treat // R. S. Fogel, C. A. Chappell // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2023. – Vol. 50 (2). – P. 363–373. DOI: 10.1016/j.ogc.2023.02.008.

126. Gasner, A. *Physiology, Uterus* / A. Gasner, P. A. Aatsha. – Treasure Island (FL) : Stat Pearls Publishing, 2023.

127. Georgescu, T. The role of maternal hormones in regulating autonomic functions during pregnancy / T. Georgescu // *J. Neuroendocrinol.* – 2023. – Vol. 35 (12). – P. 13348. DOI: 10.1111/jne.13348.

128. Global burden of liver disease: 2023 update / H. Devarbhavi, S. K. Asrani, J. P. Arab [et al.] // *J. Hepatol.* – 2023. – Vol. 79 (2). – P. 516–537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.

129. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese

perspective / J. Xiao, F. Wang, N. K. Wong [et al.] // *J Hepatol.* – 2019. – Vol. 71 (1). – P. 212–221.

130. Gonzalez-Brown, V. The hepatobiliary system: an overview of normal function and diagnostic testing in pregnancy / V. Gonzalez-Brown, H. A. Frey // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 63 (1). – P. 122–133.

131. Hauspurg, A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy / A. Hauspurg, A. Jeyabalan // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. 1211–1221. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.027.

132. Heidegger, H. Human chorionic gonadotropin (hCG)-an endocrine, regulator of gestation and cancer // H. Heidegger, U. Jeschke // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 1502.

133. Herrera, E. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth / E. Herrera, H. Ortega-Senovilla // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 24–31.

134. Hofmann, G. E. Epidermal growth factor (EGF) concentrations in amniotic fluid and maternal urine during pregnancy / G. E. Hofmann, J. S. Abramowicz // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1990. – Vol. 69 (3). – P. 217–221. DOI: 10.3109/00016349009028683.

135. Holesh, J. E. *Physiology, Ovulation* // J. E. Holesh, A. N. Bass, M. Lord. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.

136. Hu, K. L. Endometrium preparation and perinatal outcomes in women undergoing single-blastocyst transfer in frozen cycles // K. L. Hu, D. Zhang, R. Li // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 115 (6). – P. 1487–1494.

137. Hughes, J. Development of apical blebbing in the boar epididymis / J. Hughes, T. Berger // *PLoS. One.* – 2015. – Vol. 10 (5). – P. 0126848.

138. Hughes, J. R. Regulation of apical blebbing in the porcine epididymis / J. R. Hughes, T. Berger // *J. Anat.* – 2018. – Vol. 232 (3). – P. 515–522.

139. Human chorionic gonadotropin-a review of the literature / D. Herkert, V. Meljen, L Muasher [et al.] // *Obstet Gynecol Surv.* – 2022. – Vol. 77 (9). – P. 539–546.

DOI: 10.1097/OGX.0000000000001053.

140. Human placental lactogen in relation to maternal metabolic health and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis / K. Rassie, R. Giri, A. E. Joham [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (24). – P. 15621.

141. Hurtado, R. Effect of short-termestrogen therapy on endothelial function: a double-blinded, randomized, controlled trial / R. Hurtado, M. Celani, S. Geber // *Climacteric.* – 2016. – Vol. 19 (5). – P. 448–451.

142. Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and off-label use in chronic pain management / A. L. Dunn, J. E. Heavner, G. Racz, M. Day // *Expert Opin Biol Ther.* – 2010. – Vol. 10 (1). – P. 127–131. DOI: 10.1517/14712590903490382.

143. Identification and validation of key miRNAs and miRNA-mRNA regulatory network associated with uterine involution in postpartum Kazakh sheep / H. Yang, L. Fu, Q. Luo [et al.] // *Arch Anim Breed.* – 2021. – Vol. 64 (1). – P. 119–129.

144. Increased platelet-derived growth factor A-chain expression in human uterine smooth muscle cells during the physiologic hypertrophy of pregnancy / A. E. Mendoza, R. Young, S. H. Orkin, T. Collins // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1990. – Vol. 87 (6). – P. 2177–2181. DOI: 10.1073/pnas.87.6.2177.

145. Invitroeffects of progesterone and progestins on vascularcells / T. Simoncini, P. Mannella, L. Fornari [et al.] // *Steroids.* – 2003. – Vol. 68 (10-13). – P. 831–836.

146. Isolation and characterization of human placenta derived adherent cells and their hematopoietic growth factor expression / J. He, Y. Zhang, X. X. Jiang [et al.] // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2003. – Vol. 24 (12). – P. 652–654.

147. Javadov, S. Mitochondrial permeability transition and cell death: the role of cyclophilin D / S. Javadov, A. Kuznetsov // *Front Physiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 76.

148. Johnson, P. J. Sex hormones and the liver / P. J. Johnson // *Clin Sci (Lond).* – 1984. – Vol. 66 (4). – P. 369–376. DOI: 10.1042/cs0660369.

149. Jung, H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects / H. Jung // *Arch Plast Surg.* – 2020. – Vol. 47 (4). – P. 297–300. DOI:

10.5999/aps.2020.00752.

150. Jurk, S. M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / S. M. Jurk, A. E. Kremer, E. Schleussner // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2021. – Vol. 81 (8). – P. 940–947. DOI: 10.1055/a-1522-5178.

151. Kalhan, S. C. Protein metabolism in pregnancy / S. C. Kalhan // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 1249–1255.

