

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОМЕТРИЯ ПРИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН СО СЛАБОСТЬЮ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**П. В. Коновалов, А. Н. Горшков, Ф. А. Овсянников,
Л. Б. Митрофанова**

ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Коновалов Петр Владимирович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341
E-mail: pcd87@bk.ru

*Статья поступила в редакцию
03.08.2015 и принята к печати 10.10.2015.*

Резюме

Целью исследования явилось выявление морфологических особенностей миометрия нижнего сегмента матки при соединительнотканной дисплазии (СД) у женщин со слабостью родовой деятельности. *Материалы и методы:* проводилось гистологическое, иммуногистохимическое (с антителами к коллагену I, III типов, матричным металлопротеиназам MMP-1, MMP-9, ингибитору матричных металлопротеиназ TIMP-1, фибронектину; фибулину-5; коннексину-43), электронномикроскопическое и электронноиммуноцитохимическое исследование с морфометрией 15 фрагментов миометрия рожениц с СД со слабостью родовой деятельности (основная группа) и 10 — без СД (группа контроля). *Результаты исследования:* в миометрии при СД отмечается снижение экспрессии коннексина-43, фибулина-5, TIMP-1, коллагенов I и III типов с преобладанием коллагена III типа, а уровень экспрессии фибронектина и MMP1,9 не изменяется. Электронные микроскопия и иммуноцитохимия показали уменьшение количества межклеточных контактов и резкое снижение экспрессии коннексина-43 по сравнению с контролем. *Выводы:* комплекс найденных изменений миометрия у женщин при слабости родовой деятельности является проявлением СД.

Ключевые слова: миометрий, соединительнотканная дисплазия, иммуногистохимическое исследование и электронная микроскопия/

Для цитирования: Коновалов П. В., Горшков А. Н., Овсянников Ф. А., Митрофанова Л. Б. Ремоделирование миометрия при соединительнотканной дисплазии у женщин со слабостью родовой деятельности. Трансляционная медицина. 2015; 2 (6): 39–46.

REMODELING OF THE MYOMETRIUM
WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
IN WOMEN WITH UTERINE INERTIA

Konovalov P. V., Gorshkov A. N., Ovsyannikov F.,
Mitrofanova L. B.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Corresponding author:

Konovalov P. V.
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratova str.,
St Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: pcd87@bk.ru

Received 3 August 2015;
accepted 10 October 2015

Abstract

The aim of the study was to identify morphological features of the myometrium of the lower segment of the uterus during connective tissue dysplasia (CTD) in women with uterine inertia. *Materials and methods:* we conducted histological, immunohistochemical (antibodies to collagen I, III, matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-9, inhibitor of matrix metalloproteinases TIMP-1, fibronectin; fibulin-5; connexin-43), electron microscopy and immunocytochemical study with morphometry of 15 fragments of the myometrium of pregnant women with diabetes with weakness of labor activity (the main group) and 10 without diabetes (control group). *The results of the study:* in the myometrium in CTD, there is a decrease in the expression of connexin-43, fibulin-5, TIMP-1, collagen I and III types with a predominance of type III collagen, and the expression level of fibronectin and MMP1,9 is not changed. Electron microscopy and immunocytochemistry have shown a decrease in the number of intercellular contacts and a sharp decrease in the expression of connexin-43 compared to control. *Conclusions:* the complex of the detected changes of the myometrium in women with uterine inertia is a manifestation of CTD.

Key words: myometrium, connective tissue dysplasia, immunohistochemistry and electron microscopy

For citation: Konovalov P. V., Gorshkov A. N., Ovsyannikov F., Mitrofanova L. B. Remodeling of the myometrium with connective tissue dysplasia in women with uterine inertia. *Translational Medicine*. 2015;2 (6):39–46

На сегодняшний день заслуживают внимания вопросы ремоделирования миометрия при соединительнотканной дисплазии (СД). В современной литературе этот аспект практически не освещен, однако у женщин с СД описываются такие осложнения родов, как слабость родовой деятельности, гипотонические кровотечения, преждевременные роды [3]. По мнению многих авторов, важную роль в поддержании беременности и течения родов играют процессы ремоделирования миометрия [1]. При этом больше всего внимания уделяется межклеточному матриксу. Именно за счет процессов его ремоделирования формируется межклеточный каркас, позволяющий связать в единую жесткую тяговую систему пучки гладкомышечных клеток (ГМК), что так же обеспечивает адекватный межклеточный обмен [2]. Многие исследователи, изучавшие другие органы при данном синдроме, отмечали нарушение процессов эластогенеза и образования коллагенов с изменением их соотношения [4]. Мы выдвигаем гипотезу, что слабость родовой деятельности может быть связана с патологическим ремоделированием стромы миометрия при СД.

