

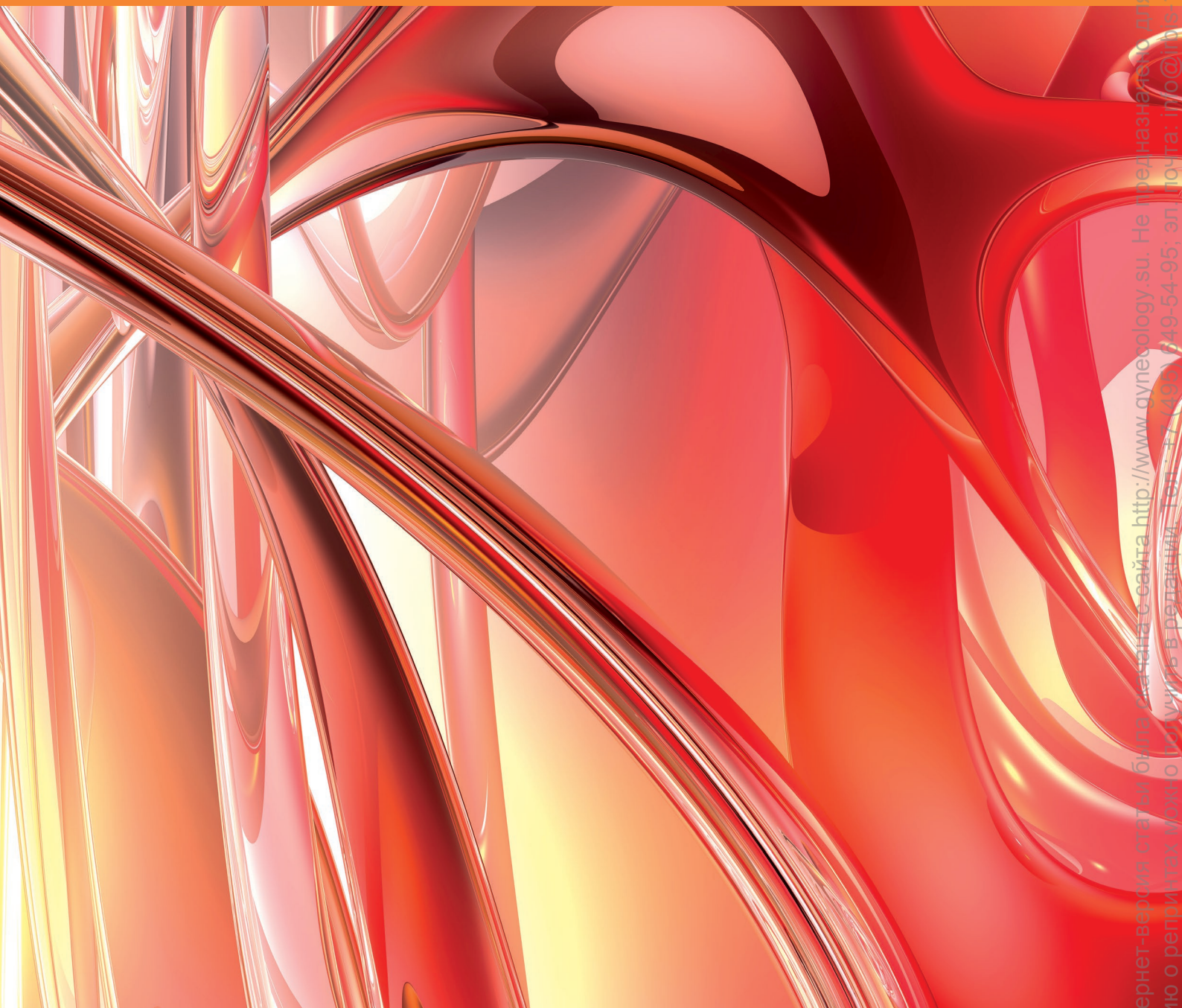
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649 54 95; эл. почта: info@jrs-1.ru.



Влияние магнийсодержащей композиции на морфологические показатели и активность желатиназы В в тканях эндометрия при экспериментальном хроническом воспалении эндометрия

Л.Н. Рогова, К.Ю. Тихаева, Л.В. Ткаченко, Н.В. Шестернина,
В.Н. Поветкина, В.А. Старавойтов, С.Ю. Дьячкова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Для контактов: Ксения Юрьевна Тихаева, e-mail: Tikhaeva34@gmail.com

Резюме

Цель исследования: оценить влияние магнийсодержащей композиции (МСК) на показатели активности желатиназы В и морфологические показатели в тканях эндометрия в условиях хронического экспериментального воспаления.