152. Kanapathipillai, M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer / M. Kanapathipillai // *Cancers (Basel)*. – 2018. – Vol. 10 (6). – P. 154. DOI: 10.3390/cancers10060154.

153. Kasap, M. Morphometric analysis of dose-dependent effect of progesterone on experimental vasospasm-induced rat femoral arteries / M. Kasap, H. Canaz, G. Canaz [et al.] // *Asian J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 13 (2). – P. 271–276.

154. Khajah, M. A. Involvement of membrane blebbing in immunological disorders and cancer / M. A. Khajah, Y. A. Luqmani // *Med. Princ. Pract.* – 2016. – Vol. 25 (2). – P. 18–27.

155. Kiyama, R. Estrogenic endocrine disruptors: molecular mechanisms of action / R. Kiyama, Y. Wada-Kiyama // *Environ. Int.* – 2015. – № 83. – P. 11–40.

156. Lamark, T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm / T. Lamark, S. Svenning, T. Johansen // *Essays. Biochem.* – 2017. – Vol. 61 (6). – P. 609–624.

157. Lange, M. Hepatitis C in pregnancy / M. Lange, N. Schmidt, T. Kushner // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. – 2023. – Vol. 22 (6). – P. 200–205.

158. Lee, W. L. Hyperemesis gravidarum in pregnancy and gestational transient hyperthyroidism / W. L. Lee, S. T. Yang, P. H. Wang // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 62 (4). – P. 492–494. DOI: 10.1016/j.tjog.2023.04.002.

159. Lewis, R. M. Placental fatty acid transfer / R. M. Lewis, C. Wadsack, G. Desoye // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2018. – Vol. 21 (2). – P. 78–82. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000443.

160. Lewis-Wambi, J. S. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? / J. S. Lewis-Wambi, V. C. Jordan // *Breast Cancer Res.*

– 2009. – Vol. 11. – P. 206.

161. Liver disease in pregnancy: medical aspects and their implications for mother and child / C. S. García-Romero, C. Guzman, A. Cervantes [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2019. – Vol. 18. – P. 553–562.

162. Local oestrogen therapy modulates extracellular matrix and immune response in the vaginal tissue of post-menopausal women with severe pelvic organ prolapse / T. Tyagi, M. Alarab, Y. Leong [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 23 (4). – P. 2907–2919.

163. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death / C. P. Baines, R. A. Kaiser, N. H. Purcell [et al.] // *Nature*. – 2005. – Vol. 434 (7033). – P. 658–662. DOI:10.1038/nature03434.

164. Lowe, S. A. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy / S. A. Lowe, K. E. Steinweg // *Emerg Med Australas*. – 2022. – Vol. 34 (1). – P. 9–15. DOI: 10.1111/1742-6723.13909.

165. Ma, K. Liver diseases during pregnancy / K. Ma, D. Berger, N. Reau // *Clin. Liver Dis*. – 2019. – Vol. 23 (2). – P. 345–361.

166. Ma'ayeh, M. Prevention of preeclampsia / M. Ma'ayeh, M. M. Costantine // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2020. – Vol. 25 (5). – P. 101123. DOI:10.1016/j.siny.2020.101123.

167. Management of pregnancy in women with cirrhosis / M. N. Rahim, T. Pirani, C. Williamson, M. A. Heneghan // *United European Gastroenterol J*. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 110–119. DOI: 10.1177/2050640620977034.

168. Maranesi, M. Nerve Growth Factor (NGF) and animal reproduction / M. Maranesi, C. Boiti, M. Zerani // *Adv Exp Med Biol*. – 2021. – Vol. 1331. – P. 277–287. DOI: 10.1007/978-3-030-74046-7\_19.

169. Maternal mortality, stillbirths, and neonatal mortality: a transition model based on analyses of 151 countries / T. Boerma, O. M. R. Campbell, A. Amouzou [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2023. – Vol. 11 (7). – P. 1024–1031.

170. Mechanisms of mobilization of mesenchymal precursor cell under the effect of granulocytic colony-stimulating factor and hyaluronidase / E. D. Goldberg,

A. M. Dygai, G. N. Zyuz'kov, V. V. Zhdanov // Bull Exp Biol Med. – 2007. – Vol. 144 (6). – P. 802–805. DOI:10.1007/s10517-007-0435-x.

171. Mekonnen, S. Assessment of clinical characteristics and outcomes of liver diseases unique to pregnancy at a tertiary hospital in ethiopia: a retrospective cohort study / S. Mekonnen, H. Fisseha, T. Getinet // Int J Hepatol. – 2022. – Vol. 2022. – P. 9894407.

172. Menzel, E. J. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses / E. J. Menzel, C. Farr // Cancer Lett. – 1998. – Vol. 131 (1). – P. 3–11. DOI: 10.1016/s0304-3835(98)00195-5.

173. METTL3 is essential for normal progesterone signaling during embryo implantation via m<sup>6</sup>A-mediated translation control of progesterone receptor / Z. H. Zheng, G. L. Zhang, R F. Jiang [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2023. – Vol. 120 (5). – P. 2214684120. DOI: 10.1073/pnas.2214684120.

174. Miller, B. S. The History of the Insulin-Like Growth Factor System / B. S. Miller, A. D. Rogol, R. G. Rosenfeld // Horm Res Paediatr. – 2022. – Vol. 95 (6). – P. 619–630. DOI: 10.1159/000527123.

