

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА В МИОЦИТАХ ПРИ СУБИНВОЛЮЦИИ МАТКИ У РОДИЛЬНИЦ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Субинволюция матки в настоящее время является одним из распространенных осложнений послеродового периода. Субинволюция матки является фактором риска развития и прогрессирования воспалительного процесса и одновременно одним из ранних клинических признаков патологического течения послеродового периода. Несмотря на большое количество

публикаций по изучению патогенеза, причин формирования и методов диагностики заболевания, частота ее не имеет тенденции к снижению. В решении этих вопросов немаловажное значение придается изучению возникновения данной патологии с позиции выявления возникающих процессов пролиферации и апоптоза.

В работе представлены современные данные о клеточных и молекулярных механизмах апоптоза. В статье систематизирована информация по диагностике маркеров апоптоза при субинволюции матки у родильниц на основе всестороннего анализа научной литературы за последние 15 лет. Представлены современные сведения о роли апоптоза в развитии воспалительных заболеваний.

В работе также отражены основные подходы к лечению субинволюции матки у родильниц: методы и лекарственные средства, направленные на повышение контрактильной способности миометрия.

Ключевые слова: субинволюция матки, апоптоз, лечение, регуляторы апоптоза, воспаление.

I. A. Veres

STUDY OF APOPTOSIS PROCESSES IN MYOCYTES IN SUBSTITUTION OF UTERUS

Uterine subinvolution is currently one of the common complications of the postpartum period. Uterine subinvolution is a risk factor for the development and progression of the inflammatory process and, at the same time, one of the early clinical signs of the pathological course of the postpartum period. Despite the large number of publications on the study of pathogenesis, the causes of the formation and methods of diagnosing the disease, its frequency does not tend to decrease. In addressing these issues, great importance is attached to the study of the occurrence of this pathology from the position of identifying emerging proliferation and apoptosis processes.

The paper presents modern data on the cellular and molecular mechanisms of apoptosis. The article systematizes information on the diagnosis of apoptosis markers in case of uterine subinvolution in puerperas based on a comprehensive analysis of the scientific literature over the past 15 years. Modern information on the role of apoptosis in the development of inflammatory diseases is presented.

The paper also reflects the main approaches to the treatment of uterine subinvolution in puerperas: methods and drugs aimed at increasing the contractile ability of the myometrium.

Key words: Uterine subinvolution, apoptosis, treatment, regulators of apoptosis, inflammation.

В современном акушерстве патология сократительной деятельности матки представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку является патогенетической основой для формирования гнойно-септических послеродовых осложнений, причиной материнской заболеваемости и смертности [15, 16, 29].

Послеродовая субинволюция матки (ПСМ) – самостоятельное осложнение послеродового периода, в основе которого лежит снижение мышечного тонуса и сократительной функции миометрия, торможение обратного развития матки, что способствует формированию застойной внутриматочной полости, сопровождающееся атонией кровотокающих сосудов плацентарной площадки, что приводит к гипотоническим маточным кровотечениям [17, 24, 29].

Согласно классификации ВОЗ IX пересмотра ПСМ рассматривается как самостоятельное осложнение послеродового периода, однако данная нозология отсутствует в МКБ-10. По мнению ряда авторов частота этой патологии колеблется до 22 % от общего числа родов [11, 15, 20].

Матка обладает способностью сокращаться в течение всего детородного периода с максимальной сократительной способностью в родах и послеродовом периоде. После рождения плода и выделения последа происходит снижение размеров матки и ее кровоснабжения, уменьшение количества миоцитов, то есть запускается процесс обратного развития или физиологической инволюции матки. На клеточном уровне в послеродовой матке под действием коллагеназы и катепсина происходит деструкция коллагеновых волокон, лизосомальная аутофагия миоцитов, облитерация маточных кровеносных сосудов [16, 21].