Материалы и методы. В эксперименте на 60 половозрелых крысах самках линии Вистар определяли влияние МСК (содержащей хлорид магния – природный полиминерал Бишофит) на показатели активности желатиназы В в тканях эндометрия (удельное число желатиназа-В-позитивных клеток и интенсивность экспрессии желатиназы В), морфологические показатели клеточной инфильтрации, а также содержание магния в эритроцитарной массе крови из нижней полой и подвздошной вен. Указанные параметры определяли у экспериментальных животных 4 групп: группа 1 – животные в исходном состоянии, группа 2 – контрольная, группа 3 – с экспериментальным хроническим эндометритом (ХЭ), группа 4 – после терапии экспериментального ХЭ магнийсодержащей композицией.

Результаты. Под влиянием магнийсодержащего препарата у крыс с экспериментальным ХЭ увеличивалась активность желатиназы В в строме. При этом наблюдалось увеличение содержания магния в эритроцитарной массе крови из нижней полой вены, что сопровождалось восстановлением эозинофильно-плазматической и увеличением макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации тканей эндометрия по сравнению с этими показателями у животных с экспериментальным ХЭ без терапии.

Заключение. Результаты данного исследования позволяют сделать вывод о значимости желатиназы В в патогенезе экспериментального хронического воспаления эндометрия, а также о возможности регулировать активность желатиназы В магнийсодержащим препаратом с целью патогенетической терапии экспериментального ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, воспаление эндометрия, магний, желатиназа В

Для цитирования: Рогова Л.Н., Тихаева К.Ю., Ткаченко Л.В., Шестернина Н.В., Поветкина В.Н., Старавойтов В.А., Дьячкова С.Ю. Влияние магнийсодержащей композиции на морфологические показатели и активность желатиназы В в тканях эндометрия при экспериментальном хроническом воспалении эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(6):637–645. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.143>.

Magnesium-containing composition influencing morphological parameters and gelatinase B activity in endometrial tissues in experimental chronic endometrial inflammation

*Lyudmila N. Rogova, Kseniya Yu. Tikhaeva, Lyudmila V. Tkachenko,
Nataliya V. Shesternina, Victoria N. Povetkina, Vladislav A. Staravoitov, Svetlana Yu. Dyachkova*

Volgograd State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russia

Corresponding author: Kseniya Yu. Tikhaeva, e-mail: Tikhaeva34@gmail.com

Abstract

Aim: to assess an effect of medicinal magnesium-containing composition on gelatinase B expression intensity and morphological parameters of chronic experimental endometrial inflammation.

Materials and Methods. There were conducted experiments with 60 sexually mature female Wistar rats to determine an effect of medicinal magnesium-containing composition (contains magnesium chloride – a natural polymineral Bischofite) on gelatinase B activity in endometrial tissues (counting number of gelatinase-B-positive cells and intensity of gelatinase B expression), morphological parameters of cell infiltration, as well as amount of magnesium in red blood cell mass collected from the inferior vena cava and subclavian vein. All such parameters were assessed in experimental animals from 4 groups: group 1 – animals in baseline state, group 2 – control, group 3 – experimental chronic endometritis (CE), group 4 – experimental CE after treatment with medicinal magnesium-containing composition.

Results. It was found that use of medicinal magnesium-containing composition increased amount of erythrocyte magnesium up to the baseline level and increased both number and expression intensity of stromal gelatinase B-positive cells. In addition, magnesium level in erythrocyte mass from the inferior vena cava was increased and accompanied with restored eosinophil-plasmacyte as well as significantly elevated macrophage-lymphocyte infiltration in endometrial tissues compared to CE animals lacking therapy.

Conclusion. The results of this study allow us to conclude about importance of gelatinase B in pathogenesis of experimental chronic endometrial inflammation as well as an opportunity of regulating gelatinase B activity by applying medicinal magnesium-containing drug in pathogenetic therapy of experimental CE.

Keywords: chronic endometriosis, endometrial inflammation, magnesium, gelatinase B