175. Miller, D. R. Autophagy and organelle homeostasis in cancer / D. R. Miller, A. Thorburn // Dev Cell. – 2021. – Vol. 56 (7). – P. 906–918. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.02.010.

176. Mitochondrial mechanisms of apoptosis and necroptosis in liver diseases / Q. Chu, X. Gu, Q. Zheng [et al.] // Anal Cell Pathol (Amst). – 2021. – Vol. 2021. – P. 8900122. DOI:10.1155/2021/8900122.

177. Mufti, A. R. Liver disease in pregnancy / A. R. Mufti, N. Reau // Clin. Liver. Dis. – 2012. – Vol. 16 (2). – P. 247–269.

178. Murray, R. L. Hyaluronidase / R. L. Murray, A. Zafar Gondal. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.

179. Nakagawa, Y. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growthfactor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation / Y. Nakagawa, J. Fujimoto, T. Tamaya // Gynecol. Endocrinol. – 2004. – Vol. 19 (5). – P. 259–266.

180. New insights of the role of  $\beta$ -NGF in the ovulation mechanism of induced ovulating species / M. H. Ratto, M. Berland, M. E. Silva, G. P. Adams // *Reproduction*. – 2019. – Vol. 157 (5). – P. 199–207. DOI: 10.1530/REP-18-0305
181. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes / M. Sarkar, J. Grab, J. L. Dodge [et al.] // *J Hepatol*. – 2020. – Vol. 73 (3). – P. 516–522. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.049.
182. Obesity and regulation of human placental lactogen production in pregnancy / P. A. Cattini, Y. Jin, J. S. Jarmasz [et al.] // *J Neuroendocrinol*. – 2020. – Vol. 32 (11). – P. 12859. DOI: 10.1111/jne.12859.
183. Obstetric outcome in women with chronic liver disease / P. Jena, C. N. Sheela, R. P. Venkatachala [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2017. – Vol. 67 (4). – P. 263–269.
184. Ono, M. Stem cells in myometrial physiology / M. Ono, T. Maruyama // *Semin Reprod Med*. – 2015. – Vol. 33 (5). – P. 350–356. DOI: 10.1055/s-0035-1563602.
185. Orshal, J. M. Gender, sex hormones, and vascular tone / J. M. Orshal, R. A. Khalil // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2004. – Vol. 286 (2). – P. 233–249.
186. Othman, M. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: a brief overview / M. Othman, A. Pradhan // *Methods Mol Biol*. – 2023. – Vol. 2663. – P. 111–125. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1\_7.
187. Ozimek, J. A. Maternal mortality in the twenty-first century / J. A. Ozimek, S. J. Kilpatrick // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am*. – 2018. – Vol. 45 (2). – P. 175–186.
188. P53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis / A. V. Vaseva, N. D. Marchenko, K. Ji [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 149 (7). – P. 1536–1548. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.014.
189. Pena Polanco, N. A. Autoimmune hepatitis and pregnancy / N. A. Pena Polanco, C. Levy // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. – 2024. – Vol. 23 (1). – P. e0112.
190. Pepe, G. J. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in

primate pregnancy / G. J. Pepe, E. D. Albrecht // *Endocr. Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 608–648.

191. Pervushin, N. V. Bcl-B: an «unknown» protein of the Bcl-2 family / N. V. Pervushin, G. S. Kopeina, B. Zhivotovsky // *Biol Direct.* – 2023. – Vol. 18 (1). – P. 69.

192. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / S. de Haas, C. Ghossein-Doha, S. M. van Kuijk [et al.] // *Ultrasound in Obstet. Gynecol.* – 2017 – Vol. 49 (2). – P. 177–187.

193. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation / H. O. D. Critchley, J. A. Maybin, G. M. Armstrong, A. R. W. Williams // *Physiol Rev.* – 2020. – Vol. 100 (3). – P. 1149–1179. DOI:10.1152/physrev.00031.2019.

194. Pimpin, L. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies / L. Pimpin, H. Cortez-Pinto, F. Negro // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 69 (3). – P. 718–735.

195. Postpartum uterine involution promoted by penetrating-moxibustion therapy: a randomized controlled trial / L. Gao, W. Chen, X. Gao [et al.] // *Zhongguo Zhen Jiu.* – 2024. – Vol. 44 (4). – P. 400–404.

196. Pregnancy complications and later life women's health / C. McNestry, S. L. Killeen, R. K. Crowley, F. M. McAuliffe // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2023. – Vol. 102 (5). – P. 523–531. DOI: 10.1111/aogs.14523.

197. Pregnancy in women with liver cirrhosis is associated with increased risk for complications: A systematic review and meta-analysis of the literature / L. L. van der Slink, I. Scholten, F. S. van Etten-Jamaludin [et al.] // *BJOG.* – 2022. – Vol. 129 (10). – P. 1644–1652. DOI: 10.1111/1471-0528.17156.

198. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices / Y. Zhang, X. Fu, S. Gao [et al.] // *ReprodBiol Endocrinol.* – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 52.

199. Preterm birth without progesterone withdrawal in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase hypomorphic mice / J. D. Roizen, M. Asada, M. Tong [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 105–112.

