

10. Яшина Л.Н. Генетическое разнообразие хантавирусов в популяциях грызунов и насекомоядных Азиатской части России: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Кольцово, 2012. 32 с.
Yashina L.N. Genetic diversity of hantaviruses in the populations of rodents and insectivores in Asian part of Russia: Thesis MD. Koltsovo, 2012. 32 p.
11. Adams M.J., Lefkowitz E.J., King A.M.Q. [et al.]. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses // Archives of Virology. 2017. Vol. 162, No. 8. P. 2505–2538.
12. Kariwa H., Yoshikawa K., Tanikawa Y. [et al.]. Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia and etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2012. Vol. 86, No. 3. P. 545–553.
13. Milholland M.T., Castro-Arellano I., Suzán G. [et al.]. Global diversity and distribution of hantaviruses and their hosts // EcoHealth. 2018. Vol. 15. P. 1–46.

Поступила в редакцию 30.05.2018.

MODERN EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME: ON THE OCCASION OF 85th ANNIVERSARY OF STUDYING IN RUSSIAN FAR EAST

G.G. Kompanets, O.V. Lunikhina

Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russian Federation)

Summary. The study briefly presents some ecological and epidemiological aspects of modern situation on hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), orthohantavirus infection leading in incidence rate of rural population among all feral herd infections registered in the Russian Federation. We marked the main characteristics of epidemiological process in pest spots of orthohantaviruses Hantaan and Seoul. The study shows the influence of human economic activity on epizootic situation and incidences of HFRS in urban and rural pest spots of Primorskiy territory, and on the formation of different socio-professional groups at high risk of HFRS.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, orthohantaviruses, epidemiology, incidence rate

Pacific Medical Journal, 2018, No. 3, p. 9–13.

УДК 618.14:611.16

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.13–23

Структурная организация кровеносной системы матки

И.А. Храмова, В.М. Черток, А.Е. Коцюба, А.Г. Черток

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

В обзоре анализируются данные литературы и собственные материалы авторов по организации микроциркуляторного русла матки и его регуляции. Обосновывается гипотеза, согласно которой приспособление микроциркуляторной системы матки к меняющимся условиям функционирования органа обеспечивается регуляторными механизмами, действующими опосредованно, путем изменения просвета приносящих и выносящих сосудов, или непосредственно через структурные элементы стенки сосудов, преимущественно эндотелий. Обсуждается роль в этом процессе газотрансмиттеров: оксида азота, монооксида углерода, сероводорода.

Ключевые слова: сосудистый эндотелий, миоциты, газотрансмиттеры, ферменты

Внеорганные пути поступления и оттока крови, которые обеспечивают кровоснабжение матки, изучены довольно подробно. Представлены детальные описания топографии артериальных и венозных стволов, межсосудистых анастомозов, образующихся в различные возрастные периоды, в течение полового цикла и при беременности [5, 47, 56]. Внутриорганный кровеносный русло матки несравненно реже становится предметом исследований. Особенно малочисленны и противоречивы сведения по микроциркуляторному руслу (МЦР) органа и, в первую очередь, капиллярам матки, реализующим важнейшую функцию кровеносной системы – доставку к тканям питательных веществ и разгрузку их от метаболитов.

Микроциркуляторное русло матки

Основным звеном во внутриорганном перераспределении потоков крови и создании необходимых условий для взаимоотношений между кровью и тканью служит МЦР. В функциональном отношении в матке можно выделить три взаимосвязанных звена системы микроциркуляции: 1) притока и распределения крови

(артериолы и прекапилляры); 2) обмена (капилляры); 3) дренажно-депонирующее звено (посткапилляры, венулы). Безусловно, центральное место в этой системе занимают капилляры, которые осуществляют все сложнейшие и тончайшие процессы обмена веществ между кровью и тканью [4, 28]. Структурная организация внутриорганной кровеносной сети матки исследована нами с использованием методов биомикроскопии, а также на срезах после окраски их гематоксилин-эозином или после инъекции раствором туши (рис. 1).

В прекапиллярных артериолах (прекапилляры, терминальные артериолы, метартериолы) имеются гладкомышечные клетки, которые либо контактируют между собой – обычно в проксимальных сегментах сосуда, либо, чаще в дистальных его сегментах, находятся на некотором расстоянии друг от друга. Диаметр метартериол в матке колеблется от 10 до 30 мкм. В отличие от метаартериол в стенке небольших артериол определяется один непрерывный слой гладких миоцитов, а диаметр сосудов варьирует от 35 до 50 мкм. Посткапиллярные венулы представляют собой конусовидные, легко растяжимые сосудистые трубки диаметром 10–40 мкм, не содержащие в своей стенке гладкомышечные клетки. Капилляры – самые тонкостенные сосуды МЦР,

Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ТГМУ; e-mail: chertokv@mail.ru

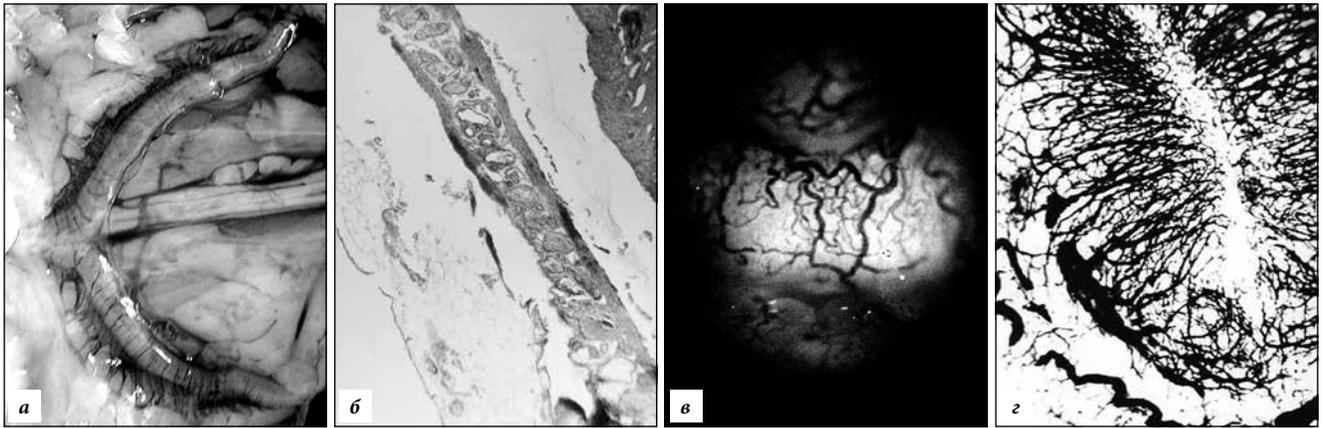


Рис. 1. Внутриорганные кровеносные сосуды матки крысы:

а, б – артериальные и венозные сосуды серозной оболочки, в, з – микроциркуляторное русло матки; а, в – биомикроскопия, б – поперечные срезы сосудов серозной оболочки, окр. гематоксилином и эозином, з – сосудистая сеть в стенке матки, наливка тушью.

служащие продолжением или, чаще, боковыми ветвями прекапиллярных артериол. Они бывают относительно прямыми, винтообразной формы, изогнутыми в виде шпилек и т.д. Их просвет обычно не соответствует поперечнику эритроцитов и в матке колеблется от 4 до 9 мкм [11, 18]. Форма и диаметр этих сосудов во многом определяются условиями функционирования органа.

Устройство МЦР настолько своеобразно, что позволяет отличать друг от друга не только отдельные органы, но и части или даже ткани одного органа. Изменения функциональной активности органа неизбежно отражается на строении его сосудистого рисунка. Между тем, существуют определенные особенности конструкции сосудистого русла, которые остаются преобладающими в меняющемся орнаменте капиллярных сетей. Выделяют несколько типов строения МЦР [17]: 1) классический тип, представленный сетью капилляров, отходящих от приносящего ствола артериолы и образующих между собой многочисленные анастомозы; 2) мостовой тип, особенностью которого считается наличие центрального связующего канала, соединяющегося с венулой; 3) сетевой тип, для которого свойственны кольцевидные образования из артериол, сообщающихся с венулами путем классического типа ветвления капилляров.

