

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ДАЛАРГИН»  
НА СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕРОДОВОЙ МАТКИ КРЫСЫ****Г. М. Шамоян, А. И. Трофименко, А. Х. Каде, М. А. Джопуа, М. А. Мовсесян***ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Краснодар, Россия*

Исследование процессов инволюции послеродовой матки и разработка средств ее регулирующих имеет большое значение для клиник. Целью нашей работы являлось изучение влияния препарата «Даларгин» на состояние матки у крыс на 7-е сутки после родов. В ходе исследования выделено 2 группы животных: группа № 1 ( $n = 15$ ) – контрольная, интактные самки крыс после родов; группа № 2 ( $n = 15$ ) – опытная, крысы-самки получавшие препарат «Даларгин» 1,1 мг/кг в течение 3 дней после родов. По данным гистологического исследования эпителизация рога матки у крыс в обеих группах к 7-м суткам после родов находится на стадии завершения. У самок крыс из группы № 2 (получали «Даларгин») выявлено, что толщина стенки рога матки на 9 %, толщина миометрия на 12 %, толщина слоя однослойного призматического эпителия на 31 % больше, в сравнении с контролем. Особенностью крыс, получавших «Даларгин», является восстановление слоя слизи на поверхности эндометрия к 7-м суткам после родов. Таким образом, применение препарата «Даларгин» усиливает восстановление эндометрия матки после родов, замедляя при этом инволюцию миометрия.

*Ключевые слова:* матка, эндометрий, миометрий, инволюция, Даларгин, опиоидные пептиды, крыса.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-33-36

**INFLUENCE OF THE PREPARATION «DALARGIN»  
ON THE CONDITION OF RAT'S POSTPARTUM UTERUS****G. M. Shamojan, A. I. Trofimenko, A. H. Kade, M. A. Dzhopua, M. A. Movsesjan***Federal State Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University»  
of Public Health Ministry of the Russian Federation, Krasnodar*

Study of the involution processes of the postpartum uterus and the development of its regulatory tools is of great importance for the clinic medicine. The purpose of our work was to study the effect of the drug «Dalargin» on the condition of the uterus in rats on the 7th day after childbirth. During the study 2 groups of animals were identified: group № 1 ( $n = 15$ ) – control, intact female rats after the parturition; group № 2 ( $n = 15$ ) – experimental, female rats received the drug «Dalargin» 1.1 mg / kg for 3 days after the parturition. According to the histological researches it can be seen that epithelization of the uterine horn in rats of both groups by the 7 days after the parturition is at the stage of completion. Female rats from group № 2 (received «Dalargin») showed that the thickness of the uterine horn wall was 9 % higher, the thickness of the myometrium was 12 % higher, the thickness of the single-layer prismatic epithelium layer was 31 % higher than in the control. A feature of rats received «Dalargin» is the restoration of a layer of mucus on the surface of the endometrium by 7 days after the parturition. Thus, the use of the drug «Dalargin» enhances the recovery of the endometrium of the uterus after the parturition and slows the turnover in the myometrium.

*Key words:* endometrium, myometrium, turnover in the rat uterus, Dalargin, opioid peptides.

Процесс послеродовой инволюции матки затрагивает все ее структуры: эндометрий, миометрий с вовлечением компонентов интерстиция последнего – коллагена и сосудов. Большое количество морфологических исследований, касающихся послеродовых изменений в матке, посвящено структурным преобразованиям эндометрия [4, 5] и, в меньшей степени, инволютивным процессам в миометрии [2, 7]. Имеющиеся в литературе отдельные морфологические и биохимические исследования процессов, происходящих в миометрии послеродовой матки, не формируют целостного представления о роли опиоидных пептидов в процессах его физиологической послеродовой инволюции [6, 9]. В связи с этим, изучение влияния опиоидных пептидов на процессы дифференцировки и пролиферации клеток эндометрия и миометрия матки является актуальной проблемой современной медицинской науки.

