

УДК 618.14-002.2:616-092.9

DOI: 10.14427/jipai.2021.1.48

Моделирование у крыс эндометрита, вызванного бактериальным липополисахаридом, и возможность его терапии с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов

М.П. Потапнёв¹, К.И. Павлов¹, О.К. Доронина², Т.Г. Метелица¹, Е.А. Анфиногенова¹, Д.А. Давыдов¹, Е.В. Чегодаева¹, Г.А. Курклинская¹, А.М. Наборовская¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

² Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва, Российская Федерация

Modeling of bacterial lipopolysaccharide-induced endometritis in rats and the possibility of its therapy using plasma enriched with soluble platelet factors

M.P. Potapnev¹, K.I. Pavlov¹, O.K. Doronina², T.G. Metelitsa¹, E.A. Anfinogenova¹, D.A. Davydov¹, E.V. Chegodaeva¹, G.A. Kurklinskaya¹, A.M. Naborovskaya¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Аннотация

В статье представлены результаты исследований по моделированию эндометрита у крыс посредством двукратного внутривлагалищного введения бактериального липополисахарида (ЛПС). Индуцированный воспалительный процесс в эндометрии сопровождался снижением массы животных, увеличением массы матки, гистологически – нейтрофильной инфильтрацией, отеком, гиперэкспрессией циклооксигеназы на 30-45 сутки после начала эксперимента. Местное внутривлагалищное использование плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, (ПОРФТ) вызывало снижение интенсивности воспалительного процесса и выраженности нейтрофильной инфильтрации эндометрия, снижение интенсивности экспрессии циклооксигеназы, интерлейкина-6 и трансформирующего ростового фактора-β, увеличение массы тела животных. Сделан вывод о возможности моделирования эндометрита у крыс путем двукратного внутривлагалищного введения ЛПС и способности локального введения ПОРФТ оказывать терапевтическое действие на воспалительный процесс в эндометрии.

Ключевые слова

Эндометрит, крысы, бактериальный липополисахарид, иммуногистохимия, терапия; плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов.

Summary

We presents results of a study on endometritis modeling in rats with double intravaginal administration of bacterial lipopolysaccharide (LPS). The established endometrial inflammatory process was accompanied by a decrease in the weight of animals, an increase in the weight of the uterus, neutrophilic infiltration, edema, and overexpression of cyclooxygenase in endometrium on 30-45 days after the start of endometritis induction. Local intravaginal use of plasma enriched with soluble platelet factors/platelet-rich plasma (PORFT/PRP) caused a decrease in the intensity of the inflammatory process and the rate of neutrophil infiltration of the endometrium, a decrease in the intensity of cyclooxygenase, interleukin-6 and transforming growth factor-β expression, and an increase in the body weight of animals. The conclusion was made on the possibility of creating model of endometritis in rats by double administration of LPS and the ability of local administration of PORFT/PRP to have a therapeutic effect on the inflammatory process in the endometrium.

Keywords

Endometritis, rats, bacterial lipopolysaccharide, immunohistochemistry, therapy, plasma enriched with soluble platelet factors.

Хронический эндометрит (ХЭ) относится к группе воспалительных заболеваний малого таза, составляя 10-14% от всех хронических воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, и является частой причиной бесплодия [1]. ХЭ проявляется воспалительно-дегенеративными процессами в эндометрии, вызванными инфекциями либо механическим повреждением в результате выскабливания стенок матки [1, 2]. Лечение, проводимое стандартно с использованием антибиотиков, не всегда эффективно, что приводит к формированию аутоиммунных механизмов поддержания патологического процесса в матке [1, 3]. ХЭ может протекать бессимптомно, но при наличии клинических признаков воспалительного процесса, кроме антибиотиков, проводится комплексная терапия, включающая физиотерапию, витаминотерапию, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, иммунную и гормональную реабилитацию [3, 4, 5]. В качестве одного из перспективных средств местного лечения рассматривается использование растворимых факторов тромбоцитов (РФТ), обладающих противовоспалительным и регенеративным действием, в том числе в отношении эндометрия [6, 7]. Исследования в этом направлении проводятся для оценки безопасности и клинической эффективности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами/плазмы, обогащенной РФТ (PRP/ПОРФТ) при заболеваниях эндометрия, прежде всего – для повышения фертильности женщин [3, 8].

Цель настоящего исследования – разработать модель эндометрита (Э) у лабораторных животных и изучить возможность местного применения ПОРФТ в качестве терапевтического средства.