Для матки характерен сетевой тип строения МЦР. Обычно он сопутствует только тем органам, чья работа отличается резкими колебаниями функциональной нагрузки. К таким органам в полной мере можно отнести и матку, деятельность которой тесно связана с уровнем овариальных гормонов в крови, значительно меняющимся в процессе полового цикла, резко усиливающимся во время беременности и родов [5, 12, 47]. Сетевой тип строения кровеносного русла матки способствует поддержанию адекватной микроциркуляции в различных условиях жизнедеятельности. Более того, органоспецифические признаки кровообращения матки (асинхронность кровотока в сосудах, сложный вазомотивный характер гемодинамики, постоянные изменения числа функционирующих капилляров) также могут быть реализованы лишь при сетевом типе МЦР.

Для создания оптимального взаимодействия между кровью и рабочими элементами органа необходимо,

чтобы в гемодинамическом отношении система микроциркуляции отвечала определенным требованиям. Во-первых, обладала механизмами для создания равных возможностей функционирования многочисленным капиллярам. Во-вторых, могла реализовать высокую надежность микроциркуляции особенно на уровне капиллярного звена. В-третьих, могла обеспечить высокоэффективный обмен веществ между кровью и тканью в различных условиях жизнедеятельности. В-четвертых, имела приспособительные механизмы для быстрых изменений кровотока в отдельных участках органа.

Теоретически капилляры оказываются в равных условиях только в том случае, если в основе организации МЦР органа лежит блочный или модульный принцип строения. Имеются данные, что система кровообращения матки состоит из повторяющихся структурно-функциональных единиц – сосудистых модулей (ангионов), представляющих собой относительно автономные в гемодинамическом отношении блоки микрососудов [13]. В матке можно выделить несколько таких ангионов, в составе которых есть сосуды, образующие «вход» в систему микроциркуляции (артериолы), и сосуды, составляющие «выход» из нее (венулы). Наличие многочисленных анастомозов обеспечивает стабилизацию кровотока на входе и выходе микроциркуляторной системы и равномерное поступление крови в капилляры.

Организация сосудистых модулей – рабочих единиц в системе кровообращения – тесно связана с особенностями гемоциркуляции органов. Маточный кровоток отличается асинхронностью, сложными вазомоторными реакциями. Характерной особенностью кровообращения матки можно назвать выраженную прерывистость движения крови по микрососудам – вазомотии. Прямые биомикроскопические исследования серозного покрова этого органа установлено несколько фаз работы капилляров: прекращение на 20–25 с движения крови в отдельных капиллярах с последующим их расширением и ускорением кровотока в течение 40–45 с (рис. 2). Маятникообразное или толчкообразное движение крови (2–3 с) и непродолжительный стаз. В отдельных случаях отмечается

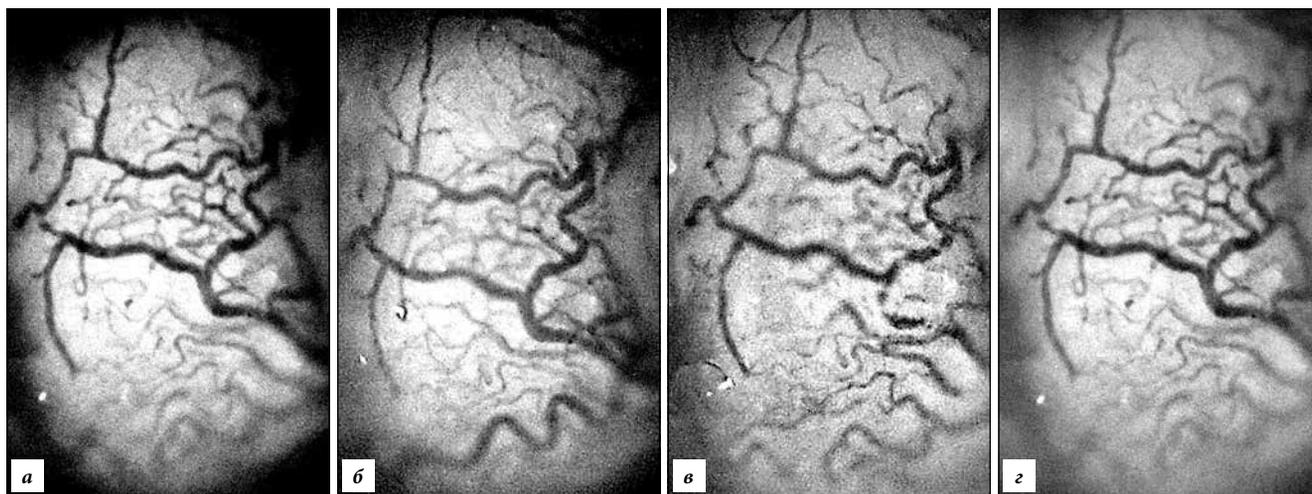


Рис. 2. Прерывистость движения крови в сосудистом модуле серозного покрова матки:

а – фаза ускорения кровотока, б – фаза замедления кровотока, в – фаза замедления и прекращения кровотока, г – фаза восстановления кровотока; биомикроскопия, $\times 12$.

обратный ток крови (5–7 с), заканчивающийся стазом. Выявлена и другая особенность микроциркуляции этого органа. Оказалось, что количество функционирующих капилляров в ней не так уж и велико – не более 50 %. В нефункционирующих капиллярах периодически отмечается кратковременная перфузия крови с последующим длительным стазом.

Экспериментальными исследованиями установлено, что прерывистое движение крови в капиллярах матки обусловлено, прежде всего, изменениями тонуса прекапиллярных сфинктеров [13, 55]. Сокращение или расслабление мышечных жомов влияет на просвет артериол и скорость кровотока. В виду того, что изменение тонуса таких приспособлений проходит достаточно быстро, то и перестройка гемодинамики при повышении или понижении функциональной активности органа протекает также с незначительной затратой времени. Способность сосудов прекапиллярного звена стремительно изменять свой просвет всегда проявляется однотипно в разных условиях функционирования организма, требующих зачастую срочного изменения капиллярного кровотока. Количество активированных мышечных жомов в артериальной системе матки тесно связано с фазой полового цикла и сокращается с возрастом [55]. Их число уменьшается при кастрации и некоторых фармакологических воздействиях.

В основе гемодинамических реакций посткапиллярных сосудов лежат пристеночно-адсорбционные и адгезивные эффекты. Фиксация форменных элементов крови к стенке венул ведет к постепенному сужению этих сосудов и повышению посткапиллярного сопротивления. Даже частичная обтурация венул вызывает стойкие изменения кровотока.

Регуляция функций микроциркуляторного русла

Приспособление микроциркуляторной системы к меняющимся условиям функционирования органа обеспечивается регуляторными механизмами, действующими опосредованно путем изменения просвета приносящих и выносящих коллекторов, или

непосредственно через структурные элементы стенки сосудов, преимущественно эндотелий. До недавнего времени считалось, что в регуляции тонуса резистивных сосудов участвуют два механизма – нервный и гуморальный, которые обеспечивают адекватный кровоток в матке. Материалы экспериментальных исследований показывают, что объем крови, протекающей через матку, в значительной степени регулируется холинергическими и адренергическими механизмами, оказывающими противоположное влияние на тонус резистивных сосудов – расширение в первом и сужение во втором [14, 51].

Особое место в реализации нейрогенных механизмов отводится центральным звеньям регуляции кровотока, в частности, так называемому бульбарному отделу вазомоторного центра, имеющему сложную нейрохимическую организацию [24, 27, 30, 35]. Гуморальная регуляция кровотока связана преимущественно с условиями метаболизма органов и тканей: напряжением кислорода и углекислого газа, концентрацией эндогенных моноаминов, простагландинов и т.д. [50]. Но наиболее выраженное влияние на МЦР матки оказывают гонадотропные и овариальные гормоны [18, 19, 36, 38, 63]. Исследованиями последних лет доказано участие в регуляции кровотока еще двух механизмов – местного эндокринного, который реализуется с участием тучных клеток [7, 75, 81], и эндотелиального [15, 25, 45].

В рамках «эндотелиальной» концепции люминальная поверхность сосудистого эндотелия рассматривается в качестве обширного рецепторного поля, опосредующего действие ацетилхолина, норадреналина, гистамина, гормонов и других химических веществ, циркулирующих в крови, или поступающих из периваскулярных тучных клеток [15, 20]. Раздражение вазоактивными веществами соответствующих рецепторов вызывает изменения метаболизма эндотелия и преобразования поверхности клеток, внутриклеточных мембранных структур, активности транспортных ферментов. В этом случае активация

сосудистых миоцитов может проходить двумя способами: быстрым – посредством передачи тонического сигнала через плотные миоэндотелиальные контакты (нексусы) и медленным, связанным с изменениями проницаемости эндотелия, при котором поступление vasoактивных веществ обеспечивается специальными внутриклеточными структурами [8, 15, 64]. Иначе говоря, модулирующее влияние эндотелия на гладкие миоциты может осуществляться с помощью химических и механических факторов. Среди последних ведущее значение принадлежит миоэндотелиальным контактам, число которых увеличивается с уменьшением калибра артерий, достигая максимума в артериолах, выполняющих исключительно важную роль в данном виде регулирования.