For citation: Rogova L.N., Tikhaeva K.Yu., Tkachenko L.V., Shesternina N.V., Povetkina V.N., Staravoirov V.A., Dyachkova S.Yu. Magnesium-containing composition influencing morphological parameters and gelatinase B activity in endometrial tissues in experimental chronic endometrial inflammation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(6):637–645. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.143>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Результаты существующих исследований роли желатиназы В в патогенезе хронического эндометрита (ХЭ) противоречат друг другу, возможно по причине разной методологии: ее содержание оценивали в сыворотке крови методом зимографии или в тканях иммуногистохимически.
- ▶ В некоторых работах была предпринята попытка восстановить сниженное количество желатиназы В при помощи магнитотерапии.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые выявлена роль желатиназы В в хронизации экспериментального воспаления эндометрия.
- ▶ Выявлена положительная зависимость показателей активности желатиназы В от уровня магния в эритроцитарной массе крови из нижней полой вены.
- ▶ Под влиянием магнийсодержащей композиции (МСК) восстанавливалось до исходных показателей содержание магния внутри эритроцитов, сопровождавшееся восстановлением удельного числа, интенсивности экспрессии желатиназа В-позитивных клеток.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные данные дополняют представления о роли матрикса и матриксных металлопротеиназ в патологии репродуктивной системы, показывают роль магния как фактора, стимулирующего активность желатиназы В в тканях эндометрия, доказывают вовлеченность магния в патогенез хронического воспаления матки.
- ▶ Значимость магния в патогенезе хронического воспаления эндометрия подтверждена в эксперименте. Это дает основания проводить клинические исследования, направленные на установление эффективности терапии ХЭ препаратами магния, и в дальнейшем рассмотреть возможность включения магнийсодержащих препаратов в комплексную терапию ХЭ.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Available studies assessing a role of gelatinase B in the pathogenesis of chronic endometritis (CE) are controversial potentially due to varying methods applied (gelatinase B level was evaluated in blood serum by zymography or in tissues immunohistochemically).
- ▶ In addition, some studies attempted to restore lowered level of gelatinase B by using magnetotherapy.

What are the new findings?

- ▶ For the first time, a role of gelatinase B in chronicity of experimental endometrial inflammation was uncovered.
- ▶ A positive relation was observed between gelatinase B activity parameters and the level of erythrocyte blood mass magnesium in the inferior vena cava.
- ▶ Medicinal magnesium-containing composition was able to restore magnesium amount in the blood erythrocytes to the baseline level that was paralleled with recovery of specific number and expression intensity of gelatinase B-positive cells.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The data obtained provide deeper insights into a role of stroma and matrix metalloproteinases playing in the pathologies of the reproductive system, highlight a role of magnesium as a factor stimulating the activity of gelatinase B in endometrial tissues, and prove that magnesium is involved in the pathogenesis of chronic uterine inflammation.
- ▶ An importance of magnesium in the pathogenesis of chronic endometrial inflammation was proved experimentally and provides a basis for performing clinical studies aimed at assessing efficacy of treating CE with magnesium preparations as well as further considering an opportunity of including medicinal magnesium-containing agents into a combined therapy of CE.

Введение / Introduction

Хронический эндометрит (ХЭ) – это синдром, представляющий собой совокупность клинических проявлений и особой морфологической картины эндометрия. Эти проявления ХЭ являются результатом воспалительного процесса, которые в свою очередь приводят к нарушению циклической трансформации эндометрия и его рецептивных свойств [1–4]. В настоящий момент отсутствует единый подход к пониманию патогенеза ХЭ. Общепринято, что ХЭ возникает в результате дисбаланса между процессами репарации, механизмами защиты, с одной стороны, и микробными патогенами, с другой. Степень вовлечения и биологическая роль в этих процессах внеклеточного матрикса изучены недостаточно полно [4].

Есть убедительные данные, которые позволяют рассматривать внеклеточный матрикс не только как статический компонент стромы, но и как участника динамических процессов метаболизма, влияющих на процессы пролиферации, дифференциации, апоптоза. Существует физиологическое равновесие между процессами образования и разрушения коллагена. Нарушение равновесия с преобладанием синтеза коллагена может приводить к фиброзу, а избыточное разрушение коллагена – к дефициту стромы [5, 6].

Ремоделирование внеклеточного матрикса – один из основных механизмов поддержания параметров гомеостаза в любой ткани как в норме, так и в патологии. Активность матриксных металлопротеиназ – важнейший фактор, определяющий интенсивность его ремоделирования.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных ферментов, содержащих цинк. Эти ферменты обеспечивают обмен структурных белков внеклеточного матрикса посредством их гидролиза. Одним из представителей этого семейства является желатиназа В, способная расщеплять денатурированный и нативный коллаген [7].

Определено влияние показателей активности ММП на формирование и развитие артритов, парадонтитов, язвенных дефектов желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний. При этом показатели активности различных ММП при заболеваниях воспалительной природы изменяются разнопланово. Однозначной, исчерпывающей информации о роли и значимости желатиназы В в патогенезе острого и хронического воспаления, в том числе в патогенезе ХЭ в доступной нам литературе мы не нашли [7–11].

Недостаточно изученной остается проблема коррекции активности этих ферментов. В литературе содержатся данные о роли цитокинов, свободных радикалов в регуляции активности металлопротеиназ. Появились отдельные работы о роли магния в изменении активности желатиназы В в патогенезе изъязвлений желудочно-кишечного тракта, при онкологических заболеваниях и др. Однако является

ли влияние магния на активность желатиназы В универсальным, а изменение активности ферментов этой группы типовым ответом, требует более детального изучения [10, 12, 13].

