

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНАТА МАГНИЯ НА ДИНАМИКУ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АЛИМЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАГНИЯ

*В. А. Толокольников, А. В. Смирнов, А. А. Спасов, А. А. Озеров,
Л. И. Бугаёва, С. А. Лебедева, В. С. Замараев, Г. Л. Снигур*

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии, кафедра фармакологии,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии,
Волгоградский медицинский научный центр*

В эксперименте установлено, что при алиментарном дефиците магния наблюдаются структурные изменения во всех слоях матки и в меньшей степени в яичниках крыс, сопровождающиеся значимыми отклонениями количественных морфологических показателей, свидетельствующими о разнонаправленной динамике изменений с преобладанием нарушений кровообращения и развитием процессов атрофического характера. При введении таурината магния отмечалось увеличение высоты экзокриноцитов и объемной доли ядер, толщины эндометрия и миометрия.

Ключевые слова: алиментарный дефицит магния, женская репродуктивная система, матка, яичник.

THE EFFECTS OF MAGNESIUM TAURINATE ON THE DYNAMICS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE UTERUS AND OVARIES IN ALIMENTARY INDUCED MAGNESIUM DEFICIENCY IN RATS

*V. A. Tolokolnikov, A. V. Smirnov, A. A. Spasov, A. A. Ozerov,
L. I. Bugayova, S. A. Lebedev, V. S. Zamaraev, G. L. Snigur*

Alimentary Mg deficiency induced structural changes in all layers of the uterus and, to a lesser extent, in the ovaries of rats. The structural changes were accompanied by significant deviations of quantitative morphological parameters suggesting increasing predominance of circulatory diseases and atrophic processes. Mg taurinate increased the height of exocrinocytes, the proportion of nuclei in exocrinocytes as well as endometrial and myometrial thickness.

Key words: alimentary Mg deficiency, female reproductive system, uterus, ovary.

В настоящее время по-прежнему остается актуальным вопрос об использовании оптимальной фармакологической коррекции состояний, связанных с патологией беременности и родов [1, 4, 5]. В практической деятельности используется сульфат магния как один из препаратов при терапии невынашивания беременности [2, 6]. Актуальным остается поиск новых лекарственных средств, используемых для медикаментозной коррекции патологии беременности и родов, связанных, прежде всего, с гипертонусом матки, нарушением функции фетоплацентарной системы и родовой деятельности. Патофизиологические механизмы, которые лежат в основе вышеуказанных процессов, различны, остается малоизученной взаимосвязь между развитием дефицита магния и формированием структурных изменений в оболочках матки без фармакологической коррекции и с использованием такого препарата, как тауринат магния.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние таурината магния на динамику морфометрических изменений в матке крыс при экспериментальном моделировании алиментарного дефицита магния.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 70 белых беспородных крысах-самках, массой 180—200 г в возрасте 6 месяцев. Моделирование алиментарного дефицита магния проводили с использованием специальной магнийдефицитной диеты, аналогичной диете, производимой фирмой MP Biomedicals (США). Весь рацион готовился на деионизированной воде, эту же воду в ходе эксперимента использовали в качестве питьевой воды для животных, находящихся на диете. Скорость и глубину развития гипомagneзиемии контролировали, определяя содержание магния в плазме и эритроцитах животных, спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (Меньшиков В. В., 1987). Для определения фазы полового цикла на протяжении 10 последовательных дней у каждой самки брали влагалищный мазок, чтобы определить фазу и закономерности протекания остаточного овуляторного цикла у отобранных в эксперимент животных. В эстральном цикле фиксировали частоту встречаемости фаз (проэструса, эструса, метаэструса и диэструса).

Затем часть животных с алиментарным дефицитом магния получала тауринат магния. Морфометричес-