Ранее было показано, что у крыс в инволютивном периоде после однократной беременности в течение пяти суток развивается апоптоз, клазмацитоз, аутофагоцитоз [2, 7]. Физиологически, как механизм элиминации, наиболее «предпочтителен» – клазмацитоз, так как с ним не сопряжено уменьшение численности миоцитов и последующее воспаление, поскольку происходит лишь уменьшение размеров миоцитов. Они могут быть восстановлены в процессе регенерационной гипертрофии при повторной беременности без ущерба для силы мышечных сокращений [7]. В связи с этим для решения вопросов профилактики и разработки наиболее эффективных способов коррекции послеродовых осложнений большой интерес представляют препараты синтетических опиоидных пептидов. В данной работе мы использовали препарат «Даларгин» (синтетический аналог лей-энкефалина), так как он широко применяется в РФ, а также в связи с имеющимися у препарата свойствами стимулятора регенерации [1].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние препарата «Даларгин» на состояние матки крысы на 7-е сутки после родов.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в лаборатории кафедры общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. Эксперименты проведены на 30 белых нелинейных крысах средней массой –  $(278 \pm 15)$  г. Содержание животных и постановка экспериментов проводились в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 01.04.2016 года № 199, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals».

Характеристика групп животных: группа № 1 ( $n = 15$ ) – контрольная, интактные самки крыс после родов; группа № 2 ( $n = 15$ ) – опытная, крысы-самки, получавшие препарат «Даларгин» (ЗАО «БИОЛЕК», Украина) по 1,1 мг/кг внутримышечно в течение 3 дней после родов.

Эвтаназия проводилась на 7-е сутки после родов, путем декапитации, предварительно введенных в золетил-ксилазиновый наркоз [3] животных, у трупа проводился забор биоматериала (рог матки). Рог матки крысы фиксировали в цинк-формалиновом фиксаторе с сульфатом цинка [8]. Выполнялась проводка образцов через изопропанол с последующей заливкой в парафин. Парафиновые блоки нарезали на срезы толщиной 10 мкм на микротоме МПС-2 (СССР). Окрашивание микропрепаратов проводилось гематоксилином и эозином. Для фотографии микропрепаратов мы использовали микроскоп Микмед-5 (Россия) и окулярную камеру Levenhuk-230 (США). Для анализа фотографий микропрепаратов применялся фоторедактор GIMP2. Используя инструмент «сетка», проводили подсчет структур по ячейкам наложенной на фото сетки, ячейки которой предварительно откалиброваны с помощью объект-микрометра. На полученных фотографиях микропрепаратов проводили измерение толщины стенки рога матки, толщины миометрия рога матки, диаметра

артерий, плотности распределения и толщины однослойного призматического эпителия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения «Statistica 10 version» фирмы «Stat Soft Inc.». Полученные результаты исследуемых групп после статистической обработки выражали путем расчета среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ), в виде  $M \pm SD$ . Для проверки гипотезы о гауссовом (нормальном) распределении показателей в исследуемых группах использовали критерий Шапиро-Уилка. Сравнение групп проводилось по непараметрическому критерию Манна-Уитни, с установлением уровня значимости  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Случаев незапланированной гибели животных и осложнений не было. На микропрепаратах рога матки, полученных от крыс из группы № 1 (контроль, без препарата «Даларгин»), мы видим, что периметрий представлен плотной волокнистой соединительной тканью, покрытой слоем мезотелия, миометрий (занимает по толщине 2/3 стенки) состоит из двух слоев (циркулярного и продольного) со значительным преобладанием миоцитов циркулярного слоя. В наружных от просвета слоях миометрия располагаются крупные полнокровные сосуды. Эпителизация матки завершается, просвет рога матки имеет легкую складчатость, местами покрыт слоем призматического эпителия, базальный слой эндометрия прослеживается отчетливо, видны редкие железы и сосуды (рис.).

При статистической обработке микропрепаратов группы № 1 (контроль) были получены следующие данные: слой призматического эпителия толщиной  $(55 \pm 2,5)$  мкм, плотность распределения эпителиоцитов составляет  $(30 \pm 1)$  клеток на  $10 \text{ мкм}^2$ , прослеживается базальный слой эндометрия (табл.).