Цель исследования: оценить влияние магнийсодержащей композиции (МСК) на показатели активности желатиназы В и морфологические показатели в тканях эндометрия в условиях хронического экспериментального воспаления.

Материалы и методы / Materials and Methods

Эксперименты выполнены на 60 половозрелых самках крыс линии Вистар массой $198,0 \pm 3,8$ г.

Обезболивание / Analgesia

Все эксперименты проводились с обезболиванием ксилазина гидрохлоридом (20 мг/мл р-р для инъекций) и лидокаином (10,0 мг/мл р-р для инъекций).

Этические аспекты / Ethical aspects

Соблюдались стандартные условия содержания для всех животных. Условия соответствовали основным принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., принципам этики Европейского научного фонда (англ. European Science Foundation, ESF), существующим нормам работ, которые проводятся с использованием экспериментальных животных.

Моделирование экспериментального хронического воспаления эндометрия / Modeling experimental chronic endometrial inflammation

Для моделирования ХЭ в маточный рог половозрелым крысам вводили 0,1 мл взвеси аутокалала. Взвесь получали смешиванием аутокалала с физиологическим раствором в пропорции 1:10 и двойным фильтрованием смеси сквозь марлевый стерильный материал. Начиная с 3-х суток после вмешательства, проводили антибактериальную терапию на протяжении 7 сут. С 41-х суток формируется картина, соответствующая хроническому воспалению эндометрия, что позволяет изучать данную патологию и проводить оценку эффективности различных подходов к терапии [14].

Группы сравнения / Comparison groups

Животные были разделены на 4 группы (рис. 1). Группа 1 – крысы в исходном состоянии ($n = 10$); группа 2 – контроль ($n = 10$); группа 3 ($n = 20$) – крысы, которым проводилось моделирование ХЭ, но терапию не проводили; в группе 4 ($n = 20$) крысам, начиная с 41-х суток после моделирования патологии, проводилась терапия МСК в виде ректальных суппозиториях. Животным группы контроля проводили наркоз, лапаротомию, послойное ушивание раны и антибиотикотерапию (как в группе 3), но без введения аутокалальной взвеси в маточный рог [14].



Рисунок 1. Экспериментальные группы животных.

Примечание: МСК – магнийсодержащая композиция.

Figure 1. Experimental groups of animals.

Note: MCK – magnesium-containing composition.

Магнийсодержащая композиция / Medicinal magnesium-containing composition

Суппозитории с МСК содержали препарат природного происхождения – Бишофит. Это природный комплекс минералов естественного происхождения, в состав которого входят около 70 элементов. Основным компонентом Бишофита является шестиводный хлорид магния; другие соли (бромид магния, сульфат кальция, хлорид кальция, хлорид калия, хлорид натрия, гидрокарбонат кальция) представлены в его составе в низких концентрациях. Кроме солей, в его составе присутствуют ещё и микроэлементы – бор, йод, медь, железо, кремний, молибден, литий, титан, рубидий и др.

Для патогенетической терапии изготовили суппозитории, содержащие 6,25 мг Бишофита и масло какао [12, 15]. Суппозитории вводили животным ректально на протяжении 10 дней.

Методы исследования / Study methods

Животных выводили из эксперимента путем введения летальной дозы ксилазина гидрохлорида, предварительно получали кровь из подчелюстной вены (ПКВ) и нижней полой вены (НПВ), проводили отбор ткани эндометрия для гистологического и иммуногистохимического исследования. Полученные образцы эндометрия окрашивали гематоксилин-эозином.

Морфологическое исследование / Morphology examination

Для оценки морфологической картины ткани эндометрия проводили гистологическое исследование и полуколичественную оценку степени выраженности нейтрофильной, макрофагальной, лимфоцитарной, плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия в биопсийном материале. При 400-кратном увеличении оценивали удельное число (в %) макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов, плазмочитов и эозинофилов. Отсутствие клеток в полях зрения оценивалось в 0 баллов, единичные клетки в полях зрения – в 1 балл, рассеянное расположение по 3–4 клетки в полях зрения – в 2 балла, а образование скоплений – в 3 балла [16].

Иммуногистохимическое исследование / Immunohistochemistry examination

Активность желатиназы В исследовали иммуногистохимически с использованием антител ММП-9 (Novocastra, Великобритания) и оценивали по следующим показателям – удельное число желатиназа В-позитивных клеток и интенсивность окрашивания. Удельное число желатиназа В-позитивных клеток оценивали в 5 полях зрения при 400-кратном увеличении. Интенсивность окраски оценивалась в баллах: негативная – 0 баллов, слабая – 1 балл, средняя – 2 балла и выраженная – 3 балла. Оценку указанных показателей активности желатиназы В проводили в клеточном элементе стромы и железистом эпителии эндометрия.