кое исследование проводилось с использованием программы «PhotoM» с определением следующих показателей: толщина эндометрия и миометрия, высота однослойного столбчатого эпителия, объемная доля (ОД) ядер однослойного столбчатого эпителия, ОД маточных желез, высота экзокриноцитов маточных желез, ОД ядер экзокриноцитов маточных желез, ОД ядер гладких миоцитов, толщина сосудистой стенки (Малакшинова Л. М., 2008; Банин В. В., Быков В. Л., 2009; Шкурупий В. А., 2010). Морфометрическое исследование яичников включало определение ОД желтых тел, площади лютеоцитов и их ядер, количества желтых тел на один срез. Статистическая обработка проведена общепринятыми для медико-биологических исследований методами ($p < 0,05$) непосредственно из общей матрицы данных EXCEL 7.0 (Microsoft, USA) с привлечением возможностей программ STAT GRAPH 5.1 (Microsoft, USA). Она включала определение показателей средней, среднеквадратичного отклонения и ошибки репрезентативности. Сравнение выборок осуществляли по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании матки экспериментальных животных, находившихся на безмагниевогой диете, было установлено, что патоморфологические изменения проявлялись в виде неспецифических явлений повреждения сосудов микроциркуляторного русла с последующим возникновением патологических изменений со стороны эндометрия и миометрия. Так, однослойный столбчатый эпителий характеризовался базальным расположением ядер овальной формы, неравномерным распределением хроматина. Цитоплазма клеток отличалась незначительной зернистостью за счет равномерного распределения белковых гранул. Выявлялись участки дистрофических изменений в виде набухания и массивной вакуолизации клеток со смещением ядер к центру и их более светлым прокрашиванием. Подлежащая эндометриальная строма была несколько уплотнена с незначительным количеством и неравномерным расположением маточных желез, выстланных экзокриноцитами призматической формы, с наличием вакуолей, расположенных в цитоплазме. Со стороны микроциркуляторного русла эндометрия наблюдалось частичное запустевание сосудов. Миометрий характеризовался наличием дистрофических изменений миоцитов с вакуолизацией цитоплазмы, отеком межмышечного пространства и полнокровием сосудов микроциркуляторного русла (эндотелиоциты с эозинофильной зернистостью). Ядра миоцитов были с четко определяемыми ядрышками. В строме, по сравнению с контрольной группой, отмечалось снижение числа эозинофилов в 10,7 раз с наличием единичных лимфоцитов. Периметрий был сохранен и представлен одним слоем мезотелиоцитов.

При исследовании сосудов миометрия было установлено, что при развитии алиментарного дефицита

магния отмечался выраженный периваскулярный отек с участками дезорганизации соединительной ткани и выраженным отеком сосудистой стенки. Мышечная стенка сосудов характеризовалась неравномерным прокрашиванием и фокусами перинуклеарного просветления цитоплазмы миоцитов. Волокна соединительной ткани стенки сосудов рыхло расположены, что свидетельствовало о дезорганизации и отеке.

При гистологическом исследовании матки крыс при коррекции таурином магния нами было установлено, что однослойный столбчатый эпителий был представлен клетками призматической формы с ядрами, расположенными ближе к центру клетки, и однородной цитоплазмой. Подлежащая эндометриальная строма была равномерной плотности. Однако сохранялись признаки перигландулярного отека с наличием единичных лимфоцитов (рис. 1, 2).

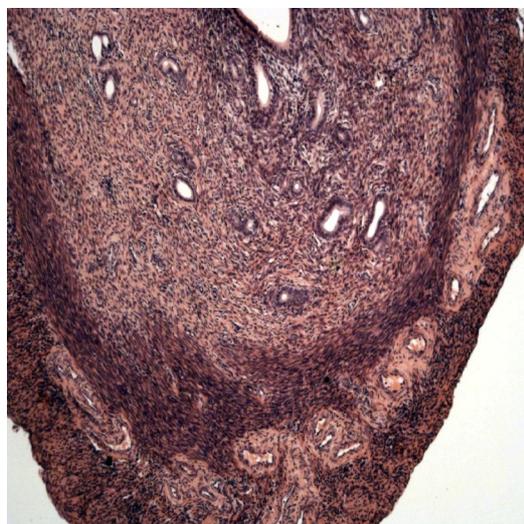


Рис. 1. Неравномерное расположение маточных желез (ув. $\times 20$). Окр. гематоксилином и эозином

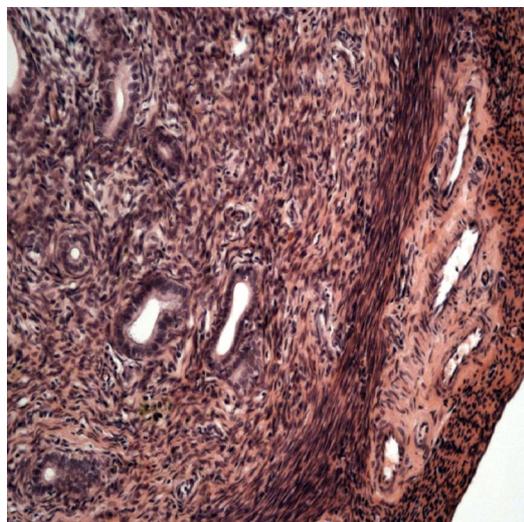


Рис. 2. Незначительный перигландулярный отек стромы эндометрия при коррекции таурином магния (ув. $\times 100$). Окр. гематоксилином и эозином

Маточные железы располагались группами достаточно неравномерно. У некоторых желез просвет был несколько расширен по сравнению с окружающими железами. Экзокриноциты характеризовались наличием однородной цитоплазмы с базально расположенными ядрами округлой формы. В большинстве случаев наблюдалось по два ядрышка.