Процесс заживления внутренней поверхности матки начинается с некроза и отторжения обрывков губчатого слоя децидуальной оболочки, сгустков крови, слизи и других тканевых элементов в виде раневого секрета (лохий) [16, 21]. Адекватная сократительная активность матки обеспечивает удаление лохий из полости матки с сохранением её стерильности. При физиологическом течении послеродового периода диффузная или очаговая инфильтрация де-

цидуальной ткани без перехода на эндо- и миометрий может сохраняться до 5 суток послеродового периода, что не является эндометритом [17]. При несложном течении послеродового периода уменьшаются размеры матки и ее полости: переднезадний размер полости матки к 7–9 суткам составляет 1–1,1 см [7, 11, 22].

Гладкомышечные актин-миозиновые пучки (миофибриллы) клеток миометрия тесно переплетены с соединительнотканными и эластическими волокнами и обеспечивают сократительную функцию матки, которая регулируется вегетативной нервной системой посредством стимуляции α -адрено-, м-холино-, серотонино- и гистаминорецепторов и угнетения β -адренорецепторов широким спектром медиаторов. Активация α -адренорецепторов при воздействии окситоцина, простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, карбетоцина, хинина, питуитрина и других биологически активных веществ обуславливает повышение тонуса миометрия (дна и тела), а стимуляция β -адренорецепторов приводит к снижению тонуса матки [14, 16]. Медиатором симпатической вегетативной нервной системы является норадреналин, парасимпатической – ацетилхолин.

Сокращение гладкой мускулатуры матки является энергозависимым процессом и реализуется через электрофизиологические Ca^{2+} -опосредованные механизмы деполяризации/реполяризации мембран клеток миометрия [19]. Основными детерминантами взаимодействия актин-миозиновых волокон и потенциала действия в миоцитах выступают внеклеточные ионы Ca^{2+} , которые при изменении потенциала действия и повышении проницаемости клеточных мембран поступают в цитоплазму и в конечном итоге способствуют сокращению миоцитов.

Выдающийся ученый академик Л. С. Персианов в 1972 г. экспериментальным путем доказал значение холинергических механизмов в нарушении сократительной активности матки и эффективность прозерина при слабости родовой деятельности [14].

Нормальная инволюция матки зависит от многих факторов: массы плода, особенностей течения и длительности родов, наличия оперативных вмешательств, наличия/отсутствия грудного вскармливания, сопутствующих или перенесенных воспалительных процессов в урогенитальной сфере, дисгормональных и экстрагенитальных заболеваний. По результатам исследований Н. Ф. Маевской (2006) критерием нормальной инволюции матки в послеродовом периоде является уменьшение ее объема на 45 % к 7 суткам [7]. Имеются данные о том, что у здоровых женщин после самопроизвольных родов происходит уменьшение объема матки к 3 суткам на $32,14 \pm 1,5$ % [22].

В научно-исследовательском институте им. С. Луненфельда в Торонто под руководством О. Shynlova (2006) было проведено экспериментальное исследование

на мышцах линии Wistar с целью изучения пролиферативной активности миометрия при беременности, а также динамики экспрессии эндогенных маркеров репликации клеток (белка антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и включения бромодезоксиуридина (BrdU)), маркеров гипертрофии миоцитов путем измерения соотношения белок/ДНК [37]. Кроме того в миометрии небеременных, беременных и послеродовых крыс оценивали уровни экспрессии ферментов семейства каспаз, участвующих в апоптозе; (CASP-3, CASP-6, CASP-7, CASP-9 и CASP-10) и основных антиапоптотических регуляторных белков BCL-2 и BCL-2L1. В раннем перинатальном периоде в миометрии был обнаружен повышенный уровень эндогенных маркеров репликации клеток, который резко снижался в середине беременности с одновременным усилением процессов клеточной гипертрофии. При этом уровень BCL-2 был высоким в небеременной матке и на ранних сроках беременности, затем падал к концу гестации (17-кратное снижены по сравнению с уровнем небеременной самки, $p < 0,001$). Иммуногистохимическое окрашивание продемонстрировало, что белок BCL-2 локализован преимущественно в цитоплазме миоцитов продольного мышечного слоя миометрия, также более высокая экспрессией PCNA и скопления включений BrdU наблюдались в продольном миометрии по сравнению с круговым слоем. В совокупности эти данные свидетельствуют о дифференциальной регуляции пролиферативной активности миометрия между двумя мышечными слоями и определяющей роли антиапоптотического белка BCL-2 во время пролиферативной фазы роста миометрия. Напротив, антиапоптотический белок BCL-2L1 имеет противоположный профиль экспрессии, демонстрируя значительное увеличение уровня к середине беременности (увеличение уровня в 4–5,7 раза по сравнению с небеременными $p < 0,001$) и резкое снижение на поздних сроках беременности экспериментальных животных.