Исследование уровня магния крови / Blood serum magnesium measurement

Содержание магния в эритроцитарной массе крови из ПКВ и НПВ определяли по реакции с титановым жёлтым. Принцип метода основывается на том, что в щелочной среде магний образует с титановым жёлтым комплекс ярко-красного цвета. Окраска стабилизируется гидроксиламином. Затем проводится фотометрия на спектрофотометре в кювете с длиной оптического пути 1 см при длине волны 500–560 нм.

Статистический анализ / Statistical analysis

При проведении статистического анализа применяли программный пакет Statistica Base (StatSoft Inc., США). Для статистической обработки полученных данных использовали критерий Стьюдента (средние величины выражали как $M \pm m$) и корреляционный анализ Пирсона, если распределение было нормальным. Если распределение было ненормальным, использовали критерий Манна–Уитни, в этом случае средние величины выражали как Me [25 и 75 перцентиль], и корреляцию по Спирмену. Проверку рядов на нормальность распределения проводили методами Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Нулевые

гипотезы отвергали при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ и $Q < 0,05$, соответственно.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Результаты исследования представлены в таблицах 1–3.

Морфологическое исследование / Morphology examination

Морфологическое исследование образцов эндометрия у крыс групп 1 и 2 показало единичные нейтрофилы, лимфоциты, железы обычного строения, артерии без особенностей. Значимых различий в показателях клеточной инфильтрации в образцах эндометрия между группами крыс в исходном состоянии (группа 1) и в контроле (группа 2) обнаружено не было (табл. 1).

В группе 3 в образцах эндометрия обнаружены инфильтраты из лимфоцитов, лейкоцитов, которые преимущественно располагались вокруг желез и сосудов, но также располагались и диффузно. Наблюдались в большом количестве плазматические клетки, в незначительном количестве макрофаги. Помимо этого определялся слабый фиброз стромы и склероз стенок артерий эндометрия.

При сравнении с образцами эндометрия в исходном состоянии (группа 1) клеточная инфильтрация в группе 3 составила (в баллах): лимфоциты – 2,5 [1,5; 3,0] ($p < 0,01$), эозинофилы – 1,5 [1,5; 2,0] ($p < 0,01$), нейтрофилы – 1 [0; 1] ($p > 0,1$), макрофаги – 1,5 [1,5; 2,0] ($p < 0,05$), плазмциты – 2 [1; 3] ($p < 0,001$).

Морфологическими критериями ХЭ являются клеточные инфильтраты, представленные лимфоцитами и плазмцитами, а также наличие очагов фиброза в строме [4]. Анализ полученных нами результатов показывает, что в тканях матки, в эндометрии сфор-

мировались морфологические признаки хронизации воспаления.

Существует понятие «плазмцитарный эндометрит», которое используется в отношении ХЭ, что отражает особую роль плазмцитов в патогенезе и поддержании хронического воспалительного процесса в тканях эндометрия. В клинической практике именно иммуногистохимическая идентификация плазмцитов в образцах эндометрия является диагностическим критерием ХЭ.

При хроническом воспалении фаза экссудации превалирует над фазой альтерации. Фаза экссудации оказывается пролонгированной, поддерживает воспаление, поскольку сопровождается длительной выработкой плазмцитами цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции и поддержание воспаления. При этом эта воспалительная реакция недостаточна по своей силе для завершения процесса воспаления и адекватной репарации поврежденной ткани.

У крыс группы 4 после применения МСК наблюдалось увеличение инфильтрации макрофагами до 2 [1,5; 2,5] баллов ($p < 0,05$), лимфоцитами – до 3,0 [1,5; 2,0] баллов ($p < 0,01$) и уменьшение числа плазмцитов и эозинофилов до 1 [1; 2] баллов и 1 [0; 1] баллов ($p < 0,05$) соответственно, т. е. их уровень вернулся к исходным значениям ($p < 0,05$).

Иммуногистохимическое исследование / Immunohistochemistry examination

Одновременно с показателями клеточной инфильтрации определяли показатели активности желатиназы В – удельное число и интенсивность экспрессии желатиназы В-позитивных клеток в строме и эпителии желез эндометрия (табл. 2).

У животных группы 3 было обнаружено снижение

Таблица 1. Показатели клеточного инфильтрата в эндометрии в баллах (Me [Q_{25} ; Q_{75}]).

Table 1. Parameters of endometrial cell infiltration, score (Me [Q_{25} ; Q_{75}]).