Методы

Эксперименты были выполнены на 40 половозрелых самках белых крыс линии Вистар в возрасте 4-6 месяцев и массой тела 200-220 г. Животные содержались в виварии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в соответствии с нормативами индивидуального размещения [9, 10]. Исследования с использованием лабораторных животных были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике БГМУ (протокол №15 от 27.06.2019 г.). Все манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с международными [11] и разработанными в Республике Беларусь [12] требованиями санитарии и биоэтики. Дизайн исследования представлен на рис. 1. При

проведении исследований животных фиксировали эластичным зондом. Анестезию осуществляли с использованием тиопентала натрия, 45 мг/кг веса. Крысам-самкам внутривлагалищно вводили эластичным зондом двукратно с интервалом в 14 дней по 50 мкл раствора бактериального липополисахарида *E. coli* O111:B4 (Sigma-Aldrich) в концентрации 25 мг/мл. В качестве контроля использованы интактные крысы. Взвешивание и термометрию крыс проводили еженедельно. Животных выводили из опыта на 15, 30, 45 и 60 сутки исследования, эвтаназия выполнялась с помощью внутривлагалищного введения тиопентала натрия в дозе 200 мг/кг веса животного. У крыс вскрывали брюшную полость и извлекали матку для проведения гистологического исследования. Через 45 суток после введения ЛПС животных разделяли на 2 группы, одна из которых получала лечение с использованием ПОРФТ, а другая – находилась под наблюдением. ПОРФТ вводилась внутривлагалищно эластичным зондом в объеме 50 мкл 3 раза в сутки в течение 3 суток. На 60 сутки после введения ЛПС (через 2 недели после начала лечения) животных выводили из эксперимента, подвергали некропии с макроскопическим описанием органов, взвешиванием внутренних органов с последующим вычислением их весовых коэффициентов. Состояние органов оценивали вне эстрального цикла в сравнении с соответствующим контролем.

Гистологическое исследование проводили на серийных срезах матки, окрашенных гематоксилином и эозином. Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 3-4 полях зрения (объектив x20) с разрешением 1920x1080 пикселей при помощи микроскопа Carl Zeiss Axio Imager с цифровой камерой AxioCam MRc 5. Выраженность нейтрофильной инфильтрации эндометрия рогов матки оценивали по пятибалльной шкале: 0 – отсутствие нейтрофилов, 1 – единичные нейтрофилы во всем исследованном материале, 2 – 1-2 нейтрофила в 1 поле зрения, 3 – 3-4 нейтрофила в 1 поле зрения, 4 – 5 и более нейтрофилов в 1 поле зрения. Оценивали также проникновение нейтрофилов между эпителиальными клетками с формированием микроабсцессов в эпителии желез. Наличие проникновения нейтрофилов регистрировали при выявлении не менее 3-х желез, инфильтрированных нейтрофилами.

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования включали оценку экспрессии циклооксигеназы типа 2 (COX-2), интерлейкина 6 (ИЛ-6), трансформирующего ростового фактора – бета