200. Progesterone in normal and pathological pregnancy / G. C. Di Renzo, I. Giardina, G. Clerici [et al.] // *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 35–48.
201. Progesterone inhibits apoptosis in fetal membranes by altering expression of both pro- and antiapoptotic proteins / Y. Wang, V. M. Abrahams, G. Luo [et al.] // *Reprod. sci.* – 2018. – Vol. 25 (8). – P. 1161–1167.
202. Progesterone: The key factor of the beginning of life / C. Bulletti, F. M. Bulletti, R. Sciorio, M. Guido // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (22). – P. 14138. DOI:10.3390/ijms232214138.
203. Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of Cyclophilin D / E. Basso, L. Fante, J. Fowlkes [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280 (19). – P. 18558–18561. DOI: 10.1074/jbc.C500089200.
204. Protective effects of 17- $\beta$ -estradiol on liver injury: The role of TLR4 signaling pathway and inflammatory response / M. Khaksari, M. Pourali, S. Rezaei Talabon [et al.] // *Cytokine.* – 2024. – Vol. 181. – P. 156686. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156686.
205. Raghupathy, R. Progesterone: a unique hormone with immunomodulatory roles in pregnancy / R. Raghupathy, J. Szekeres-Bartho // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (3). – P. 1333.
206. Rahim, M. N. Pregnancy in liver transplantation / M. N. Rahim, L. Long, L. Penna // *LiverTranspl.* – 2020. – Vol. 26 (4). – P. 564–581.
207. Revisiting HELLP syndrome / L. M. Dusse, P. N. Alpoim, J. T. Silva [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 451 (B). – P. 117–120.
208. Roediger, R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / R. Roediger, J. Fleckenstein // *Clin Liver Dis (Hoboken).* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. e0119.
209. ROS-p53-cyclophilin-D signaling mediates salinomycin-induced glioma cell necrosis / L. S. Qin, P. F. Jia, Z. Q. Zhang [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2015. – Vol. 34 (1). – P. 57.
210. Rowe, I. A. Lessons from epidemiology: the burden of liver disease / I. A. Rowe // *Dig. Dis.* – 2017. – Vol. 35 (4). – P. 304–309.

211. Shen, M Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis / M. Shen, H. Shi // *Int J Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 294278. DOI: 10.1155/2015/294278.

212. Shkurupiy, V. A. Morphological study of the main mechanisms of myometrium involution after repeated pregnancies in mice / V. A. Shkurupiy, K. S. Obedinskaya, A. P. Nadeev // *Bull. Exp. Boil. Med.* – 2011. – Vol. 150 (3). – P. 378–382.

213. Shkurupiy, V. A. Structural transformations of myocytes during gestation and early postpartum involution of the uterus / V. A. Shkurupiy, E. V. Dubinin, N. N. Dubinina // *Bull. Exp. Boil. Med.* – 2008. – Vol. 146 (6). – P. 845–848.

214. Slevin, M. Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce multiple signaling pathways affecting vascular endothelial cell mitogenic and wound healing responses / M. Slevin, S. Kumar, J. Gaffney // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277 (43). – P. 41046–41059. DOI: 10.1074/jbc.M109443200.

215. Smith, D. D. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / D. D. Smith, K. M. Rood // *Clin Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 63 (1). – P. 134–151. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000495.

216. Specific properties of smooth muscle cells from different layers of rabbit myometrium / F. L. Lambert, G. Pelletier, M. Dufour, M. A. Fortier // *Am J Physiol.* – 1990. – Vol. 258 (5 Pt 1). – P. C794–C802. DOI: 10.1152/ajpcell.1990.258.5.C794.

217. State of the Art in Hepatic Dysfunction in Pregnancy / V. N. Varlas, R. Bohîlțea, G. Gheorghe [et al.] // *Healthcare.* – 2021. – Vol. 9. – P. 1481.

218. Steinberg, G. R. New insights into activation and function of the AMPK / G. R. Steinberg, D. G. Hardie // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2023. – Vol. 24 (4). – P. 255–272. DOI: 10.1038/s41580-022-00547-x.

219. Stjernholm, Y. V. Progesterone in human pregnancy and parturition / Stjernholm, Y. V. // In book: *Sex Hormones* / ed. R. Dubey – Text: electronic // *Intechopen.com* : [website]. – 2012. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/27781> (date of access : 28.08.2024)

220. Sugimoto Y. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction /

- Y. Sugimoto, T. Inazumi, S. Tsuchiya // *J. Biochem.* – 2014. – Vol. 157 (2). – P. 73–80.
221. Szekeres-Bartho, J. Progesterone and immunology / J. Szekeres-Bartho, A. E. Schindler // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 60. – P. 17–23.
222. Szwed, A. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2 / A. Szwed, E. Kim, E. Jacinto // *Physiol Rev.* – 2021. – Vol. 101 (3). – P. 1371–1426. DOI: 10.1152/physrev.00026.2020.
223. Tapiero, H. Estrogens and environmental estrogens / H. Tapiero, G. N. Ba, K. D. Tew // *Biomed Pharmacother.* – 2002. – Vol. 56 (1). – P. 36–44. DOI: 10.1016/s0753-3322(01)00155-x.
224. Taraborrelli, S. Physiology, production and action of progesterone / S. Taraborrelli // *Acta Obst. Gyn. Scand.* – 2015. – Vol. 94 – P. 8–16.
225. Targeting autophagy in cancer / A. V. Onorati, M. Dyczynski, R. Ojha [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124 (16). – P. 3307–3318.
226. Terrault, N. A. Pregnancy-Associated Liver Diseases / N. A. Terrault, C. Williamson // *Gastroenterology.* – 2022. – Vol. 163 (1). – P. 97–117.
227. The distribution of angiotensin-1, angiotensin-2 and their receptors tie-1 and tie-2 in the very early human placenta / Y. Seval, L. Sati, C. Celik-Ozenci [et al.] // *Placenta.* – 2008. – Vol. 29 (9). – P. 809–815.
228. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones / L. Xu, Y. Yuan, Z. Che [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 939631.
229. The Influence of Sex Hormones in Liver Function and Disease / A. Kasarinaite, M. Sinton, P. T. K. Saunders, D. C. Hay // *Cells.* – 2023. – Vol. 12 (12). – P. 1604. DOI: 10.3390/cells12121604.
230. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester / F. Parisi, C. Fenizia, A. Introini [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2023. – Vol. 29 (6). – P. 699–720. DOI: 10.1093/humupd/dmad016.
231. The role of stem cells in uterine involution / M. K. Spooner, Y. Y. Lenis,

