

УДК 618.14-002-085-092.4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТАТА МЕЗОГЕЛЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

© Газазян М.Г., Пономарёва С.В., Липатов В.А., Пугачёва А.П.

Кафедра акушерства и гинекологии, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: pomaschka08@rambler.ru

На разработанной модели внутриматочной адгезии в условиях эксперимента на крысах изучалась эффективность полостной имплантации Мезогеля. Животные были разделены на три группы: первая группа моделирования внутриматочной адгезии; вторая группа – животные с внутриматочным применением антиадгезивного имплантата «Мезогель»; третья группа – контрольная. Животные выводились из опыта передозировкой эфирного наркоза на 7-е, 14-е и 21-е сутки для оценки макроморфологической картины и микроморфометрического исследования. Доказана эффективность применения данного средства для профилактики адгезивных процессов матки.

Ключевые слова: внутриматочная адгезия, Мезогель, внутриматочные синехии, профилактика, модель.

EXPERIMENTAL STUDY OF «MEZOGEL» USE FOR AN INTRAUTERINE ADHESION PROPHYLAXIS

Gazazyan M.G., Ponomareva S.V., Lipatov V.A., Pugacheva A.P.

**Obstetrics & Gynecology Department, Department of Operative Surgery & Topographic Anatomy
of the Kursk State Medical University, Kursk**

The model of the intrauterine adhesion was performed to study the efficacy of intrauterine implantation of Mezogel. Animals were divided into three groups: the first group - with the modeling of the intrauterine adhesion; the second group - animals with the intrauterine application of anti-adhesive drug Mezogel; the third group – the controls. The animals were withdrawn from the experiment by the overetherization on the 7th, 14th and 21st days in order to estimate macromorphological picture and micromorphometrical examination. The application of the anti-adhesive Mezogel was studied during the experiment. The effectiveness of the drug for an intrauterine adhesion prophylaxis was proved.

Keywords: intrauterine adhesion, Mezogel, intrauterine synechia, prophylaxis, model.

Внутриматочные синехии могут осложнить любое вмешательство в полости матки, вызывая нарушение менструальной и генеративной функции. В настоящее время не существует эффективных методов предупреждения внутриматочных осложнений. Наиболее перспективным направлением является применение различных средств, разобщающих раневые поверхности (жидкости, гели, мембраны, аэрозоли) [1, 3]. К таким средствам относятся различные полимеры целлюлозы, в частности, препарат Interceed (Ethicon Inc) [2]. Действие большинства данных веществ основано на их гидрофлотации, предупреждая консолидацию поврежденных тканей, способствует профилактике адгезивных процессов [4, 5]. В хирургической практике используется отечественное антиадгезивное средство Мезогель (ООО «Линтекс», Санкт-Петербург) (Пелипась Д.В., Ступин В.А., 2008). Однако в литературе отсутствуют данные о применении данного имплантата для профилактики внутриматочной адгезии.

Целью работы явилось экспериментальное обоснование эффективности использования отечественного противоспаечного средства Мезогель для профилактики внутриматочной адгезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились одномоментно, на 66 белых крысах-самках линии Wistar одного пола массой 180-200 г. Учета фаз овариального цикла животных не проводилось. Отбирались животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантин в условиях вивария Курского государственного медицинского университета, которые содержались в одинаковых условиях на стандартном пищевом и питьевом режиме. Исследования выполнялись с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, Франция, 1986 г.).

Животные были разделены на три группы: 1 группа – (30 крыс), группа моделирования внутриматочной адгезии; 2 группа – (30 животных), животные с внутриматочным применением антиадгезивного средства Мезогель; 3 группа - (6 крыс), контрольная. Животные выводились из опыта передозировкой эфирного наркоза на 7-е, 14-е и 21-е сутки для оценки макроморфологиче-

ской картины и микроморфометрического исследования.