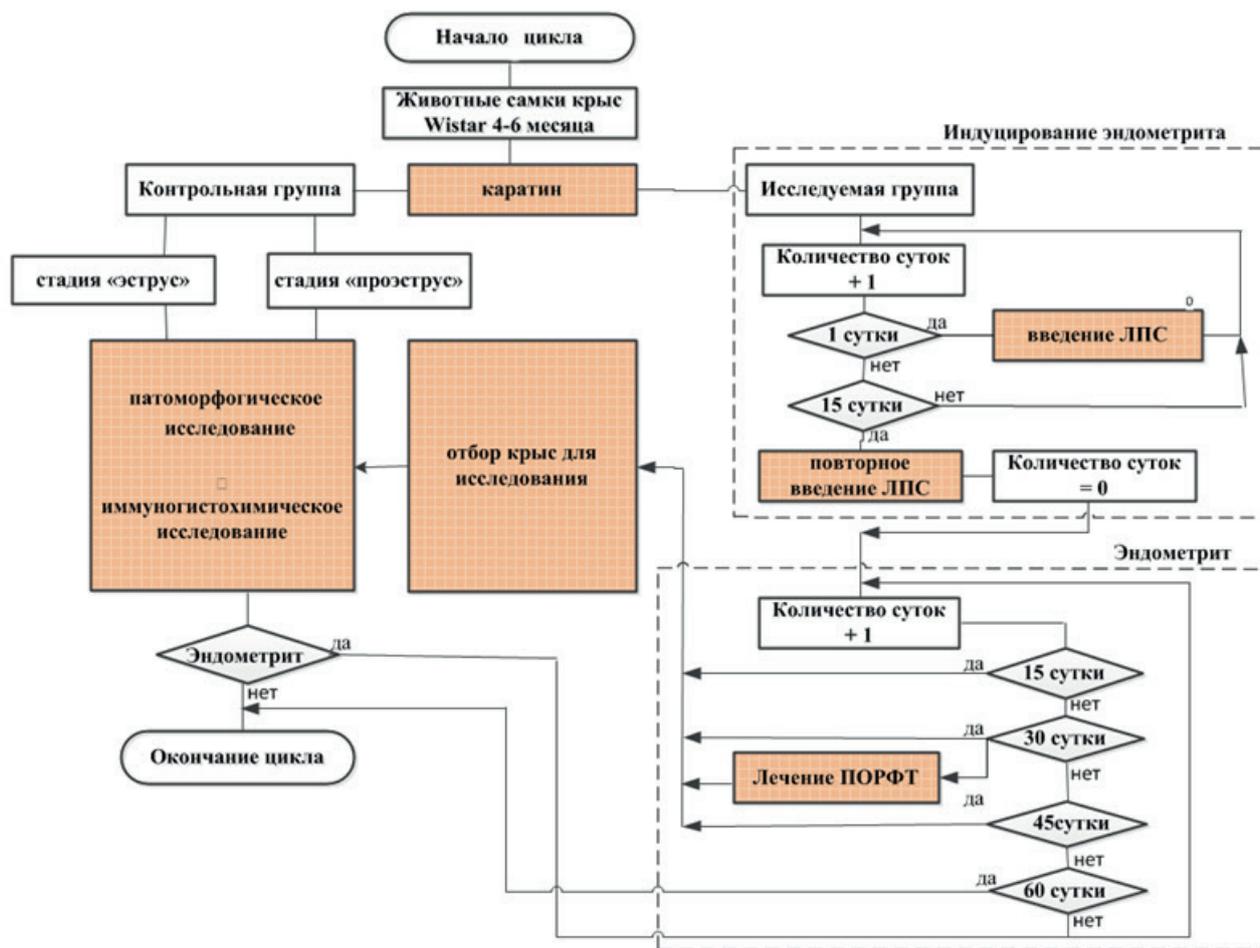


Рис. 1. Дизайн исследования по моделированию и лечению хронического эндометрита у крыс

(ТрФ-β) (Wuhan Fine Bio-tech Co., Ltd.). Для этого на предметных стеклах монтировали парафиновые срезы рогов матки. Депарафинизация и регидратация срезов осуществлялась по стандартной методике, демаскировка антигенов и инкубация первичных антител – после подбора оптимальных условий с учетом рекомендаций производителя антител. Контрокрашивание срезов осуществляли гематоксилином Майера. Для проведения морфометрических исследований микропрепараты фотографировали в 3-4 полях зрения (объектив 20) с разрешением 1920x1080 пикселей при помощи микроскопа Carl Zeiss Axio Imager с цифровой камерой AxioCam MRc 5. Для анализа данных использовали программное обеспечение для морфометрии Aperio Image Score v 9.0. Рассчитывали следующие параметры для каждого маркера: позитивность, индекс интенсивности в иммунопозитивных участках, общий индекс интенсивности ИГХ реакции.

Получение ПОРФТ проводили модифицированным методом Yamaguchi R. с соавт. [13]. Все манипуляции выполнялись с животными весом 250-300 г. После анестезии у фиксированных животных вскрывали грудную клетку и шприцем забирали интракардиально 5 мл крови и переносили в пробирки с 3,8% цитратом натрия (Merck, Германия). Пробирки центрифугировали 1000 об/мин в течение 20 минут. Собирали плазму и лейко-тромбоцитарный слой, центрифугировали повторно 1500 об/мин в течение 20 минут. Затем отбирали верхний слой плазмы так, чтобы количество тромбоцитов в нижней части составило около $2 \times 10^{12}/л$ при подсчете на гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N (Sysmex, Япония). Полученный концентрат тромбоцитов (в 3 раза выше по сравнению с исходным уровнем) замораживали на ночь при $-70^{\circ}C$. Через 1-3 дня пробирку с концентратом тромбоцитов размораживали, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Супер-

натант отбирали, стерилизовали через фильтры с диаметром пор 0,2 мкм, расфасовывали по 0,5 мл и хранили при -70°C до использования в эксперименте.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0. Для морфологических признаков оценивали параметры среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (Se), медианы (Me), интерквартильного (25% и 75% квантили) и 95% доверительного интервалов (ДИ), максимального и минимального значения. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова–Смирнова и критерий Шапиро–Уилка. Сравнение независимых выборок проводилось с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критериев Краскела–Уоллиса (H-критерий) для 3 и более выборок и Манна–Уитни (U-критерий) с целью парного сравнения выборок, а также критерий Стьюдента для независимых выборок. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ps). Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Разработанная нами модель Э у крыс включала двукратное введение 50 мкл ЛПС *E. coli* O111:B4 (25 мг/мл) внутривлагалищно, что обеспечивало получение и поддержание длительного (в течение последующих 30-45 дней) воспалительного процесса с признаками самопроизвольного разрешения у большей части животных к 60 суткам наблюдения. Данная модель отличается от