Группа животных Group of animals	Нейтрофилы Neutrophils	Макрофаги Macrophages	Лимфоциты Lymphocytes	Плазмциты Plasma cells	Эозинофилы Eosinophils
Группа 1 (n = 10) Group 1 (n = 10)	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [1; 1]	0 [0; 0]	1 [1; 2]
Группа 2 (n = 10) Group 2 (n = 10)	1 [1; 2]	1 [0; 1]	1 [0,25; 1,00]	0 [0; 0]	1 [1; 0]
Группа 3 (n = 20) Group 3 (n = 20)	1 [0; 1]	1,5 [1,5; 2,0]*	2,5 [1,5; 3,0]**	2 [1; 3]***	1,5 [1,5; 2,0]*
Группа 4 (n = 20) Group 4 (n = 20)	1 [1; 2]	2 [1,5; 2,5]#	3 [1,5; 2,0]##	1 [1; 2]#	1 [0; 1]##

Примечание: * $Q < 0,05$; ** $Q < 0,01$; *** $Q < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с группой 1 (исходное состояние); # $Q < 0,05$; ## $Q < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с группой 3 (хроническое экспериментальное воспаление эндометрия без терапии).

Note: * $Q < 0,05$; ** $Q < 0,01$; *** $Q < 0,001$ – significant difference compared to group 1 (baseline); # $Q < 0,05$; ## $Q < 0,01$ – significant difference compared to group 3 (untreated experimental chronic endometrial inflammation).

Таблица 2. Удельное число и интенсивность экспрессии желатиназа В-позитивных клеток в тканях эндометрия экспериментальных групп крыс (Me [Q₂₅; Q₇₅]).**Table 2.** Specific number and expression intensity of gelatinase B-positive cells in endometrial tissues from experimental rats (Me [Q₂₅; Q₇₅]).

Группа животных Group of animals	Удельное число, % Specific number, %	Интенсивность экспрессии, баллы Expression intensity, score	Удельное число, % Specific number, %	Интенсивность экспрессии, баллы Expression intensity, score
	Строма Stroma		Железистый эпителий Glandular epithelium	
Группа 1 (n = 10) Group 1 (n = 10)	28 [26; 30]	2 [0; 1]	29 [28; 30]	2 [0; 1]
Группа 2 (n = 10) Group 2 (n = 10)	28 [20; 30]	2 [0; 2]	30 [28; 30]	2 [0; 1]
Группа 3 (n = 20) Group 3 (n = 20)	18 [17; 20]*	0 [1; 2]*	26,5 [22; 25]	1 [1; 2]*
Группа 4 (n = 20) Group 4 (n = 20)	31 [35; 39]#	1 [2; 3]##	24,5 [28; 30]	1 [1,5; 2,0]

Примечание: *Q < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с группой 1 (исходное состояние); #Q < 0,05; ##Q < 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с группой 3 (хроническое экспериментальное воспаление эндометрия без терапии).

Note: *Q < 0.05 – significant difference compared to group 1 (baseline); #Q < 0.05; ##Q < 0.01 – significant difference compared to group 3 (untreated experimental chronic endometrial inflammation).

показателей активности желатиназы В: уменьшение удельного числа желатиназа В-позитивных клеток до 18 [17; 20] % (Q < 0,05) и интенсивности их экспрессии до 0 [1; 2] баллов (Q < 0,05) в клеточном элементе стромы. В эпителии желез эндометрия у крыс группы 3 наблюдалась тенденция к снижению удельного числа желатиназа В-позитивных клеток (Q > 0,1) и значительно снижалась интенсивность экспрессии (Q < 0,05).

Уменьшение удельного числа желатиназа В-позитивных клеток в клеточном элементе стромы одновременно со снижением интенсивности их экспрессии как в клеточном стромальном компоненте, так и в железином эпителии при наличии морфологических признаков воспаления свидетельствуют о продолжающейся деструкции тканей. Известно, что одним из важных условий стихания воспаления и усиления пролиферации в зоне воспаления являются деструкция поврежденных тканей, их элиминация и элиминация флоггена. В этих процессах значимую роль отводят внутриклеточным лизосомальным ферментам. При этом реализуется длительная активация цитокинами клеток, которые пролиферируют, синтезируют и секретируют компоненты матрикса, что приводит к фиброзу. Очевидно, что снижение активности желатиназы В приводит к накоплению в ткани продуктов неполной деградации матрикса, что является одним из механизмов хронизации воспаления [10].

На фоне использования МСК у крыс группы 4 отмечалось увеличение показателей активности желатиназы В. Удельное число желатиназа В-позитивных клеток увеличилось до 31 [35; 39] % (Q < 0,05), а интенсивность их экспрессии в строме – до 1 [2; 3] балла (Q < 0,01).

Под влиянием МСК происходило восстановление активности желатиназы В в клеточном компоненте стромы, что, по-видимому, свидетельствует о восстановлении механизмов ремоделирования матрикса в строме и сохранении нарушений этого процесса в железином эпителии. Этот дисбаланс в активности изучаемой металлопротеиназы в компонентах эндометрия на фоне макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации свидетельствует об участии желатиназы В в механизмах хронизации воспаления.