Цель исследования

Выявление морфологических особенностей миометрия нижнего сегмента матки при СД у женщин со слабостью родовой деятельности.

Материал и методы

Материалом исследования явились биопсии нижнего сегмента миометрия 15 рожениц с СД (основная группа) и 10 — без нее (группа контроля). В основной группе кесарево сечение выполнялось по поводу слабости родовой деятельности, в группе контроля — по поводу ягодичного предлежания плода, крупного плода или пороков его развития. Диагноз наследственной СД 15-ти обследованным женщинам был поставлен совместно кардиологами и акушерами-гинекологами по внешним и висцеральным признакам в соответствии с Российскими рекомендациями I пересмотра []. Проводили: 1) гистологическое исследование парафиновых срезов с применением окраски гематоксилином и эозином и по ван Гизону; 2) иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) с использованием антител к коллагену I, III типов, матричным металлопротеиназам MMP-1, MMP-9, ингибитору матричных металлопротеиназ TIMP-1, фибронектину; фибулину-5; коннексину-43; 3) электронную микроскопию, 4) электронную иммуноцитохимию с коннексином-43; 4) морфометрию с вычислением средней относительной площади экспрессии (отно-

шение площади экспрессии антигенов к площади гистологического препарата в %) коллагенов I, III типов, фибронектина, фибулина-5, коннексина-43. Распространенность экспрессии MMP-1,9, TIMP-1 оценивалась в баллах: 1 — в единичных клетках, 2 — в небольших группах, 3 — в больших группах клеток, 4 — тотальная. Для электронной микроскопии и электронной иммуноцитохимии использовались фрагменты миометрия нижнего сегмента матки 3 рожениц с СД и 2 — без нее (по 1–2 мм; роженицы из тех же обследованных 25 женщин). Для электронной микроскопии образцы были зафиксированы в 2,5 %-м растворе глутарового альдегида на 0,1M фосфатном буфере в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего промыты в 3 сменах фосфатного буфера. Далее была выполнена пост-фиксация кусочков в 1 %-м растворе тетроксидом осмия на том же буфере, при той же температуре в течение 1ч. После фиксации объекты были дегидратированы в серии растворов этанола возрастающей концентрации (30 %, 50 %, 70 %, 96 %, 100 %), пропитаны ацетоном и заключены в эпоксидную смолу Эпон. На ультрамикротоме Leica UC7 были получены ультратонкие срезы толщиной 50–70 нм. Срезы были собраны на медные сетки для электронной микроскопии. Сетки со срезами были отконтрастированы в спиртовом растворе уранил-ацетата и водном растворе цитрата свинца. Электронно-микроскопическое исследование срезов было выполнено на микроскопе JEOL JEM 1011. Для электронной иммуноцитохимии образцы миометрия были зафиксированы 4 %-ным раствором параформальдегида в фосфатном буфере с добавлением 0,2 % глутаральдегида в течение 1 часа. Далее объекты дегидратировали в серии растворов этанола возрастающей концентрации и заключали в акриловую смолу LRWhite (Sigma inc.). Полимеризация смолы проходила в закрытых желатиновых капсулах при температуре +52 °C. На ультрамикротоме Leica UC7 были получены ультратонкие срезы изучаемого материала толщиной 50–70 нм. Срезы были собраны на никелевые сетки для электронной микроскопии. С целью блокирования неспецифического связывания антител срезы на сетках обрабатывали 1 %-ным раствором бычьего сывороточного альбумина (Sigma inc.) в фосфатном буфере в течение 15 мин при комнатной температуре. Коннексин-43 на ультратонких срезах выявлялся непрямым методом. В качестве первичных антител были использованы те же поликлональные кроличьи антитела против коннексина-43 (Diagnostic BioSystems), что и при иммуногистохимическом исследовании. Сеточки со срезами инкубировали в растворе указанных