описанных в литературе условий индукции Э у животных (мышей или крыс) путем однократного локального введения ЛПС *E. coli* [14-18] и индукции острого воспалительного процесса высокими дозами ЛПС (до 40 мкг/мышь, до 300 мкг/крысу), оцениваемого по нейтрофильной инфильтрации ткани матки в течение 24-48 часов наблюдения. Также недостаточно показательна была модель индукции Э у крыс с помощью внутриматочного введения суспензии желатины [19]. Наши предварительные исследования показали, что однократное введение ЛПС приводит к воспалительному процессу в матке крыс, разрешающемуся в течение последующих 15 дней наблюдения. При этом повышения температуры животных, изменения поведения, отсутствия аппетита, потери веса после введения ЛПС не наблюдалось (данные не представлены). Двукратное введение ЛПС позволило получить длительный воспалительный процесс, сопровождающийся утолщением рогов матки, усилением локального кровотока и гиперемией (рис. 2). Все животные были одинаково подвижными, активно передвигались по клетке в поисках «лучшего места в группе». Животные контрольной и опытной групп охотно поедали корм и имели гладкий блестящий шерстный покров. Динамика прироста массы тела носила более выраженный характер у здоровых животных (рис. 3). При некропсии не выявлено патологических изменений внутренних органов у экспериментальных и контрольных животных, шерсть была гладкая, блестящая, опрятного вида, очагов облысения не наблюдалось. Видимые слизистые оболочки бледной окраски, блестящие. Диаметр шейки матки крыс с Э на 30 сутки составил $5,14 \pm 0,34$ мм ($n=6$). Это больше, чем у здоровых

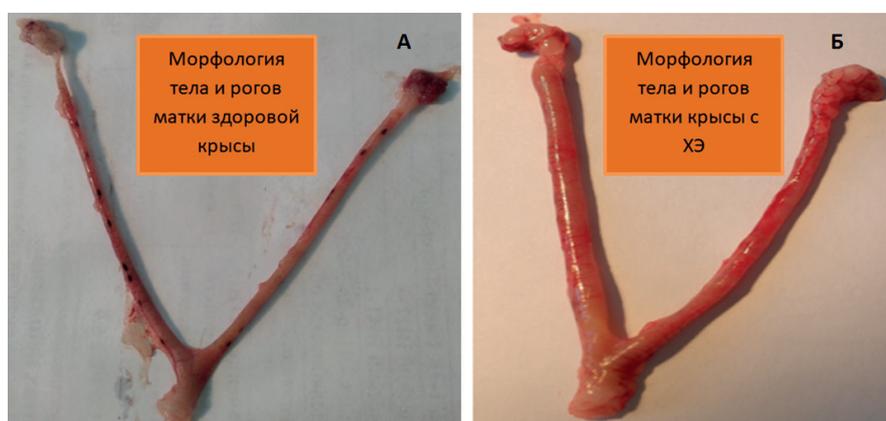


Рис. 2. Матка крысы в норме (А) и через 30 суток после индукции эндометрита (Б) с помощью липополисахарида *E.coli*