Установлено, что активации пролиферации предшествует вхождение магния и кальция в клетку. Известно около 300 генов, в функционировании которых магний участвует как один из ключевых факторов синтеза белка. В этой связи было определено содержание магния в эритроцитарной массе у крыс с экспериментальным ХЭ [12, 13].

Уровень магния в крови / Blood serum magnesium level

В нашем исследовании в группе животных с экспериментальным хроническим воспалением эндометрия (группа 3) было отмечено снижение уровня магния в эритроцитарной массе крови из НПВ до 1,63 ± 0,19 ммоль/л (p < 0,01) и в крови из ПКВ до 1,49 ± 0,18 ммоль/л (p < 0,05) по сравнению с животными в исходном состоянии (табл. 3).

При применении МСК у крыс группы 4 уровень магния в эритроцитарной массе крови из НПВ и ПКВ увеличился на 26 и 21 %, соответственно.

Корреляционный анализ показал наличие связи между содержанием магния в эритроцитарной массе в крови из НПВ и показателем удельного числа желатиназа В-позитивных клеток в тканях эндометрия. Коэффициент корреляции составил 0,71.

Таблица 3. Содержание магния в эритроцитарной массе крови экспериментальных групп крыс ($M \pm m$).**Table 3.** Erythrocyte blood mass magnesium level in experimental rats ($M \pm m$).

Магний, ммоль/л	Группа 1 Group 1 (n = 10)	Группа 2 Group 2 (n = 10)	Группа 3 Group 3 (n = 20)	Группа 4 Group 4 (n = 20)
НПВ (IVC)	1,91 $\pm$ 0,07	1,87 $\pm$ 0,09	1,63 $\pm$ 0,06**	2,05 $\pm$ 0,09#
ПКВ (SCV)	1,78 $\pm$ 0,12	1,73 $\pm$ 0,12	1,49 $\pm$ 0,06*	1,77 $\pm$ 0,19#

Примечание: * $Q < 0,05$; ** $Q < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с группой 1 (исходное состояние); # $Q < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой 3 (хроническое экспериментальное воспаление эндометрия без терапии); НПВ – нижняя полая вена; ПКВ – подключичная вена.

Note: * $Q < 0,05$; ** $Q < 0,01$ – significant difference compared to group 1 (baseline); # $Q < 0,05$ – significant difference compared to group 3 (untreated experimental chronic endometrial inflammation); IVC – inferior vena cava; SCV – subclavian veins.

Ограничения исследования / Study limitations

Препарат Бишофит на 90–96 % представлен хлоридом магния, тем не менее невозможно полностью стандартизировать количество магния в объеме препарата, поскольку Бишофит является полиминералом естественного происхождения. Количество других компонентов этого полиминерала также может варьировать и оказывать свой биологический эффект при медицинском использовании. Этот факт является ограничением данного исследования и должен учитываться.

Заключение / Conclusion

Таким образом, на фоне снижения уровня магния в эритроцитарной массе крови из НПВ наблюдается

снижение показателей активности желатиназы В, что сопровождается морфологической картиной хронического воспаления эндометрия у крыс с экспериментальным ХЭ. После снижения содержания магния у крыс с экспериментальным хроническим воспалением эндометрия под влиянием МСК содержание магния в эритроцитарной массе крови из НПВ и ПКВ восстанавливается до исходных показателей, намечается тенденция к восстановлению удельного числа и интенсивности экспрессии желатиназы В-позитивных клеток в клеточном компоненте стромы, сопровождающееся восстановлением эозинофильно-плазмодитарной и увеличением макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.05.2020. В доработанном виде: 25.07.2020.	Received: 06.05.2020. Revision received: 25.07.2020.
Принята к печати: 26.08.2020. Опубликовано: 30.12.2020.	Accepted: 26.08.2020. Published: 30.12.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	Authors declare no funding.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Не требуется.	Not required.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323–30. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>.
- Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437–41. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.131>.
- Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185–92. <https://doi.org/10.5653/ceerm.2016.43.4.185>.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
- Extracellular matrix: new perspectives for translational medicine. *Matrix Biology.* 2016;49:144.
- Krieg T., Aumailley M. The extracellular matrix of the dermis: flexible