Закрепление за эндотелием роли решающего звена в процессе управления функциями сосудов – наиболее важное событие последнего времени в физиологии кровообращения. До признания этого, казалось бы, очевидного факта, прошло немало времени, в течение которого появились новые данные, способствующие трансформации взглядов на значение эндотелия в регуляции гемодинамики – от полного отрицания такой возможности до закрепления за ним исключительной роли в этом процессе. На самом деле, в реализации эндотелиального механизма принимают участие и другие тканевые элементы внутренней оболочки артерий, прежде всего, базальная мембрана, через «сито» которой проникают частицы с вполне определенной массой. Поэтому в качестве выбора нами предложено использовать и другое название эндотелиального механизма регуляции – «интимальный» [15, 25].

Молекулярные механизмы регуляции избирательного обмена капилляров матки

Еще не так давно господствовало представление, что функции капилляров обеспечиваются исключительно регуляторными механизмами приносящих артерий путем изменения скорости кровотока. Действительно, транспорт веществ через стенки капилляров в известной степени зависит от скорости кровотока и наличия концентрационных градиентов: вдоль капилляра, по обе стороны капиллярной стенки, в окружающих тканях. Фильтрация в этих сосудах происходит в случае, когда онкотическое давление белков крови и давление окружающей ткани меньше, чем давление крови и онкотическое давление тканевой жидкости [4, 37]. С помощью радиоактивного индикатора было установлено, что при увеличении плазматок в матке белых крыс с 38,5 до 249,7 мл/мин на 100 г веса диффузная способность капилляров для гидрофильных молекул возрастает в 1,5–2 раза [53]. Адаптивные перестройки МЦР матки, наблюдающиеся у беременных, при некоторых гинекологических заболеваниях и в течение менструального цикла, сопровождаются изменениями транскапиллярного обмена и проницаемости капилляров [5, 57]. В пролиферативную фазу, когда увеличивается кровенаполнение органа, усиливается проницаемость

клеточных мембран, в период овуляции наблюдается обратная реакция. Радиоизотопным методом выявлены отличия кровоснабжения матки в разные фазы полового цикла у крыс. Наибольшая скорость кровотока и проницаемость капилляров эндометрия определяется в фазу проэструса (1,02 мл/мин). В диэструсе (0,22–0,57 мл/мин) и метэструсе (0,14 мл/мин) отмечены минимальные значения обоих показателей [2, 53].

Известно, что капилляры не обладают собственными механизмами для регуляции своих важнейших функций: транскапиллярного обмена, т.е. перехода веществ через стенку капилляра, и проницаемости – способности избирательно пропускать различные вещества и форменные элементы крови [8, 17]. В последние годы появляется все больше фактов, позволяющих считать капилляр относительно самостоятельной структурой, которая способна собственными механизмами обеспечить регуляцию одной из наиболее важных своих функций – избирательного обмена [4, 28, 32]. Несомненно, главную роль в этом процессе играет эндотелий, хотя регуляторный потенциал других элементов стенки капилляра, в первую очередь базальной мембраны, также весьма значителен [28, 66].

Регуляция эндотелием барьерной и транспортной функций капилляров – решающий фактор поддержания тканевого гомеостаза. Эндотелий капилляров представляет собой полупроницаемый барьер, регулирующий двусторонний избирательный обмен веществ между просветом сосуда и его окружением. Нарушение этой функции – важное патогенетическое звено многих заболеваний [37, 64]. Барьерные свойства эндотелия, безусловно, имеют большое значение для трофики матки, однако думать, что регуляторный потенциал эндотелия направлен лишь на поддержание избирательности барьера, было бы неверно. Эндотелий капилляров – это физиологически активное и динамичное образование, которое позволяет изменять интенсивность прохождения различных веществ через него в зависимости от запросов окружающей ткани.

Эндотелий капилляров располагает несколькими механизмами, которые обеспечивают эффективное трансцеллюлярное перемещение различных веществ (диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт и т.д.). Вода, мочевины и газы (O_2 , NO, CO, CO_2 , H_2S) попадают в периваскулярную ткань путем диффузии. Газы и летучие анестетики проникают через эндотелий очень быстро. Поступление воды – активно регулируемый процесс. Селективными каналами для воды служат аквапорины – белки, которые встроены в мембрану эндотелиальных клеток. В незрелых капиллярах с большим количеством пиноцитозных пузырьков, вакуолей, «открытых» межэндотелиальных контактов и тонкой неоформленной базальной мембраной, наблюдается высокий уровень экспрессии PLVAP (plasmalemma vesicle-associated protein) [54] и аквапорина-1 [73]. Как и другие мембранные каналы, аквапорины могут регулироваться эндотелием путем изменения: 1) уровня экспрессии их генов; 2) плотности каналов на

мембране; 3) воротного механизма, контролирующего открытое-закрытое состояние канала; 4) величины проницаемости открытого канала.

Облегченная диффузия (опосредованный транспорт) некоторых аминокислот и большинства ионов осуществляется с помощью белков-переносчиков, которые транспортируют их через цитомембрану также без затраты энергии. К этой же группе относятся глюкозные транспортеры (GLUT-1 и GLUT-3). Эти белки образуют гидрофильные трансмембранные каналы, которые обеспечивают постоянный приток глюкозы к клеткам. Активный транспорт водорастворимых веществ осуществляется с помощью специальных белковых транспортных структур – транспортеров. В отличие от диффузии, он требует энергетических ресурсов, получаемых в результате использования энергии расщепления аденозинтрифосфата. В результате этого процесса разные молекулярные транспортеры обеспечивают перемещение соответствующих ионов через плазмалемму эндотелия против градиента концентрации [10, 21, 64].

Углубленное понимание механизмов функционирования капилляров стало возможным во многом благодаря успешному применению гистохимических и иммуногистохимических методов выявления ферментов, обеспечивающих трансмембранное перемещение микрочастиц. Данные методы оказались перспективными для изучения топохимии мембранных ферментов. Заметим, что в кровеносных сосудах мембранные ферменты связаны с обеспечением не только собственного метаболизма, но и трофики периваскулярной ткани. Их локализация и уровень активности позволяют характеризовать важнейшие функции капилляров – барьерную и транспортную [9, 21, 43].

Эндотелий капилляров матки отличает высокая ферментативная активность, однако не все ферменты, выявленные в их стенке, напрямую связаны с обеспечением основных функций этих сосудов. Например, ацетилхолинэстераза, находящаяся в стенке капилляров, не относится к числу транспортных ферментов [43]. Она способствует быстрому распространению трансмембранного потенциала вдоль эндотелиального пласта, обеспечивая координированные реакции входящим в его состав клеткам [46], тогда как L-DOPA не может попасть в ткань, поскольку ферменты, участвующие в деградации этого вещества, имеются в эндотелии капилляров. Вместе с тем, бутирилхолинэстераза, гидролиз которой осуществляет неспецифическая холинэстераза, участвует в регуляции проницаемости сосудистой стенки и может служить показателем адаптивных возможностей микроциркуляторного русла [9, 18, 19]. Щелочная фосфатаза способствует транспортировке фосфора через эндотелий, а также обеспечивает фосфорно-кальциевый гомеостаз в капиллярах. Гистохимическими методами она определяется в капиллярах матки, а неодинаковая плотность выпавшего осадка на протяжении микроциркуляторного русла

свидетельствует о различной интенсивности перемещения через эндотелий соответствующих молекул. Имеются данные о видовых и возрастных особенностях распределения щелочной фосфатазы в капиллярной сети матки, яичников, мозга и некоторых других органов [9, 18, 29]. Надежный и неприхотливый гистохимический метод элективно выявляет капилляры, дает их контрастное изображение, что позволяет проводить морфометрические измерения автоматизированными системами анализа изображений [1, 33].