Моделирование внутриматочной адгезии (патент на изобретение № 2379763) проводилось иницированием воспаления после коагуляционного ожога 5% спиртовым раствором йода следующим образом. В стерильных условиях, после дачи общего эфирного наркоза, крыса фиксировалась на операционном столике в положении на спине. Операционное поле обрабатывалось антисептиком. Производился разрез длиной 2-3 сантиметра по срединной линии вентральной стенки от таза вверх. С помощью пинцетов из боковых каналов, без извлечения внутренних органов наружу, выводились в рану рога матки. На основание каждого рога накладывался эластичный зажим, после чего, в полость рога при помощи шприца и иглы инъецировался 5% спиртовой раствор йода. После пункции, во избежание вытекания раствора из места введения и попадания его в рану, игла не извлекалась. Раствор вводился в полость на 10 минут. После экспозиции полость матки промывалась стерильным физиологическим раствором NaCl 0,9%, извлекались иглы, снимались зажимы. Рана ушивалась послойно.

После моделирования спайкообразования животным 2-й группы внутриматочно через ту же иглу вводился Мезогель в количестве 0,2 мл, до наполнения полости матки. 3-я группа оставалась интактной. При макроморфологическом исследовании оценивалась выраженность воспалительных изменений: отека, кровоизлияний, гиперемии тканей матки. Микроморфометрическое исследование основывалось на гистологической картине маточной стенки изменении толщины эндометрия (мкм), диаметра просвета полости матки (мкм), толщины мышечного слоя (мкм), толщины новообразованной соединительной ткани (мкм). Парафиновые срезы, окрашенные гематоксилин-эозином, пикро-сириус-красным и по Маллори, изучались в помощью световой микроскопии. Производилось цифровой микрофотографирова-

ние изучаемых препаратов. Микрофотографии подвергались морфометрическому анализу с помощью программы ImageTool for Windows 2.00. Средние значения вычислялись из 8-кратных измерений.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана. Статистически значимыми считали различия $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При макроморфологическом исследовании на 7-е сутки в первой группе (моделирования внутриматочной адгезии) отмечались отек, гиперемия и субсерозные кровоизлияния под брюшину маточных рогов. Во второй группе, с применением Мезогеля, менее выражен были отек и сосудистые изменения. На 14-е сутки признаки воспалительной реакции оказались более выражены в группе с внутриматочным моделированием адгезии, а в группе с применением Мезогеля наблюдалась тенденция к снижению воспалительных изменений тканей матки. К 21-м суткам в первой группе оставался незначительный отек маточных рогов и гиперемия. В группе с применением антиадгезивного средства видимые патологические изменения отсутствовали.

При микроморфометрическом исследовании на 7-е сутки в 1 группе отмечался некроз эндометрия, диаметр просвета маточных рогов составил 549,16 мкм, зона некроза - 4,92 мкм, обильная инфильтрация сохранившегося эндометрия толщиной 14,06 мкм, мышечные волокна видимых повреждений не имели, толщина их составила 8,17 мкм. Сравнительно меньшая толщина мышечных волокон в первой группе, по сравнению с контрольной, свидетельствует о частичной дистрофии в результате местной воспалительной реакции и нарушении местного обмена.

Таблица 1

Размеры слоев стенки матки и ее просвета в различных группах на 7-е сутки эксперимента

	Первая группа моделирования	Вторая группа с применением Мезогеля	Третья группа, контрольная
Толщина эндометрия, мкм	4,9±0,01	6,8±0,01*	334,6±0,3
Диаметр просвета полости, мкм	549,2±0,5	536,00±0,5*	365,6±0,3
Толщина мышечного слоя, мкм	8,2±0,01	9,2±0,01*	23,4±0,03
Толщина соединительной ткани, мкм	—	—	—

Примечание: * - $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

На 7-е сутки во второй группе просвет полости матки свободен, некротический детрит отсутствовал. Толщина эндометрия составила 6,78 мкм. В его ткани выявлена незначительная инфильтрация. Величина мышечного слоя - 9,21 мкм, просвет полость матки - диаметром 535,08 мкм. В третьей группе на протяжении эксперимента динамических отклонений не выявлено, средний просвет матки - 365,64 мкм, толщина эндометрия - 334,81 мкм, толщина мышечного слоя - 23,41 мкм.