В проведенном исследовании Monney L. (1996) [33] было обнаружено значительное снижение экспрессии белка BCL-2 в середине беременности на фоне временной активации каспаз. Это позволило выдвинуть предположение, что белки BCL-2 могут защищать гладкие миоциты миометрия от угрозы прерывания беременности. Другой антиапоптотический белок BCL-2L1 продемонстрировал иной профиль экспрессии, будучи активирован в период после активации каспаз. Известный, как один из основных белков антиапоптотической группы, BCL-2L1 может играть роль в предотвращении развития в миометрии истинного апоптоза, который, в свою очередь, приводит к невынашиванию беременности. Авторы высказали гипотезу о том, что при гипоксических состояниях в миометрии происходит активация собственного апоптози-

ческого пути гибели миоцитов матки. Было продемонстрировано, что в физиологических условиях активация каспазного каскада не происходит в период, когда растяжение матки максимально. Это свидетельствует о том, что специфическая гормональная среда на поздних сроках беременности блокирует или ослабляет активирующее воздействие механического растяжения на каспазный каскад.

В исследовании Shynlova O. (2009) [36] учеными обоснована модель регуляции функции миометрия во время беременности и родов. Установлено, что клетки миометрия играют важную роль в генерации и регуляции воспаления тканей беременной матки путем индукции высвобождения провоспалительного моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) под влиянием эндокринных эффектов прогестерона.

Группа американских ученых из Университета Питтсбурга под руководством Jeyasuria P. (2009) провела серию исследований, посвященных изучению прогестерон-зависимой роли проапоптотического семейства каспаз в регуляции сократительной активности миометрия в экспериментальной модели беременной мышины матки линии Charles River [31]. Во втором триместре беременности крыс было выявлено повышение уровня прогестерон-регулируемой активности CASP-3, которая снижалась к концу гестации под влиянием эндокринного регуляторного воздействия прогестерона на сократительную функцию матки. Дальнейшее развитие данного направления исследований отражено в работе Jeyasuria P. (2011) [30], в которой был обнаружен регулируемый антиапоптотический внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого явился фактор NF-κB (nuclear factor-κB), активирующийся в ответ на такие внешние стимулы, как фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1, эндокринные медиаторы, что позволяет беременной матке поддерживать неапоптотический фенотип, несмотря на повышенную активность CASP-3 в тканях миометрия. В эксперименте было убедительно показано, что во время беременности активность маточной каспазы CASP-3, модулирующей сократительную способность матки, может регулироваться неапоптотическим путем посредством взаимодействия CASP-3 с эндоплазматическим ретикуломом и так называемым развернутым белком (UPR, unfolded protein response) цитоплазмы миоцитов матки на фоне снижения внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} .

В исследованиях Lai E. (2007), проведенных *in vitro*, было продемонстрировано, что миоциты беременной матки обладают способностью генерировать антиапоптотический ответ посредством активации белка myeloid cell leukemia-1 (MCL-1), ингибирующего CASP-3-опосредованную гибель клеток эндометрия [32]. Следовательно, миоцит беременной матки человека обладает выраженным антиапоптотическим

потенциалом, однако сразу после родов запускается обратный механизм подавления сигнальной активности MCL-1 в сочетании с другими проапоптотическими, что ускоряет инволютивные процессы в миометрии.

В исследованиях последних лет установлено, что антиапоптотические белки MCL-1, BCL-2, BCL-XL обладают антиоксидантными свойствами и блокируют образование пор в мембране митохондрий, напрямую ингибируя инициаторные каспазы, которые модифицируют активность клеточных белков (полимераз, эндонуклеаз) и компонентов ядерной мембраны, ответственных за фрагментацию ДНК в апоптотических клетках [27, 28].