R. Watson [et al.] // *Reproduction*. – 2021. – Vol. 161 (3). – P. 61–77.

232. The role of TGF- $\beta$  during pregnancy and pregnancy complications / B. Wen, H. Liao, W. Lin [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24 (23). – P. 16882.

233. Triglyceridemetabolism in pregnancy / A. Ghio, A. Bertolotto, V. Resi [et al.] // *Adv. Clin. Chem*. – 2011. – Vol. 55. – P. 133–153.

234. Tsuchiya, Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human / Y. Tsuchiya, M. Nakajima, T. Yokoi // *Cancer Lett*. – 2005. – Vol. 227 (2). – P. 115–124.

235. Tsujimoto, Y. Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death / Y. Tsujimoto, S. Shimizu // *Apoptosis*. – 2007. – Vol. 12 (5). – P. 835–840. DOI: 10.1007/s10495-006-0525-7.

236. Use of hyaluronidase cream to prevent peritoneal adhesions in laparoscopic ventral hernia repair by means of intraperitoneal mesh fixation using spiral tacks / J. Martín-Cartes, S. Morales-Conde, J. Suárez-Grau [et al.] // *SurgEndosc*. – 2008. – Vol. 22 (3). – P. 631–634. DOI: 10.1007/s00464-007-9423-5.

237. Uterine epithelial morphology and progesterone receptors in a mifepristone-treated viviparous lizard *Pseudemoia entrecasteauxii* (Squamata: Scincidae) during gestation / J. M. Biazik, S. L. Parker, C. R. Murphy [et al.] // *J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol*. – 2012. – Vol. 318 (2). – P. 148–158.

238. Uvnäs-Moberg, K. The physiology and pharmacology of oxytocin in labor and in the peripartum period / K. Uvnäs-Moberg // *Am J Obstet Gynecol*. – 2024. – Vol. 230 (3S). – P. 740–758. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.04.011.

239. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici, A. B. Boşca, S. Şuşman [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol*. – 2018. – Vol. 59 (2). – P. 455–467.

240. Viral hepatitis and pregnancy / N. A. Terrault, M. T. Levy, K. W. Cheung, G. Jourdain // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – Vol. 18 (2). – P. 117–130. DOI: 10.1038/s41575-020-00361-w.

241. Viral hepatitis in pregnancy / M. T. M. Shata, H. F. Hetta, Y. Sharma, K. E. Sherman // *J Viral Hepat*. – 2022. – Vol. 29 (10). – P. 844–861. DOI:

10.1111/jvh.13725.

242. Weng, N. J. Dynamic blebbing: a bottle neck to human embryonic stem cell culture that can be overcome by Laminin-Integrin signaling / N. J. Weng, C. Cheung, P. Talbot // *Stem. Cell. Res.* – 2018. – Vol. 33. – P. 233–246.

243. Westbrook, R. H. Pregnancy and liver disease / R. H. Westbrook, G. Dusheiko, C. Williamson // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64 (4). – P. 933–945.

244. White, S. W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Contemporary management / S. W. White // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2023. – Vol. 63 (5). – P. 623–624.

245. Wu, S. P. Progesterone receptor signaling in uterine myometrial physiology and preterm birth / S. P. Wu, F. J. DeMayo // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2017. – Vol. 125. – P. 171–190.

246. Young, R. C. Myocytes, myometrium, and uterine contractions / R. C. Young // *Ann N Y Acad Sci.* – 2007. – Vol. 1101. – P. 72–84. DOI: 10.1196/annals.1389.038.

247. Zimmer, F. Die uterusvergrößerung in der schwangerschaft [Uterine enlargement during pregnancy] / F. Zimmer // *Arch Gynakol.* – 1965. – Vol. 202. – P. 31–40. DOI: 10.1007/BF00672105.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 18-е сутки беременности: гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии, крупные очаги некрозов (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400. . . . . С. 44
2. Рисунок 2 – Объемная плотность (Vv) интерстициальных цитоплазматических конгломератов (клазмацитоз) в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 45
3. Рисунок 3 – Миометрий мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом в 18-е сутки беременности: некротизированные миоциты (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400. . . . . С. 46
4. Рисунок 4 – Объемная плотность (Vv) некротизированных миоцитов в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 47
5. Рисунок 5 – Объемная плотность (Vv) апоптически измененных миоцитов в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 48
6. Рисунок 6 – Миометрий мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом в 18-е сутки беременности: увеличение количества ИЦК (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. × 400. . . . . С. 49
7. Рисунок 7 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 1-е сутки после родов:

- гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии, массивные очаги некрозов (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 100$ . . . . . С. 50
8. Рисунок 8 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 10-е сутки после родов: гепатоциты с вакуолизированной цитоплазмой и ядром, смещенным к периферии, частые фокусы двуядерных гепатоцитов, фокусы некрозов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$  С. 51
9. Рисунок 9 – Миометрий мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 1-е сутки после родов: гипертрофия миоцитов, в интерстиции визуализируются цитоплазматические конгломераты (продукты клазмацитоза) (показано черной стрелкой), апоптотически измененные миоциты (показано желтой стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 52
10. Рисунок 10 – Миометрий мышцей линии C57Bl/6 с острым токсическим гепатозом, 3-и сутки послеродового периода: слияние аутофагосомы и лизосомы (показано стрелкой). Электронограмма; увел.  $\times 15\ 000$ . . . . . С. 53
11. Рисунок 11 – Миометрий мышцей линии C57Bl/6 с острым токсическим гепатозом, 3-и сутки послеродового периода: клазмацитоз миоцитов, отшнуровка фрагментов цитоплазмы (показано стрелкой). Электронограмма; увел.  $\times 15\ 000$ . . . . . С. 54
12. Рисунок 12 – Миометрий мышцей линии C57Bl/6 с острым токсическим гепатозом, 3-и сутки послеродового периода: интерстициальный цитоплазматический конгломерат после отшнуровки фрагментов цитоплазмы (показано стрелкой). Электронограмма; увел.  $\times 15\ 000$ . . . . . С. 55
13. Рисунок 13 – Миометрий мыши линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом в 1-е сутки после родов:

- гипертрофия миоцитов, некротизированные миоциты (показано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 56
14. Рисунок 14 – Объемная плотность ( $V_v$ ) цитоплазматических конгломератов (клизмацитоз) в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого  $CCl_4$ -индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . С. 57
15. Рисунок 15 – Объемная плотность ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого  $CCl_4$ -индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 58
16. Рисунок 16 – Объемная плотность ( $V_v$ ) апоптически измененных миоцитов в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовый период в условиях острого  $CCl_4$ -индуцированного гепатоза и при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 59
17. Рисунок 17 – В миометрии мышей линии C57Bl/6 с  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом на 10-е сутки послеродового периода наблюдается большое количество цитоплазматических конгломератов в интерстициальном пространстве (показано желтой стрелкой), а также апоптотически изменённых миоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 60
18. Рисунок 18 – Печень самки мыши линии C57Bl/6 с  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом и его коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой на 15-е сутки послеродового периода: гепатоциты со снижением объема вакуолизации цитоплазмы, ядра принимают центральное положение, уменьшение количества фокусов некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 61
19. Рисунок 19 – Миометрий мышей линии C57Bl/6 с  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом и его коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой на 15-е сутки послеродового

- периода: миоциты в нормотрофии, единичные фокусы интерстициальные цитоплазматических конгломератов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 61
20. Рисунок 20 – Результаты численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 62
21. Рисунок 21 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 18-е сутки беременности наблюдается выраженная экспрессия белка p53 в миоцитах. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 63
22. Рисунок 22 – Результаты численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовой период в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . С. 65
23. Рисунок 23 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 15-е сутки послеродового периода. Наблюдается выраженная экспрессия белка p53 в миоцитах. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 66
24. Рисунок 24 – Численная плотность экспрессии рецепторов эстрогена в период беременности в миометрии мышей линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 69
25. Рисунок 25 – Численная плотность экспрессии рецепторов прогестерона в период беременности в миометрии мышей линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 70
26. Рисунок 26 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом на 21-е сутки беременности: выраженная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогену миоцитах.

- Докраска гематоксилином Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 71
27. Рисунок 27 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом на 18-е сутки беременности. Наблюдается выраженная экспрессия ядерных рецепторов к прогестерону в миоцитах и эпителиоцитах эндометрия (слева). Докраска гематоксилином. Увел.  $\times 100$ . . . . . С. 71
28. Рисунок 28 – Численная плотность ( $N_{ai}$ ) экспрессии рецепторов эстрогена в послеродовый период в миометрии мышцей линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 73
29. Рисунок 29 – Численная плотность экспрессии рецепторов прогестерона в послеродовый период в миометрии мышцей линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. . . . . С. 74
30. Рисунок 30 – Миометрий мышцы линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом 1-е сутки послеродового периода. Слабовыраженная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогену (РЭ) в миоцитах. Докраска гематоксилином. Увел.  $\times 400$ . . . . . С. 75
31. Рисунок 31 – Матка мышцей линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом на 10-е сутки послеродового периода. Умеренно выраженная экспрессия ядерных рецепторов к прогестерону (РП) в миоцитах миометрия (показано стрелкой). Докраска гематоксилином. Увел.  $\times 200$ . . . . . С. 75
32. Рисунок 32 – Миометрий мышцей линии C57Bl/6 с острым  $CCl_4$ -индуцированным гепатозом на 10-е сутки послеродового периода. Умеренно выраженная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогену (РЭ) в миоцитах. Докраска гематоксилином. Увел.  $\times 400$  С. 76
33. Рисунок 33 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышцей 1-й (интактной) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности. . . . . С. 78

