

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2023, том 13, № 4

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*А. В. Кубышкин* (главный редактор)  
*И. И. Фомочкина* (заместитель главного редактора)  
*М. А. Плотникова* (ответственный секретарь)  
*В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Ю. В. Бобрик* (Симферополь, Россия), *Л. ДуБаске* (Вашингтон, США),  
*В. П. Завьялов* (Турку, Финляндия), *А. В. Матвеев* (Москва, Россия),  
*О. Матсуо* (Осакасама, Япония), *В. Ю. Михайличенко* (Симферополь, Россия),  
*В. В. Оберемок* (Симферополь, Россия), *С. Н. Орлов* (Монреаль, Канада),  
*В. Б. Павленко* (Симферополь, Россия), *А. В. Петров* (Симферополь, Россия),  
*А. Петросян* (Оаха, США), *М. Покорский* (Ополе, Польша), *А. Г. Резников* (Киев, Украина),  
*И. Д. Сапегин* (Симферополь, Россия), *Т. П. Сатаева* (Симферополь, Россия),  
*Г. М. Тарман* (Инсбрук, Австрия), *А. В. Ушаков* (Симферополь, Россия),  
*С. Э. Шибанов* (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Законы Хаммурапи».  
(На картине представлен сюжет событий примерно 2000 г. д. н. э. с изображением врача,  
который со всей серьезностью защищает свою профессиональную деятельность от жалоб  
недовольного пациента).

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»  
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского  
E-mail: [cjest\\_ma@mail.ru](mailto:cjest_ma@mail.ru)

Журнал является правопреемником Трудов КГМУ, издающихся с 1935 г.  
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций  
Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61787  
от 18 мая 2015 г.

Индекс издания ISSN: 2224-6444 (печатная версия), 2224-6452 (online)

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки),
- 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки),
- 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки);
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки);
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки);
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80124

Рекомендован к печати Ученым советом

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского  
(протокол № 15 от 26.12.2023 г.)

#### **УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

*Журнал основан в 2010 году. Издается 4 раза в год.*

© Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

<b>Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С., Тактарова Д. М., Бурматова М. А., Яныкина К. В., Федоськина А. К.</b> ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ НА ВЫПОЛНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ЗАДАЧ.....	5
<b>Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S., Taktarova D. M., Burmatova M. A., Yanykina K. V., Fedoskina A. K.</b> THE INFLUENCE OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE ON THE IMPLEMENTATION OF COGNITIVE TASKS .....	5
<b>Волоцкая Н. И., Голубинская Е. П., Зяблицкая Е. Ю., Максимова П. Е.</b> ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ПРОСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ .....	14
<b>Volotskaya N. I., Golubinskaya E. P., Ziablitskaia E. Y., Maksimova P. E.</b> CHRONIC INFLAMMATION IN ORDINARY ENDOMETRIAL HYPERPLASIA .....	14
<b>Демяшкин Г. А., Муртазалиева З. М., Пугачева Е. Н., Вадюхин М. А., Ингель И. Э., Михина Л. Н., Фомина Н. К.</b> ВЛИЯНИЕ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА ЯИЧНИК В МОДЕЛИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	22
<b>Demyashkin G. A., Murtazaliev Z. M., Pugacheva E. N., Vadyukhin M. A., Ingel I. E., Mikhina L. N., Fomina N. K.</b> INFLUENCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ON THE OVARY IN A MODEL OF RADIATION-INDUCED OVARIAL INSUFFICIENCY .....	22
<b>Карапетыан О. В., Коваленко Е. П., Анисимова Л. В., Алиев Л. Л., Фомочкина И. И., Пучкина Г. Н., Кубышкин А. В.</b> МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН В МАТОЧНЫХ СМЫВАХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕАТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ .....	27
<b>Karapetyan O. V., Kovalenko E. P., Anisimova L. V., Aliev L. L., Fomochkina I. I., Puchkina G. N., Kubyshkin A. V.</b> MARKERS OF INFLAMMATION AND HORMONAL LEVEL IN UTERINE LAVAGES UNDER DIFFERENT TREATMENT OPTIONS FOR WOMEN WITH NON-ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA .....	27
<b>Коханов А. В., Зурнаджан С. А., Мусатов О. В., Луцева О. А., Серебряков А. А., Масленников И. В., Шамрина С. С.</b> ДИНАМИКА ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ЕЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ В КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ КРОЛИКОВ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЛАСТИКИ ПЕЧЕНИ И ПОЧКИ.....	35
<b>Kokhanov A. V., Zurnadzhyan S. A., Musatov O. V., Lutseva O. A., Serebryakov A. A., Maslennikov I. V., Shamrina S. S.</b> DYNAMICS OF ALKALINE PHOSPHATASE AND ITS ISOENZYMES IN RABBITS' BLOOD AND TEAR FLUID AFTER VARIOUS OPTIONS OF LIVER AND KIDNEY PLASTY .....	35