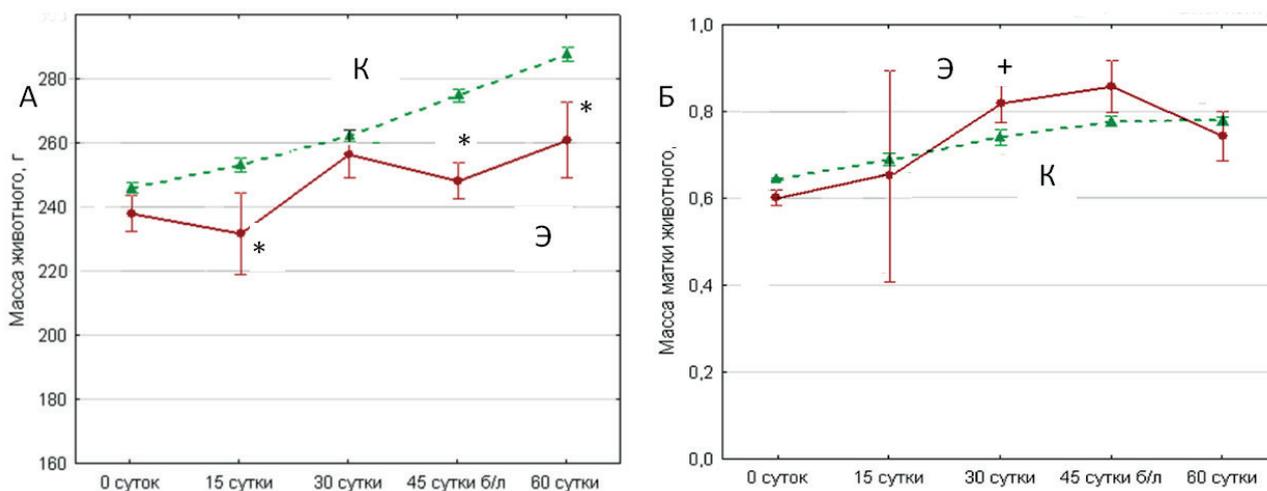


Рис. 3. Динамика изменения массы животного (А) и массы матки животного (Б) в контроле (К, n=6) и при эндометрите (Э) (n=23 на 0 суток, n=3 на 15 суток, n=7 на 30 суток, n=19 на 45 суток, n=6 на 60 суток). Обозначения: * – p<0,05; + – p=0.077

крыс как в проэструсе ($4,0 \pm 0,12$ мм, $p=0,0004$, $n=23$), так и в эструсе ($4,43 \pm 0,48$ мм, $p=0,209$; $n=7$). Диаметр левого рога матки крыс с Э на 45-е сутки составил $2,57 \pm 0,26$ мм ($n=7$) против $2,3 \pm 0,12$ мм у здоровых животных ($p=0,075$, $n=23$). Диаметр правого рога матки крыс с Э на 30 сутки составил $2,86 \pm 0,26$ мм ($n=7$) против $2,28 \pm 0,10$ мм у здоровых животных ($p=0,392$, $n=23$). Таким образом, морфометрические данные свидетельствовали о воспалительном процессе в матке крыс, получивших 2 инъекции ЛПС. Гистологически определялась нейтрофильная и избыточная эозинофильная инфильтрация в строме эндометрия рогов матки, а также субэпителиально в шейке матки. Микроскопическая картина Э обусловлена устойчивым характером экссудативного воспаления, сопровождающегося отёчностью эндометрия и его инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами. Воспаление было наиболее выражено в период с 30 по 45 сутки после введения липополисахарида и носило экссудативный серозно-гнойный характер. Микроскопически определяемые бактерии отсутствовали. Интенсивность нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации рогов матки характеризовалась наибольшими значениями при исследовании в эти сроки и снижалось на 60 суток после повторного введения ЛПС. Нейтрофильная инфильтрация эндометрия имела место у животных и в контрольной группе – $2,50 \pm 0,65$ балла в проэструсе ($n=7$). При экспериментальном Э отмечалось некоторое увеличение её интенсивности на 15, 30, 45 сутки и резкое до-

стоверное снижение – на 60-е сутки ($1,17 \pm 0,17$ балла; $p=0,042$ $n=6$) по отношению к данному показателю у здоровых животных. Гистологическое выявление нейтрофилов в просветах желёз эндометрия варьировало и слабо различалось как у здоровых, так и у животных с экспериментальным Э. Иммуногистохимическая оценка экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-6, COX-2, TGF-beta представлена на рис. 4. Один из ведущих маркеров воспаления – циклооксигеназа-2 (COX-2), был наиболее высоко экспрессирован в срезах ткани эндометрия на 30 сутки наблюдения. Повышенная экспрессия COX-2 имела место во всех исследованных случаях в виде цитоплазматического окрашивания лейкоцитов, фибробластов, воспалительного инфильтрата и эпителиальных клеток эндометрия. Индекс интенсивности в иммунопозитивных участках эндометрия был наиболее высок на 30 сутки наблюдения в сравнении с контролем. При этом выявлена взаимосвязь позитивности и интенсивности стромальной и эпителиальной экспрессии COX-2, что свидетельствует о вовлечении обоих компартов эндометрия в процесс воспаления. Экспрессия другого маркера воспаления – ИЛ-6 в эндометрии была непоказательна, хотя в других исследованиях он также был повышен [14]. Экспрессия TRF-β также нарастала в ткани эндометрия при Э, сохраняясь на высоком уровне как на 30, так и 45 сутки наблюдения, что свидетельствовало о наличии как воспалительного, так и репаративного процесса в эндометрии при Э. К