К 14-м суткам в первой группе наблюдалась полная облитерация просвета матки. Толщина соединительной ткани составила 437,28 мкм, эндометрий четко не визуализировался, толщина мышечного слоя - 10,63 мкм, между соединительной тканью и мышечными волокнами имелась небольшая пограничная зона инфильтрации, не превышающая 1,76 мкм. Во второй группе полость матки свободна, некротический детрит отсутствовал, эндометрий толщиной 22,21 мкм, среднее значение просвета полости 518,24 мкм.

К 21 суткам в первой группе облитерация полости матки сохранялась, соединительная ткань имела больше волокон коллагена, величина соединительной ткани составила 393,54 мкм. Толщина мышечных волокон такая же, как и на сроке 14 суток, пограничная зона инфильтрации слабо дифференцировалась.

Во второй группе на 21 сутки уменьшилась инфильтрация соединительной ткани и отек мышечного слоя, просвет полости оставался без изменений, толщина мышечного слоя имела среднее значение 19,94 мкм.

Таким образом, с целью экспериментального обоснования применения антиадгезивного имплантата Мезогель, были проведены опыты *in vivo* с использованием разработанной нами модели. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применения антиадгезивного средства Мезогель. К 21-м суткам в группе с внутриматочным моделированием сохранялась облитерация, сужение диаметра рогов матки за счет соединительной ткани, а в группе с применением Мезогеля просвет полости оставался свободен. Высокий антиадгезивный эффект внутриматочной имплантации обусловлен, на наш взгляд, барьерными свойствами полимерного гидрогеля, который заполняя просвет органа, предотвращает консолидацию поврежденных стенок, кроме того, обладает противоотечным свойством за счет гидрофильности, оптимизируя процесс регенерации поврежденного эндометрия. Двухнаправленность действия разработанного способа профилактики внутриматочной адгезии в эксперименте является основой его высокой эффективности.

Таблица 2

Размеры слоев стенки матки и ее просвета в различных группах на 14-е сутки эксперимента

	Первая группа, моделирования	Вторая группа, с применением Мезогеля	Третья группа, контрольная
Толщина эндометрия, мкм	-	22,2*	334,6
Диаметр просвета полости, мкм	-	518,2±0,5	365,6±0,4*
Толщина мышечного слоя, мкм	10,6±0,01	11,4±0,01*	23,4±0,02
Толщина соединительной ткани, мкм	437,3±0,4	-	-

Примечание: *- $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3

Размеры слоев стенки матки и ее просвета в различных группах на 21-е сутки эксперимента

	Первая группа, моделирования	Вторая группа, с применением Мезогеля	Третья группа, контрольная
Толщина эндометрия, мкм	-	196,7±0,2*	334,6±0,3
Диаметр просвета полости, мкм	-	486,4±0,5	365,6±0,4
Толщина мышечного слоя, мкм	10,6±0,01	28,2±0,03*	23,4±0,02
Толщина соединительной ткани, мкм	393,5±0,4	-	-

Примечание: *- $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Отечественное рассасывающееся средство Мезогель обладает антиадгезивным действием, его внутрипросветная имплантация оптимизирует процессы регенерации тканей стенки матки и предотвращает избыточное рубцевание в ее полости.

2. Механизм антиадгезивных и прорегенераторных эффектов внутрипросветного применения Мезогеля основан на его гидрофильных свойствах: как в результате прямого противоотечного влияния, так и влияния, опосредованного через противовоспалительное действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андрейцев И.Л., Берелавичус С.В., Горский В.А., Кригер А.Г.* Профилактика осложнений при лапароскопических операциях по поводу острой спаечной кишечной непроходимости // *Эндоскопическая хирургия.* – 2002. – № 2. – С. 10.
2. *Бебуришвили А.Г., Михин И.В., Воробьев В.А.* Лапароскопические операции при спаечной болезни // *Хирургия.* – 2004. – № 6. – С. 27-30.
3. *Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г.* Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаяк. – Волгоград: Издатель, 2001. – 240 с.
4. *Гаврилик А.Б.* Моделирование спайкообразования в брюшной полости // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.* – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 35-36.
5. *Burns, JW.* Prevention of tissue injury and postsurgical adhesion by precoating tissues with hyaluronic acid solutions // *J. Syrg. Res.* – 2005. – Vol. 59. – P. 644-652.