Трансмембранный транспорт требует значительных энергетических затрат, что объясняет наличие в эндотелии артерий и капилляров многих органов активности АТФаз – группы ферментов, катализирующих отщепление концевой фосфата от молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) [10, 70]. АТФаза представляет собой сложный олигомерный белок с молекулярной массой 380 000, состоящий из пяти субъединиц – α , β , γ , δ , ϵ . АТФазы постоянно присутствуют в клетке, поскольку многие биологические процессы сопряжены с гидролизом аденозинтрифосфата. Он используется в качестве субстрата и активируется одним или несколькими катионами, включая ионы натрия, калия, кальция, магния, водорода и анионами, такими, как хлор [74]. Выделяют несколько видов АТФаз (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , H^+), которые отличаются между собой чувствительностью к различным активаторам и ингибиторам. Они имеют разную специализацию, но все встроены в мембрану клеток, служат представителями гетеродимерных АТФаз L- и P-типов и схожи между собой строением и механизмом действия. Транспортные АТФазы, функция которых заключается в энергетическом обеспечении активного перемещения ионов, организованы в олигомерные ансамбли. Пока непонятно, как эта олигомеризация влияет на эффективность работы ансамблей, однако ясно, что взаимодействие между субъединицами в этих комплексах регулируется липидным окружением. Контролируя контакт между белковыми молекулами в таких ассоциациях, мембраны одновременно контролируют и процессы, осуществляемые этими системами [74].

Модифицируя известные прописи биохимических методов определения щелочной фосфатазы, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -, H^+ - и Na^+ , K^+ -АТФаз, холинэстераз, мы визуализировали соответствующие типы энзимопозитивных сосудов (рис. 3, 4). При гистохимических исследованиях кровеносные сосуды в матке выявляются в виде коротких, порой разветвленных трубочек с весьма четкими контурами. Однако даже на серийных срезах одного животного МЦР, маркированное разными ферментами, выглядит по-разному. Иначе говоря, каждый из исследованных ферментов может проявлять свою активность в различных сегментах МЦР матки: щелочная фосфатаза, бутирилхолинэстераза и Na^+ , K^+ -АТФаза – почти исключительно в капиллярах (рис. 3, а, б; 4, б). При этом «излюбленной» локализацией Na^+ , K^+ -АТФазы служат капилляры, окружающие маточные железы. При реакции на Mg^{2+} -АТФазу гранулы преципитата

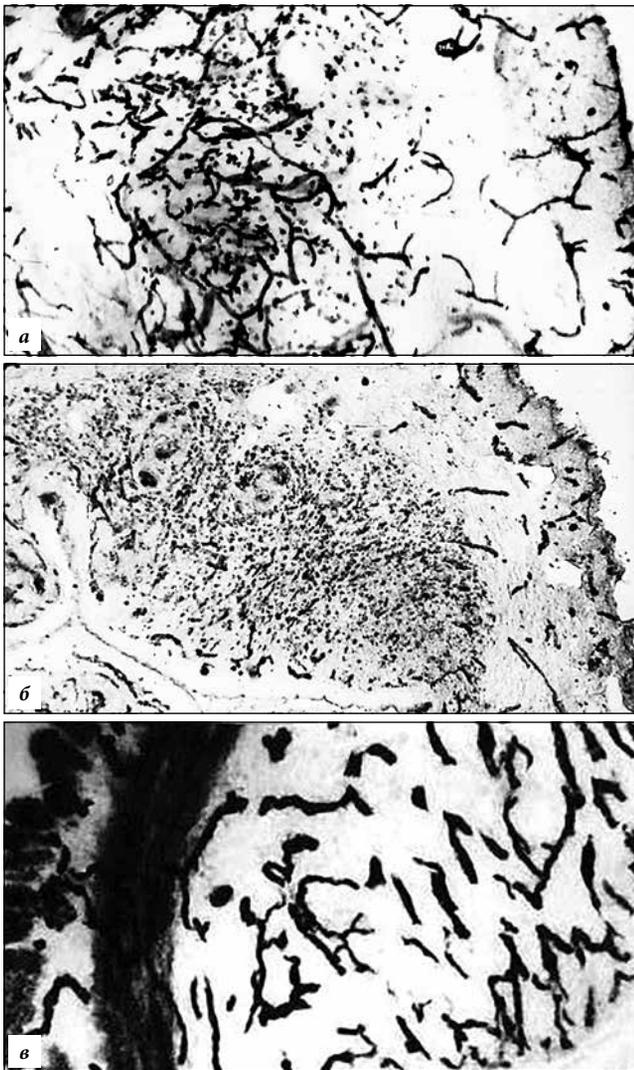


Рис. 3. Распределение ферментов в капиллярах матки крысы в фазу проэструс:

а – щелочная фосфатаза, *б* – ацетилхолинэстераза, *в* – бутирилхолинэстераза; гистохимия, $\times 84$.

откладываются как в мелких, так и крупных сосудах (рис. 4, а). Ca^{2+} -АТФаза и ацетилхолинэстераза определяются преимущественно в артериолах, а также в мышечной оболочке органа, но редко – в капиллярах. Поэтому сосудистые сети на таких препаратах выглядят разреженными (рис. 3, в; 4, в).

Неслучайно значения количественных показателей, вычисленные среди энзимопозитивных капилляров, выявленных каждым из указанных выше методов, существенно отличаются, что свидетельствует о специфичности действия молекулярных транспортеров, обеспечивающих перемещение соответствующих ионов через мембрану клеток. Каждый из исследованных ферментов имеет собственную шкалу локальных, видовых и возрастных изменений капилляров, что предполагает наличие определенных отличий ионных транспортных потоков в этих случаях [9, 18, 22].

Несмотря на высокую информативность гистоэнзимологических методов, они не получили широкого применения для изучения капиллярного русла матки.

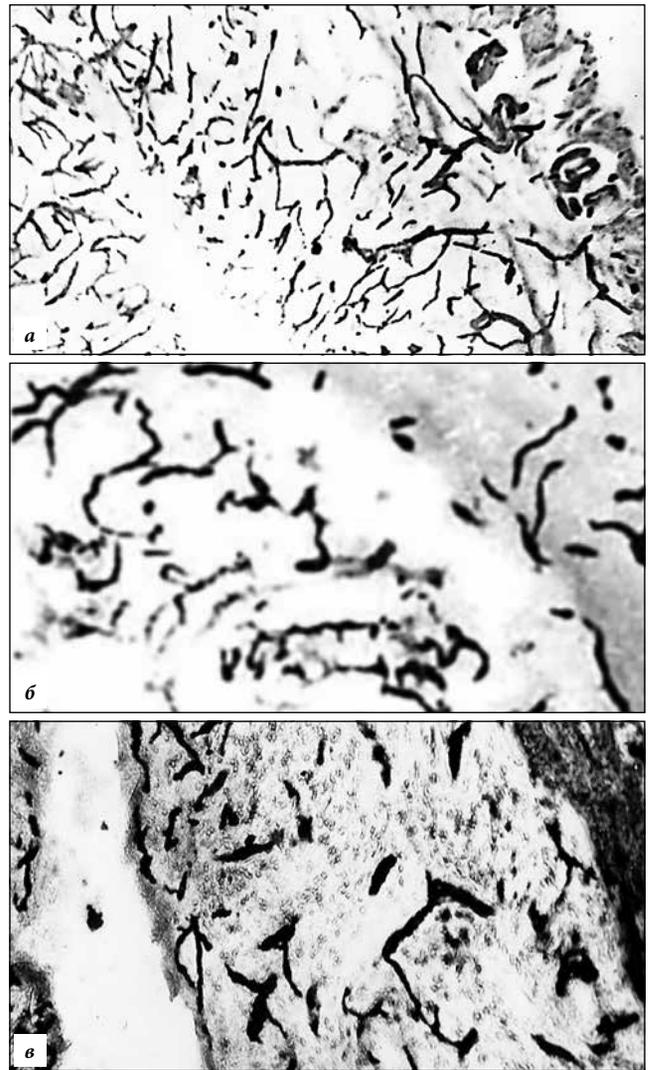


Рис. 4. Транспортные АТФазы в сосудах микроциркуляторного русла матки крысы в фазу проэструс: *а* – Mg^{2+} -АТФаза, *б* – Na^+K^+ -АТФаза, *в* – Ca^{2+} -АТФаза; гистохимия, *а* – $\times 44$, *б*, *в* – $\times 84$.