34. Рисунок 34 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности. . . . . С. 79
35. Рисунок 35 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности. . . . . С. 80
36. Рисунок 36 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 1-й (интактной) группы линии C57Bl/6 в послеродовой период: 1-е, 10-е и 15-е сутки. . . . . С. 82
37. Рисунок 37 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в послеродовой период: 1-е, 10-е и 15-е сутки. . . . . С. 83
38. Рисунок 38 – Процентное соотношение структурной организации миометрия у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы линии C57Bl/6 в послеродовой период: 1-е, 10-е и 15-е сутки. . . . . С.88
39. Рисунок 39 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрия у мышей 1-й (интактной) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности. . . . . С. 85
40. Рисунок 40 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрия у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности. . . . . С. 85
41. Рисунок 41 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрия у мышей 4-й (CCl<sub>4</sub> + ИГ) группы линии C57Bl/6 в 18-е и 21-е сутки беременности. . . . . С. 86
42. Рисунок 42 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрия у мышей 1-й (интактной) группы линии C57Bl/6 в 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода. . . . . С.86
43. Рисунок 43 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрия у мышей 3-й (CCl<sub>4</sub>) группы

- линии C57Bl/6 в 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода. . . . . С. 87
44. Рисунок 44 – Процентное соотношение положительной экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрия у мышей 3-й (CC1<sub>4</sub>) группы линии C57Bl/6 в 1-е, 10-е и 15-е сутки послеродового периода. . . . . С. 88
45. Рисунок 45 – Динамика показателей численной плотности ( $N_{ai}$ ) положительной экспрессии белка p53 у мышей разных групп с 18-х суток беременности по 15-й день после родов. . . . . С.89

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

### Результаты исследования в таблицах

Таблица 1 – Результаты исследования объемной плотности ( $V_v$ ) структурных изменений миомерия при беременности у мышей линии C57Bl/6 при остром токсическом гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой ( $M \pm m$ )

Группы	Срок беременности (сут)	Объемная плотность ( $V_v$ )		
		интерстициальные цитоплазматические конгломераты	некротизированные миоциты	апоптотические изменения миоцитов
Интактные животные (1-я группа)	18	$2,44 \pm 0,21$	$2,72 \pm 0,1$	$0,78 \pm 0,12$
	21	$4,22 \pm 0,4$	$3,26 \pm 0,6$	$0,46 \pm 0,2$
Животные с введением ИГ (2-я группа, контрольная)	18	$3,72 \pm 0,3a$	$1,77 \pm 0,37a$	$0,67 \pm 0,04$
	21	$2,775 \pm 0,22a$	$3,175 \pm 0,3$	$0,25 \pm 0,15$
Животные с $CCl_4$ -индуцированным гепатозом (3-я группа)	18	$5,27 \pm 0,3ab$	$9,07 \pm 0,15ab$	$0,47 \pm 0,22$
	21	$4,4 \pm 1,2$	$6,5 \pm 0,5ab$	$0,37 \pm 0,14$
Животные с $CCl_4$ -индуцированным гепатозом и коррекцией ИГ (4-я группа)	18	$3,96 \pm 0,25ab$	$3,2 \pm 0,25bc$	$0,44 \pm 0,1ab$
	21	$4,78 \pm 0,55ab$	$2,36 \pm 0,25bc$	$0,08 \pm 0,08$

Примечание: «а» – обозначены достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы; «b» – в сравнении с мышами 2-й (контрольной) группы; «с» – в сравнении с мышами 3-й ( $CCl_4$ ) группой, при  $p < 0,05$ .

Таблица 2 – Результаты исследования объемной плотности ( $V_v$ ) структурных изменений миомерия в послеродовый период у мышей линии C57Bl/6 при остром токсическом гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой ( $M \pm m$ )

Группы	Послеродовый период (сут)	Объемная плотность ( $V_v$ )		
		интерстициальные цитоплазматические конгломераты	некротизированные миоциты	апоптотические изменения миоцитов
Интактные (1-я группа)	1	2,35 ± 0,23	0,32 ± 0,06	0,32 ± 0,05
	10	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,21 ± 0,05
	15	4,4 ± 0,22	2,9 ± 0,22	0,7 ± 0,08
Животные с введением ИГ (2-я группа, контрольная)	1	1,44 ± 0,17	0,04 ± 0,02a	0,53 ± 0,08
	10	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,1 ± 0,04
	15	5,36 ± 0,65	2,98 ± 0,31	0,62 ± 0,28
Животные с $CCl_4$ -индуцированным гепатозом (3-я группа)	1	1,35 ± 0,2a	0,32 ± 0,07	0,36 ± 0,06
	10	1,76 ± 0,2ab	0,05 ± 0,03	0,3 ± 0,05b
	15	11,96 ± 0,88ab	5,36 ± 0,3a	1,0 ± 0,24
Животные с $CCl_4$ -индуцированным гепатозом и коррекцией ИГ (4-я группа)	1	1,14 ± 0,14a	0,1 ± 0,04	0,37 ± 0,07
	10	0,48 ± 0,08ac	0,01 ± 0,01	0,38 ± 0,03c
	15	4,45 ± 0,33c	3,65 ± 0,17ac	0,8 ± 0,28
Примечание: «а» – обозначены достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы; «b» – в сравнении с мышами 2-й (контрольная) группы; «с» – в сравнении с мышами 3-й ( $CCl_4$ ) группой, при $p < 0,05$ .				