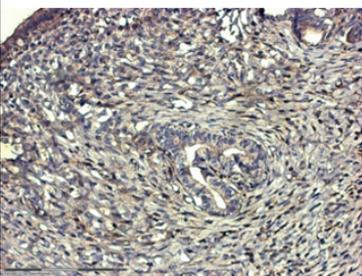
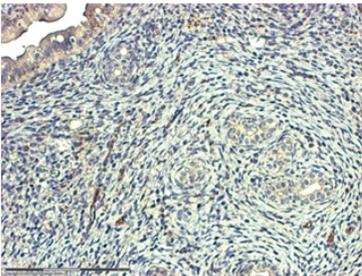
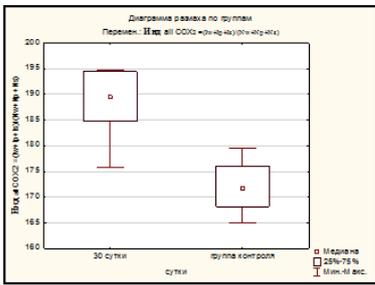
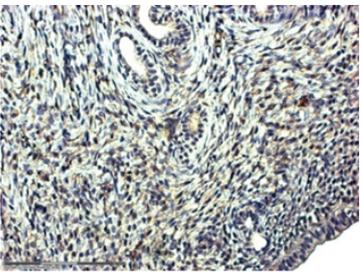
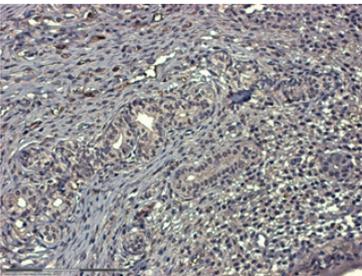
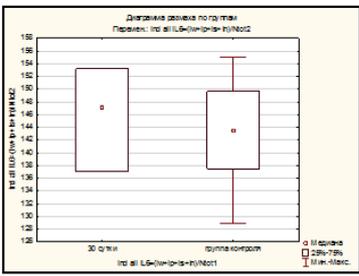
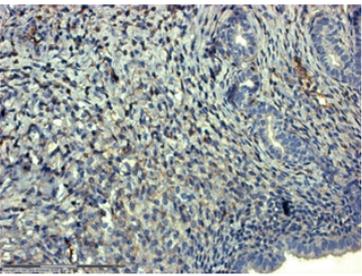
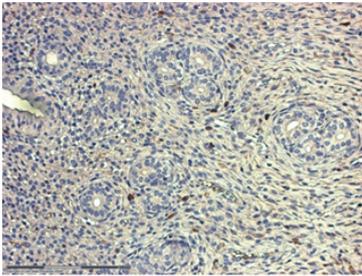
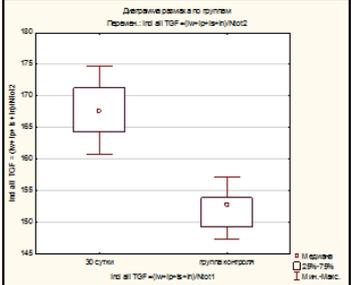
Маркеры	Иммуногистохимическая картина эндометрия на 30 суток у крыс с эндометритом и контрольных животных		Экспрессия маркера
СОХ-2	 контроль (n=12)	 +30 суток (n=6)	 p=0,0007
ИЛ-6	 контроль	 +30 суток	
ТРФ-β	 контроль (n=12)	 +30 суток (n=6)	 p<0,0001

Рис. 4. Экспрессия циклооксигеназы-2 (СОХ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6), трансформирующего ростового фактора-бета (ТРФ-β) в эндометрии крыс с индуцированным эндометритом в сравнении с контрольными животными

особенностям иммуноморфологии Э у крыс в эти сроки следует отнести сохранение высокой степени инфильтрации эндометрия клетками воспаления (лейкоцитами).

Таким образом, нами достигнут контролируемый патологический процесс в эндометрии длительностью не менее 45 суток, что не было документировано в других моделях Э [17, 19, 20]. Разработанная модель соответствовала картине длительного субклинического эндометрита. У экспериментальных животных ни после про-

цедуры введения ЛПС, ни позже не повышалась температура тела, не отмечались такие признаки системного заболевания как отсутствие аппетита, изменение поведения, хотя отмечалась небольшая потеря веса животных. Полученная модель Э у крыс характеризовалась клинически компенсированным воспалительным процессом с устойчивыми (в течение не менее 30-45 суток после повторного введения бактериального ЛПС) морфогистологическими и иммуногистохимическими характеристиками.