<b>Малыгина В. Ю., Сатаева Т. П., Криворутченко Ю. Л., Макалиш Т. П., Кальфа М. А., Кривенцов М. А.</b>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАУРОЗИДА SX1 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ .....	43
<b>Maligna V. Yu., Sataeva T. P., Krivorutchenko Yu. L., Makalish T.P., Kalfa M. A., Kriventsov M. A.</b>	
THE EFFICIENCY OF TAUROSIDE SX1 DURING THE EXPERIMENTAL VIRAL PNEUMONIA .....	43
<b>Оксузян А. В., Бутолин Е. Г., Дровосекова А. А.</b>	
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ФУКОГЛИКОПРОТЕИНОВ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА.....	52
<b>Oksuzyan A. V., Butolin E. G., Drovosekova A. A.</b>	
CHANGES IN THE INDICATORS OF FUCOGLYCOPROTEIN METABOLISM IN TISSUES OF LIVER, STOMACH AND SMALL INTESTINE OF ALCOHOLIZED RATS IN INTRODUCING S-ADENOSYLMETHIONINE .....	52
<b>Павлов А. В., Жеребятъева С. Р., Тимофеев В. Е., Секисова Е. В., Баранова А. С., Тимофеева С. М.</b>	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕМОЗГОВЫХ УЧАСТКОВ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, НАПРАВЛЯЮЩИХСЯ К ПЕРЕДНЕМУ ПРОДЫРЯВЛЕННОМУ ВЕЩЕСТВУ .....	58
<b>Pavlov A. V., Zherebyatyeva S. R., Timofeev V. E., Sekisova E. V., Baranova A. S., Timofeeva S. M.</b>	
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EXTRACEREBRAL PARTS OF CENTRAL ARTERIES PASSING TO THE ANTERIOR PERFORATED SUBSTANCE.....	58
<b>Саяпина И. Ю., Баранников С. В., Огородникова Т. Л.</b>	
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ЯИЧЕК КРЫС ПРИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ.....	69
<b>Sayapina I. Yu., Barannikov S. V., Ogorodnikova T. L.</b>	
FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF INTERSTITIAL ENDOCRINOCYTES OF RAT TESTES UNDER LOW-TEMPERATURE EXPOSURE .....	69
<b>ОБЗОРЫ</b>	
<b>REVIEWS</b>	
<b>Дмитриевская М. И., Коситченкова А. А., Яриш В. А.</b>	
МИТРАСЕПТИН-ПРОЛОР КАК АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ПАРОДОНТОЛОГИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБНЫХ ОТЛОЖЕНИЙ .....	77
<b>Dmitrievskaya M. I., Kositchenkova A. A., Yarish V. A.</b>	
MITRASEPTIN-PROLOR AS AN ANTISEPTIC AND ANTI-INFLAMMATORY AGENT FOR LOCAL USE IN PERIODONTOLOGY AFTER REMOVAL OF DENTAL DEPOSITS .....	77

## ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ НА ВЫПОЛНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ЗАДАЧ

Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С., Тактарова Д. М., Бурматова М. А., Яныкина К. В.,

Федоськина А. К.

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390026, ул. Полонского, 13, Рязань, Россия

**Для корреспонденции:** Бяловский Юрий Юльевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: b\_uu@mail.ru

**For correspondence:** Yury. Yu. Byalovsky, MD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, e-mail: b\_uu@mail.ru

### Information about authors:

**Byalovsky Y. Y.**, <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>

**Rakitina I. S.**, <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>

**Taktarova D. M.**, <https://orcid.org/0009-0004-7846-1461>

**Burmatova M. A.**, <https://orcid.org/0009-0007-4230-5581>

**Yanykina K. V.**, <https://orcid.org/0009-0000-7649-9977>

**Fedoskina A. K.**, <https://orcid.org/0000-0003-3305-6409>

### РЕЗЮМЕ

Одышка является распространенным и многогранным явлением как у здоровых взрослых, так и у людей с респираторными заболеваниями. Из-за своей эмоциональной значимости она может ограничивать или мешать познанию, что можно исследовать с помощью комбинированного действия одышки и когнитивной деятельности. Целью этого исследования было сравнить показатели деятельности человека при проведении вербально-цветового теста SCWT с аналогичными показателями при комбинированном выполнении теста SCWT и дополнительного респираторного сопротивления (ДРС). Материал и методы. В ходе исследования оценивалась производительность выполнения одиночной когнитивной (SCWT) и двойной когнитивной задачи (SCWT+ДРС). Для формирования ДРС использовался дыхательный тренажер, обеспечивавший инспираторную резистивную дыхательную нагрузку величиной 40% P<sub>тmax</sub>, что сопровождается умеренной по интенсивности одышкой. Для оценки ситуационной тревожности использовалась шкала депрессии, тревоги и стресса-21 (DASS-21). Определяли показатели точности выполнения теста SCWT, оценку выраженности одышки по шкале Борга, вербальные дескрипторы одышки. Результаты. Реализация двухзадачного теста SCWT+ДРС приводила к существенно более низкой точности показателей когнитивной деятельности по сравнению с однозадачным тестом SCWT. При сравнении точности и времени когнитивной деятельности при выполнении двойных задач (SCWT+ДРС) мужчинами и женщинами, не было отмечено гендерных различий ни по одному из исследованных показателей. Ситуационная тревожность и ощущение одышки во время комбинированного действия SCWT+ДРС превышали таковые при изолированном действии ДРС. Заключение. Учитывая распространенность одышки и когнитивных нарушений при некоторых респираторных заболеваниях, проведение исследования по оценке взаимосвязи между одышкой, тревожностью и когнитивными функциями у пациентов с хроническими заболеваниями легких могут обеспечить более точные стратегии реабилитации.