Ученые из Питтсбургского университета во главе с Chandrashekar K. (2013) предприняли попытку раскрыть молекулярные механизмы, управляющие инициацией инволюционного процесса в матке, фокусируя своё внимание на сигнальных процессах, которые развиваются в матке при переходе от беременности к постнатальному состоянию [25]. В эксперименте использовали матки мышей и бабуинов. Авторы выдвинули следующую гипотезу – при переходе из родового в послеродовое состояние антиапоптотическая передача сигналов уменьшается, что обеспечивает инициацию апоптотического действия CASP-3, о чем свидетельствует увеличение расщепления поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Гистологическое исследование показало, что уменьшение антиапоптотической передачи сигналов в послеродовой матке стимулирует апоптотическую гибель клеток эндометрия, а также аутофагические процессы в миометрии, что способствует активному уменьшению размера послеродовой матки. Исследовано также влияние прогестероновых рецепторов на процессы апоптоза. Установлено, что прогестерон-зависимый профиль MCL1 эндометрия в процессе гестации имеет решающее значение в подавлении процесса инволюции, а его торможение стимулирует начало родовой деятельности.

Общепризнанной причиной послеродового маточного кровотечения является субинволюция сосудов плацентарного русла на фоне гипотонии матки. Физиологические изменения в маточно-плацентарных спиральных артериях в миометриальной зоне хорошо описаны в работе Andrew A. (1993) [24].

В публикации Wien A. (2012) [39] рассмотрена физиология формирования маточно-плацентарных артерий и развитие нормальной послеродовой инволюции, а также представлены характерные клинические и гистопатологические особенности ПСМ. Проведенное иммуногистохимическое исследование выявило аномальное взаимодействие между клетками материнской децидуальной ткани и трофобластом плода при развитии субинволюции матки. Торможение взаимодействия между фетальными трофобла-

стами и децидуальными клетками связано с нарушением процесса цитоиммунологического распознавания клеточных взаимодействий на границе раздела между тканями плода и матки. Так, в норме зарегистрировано отложение иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и белков комплемента (C1q, C3d, C4) в стенках инволютивно измененных маточных сосудов; в то время как эти компоненты отсутствовали в субинволютивных сосудах. Кроме того, при ПСМ наблюдается повышенная экспрессия антиапоптозного белка BCL-2/BCL-XL.

В статье Jamie A. (2006) [29] описаны случаи из клинической практики, в которых продемонстрирована субинволюция плацентарных сосудов при их интра- и периваскулярной инфильтрации клетками экстрахорионального трофобласта. Авторы предполагают, что патологический процесс обусловлен аномальным взаимодействием между клетками эндо- и миометрия и трофобластом плода.

По данным Conde-Agudelo A. (2013) [26] при родоразрешении путем кесарева сечения пациенткам вводят окситоцин или мизопростол, чтобы ограничить риск послеродового кровотечения и субинволюции матки.

В работе Takebayashi A. (2014) [38] представлен случай тяжелого послеродового атонического маточного кровотечения с проведением суправагинальной гистерэктомии. Гистологическое исследование показало, что промежуточные ворсины хориона образовывали необычно большие скопления в децидуальной оболочке и миометрии. Установлено, что их чрезмерная инфильтрация вызывает послеродовую гипотонию матки.

В настоящее время на фоне высокой частоты развития ПСМ в научной зарубежной литературе встречаются единичные клинические исследования, посвященные данной патологии в послеродовом периоде. Так, иранские исследователи Sangestani G. et al. (2006) [35] в течение 10 месяцев наблюдали 240 первородящих родильниц с целью изучения процессов инволюции матки, а также распространенности и причин развития ее субинволюции. Для характеристики инволюции матки авторы предложили использовать в качестве скринингового критерия расстояние между симфизом и дном матки в сантиметрах (S-FD). На первом этапе было обследовано 40 здоровых родильниц (средний возраст 15–32 года), у которых сразу после родов измеряли S-FD, затем определяли суточное снижение S-FD и нормальное максимальное время для завершения физиологической инволюции матки. Ежедневное измерение проводили до полной инволюции матки (S-FD = 0). Статистического анализ данных показал, что сразу после родов изучаемый показатель составлял $16,8 \pm 2,64$ см, а на 11-й день был равным нулю у 37,5 % обследо-