В миометрии строма была равномерной плотности, миоциты с наличием однородной цитоплазмы, ядра четко визуализировались с наличием одного или двух ядрышек. Сосуды миометрия были полнокровны с незначительными признаками периваскулярного отека.

При морфометрическом исследовании было установлено, что увеличивалась высота экзокриноцитов и ОД ядер, толщина эндометрия и миометрия. Однако высота экзокриноцитов не имела отличий от показателей контрольной группы, в то время как по сравнению с группой животных с моделированием дефицита магния без фармакологической коррекции высота клеток увеличивалась в 2 раза. Оптимальным, на наш взгляд, является влияние данного препарата и на толщину миометрия, которая не имела достоверных отличий от показателей контрольной группы и превышала группу сравнения в 3 раза. Однако толщина эндометрия восстанавливалась незначительно, о чем свидетельствуют показатели соотношения эндометрий/миометрий (табл. 1).

При гистологическом исследовании ткани яичников при алиментарном дефиците магния было выявлено, что мезотелий представлен преимущественно однослойным плоским эпителием по всей поверхности. В корковом веществе яичника наблюдались фолликулы на различных стадиях фолликулогенеза с наличием примордиальных, первичных, вторичных и третичных фолликулов. Следует отметить, что во вторичных фолликулах выявлялись сохраненные овоциты, в цитоплазме которых отмечались признаки отека. В отдельных случаях наблюдались атретические фолликулы. В корковом веществе отмечалось большое количество желтых тел различного размера. Патоморфологические изменения лютеоцитов характеризовались наличием вакуолизации центрально расположенных лютеоцитов,

степень которой варьировала от слабой до выраженной по сравнению с контрольной группой. Также цитоплазма лютеоцитов отличалась более выраженной зернистостью по сравнению с контрольной группой. В желтых телах наблюдалась более выраженная васкуляризация со слабо выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией стенок сосудов. При этом в результате врастания соединительнотканых тяжей и сосудов часть желтых тел выглядела сегментированными, разделенными прослойками соединительной ткани. Наблюдалось неравномерное кровенаполнение сосудов яичника. Так, в корковом веществе было выражено полнокровие, а в мозговом веществе отмечался выраженный периваскулярный отек. В мозговом веществе отмечалось достаточно выраженное полнокровие кровеносных сосудов, особенно вен.

При коррекции тауринатом магния отмечались мелкоочаговые кровоизлияния в центральной зоне желтых тел, вакуольная дистрофия лютеоцитов, единичные фигуры апоптоза, скудная лимфоцитарная инфильтрация ткани. Кроме того, были выявлены атретические фолликулы с несколькими слоями фолликулярного эпителия, заполненные гомогенным слабо прокрашенным содержимым. Отмечалось незначительное количество первичных и вторичных фолликулов. Сосуды мозгового вещества были полнокровны с признаками периваскулярного отека. Большинство ядер эндотелия сосудов мозгового вещества яичников располагались перпендикулярно к базальной мембране, что свидетельствовало о сосудистом спазме.

При морфометрическом исследовании было установлено, что площадь желтых тел существенно не отличалась от таковой при алиментарном дефиците магния и коррекции тауринатом магния. Однако размеры желтых тел существенно варьировали в среднем от 220651,3 мкм² до 90324,8 мкм². При дефиците магния лютеоциты были значительно крупнее, нежели при введении таурината магния, что связано с наличием вакуольной дистрофии клеток (табл. 2). При оценке площади ядер было выявлено, что достоверных различий при дефиците магния и коррекции тауринатом магния не наблюдалось. Обращало на себя внимание то, что при

Таблица 1

Морфометрические показатели матки крыс при коррекции дефицита магния тауринатом магния

Морфометрические показатели	Контроль	Дефицит магния	Тауринат магния
Высота однослойного столбчатого эпителия, мкм	35,9 ± 2,5	53,3 ± 5,9 [#]	54,4 ± 0,6 [#]
ОД ядер однослойного столбчатого эпителия, %	30,1 ± 4,7	39,2 ± 2,8 [#]	43,4 ± 1,3 [#]
ОД желез эндометрия, %	3,8 ± 0,5	2,3 ± 0,1 ^{*#}	2,3 ± 0,6 [#]
Высота экзокриноцитов желез, мкм	36,49 ± 3,30	16,5 ± 0,2 [#]	36,6 ± 0,3 [*]
ОД ядер экзокриноцитов желез, %	30,9 ± 2,1	39,4 ± 2,7 [#]	48,5 ± 1,7 ^{*#}
Толщина эндометрия, мкм	1326,5 ± 124,5	405,6 ± 9,8 [#]	967,3 ± 24,4 ^{*#}
Толщина миометрия, мкм	559,1 ± 12,3	168,5 ± 4,2 [#]	500,5 ± 13,6 ^{*#}
Соотношение эндометрий/миометрий	2,3 ± 0,1	2,40 ± 0,03	1,9 ± 0,2 [#]
Толщина стенки сосудов миометрия, мкм	26,2 ± 0,2	35,5 ± 0,7 [#]	30,3 ± 0,4 ^{*#}

**p* < 0,05 по отношению к группе сравнения;

[#]*p* < 0,05 по отношению к контрольной группе.