**Ключевые слова:** когнитивная деятельность, дополнительное респираторное сопротивление, одышка.

### THE INFLUENCE OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE ON THE IMPLEMENTATION OF COGNITIVE TASKS

Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S., Taktarova D. M., Burmatova M. A., Yanykina K. V., Fedoskina A. K.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

### SUMMARY

Shortness of breath is a common and multifaceted phenomenon in both healthy adults and people with respiratory diseases. Because of its emotional significance, it may limit or interfere with cognition, which can be examined using the combined effects of dyspnea and cognitive performance. The purpose of this study was to compare human performance on the SCWT Verbal Color Test with that on a combined SCWT and Supplemental Respiratory Resistance (ARR) test. Material and methods. The study assessed performance on a single cognitive task (SCWT) and a dual cognitive task (SCWT+ARR). To form DRS, a breathing simulator was used, which provided an inspiratory resistive respiratory load of 40% P<sub>тmax</sub>, which was accompanied by moderate-intensity shortness of breath. The Depression Anxiety and Stress Scale-21 (DASS-21) was used to assess situational anxiety. Accuracy indicators for performing the

SCWT test, assessment of the severity of shortness of breath according to the Borg scale, and verbal descriptors of shortness of breath were determined. Results. The implementation of the dual-task SCWT+ARR test resulted in significantly lower accuracy of cognitive performance indicators compared to the single-task SCWT test. When comparing the accuracy and time of cognitive activity when performing dual tasks (SCWT+ARR) between men and women, there were no gender differences noted in any of the studied indicators. Situational anxiety and feeling of shortness of breath during the combined action of SCWT+ARR exceeded those during the isolated action of ARR. Conclusion. The prevalence of dyspnea and cognitive impairment in some respiratory diseases, conducting research to assess the relationship between dyspnea, anxiety and cognitive function in patients with chronic lung diseases may provide more precise rehabilitation strategies.

**Key words:** cognitive activity, additional respiratory resistance, breathlessness.

Одышка является распространенным симптомом многих респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) [1; 2]. Ощущения затруднения дыхания в человеческой популяции широко распространены: до 27% взрослых испытывают одышку [3]. В дополнение к одышке у пациентов с ХОБЛ распространенность когнитивных нарушений колеблется от 10% до 60% [4]. Общие признаки нарушения включают изменения настроения, повышенную тревожность, трудности с выполнением многоэтапных задач и дефицит внимания и исполнительных функций (например, планирование, принятие решений). Когнитивные нарушения, наблюдаемые при хронических респираторных заболеваниях, связывают с курением, гипоксией, депрессией и недостаточным мозговым кровотоком [5].

Одышка — это многомерное ощущение, классифицируемое по сенсорным и аффективным ощущениям, таким как нехватка воздуха и дистресс [2; 6]. Эти аффективные ощущения дополнительно усугубляются высоким уровнем тревоги и депрессии у населения с хроническими респираторными заболеваниями. Хотя распространенность повышенной тревоги и депрессии при ХОБЛ по литературным данным сильно различается, она колеблется от 10% до 45% [7] и от 12% до 57% [8] соответственно. Негативное настроение также коррелирует с повышенным восприятием тяжести одышки, что влияет на бремя болезни и приверженность лечению [9]. Следовательно, одышка и настроение могут влиять на когнитивные и физические функции пациентов, особенно при взаимодействии этих факторов.

Сочетанное выполнение задач (то есть способность выполнять несколько задач одновременно) играет важную роль в повседневной жизни, например, ведение разговора при ходьбе или вождении автомобиля [10]. Если текущая деятельность требует когнитивных усилий, конкуренция за ограниченные ресурсы внимания приводит к интерференции двух задач, когда производительность в одной или обеих задачах снижается [10]. Эффекты двухзадачного вмешательства могут усиливаться при нарушении ког-

нитивных способностей при таких заболеваниях, как ХОБЛ [11]. Из-за того, что выполнение двух задач требует высокой концентрации внимания, его часто используют в качестве критерия для оценки когнитивного вмешательства в физическую активность. Резистивная дыхательная нагрузка обуславливает физическую активность дыхательной мускулатуры, которая требует не только двигательного контроля, но и может быть дополнительной нагрузкой на когнитивные функции, поскольку вызывает ощущение одышки.

Обычно дыхание происходит автоматически, не требуя ресурсов сознательного внимания. Когда потребность в дыхании увеличивается и возникает одышка, дыхание становится сознательным процессом, требующим произвольных усилий и коркового контроля [12]. Перекрывающиеся потребности в корковых ресурсах могут привести к ухудшению как когнитивных функций, так и толерантности к одышке. Хотя одышка была предложена как независимый фактор респираторно-ассоциированных когнитивных нарушений [1], доказательства влияния одышки на когнитивные функции противоречивы. Дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) при выполнении задания на распознавание страха ухудшало распознавание лиц, но не влияло на точность теста Stroop Color and Word Test (SCWT), который оценивает исполнительную функцию [13]. Кроме того, индуцированная одышка приводила к дефициту точности SCWT только в неконгруэнтных исследованиях (т. е. цветное и семантическое слово не совпадают) [14]. Решение проблемы сложности задачи, продолжительности выполнения двух задач и гендерного соотношения может помочь устранить несоответствие, имеющееся в литературе.