- structures with dynamic functions. *Exp Dermatol*. 2011;20(8):689–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01313.x>.
7. Perez N., Ostojic S., Volk M. et al. Matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 functional single-nucleotide polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(5):567–75. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.01.008>.
 8. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Science*. 2002;115(Pt 19):3719–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.00063>.
 9. Wallach J. Matrix metalloproteinases and cancer. Novel perspectives in the role and control of matrix metalloproteinases in tumor progression. *Biochimie*. 2005;87(3–4):241. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2005.05.001>.
 10. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):86–9.
 11. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*. 2010;(5). Режим доступа: cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteiny-stroenie-regulyatsiya-rol-v-razviti-patologicheskikh-sostoyaniy-obzor-literatury. [Дата доступа: 04.05.2020].
 12. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Старовойтов В.А. Влияние магнийсодержащей композиции на магниевый баланс, интенсивность пероксидации и активность антиоксидантных ферментов у крыс с ацетатной язвой желудка. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):89–91.
 13. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *New York: Nova Science Publishers*, 2011. 196 p.
 14. Тихаева К.Ю., Ткаченко Л.В., Рогова Л.Н., Куркин Д.В. Метод моделирования хронического воспаления эндометрия и его патогенетическое обоснование. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2015;(1):31–4.
 15. Ганичева Л.М. Методологические аспекты разработки лекарственных препаратов на основе природного полиминерала бишофит. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2007;(1):69–73.
 16. Алимova О.А., Ворopaева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения». *Челябинск*, 2008. 198–201.

References:

1. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323–30. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>.
2. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;93(2):437–41. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.131>.
3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185–92. <https://doi.org/10.5653/cepm.2016.43.4.185>.
4. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Guideline. [Hronicheskij endometrit. Rukovodstvo.]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2010. 64 s. (In Russ.).
5. Extracellular matrix: new perspectives for translational medicine. *Matrix Biology*. 2016;49:144.
6. Krieg T., Aumailley M. The extracellular matrix of the dermis: flexible structures with dynamic functions. *Exp Dermatol*. 2011;20(8):689–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01313.x>.
7. Perez N., Ostojic S., Volk M. et al. Matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 functional single-nucleotide polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(5):567–75. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.01.008>.
8. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Science*. 2002;115(Pt 19):3719–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.00063>.
9. Wallach J. Matrix metalloproteinases and cancer. Novel perspectives in the role and control of matrix metalloproteinases in tumor progression. *Biochimie*. 2005;87(3–4):241. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2005.05.001>.
10. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). [Matriksnye metalloproteiny, ih rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh processah (obzor)]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2011;18(2):86–9. (In Russ.).
11. Poteryaeva O.N. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the development of pathological states (literature review). [Matriksnye metalloproteiny: stroenie, regulatsiya, rol' v razviti patologicheskikh sostoyaniy (obzor literatury)]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2010;(5). (In Russ.). Available at: cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteiny-stroenie-regulyatsiya-rol-v-razviti-patologicheskikh-sostoyaniy-obzor-literatury. [Accessed: 04.05.2020].
12. Rogova L.N., Shesternina N.V., Staravoytov V.A. The influence of the magnesium-containing composition on magnesium balance, intensity peroxidation and activity of antioxidant enzymes in rats with an acid-induced gastric ulcer. [Vliyaniye magniysoderzhashchej kompozitsii na magniyyj balans, intensivnost' peroksidatsii i aktivnost' antioksidantnykh fermentov u krys s acetatnoy yavzoy zheludka]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2011;18(2):89–91. (In Russ.).
13. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *New York: Nova Science Publishers*, 2011. 196 p.
14. Tikhayeva K.Yu., Tkachenko L.V., Rogova L.N., Kurkin D.V. A method of modeling chronic endometrial inflammation and its pathogenetic substantiation. [Metod modelirovaniya hronicheskogo vospaleniya endometriya i ego patogeneticheskoe obosnovaniye]. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2015;(1):31–4. (In Russ.).
15. Ganicheva L.M. Methodological aspects of developing drugs based on natural mineral bishofit. [Metodologicheskie aspekty razrabotki lekarstvennykh preparatov na osnove prirodnogo polimineralnogo bishofita]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2007;(1):69–73. (In Russ.).
16. Alimova O.A., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. Semi-quantitative morphological assessment of inflammatory process activity in chronic endometritis. [Polukolichestvennaya morfologicheskaya ocenka aktivnosti vospalitel'nogo processa pri hronicheskom endometrite. Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Aktual'nye problemy patologoanatomicheskoy sluzhby municipal'nykh uchrezhdeniy zdavoohraneniya»]. *Chelyabinsk*, 2008. 198–201. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Рогова Людмила Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1046-0329>.

Тихаева Ксения Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия. E-mail: tikhayeva34@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-6448>.

Ткаченко Людмила Владимировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>.
Шестернина Наталия Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3261-3851>.
Поветкина Виктория Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0910-5584>.
Старовойтов Владислав Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2620-3872>.
Дьячкова Светлана Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3264-3321>.

About the authors:

Lyudmila N. Rogova – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1046-0329>.

Kseniya Yu. Tikhayeva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. E-mail: tikhayeva34@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-6448>.

Lyudmila V. Tkachenko – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>.

Nataliya V. Shesternina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3261-3851>.

Victoria N. Povetkina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0910-5584>.

Vladislav A. Staravoirov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2620-3872>.

Svetlana Yu. Dyachkova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3264-3321>.