С использованием разработанной модели Э была оценена возможность его местного метода лечения с помощью ПОРФТ). Для этого на 30-е сутки крысам с Э проводили местное лечение путем внутривлагалищного введения 50 мкл ПОРФТ 3 раза в день в течение 2-3 дней. На 45 сутки проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования для оценки терапевтического патоморфоза заболевания. У животных, получавших лечение препаратами ПОРФТ, не было отмечено клинических проявлений. Зуд, гипертермия, беспокойство не отмечались ни в первые часы после внутривлагалищного введения ПОРФТ, ни в последующие 15 суток наблюдения. При некропсии оценивали иммуноморфологические признаки воспаления матки у крыс, получавших лечение ПОРФТ в сравнении с контрольной группой (естественное течение Э). Макроскопически выявлялась гипер-

мия сосудов матки у животных, получавших лечение ПОРФТ, при некотором снижении массы матки (рис. 5). Сосуды, залегающие в серозной оболочке матки (периметрии) отличались значительным полнокровием у крыс с Э, получавших лечение ПОРФТ, в сравнении с животными с естественным течением эндометрита. Для здоровых животных полнокровие сосудов периметрия, брыжеек и связок матки не было характерно вне зависимости от стадии эстрального цикла. При этом у крыс с Э, получавших ПОРФТ, отмечено достоверное повышение массы тела, по сравнению с крысами с Э, не получавших ПОРФТ (табл. 1). Среднее значение массы матки у крыс с Э после лечения ПОРФТ было ниже на 11,6% по сравнению с крысами с Э, не получившими курс лечения ($p=0,234$). Отмечено и некоторое снижение диаметров рогов матки. Оценка показателей экспрессии СОХ-2, ИЛ-6



Рис. 5. Морфологическая характеристика матки крыс с эндометритом, не получавших (А) или получавших (Б) местное лечение плазмой, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ). Результаты представлены по состоянию на 15-й день после начала лечения с использованием ПОРФТ

Таблица 1. Патоморфологическая характеристика экспериментального эндометрита крыс в процессе лечения плазмой, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов

Группы животных с Э (n)	Масса животного, г	Масса матки, г	Диаметр левого рога, мм	Диаметр правого рога, мм	Диаметр шейки матки, мм	Выраженность нейтрофильной инфильтрации
без лечения (n=19)	248,16±5,63	0,86±0,06	2,68±0,20	2,53±0,19	4,32±0,23	3,08±0,22
+ лечение ПОРФТ (n=14)	276,79±7,69	0,76±0,04	2,18±0,12	2,11±0,18	4,29±0,30	2,39±0,25
Значения p	0,004	0,234	0,061	0,127	0,93	0,048

Примечание: сравнительные данные групп животных представлены по состоянию на 45 сутки течения Э

и ТРФ- β эндометрия крыс с Э после применения ПОРФТ или без лечения представлена на рис. 5. Иммуногистохимические исследования показали достоверное снижение показателей воспаления (СОХ-2, ИЛ-6) и интенсивной регенерации (ТРФ- β) при местном лечении Э с использованием ПОРФТ на 45 сутки течения заболевания.

Заключение

Таким образом, нами была разработана модель эндометрита у крыс, индуцированная внутривлагалищным введением ЛПС *E.coli*. Охарактеризованы гистологические и иммуноморфологические особенности течения воспалительного

процесса. Отмечено, что он характеризуется потерей веса животных на фоне некоторого увеличения массы матки крыс на 30 сутки наблюдения. При этом клинические проявления Э у крыс отсутствовали. Применение ПОРФТ способствовало снижению таких показателей воспаления как масса матки и выраженность нейтрофильной инфильтрации эндометрия, экспрессия СОХ-2 и ИЛ-6 в эндометрии крыс с Э.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь (№ госрегистрации 20190264).

Авторы не имеют конфликта интересов в связи с опубликованием данной статьи.