Целью этого исследования было сравнить показатели деятельности человека при проведении теста SCWT с аналогичными показателями при комбинированном выполнении теста SCWT и ДРС. Мы предположили, что возникающая на фоне ДРС одышка отрицательно повлияет на выполнение когнитивных задач у здоровых молодых людей, и что именно одышка определяет текущее настроение испытуемых. Понимание

этих взаимосвязей может помочь в лечении пациентов с одышкой или помочь здоровым людям справиться с острыми случаями одышки.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предварительный дизайн был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 6 июня 2023 г), исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией [15]. Все участники предоставили подписанное информированное согласие, а персональная информация и результаты исследования были деидентифицированы. Среди студентов Рязанского медуниверситета были отобраны 30 здоровых молодых людей в возрасте от 18 до 25 лет (15 женщин, 15 мужчин). Участники были включены в исследование, если они не имели острых или хронических заболеваний системы дыхания. Участники исключались из исследования, если они: страдали дальтонизмом; беременные; в анамнезе имели эпизоды нестабильной тревоги или панических атак; имели симптомы сердечно-сосудистых, почечных или метаболических заболеваний. Участников также попросили не употреблять напитки с кофеином и/или алкогольные напитки за 4 часа и 24 часа соответственно до участия в исследовании.

В рандомизированном порядке в исследовании изучались показатели выполнения однозадачного цветового и словесного теста Струпа (SCWT) и показатели SCWT при комбинации этого теста с ДРС, вызывающим одышку у испытуемых. Субъективная оценка одышки у участников выполнялась по модифицированной шкале одышки Борга [16]. До и после когнитивных и резистивных нагрузок проводили измерение по шкале депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) [17].

Далее участники выполняли задания в рандомизированном порядке: 1) выполнение однозадачного SCWT; 2) дыхание в условиях ДРС 40%P<sub>max</sub> с помощью респираторного тренажера Int. Air. Medical (Франция) и 3) комбинация когнитивного теста SCWT с резистивным дыханием в условиях ДРС 40%P<sub>max</sub>. В задачах изолированного применения ДРС и в условиях двухзадачного теста SCWT+ДРС участников инструктировали терпеть резистивную дыхательную нагрузку как можно дольше, но предупреждали, что они могут остановиться в любой момент, подав стоп-сигнал. Участников просили оценить уровень одышки по шкале Борга [16] и выбрать максимальное значение. С помощью «Словника одышки» P.M. Simon et al. проводилась качественная оценка дыхательного дискомфорта, путем выбора вербальных дескрипторов одышки с использованием вопросника качествен-

ной оценки одышки [18], содержащего девятнадцать дескрипторов одышки, разделенных на десять групп.

Резистивное дыхание в условиях ДРС формировалось с помощью дыхательного тренажера Int. Air. Medical (БУРГЕН Бресс, Франция), портативного устройства с неревверсивным клапаном для предъявления резистивной нагрузки на вдохе [19]. Для стандартизации ДРС использовалось пиковое внутриротовое давление, возникающее при максимально мощном вдохе при закрытых рте и носе. Возникающее при этом давление (P<sub>max</sub>) измерялось с помощью моновакуометра WIKA-2-75 (Польша). Рабочее значение ДРС соответствовало 40% от P<sub>max</sub>, испытуемые достигали его при каждом вдохе, ориентируясь на показания моновакуометра.

Словесно-цветовой тест SCWT [20] - нейропсихологический тест, широко используемый для оценки способности подавлять когнитивные помехи, возникающие, когда обработка одного стимульного признака препятствует одновременной обработке второго стимульного признака (эффект Струпа). На последней карточке представляются те же экспериментальные цвета, что и на первой карточке, но цвет шрифта не совпадает с цветом, который обозначает слово (например, слово «красный» напечатано зелёной краской). Использовались карточки черного, красного, желтого, зеленого, синего цветов. Аппаратная реализация методики осуществлялась с помощью компьютерной версии теста Струпа STROOP в батарее тестов Vienna Test System.

DASS-21 представляет собой самооценку из 21 пункта, состоящую из трех подшкал, которые измеряют депрессию, тревогу и стресс по отношению к определенной ситуации [17]. DASS-21 является укороченной версией DASS-42 и был создан как более удобная альтернатива полной версии. Каждая подшкала состоит из 7 пунктов, оцениваемых по 4-балльной шкале Лайкерта, где 0 соответствует «совсем не относится ко мне», а 3 соответствует «относится ко мне очень сильно или большую часть времени».

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics версии 24. Полученные данные проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка, и поскольку, большинство исследованных вариационных рядов отличались от нормального распределения, что обусловило использование непараметрических методов анализа. Критерии знакового ранга Вилкоксона использовались для сравнения производительности и точности SCWT с SCWT+ДРС. U-критерий Манна-Уитни использовались для выявления различий между мужчинами и женщинами в точности выпол-

нения заданий SCWT+ДРС. Качественные дескрипторы одышки теста P.M. Simon et al. были суммированы по частоте ответов, и для оценки различий в дескрипторах при применении изолированного ДРС и осуществлении двойной задачи SCWT+ДРС использовался критерий хи-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 приведены сравнительные показатели точности и времени когнитивной деятельности при выполнении одиночных (SCWT) и двойных задач (SCWT +ДРС). Как следует

из представленных данных, реализация двухзадачного теста SCWT +ДРС приводила к существенно более низкой точности показателей словесно-цветового теста по сравнению с однозадачным тестом SCWT (количество правильных ответов во второй, не конгруэнтной серии,  $p=0,03$ ; число ошибок во второй серии,  $p=0,008$ ; процент ошибок от среднего времени реакции,  $p=0,04$ ; максимальное время во второй серии,  $p=0,05$ ; среднее время во второй серии,  $p=0,006$ ; среднее время задержки ответа,  $p=0,03$ ).