По нашим данным, локализация маркеров транспортных ферментов всегда связана с плазмалеммой эндотелиоцитов: люминальной и базальной. При этом определяется видовая гистохимическая гетерогенность капилляров матки. Все три изученных нами фермента выявляются в микрососудах этого органа только у крысы, свиньи и человека. У кролика в капиллярах матки маркер активности щелочной фосфатазы не откладывается, а у кошки и собаки активность фермента проявляется только в эпителии слизистой и маточных желез. Оценивая полученные результаты по видовым отличиям гистохимических признаков, важно отметить, что условия выявления транспортных ферментов были адаптированы для капилляров матки человека. Поэтому приведенные материалы доказывают отсутствие энзимов в микрососудах матки у некоторых видов животных лишь в условиях, необходимых для проведения гистохимической реакции в матке человека.

Использование математических приемов при оценке результатов исследования позволило получить

дополнительную информацию по организации капиллярного русла матки человека и животных. Результаты анализа статистических данных с необходимым уровнем достоверности отражают различия исследуемых показателей у человека и животных. В частности, наибольший диаметр капилляров определяется в матке человека, наименьший – у крысы. Суммарная длина капиллярного русла у человека и крысы отличается не так значительно, но намного превышает величину показателя, вычисленную для матки свиньи. У кролика в капиллярах матки установлена самая высокая активность магниевой АТФазы, у человека – щелочной фосфатазы. У человека и животных суммарная длина капилляров и активность ферментов больше в слизистой оболочке матки, а средний диаметр этих сосудов – в миометрии. Важно отметить, что величина любого из рассмотренных показателей во многом зависит от конкретного фермента, использованного для выявления капилляров. За редким исключением их значения среди капилляров, маркированных магниевой АТФазы, выше, чем при использовании щелочной фосфатазы. Следовательно, у одного и того же вида животных и в одноименных оболочках матки гистохимические признаки капилляров неодинаковы. Каждый фермент, отвечая за строго определенные стороны обменных процессов, локализуется по длине капиллярного русла дискретно, маркируя только «свои» участки.

Местные и видовые отличия структурной организации капиллярной сети матки прослеживаются и при использовании традиционных методов выявления кровеносных сосудов. Но при сравнении морфометрических данных, полученных при детекции капиллярного русла гистохимическими и инъекционными (раствор туши) методами, определяются существенные различия. Остановимся на важнейших. Во-первых, значения суммарной длины капилляров, обладающих активностью транспортных ферментов, почти вдвое выше, чем капилляров, маркированных тушью. Установленный факт свидетельствует, что значительная часть капиллярного русла не принимает участия в транспорте химических веществ. Во-вторых, среди энзимопозитивных сосудов имеются капилляры с высокой, умеренной и низкой активностью ферментов, что указывает на различную степень их участия в трансапикальном транспорте. При использовании же традиционных методов выявления капилляров эти различия учесть невозможно. Поэтому, при изучении сосудов рутинными методами допускается, что на всем протяжении капиллярное русло функционирует одинаково активно. Приведенные выше данные показывают, что при определении морфометрических параметров, характеризующих состояние капиллярного кровотока, необходима поправка на различную степень участия капилляров в транспортных процессах.

Исключительная пластичность капиллярного русла обеспечивает его перестройку при изменении условий функционирования матки. Под влиянием половых гормонов проходят регулярные циклические изменения

функциональной активности этого органа, вызывающие соответствующие преобразования МЦР. В капиллярах эндометрия и миометрия в течение эстрального цикла наблюдаются выраженные колебания активности щелочной фосфатазы и магниевой АТФазы, диаметра, суммарной длины этих сосудов и площади обменной поверхности [11, 12, 18]. Так, в фазе проэструс в оболочках матки установлены наиболее высокие, а в фазе диэструс – низкие значения большинства исследованных параметров. Отмеченные преобразования капиллярного русла носят сходный характер в эндометрии и миометрии, но в любой фазе цикла они выражены лучше в слизистой оболочке органа, отражая неоднородность реакций сосудов в ответ на колебания концентрации половых гормонов в крови. Материалы, полученные гистофункциональными методами, хорошо коррелируют с результатами физиологических исследований. Как отмечено выше, в фазе проэструс в матке установлена наибольшая проницаемость капилляров и скорость кровотока, в фазе диэструс – низкая.

Изучение газообразных посредников – оксида азота (NO), монооксида углерода (CO) и сероводорода (H₂S) – в генеративных и сосудистых компонентах женской половой системы началось сравнительно недавно. Но уже первые работы позволили рассматривать эти сигнальные молекулы в качестве важных регуляторных механизмов в женской репродуктивной системе [23, 65, 68]. Первым газотрансмиттером, идентифицированным в женских половых органах, был оксид азота, который считается одной из наиболее важных сигнальных молекул, участвующих во множестве физиологических и патологических процессов в репродуктивной системе. Вазоцептивная функция этого газа изучена лучше других газотрансмиттеров. Установлено, что он участвует в регуляции таких сложных процессов, как вазодилатация, агрегация тромбоцитов, проницаемость капилляров [41, 76, 80]. Оксид азота препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, тормозит клеточную пролиферацию, задерживая образование неоинтимы и утолщение сосудистой стенки, за счет чего оказывает антиатеросклеротическое действие [49, 77].

Выделено три изоформы NO-синтазы (NOS). Две из них являются конститутивными, названными по тем типам клеток, где они были впервые обнаружены – нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS), и одна – индуцибельная или макрофагальная (iNOS). Все они катализируют образование оксида азота, хотя каждую отличают особенности механизмов действия, локализации и биологического значения для организма. В репродуктивных органах у женщин выделены все три изоформы NOS, однако в большинстве структур оксид азота синтезируется при помощи eNOS. Наличие eNOS установлено в миометрии, где оксид азота контролирует тонус матки во время беременности и родов [71, 78, 79]. Предполагается, что в матке eNOS опосредует действие рецепторов эстрадиола и прогестерона. В женских половых органах она приобретает важное

значение в ангиогенезе. Ингибиторы eNOS подавляют ангиогенез и уменьшают проницаемость сосудов, индуцируемую сосудисто-эндотелиальным фактором роста [34, 84]. Экспрессия nNOS у крыс установлена только в периваскулярных нервных сплетениях и в межмышечных нервных волокнах миометрия. Менее определенные материалы содержатся в литературе по топтохимии iNOS в женской половой системе. Повышение ее экспрессии отмечено в миометрии в фазу метаэструса, но особенно значительно – в начале беременности [79].

Оксид азота играет роль основного вазодилатора, препятствующего тоническому сокращению приносящих сосудов матки [60, 62, 68]. Его эффекты зависят от концентрации и места образования, степени диффузии через сосудистую стенку, способности взаимодействовать с кислородными радикалами и т.д. В артериях определяются два уровня секреции этого газа: базальный, когда в нормально функционирующем эндотелии постоянно высвобождается небольшое количество оксида азота для поддержания кровеносных сосудов в состоянии некоторой дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия. Действует оксид азота очень быстро. Образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) происходит через 5 с, а начало расслабления гладких мышц – через 10 с, но NO химически нестабилен. В сосудистом эндотелии он представляет собой короткоживущий (не более 1 с) вазоактивный субстрат, который играет ключевую роль в эндотелийзависимой релаксации, снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и окислению липопротеинов низкой плотности [3, 15, 16].

Сероводород и монооксид углерода стимулируют развитие долговременного возбуждения с более широкой зоной воздействия [3, 44]. Распространение сероводорода в репродуктивных органах изучено очень слабо. В яичнике мыши экспрессия его синтазы установлена в эпителиальных клетках на всех стадиях развития фолликула [23, 52]. Опубликованы материалы о влиянии H₂S на сократительную способность миометрия мыши [48, 65]. Сократительная способность матки уменьшается при подавлении экспрессии ферментов, участвующих в синтезе сероводорода.

Свойства H₂S в сосудистой системе начали изучать совсем недавно. По некоторым данным, этот газ – важная составная часть эндотелиального гиперполяризующего фактора, оказывающего релаксирующее действие на сосуды [26, 82]. Большинство работ по изучению распределения ферментов, участвующих в синтезе H₂S, выполнено на стволе маточной артерии с хорошо развитой мышечной оболочкой [72, 84]. В мелких внутриорганных артериях, артериолах и капиллярах изучение локализации указанных ферментов до сих пор не проводилось, хотя, например, в артериальной сети головного мозга распределение сероводород-продуцирующих энзимов тесно связано с калибром сосудов [26].

Другой газотрансмиттер – монооксид углерода – важнейший элемент, влияющий на функцию фетоплацентарной системы и выживаемость плода, обеспечивает нормализацию эстрального цикла при его нарушениях и дефиците эстрогенов в постменопаузе, стимулирует продукцию половых гормонов, лактацию, оказывает вазо- и цитопротективный эффекты, вызывает снижение тонуса матки во время беременности [39, 40, 69, 83]. В эндометрии CO оказывает положительное действие на имплантацию и плацентацию, обеспечивает рост и развитие плода [82]. Хотя некоторые исследователи считают, что роль оксида азота и монооксида углерода в матке переоценены, особенно во время беременности [42].