Таблица 3 – Результаты исследования численной плотности ( $N_{ai}$ ) положительной экспрессии белка p53 в период беременности у мышей линии C57Bl/6 при остром CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой ( $M \pm m$ )

Миоциты положительной с экспрессией p53					
Группы		интактные животные (1-я группа)	животные с введением ИГ (2-я группа, контрольная)	животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом (3-я группа)	животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом и коррекцией ИГ (4-я группа)
Срок беременности (сутки)	18	1,51 ± 0,18	1,27 ± 0,17	0,63 ± 0,06ab	1,66 ± 0,18
	21	1,13 ± 0,08	1,14 ± 0,1	0,91 ± 0,09	1,25 ± 0,09
Примечание: «а» – обозначены достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы; «b» – в сравнении с мышами 2-й (контрольная) группы; «с» – в сравнении с мышами 3-й (CCl <sub>4</sub> ) группой, при $p < 0,05$					

Таблица 4 – Результаты исследования численной плотности ( $N_{ai}$ ) положительной экспрессии белка p53 в послеродовой период у мышей линии C57Bl/6 при остром CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

Миоциты с положительной экспрессией p53					
Группы		интактные животные (1-я группа)	животные с введением ИГ (2-я группа, контрольная)	животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом (3-я группа)	животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом и коррекцией ИГ (4-я группа)
Послеродовой период (сут)	1	0,6 ± 0,11	0,28 ± 0,09	0,69 ± 0,13	0,42 ± 0,11
	10	0,71 ± 0,13	0,83 ± 0,11	0,56 ± 0,14a	0,66 ± 0,11c
	15	1,04 ± 0,09	1,31 ± 0,09a	0,98 ± 0,08b	1,25 ± 0,09
Примечание: «а» – обозначены достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы; «b» – в сравнении с мышами 2-й (контрольная) группы; «с» – в сравнении с мышами 3-й (CCl <sub>4</sub> ) группой, при $p < 0,05$ .					

Таблица 5 – Сравнение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миоцитах во время беременности у мышей линии C57Bl/6 при CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой (M ± m)

Показатели экспрессии	Интактные животные (1-я группа)		Животные с введением ИГ (2-я группа, контрольная)		Животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом (3-я группа)		Животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом и коррекцией ИГ (4-я группа)	
	18 сутки	21 сутки	18 сутки	21 сутки	18 сутки	21 сутки	18 сутки	21 сутки
Рецепторы к эстрогену	1,5 ± 0,2	5,78 ± 0,46	0,97 ± 0,13 с	1,96 ± 0,67 cd	1,49 ± 0,22	6,76 ± 0,37	1,21 ± 0,1	6,22 ± 0,28
Рецепторы к прогестерону	1,02 ± 0,22	4,15 ± 0,34	0,81 ± 0,08 cd	1,01 ± 0,09 acd	1,18 ± 0,13	4,29 ± 0,26	1,25 ± 0,1	3,5 ± 0,24с
Индекс соотношения рецепторов половых гормонов	1,47	1,4	1,2	2,92	1,26	1,6	0,97	1,7
Примечание: «a» – обозначены достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы того же периода наблюдения; «b» – в сравнении с мышами 2-й (контрольной) группы того же периода наблюдения; «с» – в сравнение с мышами 3-й (CCl <sub>4</sub> ) того же периода наблюдения, «d» – в сравнение с мышами 4-й (CCl <sub>4</sub> + ИГ) того же периода наблюдения, при p < 0,05								

Таблица 6 – Результаты морфометрического исследования экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миоцитах у мышей линии C57Bl/6 в послеродовой период при CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой (M ± m).

Показатели экспрессии	Интактные животные (1-я группа)			Животные с введением ИГ (2-я группа, контрольная)			Животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом (3-я группа)			Животные с CCl <sub>4</sub> -индуцированным гепатозом и коррекцией ИГ (4-я группа)		
	Сутки послеродового периода											
	1	10	15	1	10	15	1	10	15	1	10	15
Рецепторы к эстрогену	0,18 ± 0,04	2,88 ± 0,18	4,21 ± 0,36	0,14 ± 0,02	2,15 ± 0,16 d	1,61 ± 0,17 acd	0,99 ± 0,12 a	8,07 ± 0,28 a	7,42 ± 0,59 a	0,57 ± 0,05 ac	4,21 ± 0,12 c	7,14 ± 0,47 ac
Рецепторы к прогестерону	3,77 ± 0,18	8,01 ± 0,29	4,07 ± 0,3	3,32 ± 0,16	5,83 ± 0,3 ad	1,26 ± 0,1 acd	4,77 ± 0,17 a	7,84 ± 0,28 a	4,38 ± 0,67	3,99 ± 0,17 c	7,89 ± 0,1c	4,74 ± 0,34
Индекс соотношения рецепторов половых гормонов	0,05	0,36	1,0	0,04	0,36	1,3	0,2	1,02	1,7	0,14	0,5	1,5

Примечание: «a» – обозначены достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы того же периода наблюдения; «b» – в сравнении с мышами 2-й (контрольной) группы того же периода наблюдения; «c» – в сравнение с мышами 3-й группы (CCl<sub>4</sub>) того же периода наблюдения; «d» – в сравнение с мышами 4-й группы (CCl<sub>4</sub> + ИГ) того же периода наблюдения, при p < 0,05.