**Таблица 1. Сравнение точности и времени когнитивной деятельности при выполнении одиночных (SCWT) и двойных задач (SCWT+ ДРС).**

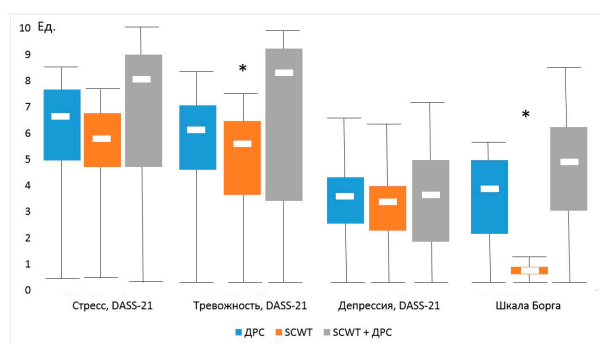
**Table 1. Comparison of accuracy and cognitive time (SCWT) in Single-Task and Dual-Task Performance (SCWT+ ARR).**

Наименование показателя	SCWT	SCWT+ДРС	p
Правильных ответов в первой серии	29,8 [27,8-30,0]	27,6 [25,4-30,0]	0,08
Правильных ответов во второй серии	28,6 [26,6-30,0]	24,4 [21,2-30,0]	0,03
Ошибок в первой серии	0,3 [0,2-0,5]	0,6 [0,4-0,8]	0,12
Ошибок во второй серии	1,4 [1,0-1,8]	2,6 [2,2-2,9]	0,008
Процент от среднего времени реакции	0,8 [0,6-1,1]	1,4 [1,2-1,9]	0,04
Минимальное время в первой серии, мс.	861 [814,8-912,2]	922 [914,2-1022,8]	0,18
Минимальное время во второй серии, мс.	1058,6 [988,6-1122,4]	1105 [1024,2-1220,6]	0,24
Максимальное время в первой серии, мс.	1991 [1720,8-2014,6]	2268,6 [1926,6-2402,8]	0,10
Максимальное время во второй серии, мс.	2807 [2314,4-3015,6]	3726 [2944,4-4140,4]	0,05
Среднее время в первой серии, мс.	1524,97 [1283,4-1766,4]	1748,97 [1577,2-1982,8]	0,09
Среднее время во второй серии, мс.	1717,45 [1548,2-1942,6]	2618,25 [2406,2-2932,8]	0,006
Среднее время задержки ответа, мс.	-17,00 [-14,6-19,2]	-24,00 [-18,6-26,4]	0,03
Время работы с тестом, сек.	162 [146,4-182,6]	173 [155,6-186,6]	0,06

**Примечание:** Данные представлены как медианы с межквартильным интервалом. SCWT - цветовой и словесный тест Струпа; ДРС - дополнительное респираторное сопротивление.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, при сравнении точности и скорости когнитивной деятельности при выполнении двойных задач (тест SCWT+ДРС) мужчинами и женщинами, не было отмечено достоверных гендерных различий ни по одному из исследованных показателей ( $p>0,05$ ).

На рис. 1. приведено сравнение показателей стресса, тревожности, депрессии (DASS-21) и интенсивности одышки (шкала Борга) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС), решения однозадачного теста SCWT и решения двух задач (SCWT+ДРС). Как следует из представленных данных, достоверные различия отмечались по шкале «тревожность» теста DASS-21 (минимальная тревожность – ДРС, максимум – тест SCWT+ДРС,  $p<0,05$ ) и по шкале Борга (минимальная одышка – ДРС, максимальная – тест SCWT+ДРС,  $p<0,05$ ). По шкалам стресса и депрессии теста DASS-21 изменения наблюдались, но не достигали достоверных значений ( $p>0,05$ ).



**Рис. 1. Сравнение показателей стресса, тревожности, депрессии (DASS-21) и интенсивности одышки (шкала Борга) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС), решения однозадачного теста SCWT и решения двух задач (SCWT+ ДРС).**

**Fig. 1. Comparison of indicators of stress, anxiety, depression (DASS-21) and dyspnea intensity (Borg scale) during isolated resistance breathing (ARR), solving a single-task SCWT test and solving two tasks (SCWT+ ARR).**



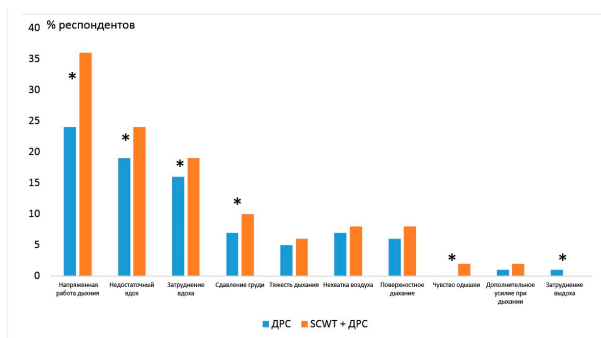
Таблица 2. Сравнение точности и времени когнитивной деятельности при выполнении двойных задач (SCWT+ДРС) мужчинами и женщинами.