На микропрепаратах рога матки, полученных от крыс из группы № 2 (опытная группа с Даларгином),

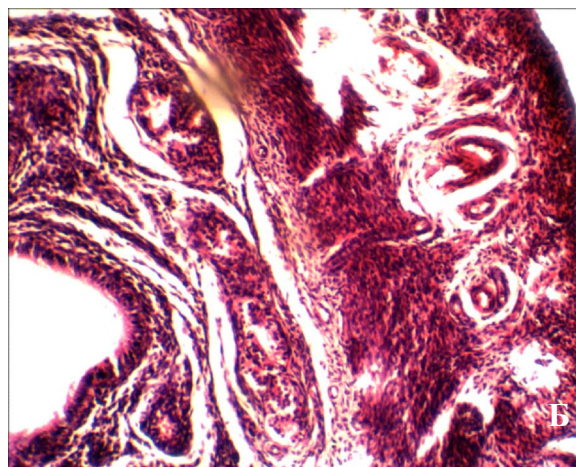
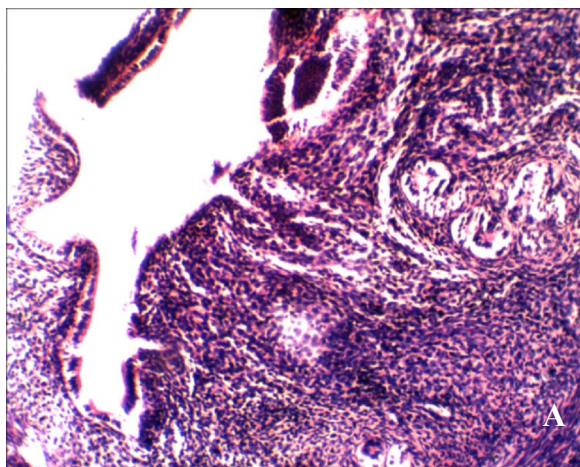


Рис. А – микропрепарат рога матки крысы из группы № 1 (контроль); Б – микропрепарат рога матки крысы из группы № 2 (на фоне препарата «Даларгин»), окрашено гематоксилин-эозином,  $\times 100$

мы видим картину в общих чертах сходную наблюдающейся в группе № 1, несмотря на общее сохранение пропорций между эндометрием, миометрием и периметрием, стенка рога матки почти на треть уже, сосуды матки также имеют меньший диаметр. Эндометрий представлен двумя слоями и имеет складчатую поверхность. Внутренний слой эндометрия полностью покрыт слоем однослойного призматического эпителия, на поверхности эпителия отчетливо прослеживается слизь, видны просветы желез.

### Микропрепараты рога матки крыс из групп № 1 и № 2

$M \pm m$	Группа 1 (контроль), мкм	Группа 2 (опытная), мкм	Разность показате- лей, %
Толщина стенки	55 ± 6*	60 ± 7 *	9
Толщина миометрия	14 ± 3*	16 ± 2*	12
Число кле- ток, на 10 мкм <sup>2</sup>	30 ± 1	21,3 ± 1,5	29
Толщина эпителия, мкм <sup>2</sup>	27 ± 3*	35 ± 3*	31
Диаметр сосудов	3 ± 1**	3 ± 1**	Без динамики

На микропрепаратах от группы № 2 (опытная группа) видно: толщина эпителия составляет (66,5 ± 3,5) мкм, что на 17,3 % больше группы № 1. Плотность распределения эпителиоцитов составляет (21,3 ± 1,5) клеток на 10 мкм<sup>2</sup>, что в связи с их более крупными в сравнении с группой № 1 размерами приводит к тому, что клеток на 10 мкм<sup>2</sup> у крыс группы № 2 (получали «Даларгин») содержится на 29 % меньше.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования мы видим, что эпителизация рога матки крысы к 7-м суткам после родов в обеих группах находится на стадии завершения. Крысы группы № 2, получавшие «Даларгин» в течение трех дней после родов, к 7-м суткам имели на 17,3 % большую толщину и размеры клеток однослойного призматического эпителия, на 12 % большую толщину миометрия и на 9 % большую толщину стенки рога матки. Особенностью крыс, получавших «Даларгин», является наличие ярко выраженного слоя слизи на поверхности эндометрия к 7-м суткам после родов. Таким образом, применение препарата «Даларгин» у крыс в течение трех суток после родов к 7-м суткам послеродового периода приводит к ускорению созревания эндометрия и тормозит инволюцию миометрия, в сравнении с интактными животными.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.В., Большакова Г.Б. Влияние даларгина на репаративную регенерацию критического дефекта теменных

костей крыс // Морфологические ведомости. – 2014. – № 4. – С. 11–18.

2. Долгих О.В., Агафонов Ю.В., Зашихин А.Л. Адаптивная трансформация миометрия крыс при развитии беременности и после родов // Морфология. – 2012. – № 5 (142). – С. 59–63.