антител на фосфатном буфере (1 : 100) в течение часа и отмывали в 0,05 %-ном растворе Твина-20 в фосфатном буфере. В качестве вторичных антител использовали антитела козы против иммуноглобулинов кролика, конъюгированные с коллоидным золотом диаметром 10 нм (Sigma; разведение 1 : 100, инкубация в течение 1 часа). После проведения иммунной реакции сетки со срезами были отконтрастированы в спиртовом растворе уранилацетата и водном растворе цитрата свинца. Электронно-микроскопическое исследование срезов выполнялось на микроскопе JEOL JEM 1011. Цифровые электронные микрофотографии были получены с использованием камеры Morada (Digital Imaging Solutions Inc.). Морфометрический анализ осуществлялся на анализаторе изображения Leica Application Suite V 4.5.0 и Image J 1.48v. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica v.10. Достоверными различиями между группами (*t*-тест и непараметрическое сравнение) считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При традиционном гистологическом исследовании в основной группе и группе контроля миометрий преимущественно был представлен гипертрофированными ГМК, плотно прилегающими друг к другу. В отдельных полях зрения отмечалось увеличение расстояние между ГМК за счет отека стромы. Во всех наблюдениях обеих групп в строме миометрия отмечался воспалительный лимфоцитарный инфильтрат, при этом в основной группе количество лимфоцитов было больше (7-15 на 1мм^2 , в группе контроля 3-5 на 1мм^2). ИГХИ показало, что в группе родов при СД средняя относительная площадь экспрессии коллагена I типа — $3,7 \pm 2,8$ %, коллагена III — $14,7 \pm 2,2$ %, фибронектина — $29,2 \pm 15$ % (Таблица). Количество коллагена I и III типов было меньше, чем в группе контроля (без СД; соответственно

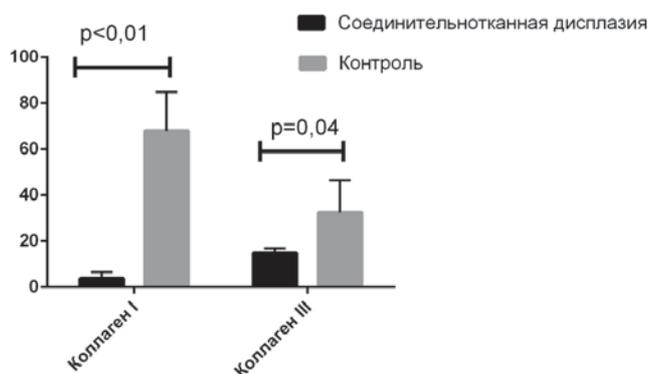


Рисунок 1. Средняя относительная площадь экспрессии коллагена I и III при СД и в контроле

Таблица 1
ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДЬ
ЭКСПРЕССИИ КОЛЛАГЕНОВ,
ФИБРОНЕКТИНА И ФИБУЛИНА 5 В НИЖНЕМ
СЕКМЕНТЕ МАТКИ В РОДАХ
ПРИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

| | СД | Контроль | P |
|--------------------------------|----------------|----------------|------------|
| Коллаген I,% | $3,7 \pm 2,8$ | $67,9 \pm 17$ | $p < 0,01$ |
| Коллаген III,% | $14,7 \pm 2,2$ | $32,3 \pm 14$ | $p = 0,04$ |
| Соотношение коллагенов I и III | 1:3 | 2:1 | |
| Фибронектин,% | $29,2 \pm 15$ | $35,4 \pm 0,9$ | $p = 0,4$ |

P — достоверность различий при сравнении двух групп.

$p = 0,003$, $p = 0,04$, рис. 1). Соотношение коллагенов составило 1 : 3, при этом в группе контроля соотношение было 2 : 1. Площадь экспрессии фибронектина была меньше, чем в группе контроля, но достоверно не отличалась. Экспрессия фибулина-5 в строме имела очаговый характер; средняя относительная площадь экспрессии — $2,6 \pm 1,9$ %, что было достоверно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,01$). Экспрессия MMP1 и MMP9 была на сосудах и ГМК, при этом не отличалась от группы контроля. Экспрессия TIMP 1 наблюдалась только у 25 % и встречалась на ГМК (1 балл), при этом в группе контроля она также отмечалась на ГМК, но уровень ее был выше (2–3 балла). Экспрессия коннексина-43 у женщин с СД имела очаговый характер с участками полного отсутствия антигена; ее средняя относительная площадь составила $1,7 \pm 2,4$ %, что меньше, чем в группе контроля ($p < 0,01$; рис. 2). При этом антиген коннексина-43 определялся не только на ГМК, но и на клетках и волокнах стромы.

Таким образом, в миометрии нижнего сегмента матки в родах при СД отмечается снижение экспрессии коннексина-43, фибулина-5, TIMP-1, коллагенов I и III типов с преобладанием коллагена III типа, а уровень экспрессии фибронектина и MMP1,9 не изменяется.