Table 2. Comparison of accuracy and cognitive performance time during dual task performance (SCWT+ARR) between men and women.

Наименование показателя	Мужчины	Женщины	p
Правильных ответов в первой серии	28,4 [26,8-30,6]	27,8 [26,2-30,0]	0,32
Правильных ответов во второй серии	28,2 [26,6-30,0]	26,4 [24,5-30,0]	0,24
Ошибок в первой серии	0,5 [0,3-0,6]	0,57 [0,4-0,7]	0,14
Ошибок во второй серии	1,8 [1,5-2,4]	2,0 [1,7-2,6]	0,12
Процент от среднего времени реакции	923 [887,8-945,0]	946 [906,2-994,8]	0,10
Минимальное время в первой серии, мс.	1095,6 [992,6-1109,4]	1088 [989,2-1198,4]	0,18
Минимальное время во второй серии, мс.	2012 [1846,8-2156,9]	2124,4 [1976,6-2290,8]	0,10
Максимальное время в первой серии, мс.	2687 [2436,4-2988,6]	2976 [2798,4-3865,4]	0,24
Максимальное время во второй серии, мс.	1676,7 [1488,4-1836,4]	1698,97 [1512,2-1942,8]	0,18
Среднее время в первой серии, мс.	2378,6 [2246,2-2786,6]	2585,7 [2366,2-2868,8]	0,08
Среднее время во второй серии, мс.	-21,00 [-17,4--24,6]	-23,00 [-18,4--26,2]	0,12
Среднее время задержки ответа, мс.	168 [154,4-182,6]	175 [158,6-184,4]	0,10
Время работы с тестом, сек.	162 [146,4-182,6]	173 [155,6-186,6]	0,06

**Примечание:** Данные представлены как медианы с межквартильным интервалом. SCWT - цветовой и словесный тест Струпа; ДРС - дополнительное респираторное сопротивление.

## ОБСУЖДЕНИЕ



**Рис. 2.** Частота качественных дескрипторов одышки (словник одышки Р.М. Simon) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС) и решения двух задач (SCWT+ДРС).  
**Fig.2.** Frequency of quality descriptors shortness of breath (dictionary of shortness of breath by R.M. Simon) during isolated resistive breathing (ARR) and solving two problems (SCWT + ARR).

На рис.2. представлена частота качественных дескрипторов одышки (словник одышки Р.М. Simon) во время изолированного резистивного дыхания (ДРС) и решения двух задач (SCWT+ДРС). Как следует из приведенных данных, более значительная одышка при решении двух задач (SCWT+ДРС) отмечалась по следующим дескрипторам: «напряженная работа дыхания», «недостаточный вдох», «затруднение вдоха», «сдавление груди», «чувство одышки», «затруднение выдоха» ( $p < 0,05$ ).

Результаты этого исследования показывают, что комбинированное выполнение двух задач – выполнение словесно-цветового теста Струпа (SCWT) и дыхательной нагрузки в виде ДРС, отрицательно повлияло на выполнение когнитивного задания у здоровых молодых людей без какого-либо дифференциального эффекта на участников мужского и женского пола. Выполнение однозадачного SCWT характеризовалось более высокой когнитивной точностью по сравнению с двухзадачным SCWT+ДРС. Показатели выполнения теста DASS-21 и шкалы Борга свидетельствовали о более высоких уровнях тревожности и одышки во время выполнения SCWT+ДРС. Примечательно, что участники исследования выбирали одни и те же качественные дескрипторы одышки во время изолированного действия ДРС и выполнения двухзадачных тестов SCWT+ДРС - напряженная работа дыхания, недостаточный вдох, затруднение вдоха, сдавление груди.

Комбинация однозадачного цветового и словесного теста SCWT с ДРС величиной 40% P<sub>тmax</sub> могла вызвать двигательно-когнитивные нарушения из-за конкурирующих корковых требований контроля моторики дыхательных мышц и аффективной нейронной обработки информации при возникновении одышки. Способность выполнять две задачи может быть ограничена переходом дыхания из автоматического процес-

са в процесс, опосредованный кортикальными механизмами [21]. Повышенная механическая нагрузка на дыхательные мышцы вызывает корковую активацию, в результате чего больше когнитивных ресурсов делегируется моторному контролю рекрутирования дыхательных мышц для удовлетворения повышенных требований к дыханию. Следовательно, это может уменьшить доступность когнитивных ресурсов для дополнительных задач и повлиять на когнитивную деятельность [21]. Во время двухзадачной деятельности когнитивные ресурсы могут быть направлены на поддержание реализации ДРС, что приводит к недостаточности ресурсов для управления дополнительными требованиями, создаваемыми SCWT. Это может объяснить, почему резистивное дыхание в условиях ДРС оставалось относительно стабильным, в то время как время и точность SCWT ухудшались во время выполнения двух задач [22]. Этот эффект более выражен, когда нейронная обработка, необходимая для выполнения обеих задач, перекрывается во времени, как это наблюдалось с комбинированным действием ДРС и SCWT. Кроме того, повышенная одышка еще больше усугубляет нервные потребности из-за необходимости ее аффективной обработки [21].