Морфометрические показатели яичников крыс при фармакологической коррекции таурином магния алиментарного дефицита магния

Морфометрические показатели	Контрольная группа	Дефицит магния	Тауринат магния
Площадь лютеоцитов, мкм ²	446,95 ± 14,35	103,90 ± 12,32	88,27 ± 20,40
Площадь ядер лютеоцитов, мкм ²	128,0 ± 3,8	29,44 ± 6,90	22,47 ± 2,70
Примордиальные фолликулы (кол-во на срез)	2 ± 1	6 ± 2*	3 ± 1

* $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

алиментарном дефиците магния существенно изменялось число фолликулов на различных стадиях развития. Преобладали примордиальные и вторичные фолликулы. В единичных случаях определялись атретические фолликулы. Однако при коррекции таурином магния число атретических фолликулов на один срез достигало максимально 6, напоминая картину поликистоза.

Третичные фолликулы не обнаруживались вовсе либо в отдельных случаях присутствовали на гистологических срезах по одному. Число фолликулов на других стадиях развития было значительно меньше по сравнению с дефицитом магния, но достоверно не отличалось от показателей контрольной группы.

Обнаруженные нами структурные изменения матки и яичников крыс свидетельствуют об угнетении репродуктивной функции за счет развившегося электролитного дисбаланса и возникновения патоморфологических изменений сосудов микроциркуляторного русла, что подтверждается наличием снижения концентрации магния в плазме крови экспериментальных животных и не противоречит имеющимся экспериментальным данным [3]. При коррекции магнидефицитного состояния таурином магния нами обнаружены менее выраженные структурные изменения матки и яичников, что свидетельствует о запуске компенсаторных механизмов и, по-видимому, относительно восстановлении репродуктивной функции, вызванной алиментарным дефицитом магния, о чем говорят качественные сдвиги: уменьшение явлений периваскулярного отека, дезорганизации соединительной ткани всех слоев матки, а также результаты морфометрического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что при моделировании магнидефицитного состояния наблюдаются структурные изменения во всех слоях матки и в меньшей степени в яичниках крыс, сопровождающиеся значимыми отклонениями количественных морфологических показателей, свидетельствующими о разнонаправленной динамике изменений с преобладанием нарушений кровообращения и развитием процессов атрофического характера.

Введение таурина магния при экспериментальном моделировании алиментарного дефицита магния приводило к изменению морфометрических показате-

лей матки за счет нормализации толщины эндометрия, миометрия, а также за счет увеличения высоты экзориноцитов желез и объемной доли их ядер, что свидетельствовало о положительной динамике структурных изменений, способствующих восстановлению репродуктивной функции крыс. Морфометрические параметры яичников, в том числе число атретических фолликулов в корковом веществе яичников, при коррекции таурином магния существенно не отличались от контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева Н. Г., Никологорская Е. В. Профилактическое применение Магне-В6 у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих не вынашиванием беременности // Гинекология. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 35—38.
2. Смирнов А. В. и др. Ультразвуковые особенности крупноклеточных ядер гипоталамуса при дефиците магния / А. В. Смирнов, О. Ю. Евсюков, М. В. Шмидт, П. А. Хлопонин, Г. Л. Снигур, А. А. Спасов, М. В. Харитоновна, А. А. Желтова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 3 (47) — С. 61—64.
3. Спасов А. А. Морфологические изменения почек и семенников крыс при экспериментальном моделировании алиментарного дефицита магния / А. А. Спасов, А. В. Смирнов, Н. Г. Паньшин, Т. Ф. Смирнова, М. В. Черников, М. В. Харитоновна, А. А. Желтова // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — № 3. — С. 73—75.
4. Шилов А. М., Мельник М. В., Осия А. О. и др. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // Кардиология. — 2008. — Т. 16, № 21. — С. 1439—1444.
5. Dechanet C., Fort A. E. Barbero-Camps, et al. Endothelin-Dependent Vasoconstriction in Human Uterine Artery: Application to Preeclampsia // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, № 1. — P. 165—174.
6. Takaya J., Kaneko K. Small for gestational age and Magnesium in cord blood platelets: Intrauterine Magnesium Deficiency May Induce Metabolic Syndrome in Later Life // J. Pregnancy. — 2011. — № 1. — P. 270—274.

Контактная информация

Смирнов Алексей Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: alexey-smirnov@rambler.ru