При традиционном гистологическом исследовании вены миометрия в основной группе и группе контроля не различались, характеризовались резко выраженным расширением просвета и полнокровием. При ИГХИ вен миометрия в группе СД экспрессия коллагена I типа была $1,1 \pm 2,4$ %, коллагена III типа — $22,6 \pm 0,3$ %, фибронектина — $10,1 \pm 2,9$ %, что статистически достоверно меньше, чем в группе контроля. Так же отмечалось изменение отношения коллагенов межклеточного матрикса миометрия и вен: в строме в группе кон-

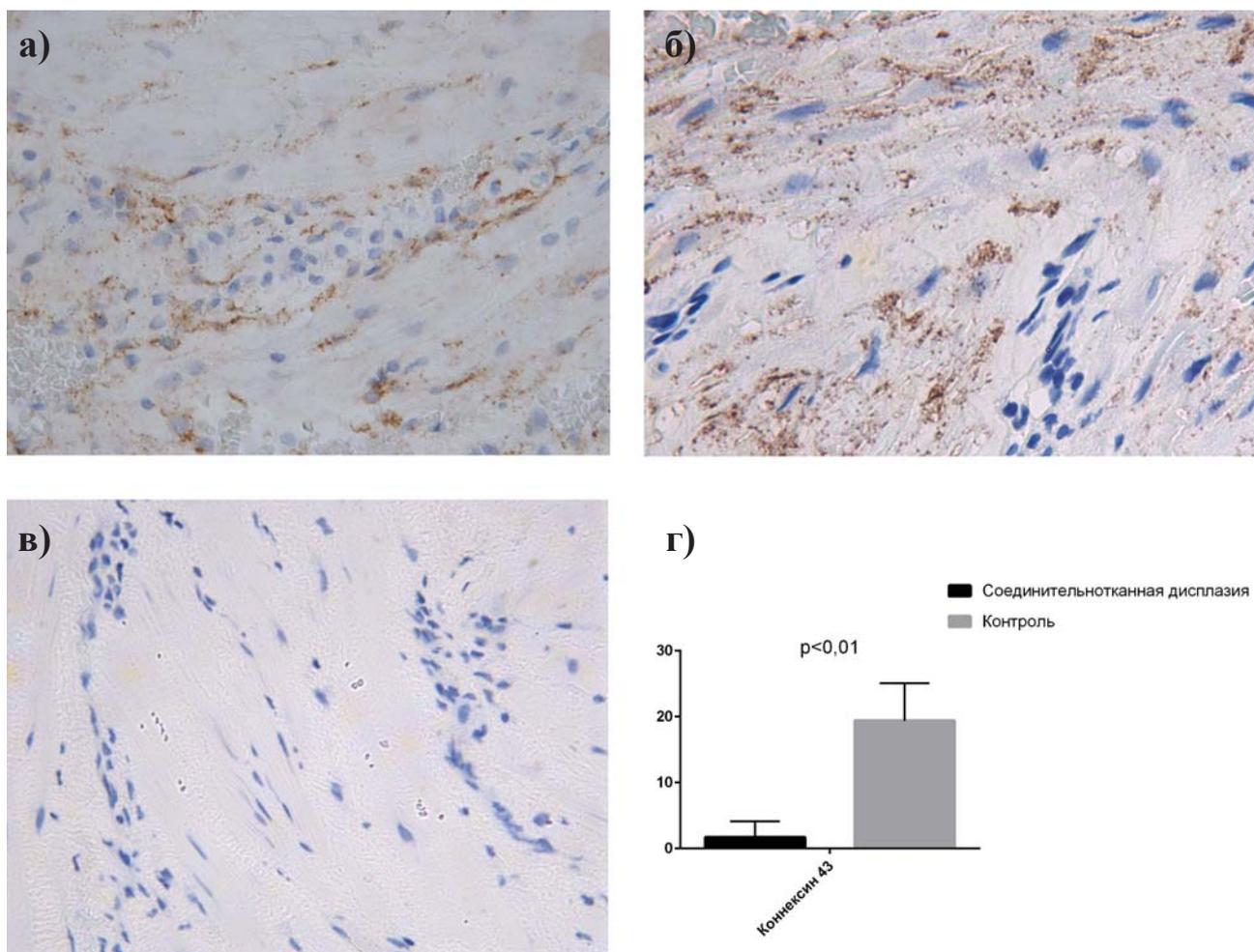


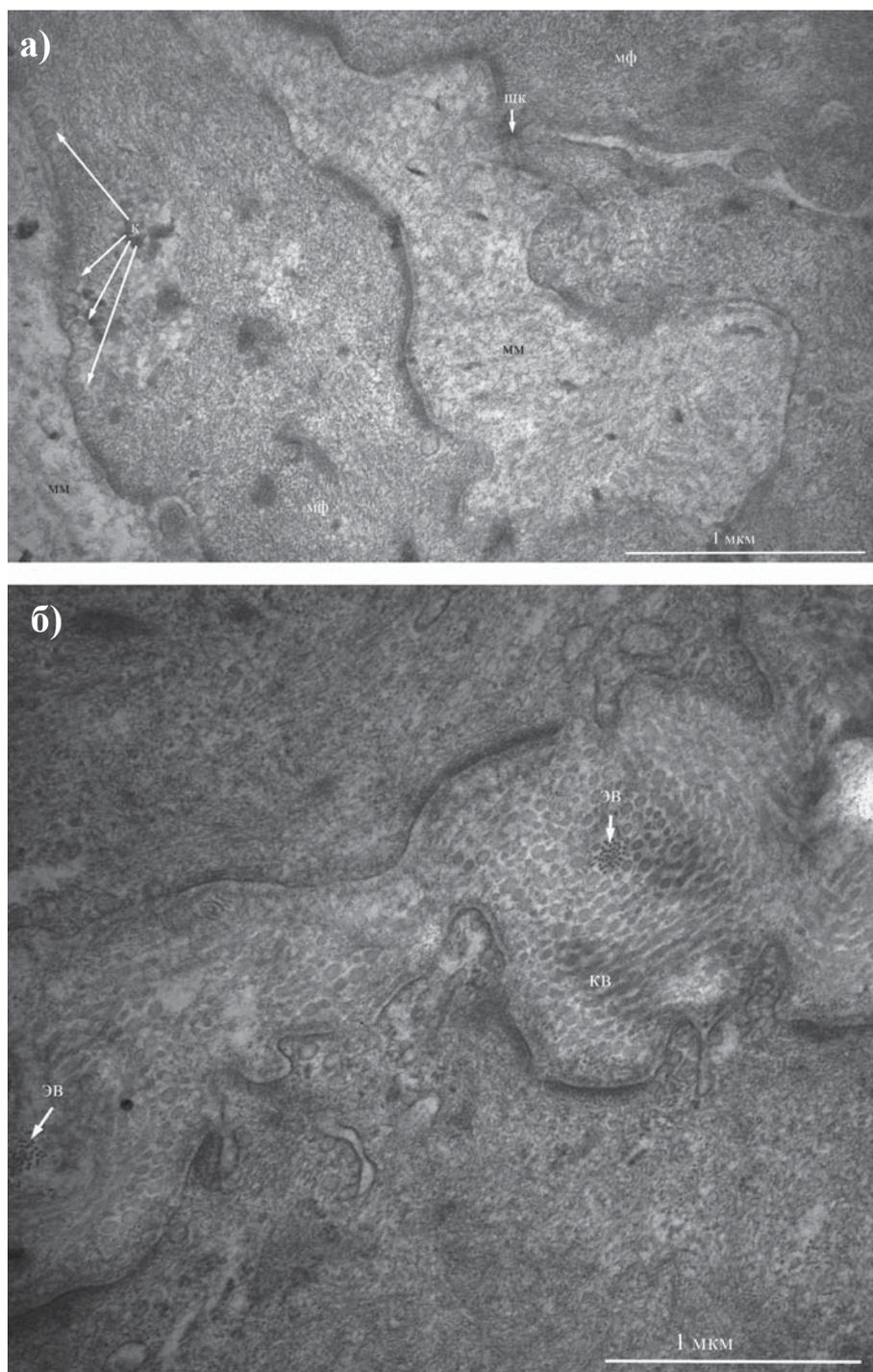
Рисунок 2. Экспрессия коннексина-43 в нижнем сегменте матки при родах: а) равномерная в группе контроля, б) неравномерная или в) с очаговым отсутствием при соединительнотканной дисплазии (коричневое окрашивание); г) уровень экспрессии коннексина-43 в нижнем сегменте матки в родах при соединительнотканной дисплазии и в контроле. Антитело к коннексину-43 (Cell Signaling Technology), $\times 200$.