Когнитивные затруднения при реализации двух задач SCWT+ДРС можно объяснить моделью разделения физиологических ресурсов, которая обеспечивает основу для централизованной обработки двух одновременно выполняемых процессов. Эта модель предполагает, что обработка нескольких задач может быть ограничена когнитивными ресурсами, распределение которых может быть произвольным или зависеть от других характеристик, таких как дыхательная механика, пол и аффект [23]. Успех выполнения двух задач зависит от способности разделять и направлять ресурсы внимания, а также от сохранности исполнительной функции [24]. Поскольку люди с хроническими респираторными заболеваниями часто испытывают когнитивные нарушения, у них может быть снижена способность направлять внимание, когда когнитивные функции затруднены. Это было продемонстрировано нарушениями ходьбы при выполнении двух задач в сочетании с правописанием у пациентов с ХОБЛ [25]. В будущем было бы актуально изучить двойную задачу с реализацией ДРС в сочетании с когнитивной задачей в этой группе пациентов.

Как показали результаты нашего исследования, комбинированное действие когнитивной и резистивной нагрузки характеризовалось более высоким уровнем возникающей одышки, достоверно превышающей ощущение затруднения дыхания во время изолированного применения

ДРС. Хотя механизм, объясняющий этот эффект, не выяснен, появляющаяся нейровизуализация подтверждает связь между дыханием, контролируемым корой, и эмоциями. Респираторная электрическая активность мозга наблюдалась во время распознавания страха и в областях мозга, связанных с вознаграждением и мотивацией [26]. Во время действия ДРС была продемонстрирована активация лимбической системы, которая участвует в обработке эмоций [27]. Люди с хронической одышкой испытывают более высокий уровень тревоги и депрессии, что может привести к более выраженному восприятию одышки, чем у здорового населения. Влияние возникающей ситуационной тревожности на одышку может привести к неэффективности лечения одышки и увеличению бремени болезни у пациентов [28].

Четыре наиболее часто оцениваемых качественных дескриптора были одинаковыми среди изолированного использования ДРС и двухзадачного SCWT+ДРС: «напряженная работа дыхания», «недостаточный вдох», «затруднение вдоха», «сдавление груди». Для сравнения, после тестирования с физической нагрузкой у здоровых взрослых, участники описывали свое дыхание, используя дескрипторы «напряженная работа дыхания» и «тяжелое дыхание». Кроме того, участники с заболеваниями легких, такими как ХОБЛ и БА, последовательно описывали свои ощущения одышки после упражнений, используя термины «напряженная работа дыхания», «трудность вдоха» и «неудовлетворенный вдох» [29], которые были схожи с дескрипторами, выбранными участниками, при моделировании одышки в настоящем исследовании. Это сходство четырех верхних дескрипторов в данном исследовании демонстрирует, что наша экспериментальная модель с использованием ДРС, способна вызывать одышку, которая по качественному характеру аналогична одышке у пациентов с ХОБЛ и БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение двойной задачи в виде цветового и словесного теста Струпа (SCWT) в сочетании с дополнительным респираторным сопротивлением значительно снижало когнитивную точность и производительность у здоровых молодых людей. Кроме того, комбинированное действие когнитивной и резистивной нагрузки характеризовалось более высоким уровнем возникающей одышки. Учитывая распространенность одышки и когнитивных нарушений при некоторых респираторных заболеваниях, исследования по оценке взаимосвязи между одышкой, тревожностью и когнитивными функциями у пациентов с хроническими заболеваниями легких могут обеспечить более точные стратегии реабилитации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г. Одышка: нейробиологические и клинические аспекты. Пульмонология. 2021;31(6):695-700. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-6-695-700.
2. Трушенко Н. В., Чикина С. Ю., Лукашенко Е. П., Чучалин А. Г. Вербальные характеристики одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Пульмонология. 2011;(3):70–80. doi:10.18093/0869-01892011-0-3-70-80
3. Mahler D. A., O'Donnell D. E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
4. Yohannes A. M., Chen W., Moga A. M., Leroi I., Connolly M. J.. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18:451.e1–451.e11. doi:10.1016/j.jamda.2017.01.014.
5. Косяков А. В. Комплексный подход к оценке функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021;9(4):553–558. doi:10.23888/HMJ202194553-558.
6. Peiffer C. Dyspnea and Emotion. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008;177:937–9. Yohannes .AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23: 345–9. doi:10.1183/09059180.00007813.
7. Pumar M. I., Gray C. R., Walsh J. R., Yang I. A., Rolls T. A., Ward D. L. Anxiety and depression-Important psychological comorbidities of COPD. *J. Thorac. Dis.* 2014;6:1615–31. doi:10.3978/j.issn.20721439.2014.09.28.
8. von Leupoldt A., Taube K., Lehmann K., Fritzsche A., Magnussen H. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest.* 2011;140:730–6. doi:10.1378/chest.10-2917.
9. Turan O., Yemez B., Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Prim. Health. Care. Res. Dev.* 2014;15:244–51. doi:10.1017/S1463423613000169.
10. Driskell T., Driskell J. E. Got theory? multitasking, cognitive load, and deception. In: Docan-Morgan T, editor. *The palgrave handbook of deceptive communication*. Cham: Springer International Publishing. 2019:145–65.
11. Ozsoy I., Ozsoy G., Kararti C., Buyukturan B., Yilmaz F., Buyukturan O., et al. Cognitive and motor performances in dual task in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study. *Ir. J. Med. Sci.* 2021;190:723–30. doi:10.1007/s11845-020-02357-6.
12. Barnes P. J., Burney P. G. J., Silverman E. K., Celli B. R., Vestbo J., Wedzicha J. A. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015;1:15076. doi:10.1038/nrdp.2015.76.
13. Scarpina F., Tagini S. The stroop color and word test. *Front. Psychol.* 2017;8:557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557.
14. Sucec J., Herzog M., Van Diest I., Van den Bergh O., von Leupoldt A. The impairing effect of dyspnea on response inhibition. *Int. J. Psychophysiol.* 2018;133:41–9. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.08.012.
15. World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. *JAMA.* 2013;310:2191–4. doi:10.1001/jama.2013.281053.
16. Borg G. A.. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982;14: 377–81.
17. Lovibond P. F., Lovibond S. H. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav. Res. Ther.* 1995;33:335–43. doi:10.1016/0005-7967(94)00075-u.
18. Simon P. M., Schwartzstein R. M., Weiss J. W., Lahive K., Fencel V., Teghtsoonian M. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140:1021–7. doi:10.1164/ajrccm/140.4.1021.
19. Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С. Патологические механизмы резистивного дыхания. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2021;29(2):219-226.
20. Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 1935;18: 643–62.
21. Yang H., Laforge G., Stojanoski B., Nichols E.S., McRae K., Kohler S. Late positive complex in eventrelated potentials tracks memory signals when they are decision relevant. *Sci Rep.* 2019; 9: 9469. doi:10.1038/s41598-019-45880-y.
22. Lorist M. M., Kernell D., Meijman T. F., Zijdwind I. Motor fatigue and cognitive task performance in humans. *J. Physiol. (Lond).* 2002;545:313–9. doi:10.1113/jphysiol.2002.027938.
23. Plummer P., Eskes G. Measuring treatment effects on dual-task performance: a framework for research and clinical practice. *Front Hum. Neurosci.* 2015;9:225. doi:10.3389/fnhum.2015.00225.