В физиологических условиях в миометрии определяются конститутивная и индуцибельная изоформы гемоксигеназы, однако во время беременности их концентрация многократно возрастает. В последние годы появились доказательства, что эндогенно продуцируемый монооксид углерода вызывает длительное расширение сосудов, хотя и не столь выраженное, как оксид азота. Особенно сильный эффект CO отмечен в отношении артериального русла мозга и сердца [6, 31, 58]. По сосудам матки такие данные, насколько нам известно, отсутствуют.

Есть основания полагать, что регуляция тонуса сосудов осуществляется в тесном взаимодействии всех трех рассмотренных выше газотрансмиттеров, которые могут модулировать активность друг друга [6, 59, 67]. Молекулы CO и NO имеют несомненное функциональное сходство, хотя вазомоторный эффект CO слабее, чем NO и H₂S. CO-продуцирующие ферменты, так же как eNOS, локализованы в эндотелии артериальных сосудов матки и через него способны влиять на сократительные клетки артерий. Монооксид углерода и оксид азота активируют растворимую гуанилатциклазу, что ведет к многократному увеличению концентрации цГМФ, хотя эта способность у CO почти в 30 раз ниже, чем у NO.

Несмотря на то, что физиологическое значение и механизмы вазомоторного действия газотрансмиттеров во многом близки, их нельзя назвать полными синергистами, так как в ряде случаев они подавляют активность друг друга, а их эффекты на одни и те же тканевые мишени нередко различаются [42, 61].

В заключение можно сказать, что приведенные материалы, с одной стороны, подчеркивают значимость NO, CO и H₂S в регуляции сократимости гладких мышц сосудов и проницаемости капилляров, с другой – указывают на необходимость комплексного подхода к изучению этой проблемы. По-видимому, приспособление МЦР матки к постоянно меняющимся условиям работы органа обеспечивается регуляторными механизмами, действующими опосредованно, путем изменения просвета приносящих и выносящих сосудов, или непосредственно через структурные элементы стенки сосудов, преимущественно эндотелий, в реализации функций которого немаловажная роль принадлежит газотрансмиттерам.

Литература / References

1. Афанасьев А.А., Черток В.М. Использование автоматизированной системы анализа изображений ALLEGRO-МС для количественной биомикроскопии микроциркуляторного русла // Тихоокеанский медицинский журнал. 2004. № 2. С. 82–86. Afanasiev A.A., Chertok V.M. Application of automated system of image analysis AllegroMC for quantitative biomicroscopy of microcirculatory channel // Pacific Medical Journal. 2004. No. 2. P. 82–86.
2. Гецова В.М. Проницаемость барьеров матки и плаценты для серотонина и флуоресцина натрия: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1972. 19 с. Getsova V.M. Permeability of uterine and placental barriers for serotonin and sodium fluorescein: Thesis of MD dissertation. Moscow, 1972. 19 p.
3. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В. [и др.]. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 53–73. Gusakova S.V., Kovalev I.V., Smagliy L.V. [et al.]. Gas signalling in mammalian cells // Advances in Physiology Sciences. 2015. Vol. 46, No. 4. P. 53–73.
4. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. М.: Практическая медицина, 2015. 232 с. Kozlov V.I. Capillaroscopy in clinical practice. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2015. 232 p.
5. Коков Л.С., Ситкин И.И., Самойлова Т.Е. Артериальное кровоснабжение матки и ее придатков в норме, в различные возрастные периоды и при патологических состояниях применительно к эндovasкулярной окклюзии маточной артерии // Гинекология. 2004. Т. 6, № 5. С. 259–262. Kokov L.S., Sitkin I.I., Samoylova T.E. Arterial blood supply of the uterus and its appendages in normal, at different age periods and in pathological conditions with reference to endovascular occlusion of the uterine artery // Gynecology. 2004. Vol. 6, No. 5. P. 259–262.
6. Коцюба А.Е., Черток В.М., Черток А.Г. Возрастные особенности СО-опосредованной реакции пимальных артерий разного диаметра у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины // 2016. Т. 162, № 11. С. 612–617. Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Chertok A.G. Age features of CO-mediated reaction of pial arteries of different diameter in rats // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016. Vol. 162, No. 11. P. 612–617.
7. Коцюба А.Е., Черток В.М., Бабич Е.В., Коцюба Е.П. Особенности цитохимии тучных клеток в некоторых органах крысы // Цитология. 2008. Т. 50, № 12. С. 1023–1029. Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Babich E.V., Kotsyuba E.P. Organic features of mast cells cytochemistry in rats // Cell and Tissue Biology. 2008. Vol. 50, No. 12. P. 1023–1029.
8. Куприянов В.В., Банин В.В., Алимов Г.А. Организация и транспортные свойства эндотелия микрососудов // Вестник АМН СССР. 1988. № 2. С. 4–9. Kupriyanov V.V., Banin V.V., Alimov G.A. Organization and transport properties of microvessel endothelium // Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1988. No. 2. P. 4–9.
9. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М. Капилляры головного мозга. Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1983. 140 с. Motavkin P.A., Lomakin A.V., Chertok V.M. Capillaries of the brain. Vladivostok: FESC of USSR AS, 1983. 140 p.
10. Недобылская Ю.П. Гистохимия АТФаз капиллярного русла матки крыс при комбинированном действии лазерного излучения и женских половых гормонов: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток. 1994. 183 с. Nedobylskaya Yu.P. Histochemistry of ATPase of the capillary bed of the uterus of rats with combined action of laser radiation and female sex hormones: PhD dissertation. Vladivostok, 1994. 183 p.
11. Немков Ю.К. Функциональная морфология капиллярного русла матки крыс при воздействии источников излучения оптического диапазона: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток. 1991. 212 с. Nemkov Yu.K. Functional morphology of the capillary bed of the rat uterus when exposed to optical radiation sources: PhD dissertation. Vladivostok, 1991. 212 p.
12. Немков Ю.К., Черток А.Г., Черток В.М. Изменения капиллярного русла эндометрия матки крыс в течение эстрального цикла (гистохимическое исследование) // Морфология. 1992. Т. 102. № 4. С. 56–59. Nemkov Yu.K., Chertok A.G., Chertok V.M. Changes in the capillary bed of the endometrium of the uterus of rats during the estrous cycle (histochemical study) // Morphology. 1992. Vol. 102, No. 4. P. 56–59.
13. Орлов В.И., Овсянников В.Г. Микроциркуляция в серозном покрове матки у intactных крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1984. № 2. С. 66–67. Orlov V.I., Ovsyannikov V.G. Microcirculation in the serous cover of the uterus in intact rats // Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimentalnaya Terapiya. 1984. No. 2. P. 66–67.
14. Ракицкая В.В., Проймина Ф.И., Чудинов Ю.В. Адренергическая иннервация матки крысы в разные фазы эстрального цикла // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1986. Т. 72, № 7. С. 987–991. Rakitskaya V.V., Proymina F.I., Chudinov Yu.V. Adrenergic innervation of the uterus of the rat in different phases of the estrous cycle // Fisiologicheskyy Zhurnal SSSR. 1986. Vol. 72, No. 7. P. 987–991.
15. Реутов В.П., Черток В.М. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга // Тихоокеан. мед. журн. 2016. № 2. С. 10–19. Reutov V.P., Chertok V.M. The new understanding of the autonomic nervous system role and the nitric oxide generating system in the brain vessels // Pacific Medical Journal. 2016. No. 2. P. 10–19.
16. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине // Успехи современной биологии. 2005. Т. 125, № 1. С. 41–65. Reutov V.P., Sorokina E.G., Kositsyn N.S. Nitric oxide and cyclicity problems in biology and medicine // Biology Bulletin Reviews. 2005. Vol. 125, No. 1. P. 41–65.
17. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1975. 456 с. Chernuh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseev O.V. Microcirculation. Moscow: Meditsina, 1975. 456 p.
18. Черток А.Г. Гистохимическая характеристика сосудисто-капиллярного русла матки человека и животных: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток. 1987. 216 с. Chertok A.G. Histochemical characteristics of the vascular capillary bed of the human and animal uterus: PhD dissertation. Vladivostok, 1987. 216 p.
19. Черток А.Г., Немков Ю.К., Черток В.М. Функциональная морфология капиллярного русла матки после введения синестрола // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990. Т. 108, № 6. С. 605–607. Chertok A.G., Nemkov Yu.K., Chertok V.M. Functional morphology of capillary bed of uterus after introduction of synestrol // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1990. Vol. 108, No. 6. P. 605–607.
20. Черток В.М. Тучные клетки наружной оболочки артерий основания головного мозга // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1980. Т. 79, № 11. С. 72–79. Chertok V.M. Mast cells of the outer shell of arteries of the base of the brain // Archives of Anatomy, Histology, and Embryology. 1980. Vol. 79, No. 11. P. 72–79.
21. Черток В.М. Гистохимическая характеристика транспортной АТФ-азы в капиллярах мозга человека // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1984. Т. 97, № 3. С. 375–377. Chertok V.M. Histochemical characteristics of transport ATPase in brain capillaries of the man // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1984. Vol. 97, No. 3. P. 375–377.
22. Черток В.М. Возрастные изменения капилляров головного мозга человека (гистохимическое исследование) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1985. Т. 88, № 2. С. 28–34. Chertok V.M. Age changes in capillaries of the human brain (histochemical study) // Archives of Anatomy, Histology, and Embryology. 1985. Vol. 88, No. 2. P. 28–34.