троля коллаген I: коллаген III = 2 : 1, при СД — 1 : 3; в венах в группе контроля 1 : 1, при СД 1 : 21. В группе СД экспрессия коллагена I типа в венах не отличалась от стромы миометрия, при этом коллагена III типа в венах в 1,5 раза достоверно больше, чем в строме ($p = 0,003$). Экспрессия фибулина-5 в венах — $14,2 \pm 1,4 \%$, что было больше, чем в строме ($p < 0,01$) и меньше, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

Таким образом, в венах при СД отмечается уменьшение коллагенов I и III типов, количество коллагена III больше, чем коллагена I; снижается экспрессия фибулина-5. При этом его больше в венах, чем в строме.

Электронно-микроскопический анализ обнаружил, что ГМК миометрия рожениц без СД имеют в целом удлинненную, близкую к веретеновидной форму (рис. 3 а). На периферии клеток обнаруживались небольшие пальцевидные цитоплазматические выросты. Цитоплазма ГМК была заполнена большим количеством миофибрилл. На плазматической

мембране данных клеток обнаруживалось множество мелких округлых инвагинаций — кавелол. ГМК были заключены в соединительнотканную строму, в составе которой присутствовали пучки коллагеновых и эластических волокон (рис. 3 б). Данная строма обеспечивает механическое взаимодействие между соседними ГМК. В частности, на концах соседних клеток обнаруживались массивные электронно-плотные полудесмосомы, с которыми ассоциировалась тонкая прослойка волокнистого внеклеточного матрикса. Очевидно, такая структура обеспечивает согласование сократительного усилия между двумя данными клетками. Следует подчеркнуть, что ГМК контрольного миометрия в родах были связаны друг с другом множеством межклеточных контактов различного типа: полудесмосом и десмосом (обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом) и щелевых контактов (выполняют регуляторную функцию). Десмосомы характеризовались наличием массивных электронно-плотных бляшек



**Рисунок 3. Электронная микроскопия миометрия в родах (группа контроля), ×8000:
 мм — межклеточный матрикс, МФ — миофибриллы, щк — щелевые контакты, к — кавеолы,
 кв — коллагеновые волокна, эв — эластические волокна**

с цитоплазматической стороны контактирующих клеток и шириной щели между контактирующими мембранами 20–40 нм. Щелевые контакты имели значительно меньший размер по сравнению с десмосомами, они были сформированы в основном между пальцевидными выростами соседних ГМК и обеспечивали тесное сближение мембран на 2–4 нм. В составе соединительнотканной стромы миометрия обнаруживались отростчатые интерстици-

альные клетки, между отростками которых также выявлялись щелевые контакты. По-видимому, щелевые контакты между интерстициальными клетками, наряду со щелевыми контактами между ГМК, обеспечивают проведение сигналов между ними и способствуют согласованию сократительной активности миометрия при родовой деятельности.

Электронная микроскопия миометрия пациенток с СД обнаружила, что данная патология вы-

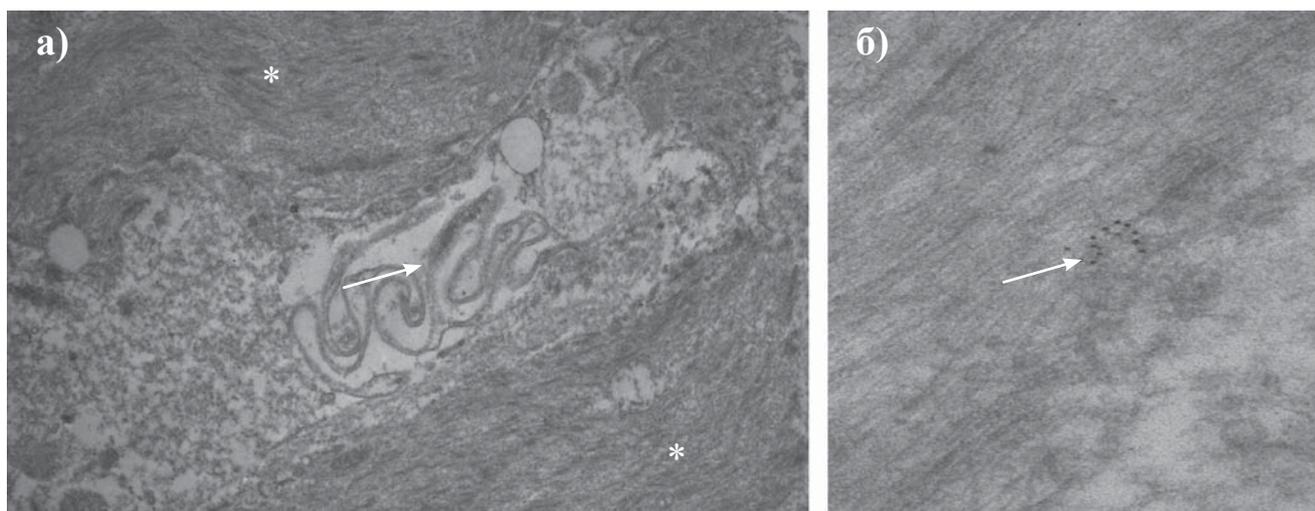


Рисунок 4. Электронная иммуноцитохимия миометрия в родах при СД:

а — гипертрофированные ГМК с обилием миофиламентов (*) без межклеточных контактов, телоциты в межклеточном пространстве (стрелка). Экспрессия коннексина-43 не выявляется, б — очаговая экспрессия коннексина-43 на ГМК (короткая стрелка). ×20 000

ражается в резком снижении количества межклеточных контактов (как десмосом, так и щелевых контактов) между ГМК миометрия по сравнению с контролем. Электронная иммуноцитохимия выявила крайне редкие немногочисленные области коннексин-позитивных щелевых контактов, при этом большинство мембран как ГМК, так и интерстициальных клеток не содержали коннексин-43 в том числе, и телоциты (рис. 4 а, б).

Обсуждение

По мнению многих авторов большую часть матки занимает межклеточный матрикс, который представлен коллагеновыми, эластичными волокнами и аморфным веществом [5]. Именно с ним связывают возрастное ремоделирование миометрия [6]. Например, в постменопаузе наряду с атрофией ГМК отмечаются фиброзные изменения, которые начинаются преимущественно вокруг сосудов. Но наиболее важные процессы ремоделирования соединительной ткани определяются при беременности и родах. В последнее время все больше внимания уделяется роли внеклеточного матрикса, механотрансдукции и межклеточному взаимодействию в матке [7]. Ранний этап беременности в большей мере характеризуется гиперплазией ГМК, а так же и возможной дифференцировкой миофибробластов в зрелые ГМК, что сопровождается увеличением клеточности миометрия без изменения межклеточного пространства [8]. В дальнейшем с развитием плода и под его механическим воздействием происходят кардинальные изменения в фенотипе ГМК. Явления гиперплазии уменьшаются, клетки увеличиваются в размере за счет длины и диа-

метра — происходит гипертрофия ГМК. Именно гипертрофированная ГМК синтезирует основные белки межклеточного матрикса, тем самым увеличивая объем межклеточного пространства. Эти феноменальные реакции играют важную роль в образовании соединительнотканного каркаса, который плотно связывает клетки между собой, создавая тем самым «функциональный синцитий», предназначение которого — проведение электрического импульса и синхронная деятельность мышечных элементов [9]. В настоящее время главным белком координации сокращения ГМК считается коннексин-43, экспрессия которого выявляется не только на миоцитах, но и в межклеточном матриксе, на клетках стромы, включая фибробласты и телоциты (клетки Кахалья) [10]. Последние считаются клетками-пейсмекерами [11]. В нашем исследовании при электронной микроскопии и электронной иммуноцитохимии миометрия у больных с СД было выявлено не только уменьшение количества межклеточных контактов, но и резко выраженное снижение/отсутствие экспрессии коннексина-43 на ГМК и телоцитах, что подтверждалось иммуногистохимическим анализом на световом уровне. По нашему мнению, отсутствие достаточного количества как механических контактов (десмосом), так и регуляторных щелевых контактов в миометрии при СД приводит к невозможности нормального сокращения матки при родах и сопровождающей данную патологию слабости родовой деятельности.

Немаловажную роль в формировании межклеточного контакта играет фибронектин, который синтезируется самой ГМК [12]. Он способствует

клеточной адгезии, а именно «склеиванию» клетки и межклеточного матрикса. Посредством такого белкового взаимодействия формируется важный путь передачи информации от клетки к клетке. Уровень фибронектина при слабости родовой деятельности в нашем исследовании достоверно не изменялся. Наиболее вероятно, что этот белок не играет существенной роли в патологическом ремоделировании матки при СД.

Важным звеном межклеточной структурной сети является и эластин, обеспечивающий матке возможность увеличения и сокращения под механическим воздействием плода, что не входит в функцию коллагеновых волокон. Последние составляют стационарный каркас и деградируют во время родов, что обусловлено активным участием матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, но при этом количество данных белков сбалансировано, а значит и процесс ремоделирования контролируем [13].