3. Трофименко А.И., Каде А.Х., Занин С.А., Левичкин В.Д., Турова А.Ю., Вчерашнюк С.П. Визуализация очага ишемии головного мозга у крысы тетразолиевым методом [Электронный ресурс] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 5. – С. 99–0. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=3440> (дата обращения: 19.10.2017).

4. Alan E., Liman N., Sagsoz H. The profile of the epidermal growth factor system in rat endometrium during postpartum involution period // Vet. Res. Commun. – 2015. – № 39. – P. 115–135. DOI: 10.1007/s11259-015-9633-6

5. Elkhaili A.O., Maejima Y., Aoyama M., Tanaka H., Sugita S. Morphometric and histochemical study of involution in the rat uterus after parturition // Animal Science Journal. – 2005. – № 76. – P. 313–323.

6. Fanning R.A., Mc Morrow J.P., Campion D.P., Carey M.F., O'Connor J.J. Opioid mediated activity and expression of mu and delta opioid receptors in isolated human term non-labouring myometrium // Eur. J. Pharmacol. – 2013. – № 698 (1–3). – P. 170–177. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.09.045

7. Hsu K.F., Pan H.A., Hsu Y.Y., Wu C.M., Chung W.J., Huang S.C. Enhanced myometrial autophagy in postpartum uterine involution // Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2014. – № 53. – P. 293–302.

8. Kierman J.A. Histological and histochemical methods. Theory and practice. – London: Scion Publishing Ltd, 2008. – 606 p.

9. Kornyei J.L., Vertes Z., Kovacs K.A., Gocze P.M., Vertes M. Developmental changes in the inhibition of cultured rat uterine cell proliferation by opioid peptides // Cell Prolif. – 2003. – № 36 (3). – P. 151–163.

### REFERENCES

1. Vasil'ev A.V., Bol'shakova G.B. Vliyanie dalargina na reparativnuju regeneraciju kriticheskogo defekta temennyh kostej kryс [Effect of dalargin on reparative regeneration of the critical defect of the parietal bones of rats]. *Morfologicheskie vedomosti* [Morphological sheets], 2014, no. 4, pp. 11–18. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Dolgih O.V., Agafonov Ju.V., Zashihin A.L. Adaptivnaja transformacija miometrija kryс pri razvitiі beremennosti i posle rodov [Adaptive transformation of rat myometrium in pregnancy and after childbirth]. *Morfologija* [Morphology], 2012, no. 5 (142), pp. 59–63. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Trofimenko A.I., Kade A.H., Zanin S.A., Levichkin V.D., Turovaja A.Ju., Vcherashnjuk S.P. Vizualizacija ochaga ishemiі golovnogo mozga u kryсы tetrazolievym metodom [Jelektronnyj resurs] [Visualization of the brain ischemic ischemia in the rat with the tetrazolium method]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2013, no. 5, pp. 99–0. Available at: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=3440> ((Accessed 19.10.2017)). (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Alan E., Liman N., Sagsoz H. The profile of the epidermal growth factor system in rat endometrium during postpartum involution period. *Vet. Res. Commun*, 2015, no. 39, pp. 115–135. DOI: 10.1007/s11259-015-9633-6

5. Elkhaili A.O., Maejima Y., Aoyama M., Tanaka H., Sugita S. Morphometric and histochemical study of involution in the rat uterus after parturition. *Animal Science Journal*, 2005, no. 76, pp. 313–323.

6. Fanning R.A., Mc Morrow J.P., Campion D.P., Carey M.F., O'Connor J.J. Opioid mediated activity and expression of mu and delta opioid receptors in isolated human term non-labouring

myometrium. Eur. J. Pharmacol., 2013, no. 698(1–3), pp. 170–177. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.09.045

7. Hsu K.F., Pan H.A., Hsu Y.Y., Wu C.M., Chung W.J., Huang S.C. Enhanced myometrial autophagy in postpartum uterine involution. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2014, no. 53, pp. 293–302.

8. Kierman J.A. Histological and histochemical methods. Theory and practice. London: Scion Publishing Ltd, 2008. 606 p.

9. Kornyei J.L., Vertes Z., Kovacs K.A., Gocze P.M., Vertes M. Developmental changes in the inhibition of cultured rat uterine cell proliferation by opioid peptides. Cell Prolif., 2003, no. 36(3), pp. 151–163.

---

### *Контактная информация*

**Трофименко Артем Иванович** – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: [artemtrofimenko@mail.ru](mailto:artemtrofimenko@mail.ru)