23. Черток В.М., Зенкина В.Г. Регуляция функций яичников: участие газовых транссмиттеров NO, CO и H₂S // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 74–89.
Chertok V.M., Zenkina V.G. Regulation of ovarian function: Part of the gas transmitters NO, CO and H₂S // *Advances in Physiology Sciences*. 2015. Vol. 46, No. 4. P. 74–89.
24. Черток В.М., Коцюба А.Е. Структурная организация бульбарного отдела сердечно-сосудистого центра. Владивосток: Медицина ДВ, 2013. 164 с.
Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Structural organization of the bulbar department of the cardiovascular center. Vladivostok: *Medicina DV*, 2013. 164 p.
25. Черток В.М., Коцюба А.Е. Возрастные особенности вазомоторной регуляции артерий мягкой оболочки мозга у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 3. С. 340–344.
Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Age-associated characteristics of vasomotor regulation of the pia mater arteries in rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010. Vol. 149, No. 3. P. 340–344.
26. Черток В.М., Коцюба А.Е. Особенности распределения ферментов синтеза H₂S в стенке церебральных артерий у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 7. С. 116–120.
Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Features of the distribution of H₂S synthesis enzymes in the wall of cerebral arteries in rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012. Vol. 154, No. 7. P. 116–120.
27. Черток В.М., Коцюба А.Е. Нейрохимическая организация внутриядерных нейронов продолговатого мозга у нормо- и гипертензивных крыс // Нейрохимия. 2016. Т. 33, № 3. С. 244–252.
Chertok V.M., Kotsyuba A.E. The neurochemical features of intranuclear neurons of the medulla oblongata in normo- and hypertensive rats // *Neurochemical Journal*. 2016. Vol. 33, No. 3. P. 244–252.
28. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга // Тихоокеанский мед. журнал. 2016. № 2. С. 72–80.
Chertok V.M., Chertok A.G. Regulatory capacity of the brain capillaries // *Pacific Medical Journal*. 2016. No. 2. P. 72–80.
29. Черток В.М., Зенкина В.Г., Каргалова Е.П. Функциональная морфология яичника. Владивосток: Медицина ДВ, 2015. 154 с.
Chertok V.M., Zenkina V.G., Kargalova E.P. Functional ovary morphology. Vladivostok: *Medicina DV*, 2015. 154 p.
30. Черток В.М., Коцюба А.Е., Коцюба Е.П. Гемоксигеназа-2 в нейронах головного и спинного мозга человека // Вестник РАМН. 2012. № 6. С. 36–41.
Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Kotsyuba E.P. Heme oxygenase-2 neurons brain and spinal cord of human // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012, No. 6. P. 36–41.
31. Черток В.М., Коцюба А.Е., Черток А.Г. Распределение гемоксигеназы в стенке артерий мягкой оболочки мозга крыс // Морфология. 2017. Т. 151, № 1. С. 33–38.
Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Chertok A.G. Distribution of hemoxygenases in the wall of the arteries of the soft shell of rat brain // *Morphology*. 2017. Vol. 151, No. 1. P. 33–38.
32. Черток В.М., Невзорова В.А., Захарчук Н.В. Сравнительное изучение HIF-1A- и HIF-2A-иммунопозитивных нейронов и капилляров в коре головного мозга крыс при тканевой гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 4. С. 513–517.
Chertok V.M., Nevzorova V.A., Zaharchuk N.V. A comparative study of HIF-1A and HIF-2A immunopositive neurons and capillaries in the cerebral cortex of rats with tissue hypoxia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. Vol. 165, No. 4. P. 513–517.
33. Черток В.М., Старцева М.С., Коцюба А.Е. Применение пиксельного метода в количественной оценке результатов гистохимических исследований // Морфология. 2012. Т. 142, № 5. С. 71–75.
Chertok V.M., Startseva M.S., Kotsyuba A.E. The application of a "pixel method" for the quantitative assessment of the results of the histochemical studies // *Morphology*. 2012. Vol. 142, No. 5. P. 71–75.
34. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // Цитология. 2017. Т. 59, № 4. С. 243–258.
Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent of the regulation of angiogenesis // *Cell and Tissue Biology*. 2017. Vol. 59, No. 4. P. 243–258.
35. Черток В.М., Коцюба А.Е., Старцева М.С., Коцюба Е.П. Два пула интернейронов в бульбарном отделе сердечно-сосудистого центра крыс // Доклады Академии наук. 2015. Т. 463, № 5. С. 619–623.
Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S., Kotsyuba E.P. Two pools of interneurons in the bulbar region of the cardiovascular center of rats // *Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 2015. Vol. 463, No. 5. P. 619–623.
36. Черток В.М., Недобыльская Ю.П., Немков Ю.К., Шакунов С.А. Влияние лазерного излучения на фоне фолликулина на капилляры матки крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. Т. 123, № 6. С. 718–720.
Chertok V.M., Nedobyl'skaya Yu.P., Nemkov Yu.K., Shakunov S.A. Effect of laser radiation against the background of folliculin on the capillaries of rat uterus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 123, No. 6. P. 718–720.
37. Ширинский В.П. Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов // Успехи физиологических наук. 2011. Т. 42, № 1. С. 18–32.
Shirinsky V.P. Molecular physiology of endothelium and mechanisms of vascular permeability // *Advances in Physiology Sciences*. 2011. Vol. 42, No. 1. P. 18–32.
38. Ablove T.S., Austin J.L., Phernetton T.M., Magness R.R. Effects of endogenous ovarian estrogen versus exogenous estrogen replacement on blood flow and ER β and ER α levels in the bladder // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16, No. 7. P. 657–664.
39. Acevedo C.H., Ahmed A. Hemoxygenase-1 inhibits human myometrial contractility via carbon monoxide and is upregulated by progesterone during pregnancy // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. P. 949–955.
40. Alexandreanu I.C., Lawson D.M. Effects of chronic administration of a heme oxygenase substrate or inhibitor on progression of the estrous cycle, pregnancy and lactation of Sprague-Dawley rats // *Life Sci.* 2002. Vol. 29, No. 2. P.153–162.
41. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y. [et al.]. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 149. P. 625–634.
42. Barber A., Robson S.C., Lyall F. Hemoxygenase and nitric oxide synthase do not maintain human uterine quiescence during pregnancy // *Am. J. Pathol.* 1999. Vol. 155, No. 3. P. 831–840.
43. Bertler A., Falck B., Rosengren J. The direct demonstration of a barrier mechanism in the brain capillaries // *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1966. Vol. 20. P. 317–321.
44. Boehning D., Snyder S.H. Novel neural modulators // *Ann. Rev. Neurosci.* 2003. Vol. 26. P. 105–131.
45. Byers M.J., Zangl A., Phernetton T.M. [et al.]. Endothelial vasodilator production by ovine uterine and systemic arteries: ovarian steroid and pregnancy control of ER α and ER β levels // *J. Physiol.* 2005. Vol. 565 (Pt1). P. 85–99.
46. Carter T.D., Ogden D. Acetylcholine-stimulated changes of membrane potential and intracellular Ca²⁺ concentration recorded in endothelial cells in situ in the isolated rat aorta // *Pflugers Arch.* 1994. Vol. 428. P. 476–484.
47. Cicinelli E., Einer-Jensen N., Galantino P. [et al.]. The vascular cast of the human uterus: from anatomy to physiology // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. Vol. 1034. P. 19–26.
48. D'Emmanuele di Villa Bianca R., Fusco F., Mirone V. [et al.]. The role of the hydrogen sulfide pathway in male and female urogenital system in health and disease // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 27, No. 10. P. 654–668.
49. Freedman J.E., Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, No. 6. P. 1183–1188.