В нашей работе у женщин с СД определялось снижение коллагена I и III типа, при этом изменялось их соотношение по сравнению с группой контроля. Аналогичный процесс при данной патологии отмечается и в других органах [14]. При отсутствии изменения уровня экспрессии MMP1 и 9 мы обнаружили снижение экспрессии их ингибитора TIMP1, что свидетельствует о дисбалансе процесса расщепления и лизиса коллагеновых волокон во время родов у женщин с СД. Так же определялось и снижение белка, ответственного за формирование эластических волокон — фибулина-5. Такой механизм нарушения эластогенеза, несомненно, сказывается на равномерности мышечного сокращения матки.

В подтверждение системности поражения соединительной ткани мы обнаружили однотипные изменения, как в строме, так и в венах миометрия. Подобные патологические находки описаны и Chieh-Min F. [15], который считает, что в основе варикозного расширения вен лежит не изменение клапанного аппарата, а наследственный дефект соединительной ткани.

Таким образом, при слабости родовой деятельности мы обнаружили патологическое ремоделирование соединительной ткани в матке, характерное для СД.

Заключение

СД в миометрии женщин со слабостью родовой деятельности проявляется уменьшением экспрессии фибулина-5, ингибитора матричных металлопротеиназ I типа, коллагенов I и III типов с преобладанием последнего, а также снижением межклеточных контактов и коннексина-43 на компонентах стромы, ГМК и телочитах.

Список литературы / References

1. Ralph M. Biology of the uterus. Plenum Medical Book. 1989. — P. 625
2. Савицкий Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). 2003. — 236с.
3. Rahman J., Rahman F., Rahman W. et al. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. J. Reprod. Med. 2003; 48: 723–728
4. Всероссийское научное общество кардиологов. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. 2012. — 176 с.
5. Schwalm H., Dubrauszky V. The structure of the musculature of the human uterus muscles and connective tissue. Am. J. Obstet. Gynecol. 1966; 94: 391–404.
6. Коновалов П.В., Овсянников Ф.А., Иванов Д.О., Митрофанова Л.Б. Морфологическое исследование миометрия в различные возрастные периоды и ремоделирования матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(2): 37–43.
7. Phyllis C. L., Friederike L.J., James H. S. The Extracellular Matrix Contributes to Mechanotransduction in Uterine Fibroids. Obstetrics and Gynecology International. 2014; 2014: 1-12.
8. Shynlova O., Chow M., Lye S. Expression and Organization of basement membranes and focal adhesion proteins in pregnant myometrium is regulated by uterine stretch. Reproductive Sciences. 2009; 16: 960–969
9. Hutchings G., Gevaert J., Deprest J. et al. Immunohistochemistry using an antibody to unphosphorylated connexin 43 to identify human myometrial interstitial cells. Reprod Biol Endocrinol. 2008; 6: 1–8.
10. Mosher A.A., Rainey K.J., Bolstad S.S. et al. Development and validation of primary human myometrial cell culture models to study pregnancy and labour. BMC Pregnancy and Childbirth. 2013; 13 (1): 1–7.
11. Cretoiu S.M., Cretoiu D., Marin A. et al. Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium. Reproduction. 2013; 145 (4): 357–370.
12. Shylova O., Williams S.J., Draper H, White B.G, MacPhee DJ, Lye S.J. Uterine stretch regulates temporal and spatial expression of fibronectin protein and its alpha 5 integrin receptor in myometrium of unilaterally pregnant rats. Biol Reprod. 2007; 77(5): 880–888.
13. Roh C. Oh W., Yoon B. et al. Up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in human myometrium during labour: a cytokine-mediated process in uterine smooth muscle cells. Mol. Hum. Reprod. 2000; 6: 96–102.
14. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани — СПб.: Элби, 2009. — 714 с.
15. Chieh-Min F. Venous Pathophysiology. Seminars Interventional Radiology. 2005; 22 (3): 157–161
16. Dorling B., Shynlova O., Tsui P., et al. Ablation of connexin 43 in uterine smooth muscle cells of the mouse cause delayed parturition. Journal of Cell Science. 2006; 119: 1715–1722.

Информация об авторах:

Коновалов Петр Владимирович, очный аспирант НИЛ Патоморфологии, ФГБУ «ФМИЦ им. В.А Алмазова», Санкт-Петербург.

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., зав НИЛ патоморфологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А Алмазова», Санкт-Петербург.

Author information:

Kononov P. V., post-graduate student of the laboratory of Pathomorphology.

Mitrofanov L. B., M. D., head of the laboratory of pathomorphology.