ваемых лиц. В 62,5 % случаев S-FD приближался к нулю на 20-ый день после родов (SD = 1,391). Таким образом, было установлено, что в норме инволюция матки происходит в течение 11–20 дней после родов, среднее время инволюции составляет 14,57 дня после родов, ежедневное снижение индекса – 0,8 см. На втором этапе 196 родильниц были включены в исследование по аналогичным критериям для определения частоты и причин развития аномальной инволюции. У этих женщин измеряли S-FD после завершения периода физиологической инволюции матки, при этом у 11,7 % рожениц наблюдалась субинволюция матки.

Исследование A. Mulic-Lutvica (2012) [34] было посвящено ультразвуковой диагностике нормальных и патологических послеродовых изменений матки и её полости, в котором каждую женщину обследовали шесть раз в послеродовом периоде (в 1-е, 3-е, 7-е, 14-е, 28-е и 56-е сутки). Нормальный процесс инволюции также был описан с помощью ультразвукового исследования и доплерометрии (измеряли индекс резистентности и пульсационный индекс маточных артерий). При изучении патологических состояний использовались контрольные значения неосложненного послеродового периода.

Субинволюция матки является фактором риска развития и прогрессирования воспалительного процесса и, одновременно одним из ранних клинических признаков патологического течения послеродового периода [1, 22, 24]. Значительный интерес представляет исследование Е. Л. Муравиной (2010), в котором установлены сонографические маркеры осложненного течения пуэрперия после самопроизвольных родов – уменьшение объема матки менее, чем на треть от исходного и увеличение переднезаднего размера полости матки более 15 мм с патологическим содержимым [11]. В работе Шевелевой Т. В. (2008) сообщается, что уменьшение объема матки менее, чем на 30 % от исходного, является объективным критерием субинволюции [22].

Нормальная инволюция матки является важным условием адекватного дренажа маточной полости и освобождения её от сгустков крови, остатков плацентарной и децидуальной ткани. При физиологическом течении раннего послеродового периода за счет хорошей сократительной активности матки её стенки плотно прилегают друг к другу, поэтому в такой щелевидной полости может находиться только тонкий слой крови и некротических масс. Однако нередко в клинической практике наблюдается субинволюция матки с последующим развитием эндометрита на фоне задержки в полости матки остатков некротизированных тканей, которые являются субстратом для формирования воспалительных процессов [1]. В связи с этим в акушерстве существуют

различные подходы к лечению субинволюции матки и профилактике послеродового эндометрита (ПЭ) [2, 3, 5, 9, 13, 18].

Профилактику ПСМ проводят с 1-х суток послеродового периода, включая бережное ведение послеродового периода без форсирования процессов, происходящих в матке, стимуляцию лактации, регуляцию функции мочевого пузыря и кишечника, раннее вставание, ЛФК, предупреждение раневой инфекции путем обработки швов [18].

При сформировавшейся патологической полости (лохиометре) показано инструментальное опорожнение полости матки или дренирование полости матки (лаваж) с целью предотвращения распространения инфекции [12]. Для повышения тонуса и сократительной способности миометрия в лечебных целях применяют три группы лекарственных средств: препараты окситоцина, простагландины и алкалоиды спорыньи [13, 18, 26]. При субинволюции матки вводят окситоцин по 1,0 мл 2 раза в сутки внутримышечно, а также раствор метилэргобревина 0,02 % – по 0,5–1,0 мл внутримышечно или внутривенно, что активирует α -адренергические, серотониновые и дафаминовые рецепторы и стимулирует сократительную функцию матки [18]. Утеротонический эффект окситоцина опосредован активацией окситоциновых рецепторов, относящихся к суперсемейству G-протеинов, путем стимуляции фосфолипазы C, которая модулирует работу кальциевых каналов эндоплазматического ретикулаума миоцитов, сенсibiliзируя миофибриллы к воздействию ионов Ca^{2+} . Однако назначение пролонгированных доз окситоцина приводит к десенсибилизации окситоциновых рецепторов миометрия и значительному снижению их способности реагировать на дальнейшее введение окситоцина. В настоящее время установлено, что клинически значимая окситоцин-индуцированная десенсибилизация происходит у пациентов при введении препарата длительностью более 4,2 ч [23].