50. Garris D.R. Uterine blood flow, pH, and pCO₂ during nidation in the guinea pig: ovarian regulation // *Endocrinology*. 1984. Vol. 114, No. 4. P. 1219–1224.
51. Garris D.R., McConaughy M.M., Dar M.S. Estrogen modulation of uterine adrenergic-cholinergic interaction: effects on vasoactivity and adrenergic receptors in the guinea pig // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986. Vol. 239, No. 1. P. 270–278.
52. Guzman M.A., Navarro M.A., Carnicer R. [et al.]. Cystathionine β-synthase is essential for female reproductive function // *Human Molecular Genetics*. 2006. Vol. 15. P. 3168–3176.
53. Harvey C.A., Owen D.A. Changes in uterine and ovarian blood flow during the oestrous cycle in rats // *J. Endocrinol.* 1976. Vol. 71, No. 3. P. 367–369.
54. Herrnberger L., Ebner K., Junglas B. [et al.]. The role of plasmalemma vesicle-associated protein (PLVAP) in endothelial cells of Schlemm's canal and ocular capillaries // *Exp. Eye Res.* 2012. Vol. 105. P. 27–33.
55. Kardon R.H., Farley D.B., Heidger P.M. [et al.]. Intraarterial cushions of the rat uterine artery: a scanning electron microscope evaluation utilizing vascular casts // *Anat. Rec.* 1982. Vol. 203, No. 1. P. 19–29.
56. Kisu I., Mihara M., Banno K. [et al.]. A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 285. P. 135–140.
57. Krzymowski T., Stefańczyk-Krzymowska S. The role of the endometrium in endocrine regulation of the animal oestrous cycle // *Reprod. Domest. Anim.* 2008. Vol. 43, No. 1. P. 80–91.
58. Kukoba T.V., Pivovar S.M., Moibenko A.A. Participation of carbon monoxide system in regulation of coronary vessels tone // *Clin. Experim. Pathol.* 2006. Vol. 5, No. 4. P. 46–49.
59. Lechuga T.J., Zhang H.H., Sheibani L. [et al.]. Estrogen replacement therapy in ovariectomized nonpregnant ewes stimulates uterine artery hydrogen sulfide biosynthesis by selectively up-regulating Cystathionine β-Synthase expression // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, No. 6. P. 2288–2298.
60. Magness R.R., Shaw C.E., Phernetton T.M. [et al.]. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries, II: pregnancy effects on NO synthase expression // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 272. P. H1730–H1740.
61. Marazioti A., Bucci M., Ciro C. [et al.]. Inhibition of nitric oxide-stimulated vasorelaxation by carbon monoxide-releasing molecules // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. P. 2570–2576.
62. Marshall S.A., Senadheera S.N., Jelincic M. [et al.]. Relaxin Deficiency leads to uterine artery dysfunction during pregnancy in mice // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 22, No. 9. P. 255–267.
63. Mayra P.R., Rosalina V.L., López G. [et al.]. Regulation of uterine blood flow. I. Functions of estrogen and estrogen receptor α/β in the uterine vascular endothelium during pregnancy // *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2014. Vol. 79, No. 2. P. 129–139.
64. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86, No. 1. P. 279–367.
65. Mitidieri E., Tramontano T., Donnarumma E. [et al.]. I-Cys/CSE/H₂S pathway modulates mouse uterus motility and sildenafil effect // *Pharmacol Res.* 2016. Vol. 111. P. 283–289.
66. Morris A.W., Sharp M.M., Albargothy N.J. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain // *Acta Neuropathol.* 2016. Vol. 131, No. 5. P. 725–736.
67. Nagpure B.V., Bian J.S. Interaction of hydrogen sulfide with nitric oxide in the cardiovascular system // *Oxid Med. Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. Article ID: 6904327.
68. Nelson Sh.H., Steinsland O.S., Wang Yu. [et al.]. Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. P. 406–411.
69. Němeček D., Dvořáková M., Sedmíková M. Heme oxygenase/carbon monoxide in the female reproductive system: an overlooked signalling pathway // *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2017. Vol. 8, No. 1. P. 1–12.
70. Ogawa K.S., Fujimoto K., Ogawa K. Ultracytochemical studies of adenosine nucleotides in aortic endothelial and smooth muscle cells – Ca²⁺-ATPase and Na⁺, K⁺-ATPase // *Acta Histochem. Cytochem.* 1986. Vol. 19. P. 601–612.
71. Pastore M.B., Talwar S., Conley M.R. [et al.]. Identification of differential ER-alpha versus ER-beta mediated activation of eNOS in ovine uterine artery endothelial cells // *Biol. Reprod.* 2016. Vol. 94, No. 6. P. 139.
72. Sheibani L., Lechuga T.J., Zhang H. [et al.]. Augmented H₂S production via cystathionine-beta-synthase upregulation plays a role in pregnancy-associated uterine vasodilation // *Biol. Reprod.* 2017. Vol. 96, No. 3. P. 664–672.
73. Song Y., Fukuda N., Bai C. [et al.]. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice // *J. Physiol.* 2000. Vol. 525, No. 3. P. 771–779.
74. Stahl W.L., Baskin D.G. Histochemistry of ATPases // *J. Histochem. Cytochem.* 1990. Vol. 38, No. 8. P. 1099–1122.
75. Theoharides T.C., Stewart J.M. Genitourinary mast cells and survival // *Trans. Androl. Urol.* 2015. Vol. 4, No. 5. P. 579–586.
76. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances // *Pharmacol. Rev.* 2009. Vol. 61, No. 1. P. 62–97.
77. Toda N., Okamura T. Modulation of renal blood flow and vascular tone by neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide // *J. Vasc. Res.* 2011. Vol. 48, No. 1. P. 1–10.
78. Tropea T., De Francesco E.M., Rigracciolo D. [et al.]. Pregnancy Augments G Protein Estrogen Receptor (GPER) Induced Vasodilation in Rat Uterine Arteries via the Nitric Oxide - cGMP Signaling Pathway // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 11. P. e0141997.
79. Väisänen-Tommiska M., Butzow R., Ylikorkala O., Mikkola T.S. Mifepristone-induced nitric oxide release and expression of nitric oxide synthases in the human cervix during early pregnancy // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21, No. 8. P. 2180–2184.
80. Wang H., Wang A.X., Aylor K. [et al.]. Nitric oxide directly promotes vascular endothelial insulin transport // *Diabetes*. 2013. Vol. 62, No. 12. P. 4030–4042.
81. Woidacki K., Jensen F., Zenclussen A.C. Mast cells as novel mediators of reproductive processes // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 29–36.
82. Yang G., Wu B., Jiang L. [et al.]. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine -lyase // *Science*. 2008. Vol. 322. P. 587–590.
83. Zenclussen M.L., Casalis P.A., Jensen F. [et al.]. Hormonal fluctuations during the estrous cycle modulate heme oxygenase-1 expression in the uterus // *Front. Endocrinol.* 2014. Vol. 5. P. 32.
84. Zhang H.H., Chen J.C., Sheibani L. [et al.]. Pregnancy augments VEGF-stimulated in vitro angiogenesis and vasodilator (NO and H₂S) production in human uterine artery endothelial cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, No. 7. P. 2382–2393.

Поступила в редакцию 28.06.2018.

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE UTERUS CIRCULATORY SYSTEM

I.A. Khramova, V.M. Chertok, A.E. Kotsyuba, A.G. Chertok
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok
690002 Russian Federation)

Summary. The review analyzes literature data and authors' materials on organization of uterus microvasculature and its regulatory mechanisms. It justifies the hypothesis that the adaptation of the microcirculatory system of the uterus to the changing conditions of the organ functioning is provided by regulatory mechanisms acting indirectly, by changing the lumen of the inflow and outflow vessels, or directly through the structural elements of the vessel wall, mainly the endothelium. It discusses the role of gasotransmitters in this process: nitric oxide, Обсуждается роль в этом процессе газотрансмиттеров: оксида азота, carbon monoxide, hydrogen sulfide.

Keywords: vascular endothelium, myocytes, gasotransmitters, enzymes