Литература

1. Лихачева В.В., Третьякова Я.Н., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Маркдорф А.Г., Сотникова Л.С., Зорин Н.А. Хронический эндометрит: содержание регуляторно-транспортных белков в крови и внутриматочных смывах в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2017; 2: 58-62. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.58-62>
2. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий* 2013; №1: 1-11. Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4664>. DOI 10.12737/issn.2075-4094, свободный. Загл. с экрана. 20.11.2017.
3. Храмова А.Ю., Башмакова Н.В. Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2019; 25(4): 69-76. <https://doi.org/10.17116/repro20192504169>
4. Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. и др. Новые направления в диагностике и лечении эндометрита. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2016; 1: 64-67. DOI: 10.14427/jipai.2016.1.64
5. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф. Клинико-иммуногистохимические аспекты восстановления репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014; 63 (4): 34-38.
6. Aghajanova L., Cedars M.I., Huddleston H.G. Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35: 771-775. DOI: 10.1007/s10815-018-1135-3.
7. Bos-Mikich A., Ferreira M., de Oliveira R. et al. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity? *J Assist Reprod Genet*. 2019 Apr; 36(4): 613-620. Published online 2019 Jan 4. doi: 10.1007/s10815-018-1386-z
8. Maleki-Hajiagha A., Razavi M., Rouholamin S. et al. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020 Feb; 137: 103078. doi: 10.1016/j.jri.2019.103078.
9. Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: Постановление Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь №131 от 31.10.2006 г. ввод в действие с 02.01.07.
10. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Введ. 2017-05-01. М.: ФГУП «Стандартинформ», 2016, 10 с.
11. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123). Страсбург, 18.03.1986.
12. Полоз А.И., Финогенов А.Ю. Методические указания по гуманной эвтаназии животных. РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышеселского». Минск, 2008, 45 с.
13. Yamaguchi R., Terashima H., Yoneyama S. et al. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: RPR concentration is a key factor. *J. Surg. Res*. 2012; 173: 258-266. DOI: 10.1016/j.jss.2010.10.001.
14. Xiao H.B., Sui G.G., Lu X.Y. et al. Elevated Levels of ADMA Are Associated with Lower DDAH2 And Higher PRMT1 in LPS- Induced Edometritis Rats. *Inflammation*. 2018; 41: 299-306. DOI: 10.1007/s10753-017-0687-1.
15. Wu Y., Zhang J., Qin. S100A4 promotes the development of lipopolysaccharide-induced mouse endo-metritis. *Biology of Reproduction*. 2018; 99: 960-967. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioy124>.
16. Liang Y., Shen T., Ming Q. et al. Alpinetin ameliorates inflammatory response in LPS-induced endometritis in mice. *International Immunopharmacology*. 2018; 62: 309-312. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.07.010
17. Wang F., Chen S., Deng L. et al. Protective Effects of Astragaloside IV against LPS-Induced Endometritis in Mice through Inhibiting Activation of the NF- κ B, p38 and JNK Signaling Pathways. *Molecules*. 2019; 24: 373. DOI: 10.3390/molecules24020373.17.
18. Liu B., Zhang N., Liu Z. et al. Magnolol inhibits LPS-induced inflammatory response in uterine epithelial cells. *J. Inflammation*. 2013; 36: 997-1003. DOI: 10.1016/j.jep.2012.10.05.
19. Rogova L.N., Tikaeva K.Yu., Tkachenko L.V. Magnesium in formation of the chronic endometrium inflammation in rats. *Medical news of north Caucasus*. 2016; 11: 214-216. DOI: dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11040.
20. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2004; 82: 799-804. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.076.

Сведения об авторах:

Потапнев Михаил Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, научно-исследовательская часть, лаборатория экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: 220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83, корп.5. Телефон: 8 (017) 272-96-91. E-mail: mpotapnev@yandex.by. orcid.org/0000-0002-6805-1782

Павлов Кирилл Игоревич – кандидат медицинских наук, научно-исследовательская часть, заведующий лабораторией экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: 220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83, корп.12. Телефон: 8 (017) 277-16-04. E-mail: zabrrr2008@rambler.ru.

Доронина Ольга Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов (РУДН)», (Peoples Friendship University of Russia (RUDN University, Moscow, Russian Federation). Адрес: 117198, РФ, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. Телефон: +7(915)393-39-14. E-mail: Doronina-ok@rudn.ru. orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4288-353X>

Метелица Татьяна Георгиевна – старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии, научно-исследовательская часть, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: 220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83, корп.12. Телефон: 8 (017) 277-16-04. E-mail: lemftbgmu@yandex.by.

Анфиногенова Елена Альфредовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: 220116, Беларусь, Минск, улица Кижеватого 60, корпус 1. Телефон: +37517 398-59-29. E-mail: lena.anfinogenova@gmail.com.

Давыдов Денис Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: 220116, Беларусь, Минск, улица Кижеватого 60, корпус 1. Телефон: +37517 398-59-29. E-mail: dedavidoff@rambler.ru.

Чегодаева Елена Валериевна – научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии, научно-исследовательская часть, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Адрес: 220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83, корп.12. Телефон: 8 (017) 277-16-04. E-mail: lemftbgmu@yandex.by.

Курклинская Галина Антоновна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии, научно-исследовательская часть, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: 220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83, корп.12. Телефон: 8 (017) 277-16-04. kurkligalinakurkligalina@yandex.by.

Наборовская Анна Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии, научно-исследовательская часть, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: 220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83, корп.12. Телефон: 8 (017) 277-16-04. E-mail: ann_naborovs@mail.ru.

Поступила 03.02.2021 г.