Сегодня в клинической практике для профилактики послеродовой гипотонии матки применяется новый препарат карбетоцин – синтетический аналог гормона окситоцина. Подобно окситоцину, карбетоцин селективно связывается с окситоциновыми рецепторами миоцитов и стимулирует сократительную активность матки. В сравнении с предшественником карбетоцин является утеротоником длительного действия, так как его молекулы надежно защищены от воздействия некоторых пептидаз, что удлиняет период их функционирования. В ряде научно-исследовательских работ, посвященных профилактике послеродового гипотонического кровотечения вследствие субинволюции матки, подтвержден факт превосходства карбетоцина над окситоцином [6]. Карбетоцин вводится однократно и применяется только с профи-

лактической целью у родильниц с высоким риском развития атонии матки. Совместное применение окситоцина и карбетоцина нежелательно, так как приводит к ослаблению эффекта последнего из-за десенсибилизации окситоциновых рецепторов.

В своей диссертации И. А. Саадеха (2003) обосновала эффективность интравагинального применения мизопростола для профилактики субинволюции и ПЭ [13]. Мизопростол, являясь синтетическим аналогом простагландина E_1 , возбуждает простагландиновые рецепторы матки, в результате чего повышается поступление ионов Ca^{2+} в цитоплазму миоцитов из внеклеточного пространства и саркоплазматического ретикулаума, что индуцирует сокращение гладкомышечных структур миометрия.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов остается проблема назначения антибиотиков при послеродовой субинволюции с профилактической целью [3]. Некоторые авторы считают, что превентивная антибиотикотерапия не всегда оправдана, поскольку у пациенток, не входящих в группу высокого риска, может привести к избыточной медикаментозной нагрузке на организм и повышению алергизации [15].

Однако на фоне длительно персистирующей субинволюции матки происходит активация условно-патогенной флоры или развитие инфекционно-воспалительного процесса в матке восходящем путем при раскрытой шейке матки. Главная составляющая профилактического лечения гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний – применение антибактериальных препаратов согласно приказу МЗ РФ № 1301 «О мерах по снижению антибиотикорезистентности микроорганизмов». Согласно «шкале балльной оценки степени риска инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц после родоразрешения» антибиотики назначаются при инфицировании субинволютивной матки для предотвращения развития эндометрита с учетом количественной оценки степени риска индивидуально.

Кроме медикаментозных средств для стимуляции сократительной способности матки применяются физические методы воздействия [4, 5, 8–10], в том числе магнитотерапию, обладающую стимулирующим влиянием на гладкую мускулатуру матки [2]. Даже однократное физиотерапевтическое воздействие стимулирует саногенетические реакции организма, а после курсовых процедур эффект последствия длится 30–40 дней. В исследованиях Г. З. Мартиросяна (1996) доказана эффективность использования иглорефлексотерапии с 1-х суток после операции кесарева сечения для лечения субинволюции матки [9].

Установлено, что применение электромагнитной терапии у женщин с субинволюцией матки нормализует тонус сосудов, функции вегетативной нервной

системы и предотвращает развитие ПЭ [5]. В публикации Л. И. Мальцевой (2003) обосновано применение озонотерапии в послеоперационном периоде для ускорения инволюции матки, а также активации антиоксидантной системы у рожениц [8].

Исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе ПСМ, помогут разработать ее терапевтические стратегии. Однако в настоящее время не существует единого мнения в генезе данного заболевания. Существенным направлением, при этом, должно явиться изучение основных механизмов и причин развития ПСМ. В патогенезе данного заболевания немаловажное значение имеет формирование внутриматочной полости вследствие нарушения сократительной функции миометрия, его тонуса и обратного развития матки. Нарушения инволюции касаются также и спиралевидных артерий плацентарной площадки, что в совокупности способствует развитию гипотонического эндометрита и послеродовых маточных кровотечений, которые по-прежнему остаются ведущими причинами материнской заболеваемости и смертности. Поэтому основным направлением в лечении и предупреждении столь грозных осложнений следует считать разработку способов активации сократительной функции матки, сопряженной с ликвидацией гипотонической полости, процессов субинволюции матки и маточных артерий.

Литература

1. Верес, И. А. Гипотонический послеродовой эндометрит: обоснование, диагностика / И. А. Верес // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 60–63.
2. Верес, И. А. Применение переменного магнитного поля для профилактики послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада [и др.] // Медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 69–74.
3. Кулаков, А. И. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков, Б. Л. Гуртовой, А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 3–6.
4. Коротких, И. Н. Использование низкочастотного магнитного поля в комплексной реабилитации рожениц после кесарева сечения / И. Н. Коротких, Э. В. Ходасевич, В. Ю. Бригадинова // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 27–30.
5. Крюченкова, Н. В. Применение низкоинтенсивных электромагнитных воздействий в профилактике эндометрита у женщин с субинволюцией матки после родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
6. Курцер, М. А. Опыт применения карбетоцина для профилактики гипотонических кровотечений / М. А. Курцер, Ю. Ю. Кутакова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 38–41.
7. Маевская, Н. Ф. Ультразвуковое исследование при осложненном течении послеродового периода (субинволюция матки, послеродовой эндометрит) / Н. Ф. Маевская, В. В. Абрамченко, В. И. Курчишвили, Н. Т. Месхи, Д. Р. Бикмуллина // IV Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция. – СПб., 2006. – 975 с.

8. Мальцева, Л. И. Использование медицинского озона для профилактики эндометрита после кесарева сечения // Материалы 5-го Российского форума «Охрана здоровья матери и ребенка». – М., 2003. – С. 160–161.

9. Мартиросян, Г. З. Применение иглорефлексотерапии в профилактике и лечении субинволюции матки и эндометрита после операции кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ереван, 1996. – 138 с.

10. Можейко, Л. Ф. Прогнозирование и профилактика послеродового эндометрита: инструкция по применению / Л. Ф. Можейко, М. С. Вербицкая, В. С. Вербицкий; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2008. – С. 97–109.

11. Муравина, Е. Л. Акушерская тактика при осложнениях пуэрперия / Е. Л. Муравина // Материалы XI Всерос. науч. форума «Мать и дитя». Тезисы докл. – М., 2010. – С. 153.

12. Омарова, Н. В. Профилактика, диагностика и терапия послеродового эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 20 с.

13. Саадех, И. А. Профилактика субинволюции матки и эндометрита после самопроизвольного родоразрешения с применением синтетического аналога простагландина E1 мизопростол: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2003. – 16 с.

14. Персианинов, Л. С. Физиология и патология сократительной деятельности матки / Л. С. Персианинов, Б. И. Железнов, Н. В. Богоявленская. – М.: Медицина, 1975. – С. 145–147.

15. Селихова, М. С. К вопросу о распространенности послеродовых инфекционных осложнений / М. С. Селихова, Т. И. Костенко, А. В. Селихов; Материалы X Всерос. форума «Мать и Дитя». – М., 2008. – С. 229.

16. Стрижаков, А. Н. Инфекционно-воспалительные заболевания. Физиология и патология послеродового периода / А. Н. Стрижаков, О. Р. Баев, Т. Г. Старкова. – М.: ИД «Династия», 2004. – С. 70–84.

17. Стрижова, Н. В. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита / Н. В. Стрижова, А. Н. Кутенко, А. С. Гавриленко // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 1. – С. 3–7.

18. Судаков, А. Г. Оценка эффективности активной тактики ведения в послеродовом периоде / А. Г. Судаков, Т. А. Мостовая, Н. А. Кривошекова // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 245.

19. Толибова, Г. Х. Экспериментальные исследования сократительной активности матки / Г. Х. Толибова, Н. Н. Константинова // Журнал акушерских и женских болезней. – 2007. – № 3. – С. 134–143.

20. Черемискин, В. П. Влияние факторов риска на инволюцию матки в послеродовом периоде / В. П. Черемискин // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 13. – С. 152–154.

21. Чернуха, Е. А. Нормальный и патологический послеродовый период / Е. А. Чернуха. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 260 с.

22. Шевелева, Т. В. Прогноз развития и ранняя диагностика послеродового эндометрита / Т. В. Шевелева: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.

23. Шифман, Е. М. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? / Е. М. Шифман, А. В. Куликов, Л. В. Круглова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 220–223.

24. Andrew, A. Subinvolution of the uteroplacental arteries: an immunohistochemical study / A. Andrew // Gynecol Pathol. – 1993. – Vol. 12, № 1. – P. 28–33.

25. *Chandrashekara, K.* Cross-Species Withdrawal of MCL1 Facilitates Postpartum Uterine Involution in Both the Mouse and Baboon / K. Chandrashekara, Jason Marks, Kennedy Nye // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154, № 12. – P. 4873–4884.

26. *Conde-Agudelo, A.* Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, Nieto // *Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 209, № 1. – P. 40.

27. *Edlich, F.* BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns / F. Edlich // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2018. – Vol. 500, № 1. – P. 26–34.

28. *Germain, M.* MCL-1 regulates the balance between autophagy and apoptosis / M. Germain, R. S. Slack // *Autophagy*. – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 549–51.

29. *Jamie, A.* Subinvolution of the Placental Site as an Anatomic Cause of Postpartum Uterine Bleeding: A Review / A. Jamie, Weydert and Jo // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2006. – Vol. 130, № 10. – P. 1538–1542.

30. *Jeyasuria, P.* Elevated levels of uterine anti-apoptotic signaling may activate NFkB and potentially confer resistance to caspase 3-mediated apoptotic cell death during pregnancy in mice / P. Jeyasuria, K. Subedi, A. Suresh // *Biol. Reprod*. – 2011. – Vol. 85. – P. 417–424.

31. *Jeyasuria, P.* Progesterone-regulated caspase 3 action in the mouse may play a role in uterine quiescence during pregnancy through fragmentation of uterine myocyte contractile proteins / P. Jeyasuria, J. Wetzel, M. Bradley // *Biol. Reprod*. – 2009. – Vol. 80. – P. 928–934.

32. *Lai, E.* Endoplasmic reticulum stress: signaling the unfolded protein response / E. Lai, T. Teodoro, A. Volchuk // *Physiology (Bethesda)*. – 2007. – Vol. 22. – P. 193–201.

33. *Monney, L.* Bcl-2 overexpression blocks activation of the death protease CPP32/Yama/apopain / L. Monney, I. Otter, R. Olivier // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1996. – Vol. 2216. – P. 340–45.

34. *Mulic-Lutvica, A.* Postpartum Ultrasound, Review Article / A. Mulic-Lutvica // *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 76–92.

35. *Sangestani, G.* A Normal Pattern of Uterine Involution Using S-FD in Primiparous Women and the Prevalence of Uterine Subinvolution / G. Sangestani // *Journal of Medical Sciences*. – 2006. – Vol. 36, № 6. – P. 1011–1014.

36. *Shynlova, O.* Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour / O. Shynlova, S. Jaffer, S. J. Lye // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2009. – Vol. 144, № 1. – P. 2–10.

37. *Shynlova, O.* Myometrial apoptosis: activation of the caspase cascade in the pregnant rat myometrium at midgestation / O. Shynlova, A. Oldenhof // *Biol. Reprod*. – 2006. – Vol. 74, № 5. – P. 839–49.

38. *Takebayashi, A.* Exaggerated placental site, consisting of implantation site intermediate trophoblasts, causes massive postpartum uterine hemorrhage: case report and literature review / A. Takebayashi, F. Kimura, A. Yamanaka // *Exp Med*. – 2014. – Vol. 234, № 1. – P. 77–82.

39. *Wien, A.* Subinvolution of placental bed vessels: case report and review of the literature / A. Wien // *Klin. Wochenschr*. – 2012. – Vol. 124, № 19–20. – P. 725–30.