24. Leone C., Feys P., Moumdjian L., D'Amico E., Zappia M., Patti F. Cognitive-motor dual-task interference: A systematic review of neural correlates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;75:348–60. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.010.

25. Hassan S. A., Bonetti L. V., Kasawara K. T., Beal D.S., Rozenberg D., Reid W. D. Decreased automaticity contributes to dual task decrements in older compared to younger adults. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2022;122:965–74. doi:10.1007/s00421-022-04891-w.

26. Folschweiller S., Sauer J-F. Respiration-Driven Brain Oscillations in Emotional Cognition. *Front Neural. Circuits.* 2021;15:761812. doi:10.3389/fncir.2021.761812.

27. von Leupoldt A., Sommer T., Kegat S., Baumann H.J., Klose H., Dahme B. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008;177:1026–32. doi:10.1164/rccm.200712-1821OC.

28. Dahle'n I., Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2002;122:1633–7. doi:10.1378/chest.122.5.1633.

29. Wickerson L., Brooks D., Granton J., Reid W. D., Rozenberg D., Singer L. G. Interval aerobic exercise in individuals with advanced interstitial lung disease: a feasibility study. *Physiother Theory Pract.* 2021;37:1034–42. doi:10.1080/09593985.2019.1678207.

## REFERENCES

1. Chuchalin A. G. Dyspnea: neurobiological and clinical aspects. *Pul'monologiya.* 2021;31(6):695-700. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-6-695-700. (In Russ.).

2. Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Lukashenko E.P., Chuchalin A.G. Verbal characteristics of shortness of breath in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Pulmonology.* 2011;(3):70–80. (In Russ.). doi:10.18093/0869-01892011-0-3-70-80.

3. Mahler D. A., O'Donnell D. E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management.* 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014.

4. Yohannes A. M., Chen W., Moga A. M., Leroi I., Connolly M. J.. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18:451.e11–451.e11. doi:10.1016/j.jamda.2017.01.014.

5. Kosyakov A. V. An integrated approach to assessing the functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nauka*

*molodyh (Eruditio Juvenium).* 2021;9 (4): 553–558. (In Russ.). doi:10.23888/HMJ202194553-558.

6. Peiffer C. Dyspnea and Emotion. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008;177:937–9. Yohannes .AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23: 345–9. doi:10.1183/09059180.00007813.

7. Pumar M. I., Gray C. R., Walsh J. R., Yang I. A., Rolls T. A., Ward D. L. Anxiety and depression-Important psychological comorbidities of COPD. *J. Thorac. Dis.* 2014;6:1615–31. doi:10.3978/j.issn.20721439.2014.09.28.

8. von Leupoldt A., Taube K., Lehmann K., Fritzsche A., Magnussen H. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest.* 2011;140:730–6. doi:10.1378/chest.10-2917.

9. Turan O., Yemez B., Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Prim. Health. Care. Res. Dev.* 2014;15:244–51. doi:10.1017/S1463423613000169.

10. Driskell T., Driskell J. E. Got theory? multitasking, cognitive load, and deception. In: Docan-Morgan T, editor. *The palgrave handbook of deceptive communication.* Cham: Springer International Publishing. 2019:145–65.

11. Ozsoy I., Ozsoy G., Kararti C., Buyukturan B., Yilmaz F., Buyukturan O., et al. Cognitive and motor performances in dual task in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study. *Ir. J. Med. Sci.* 2021;190:723–30. doi:10.1007/s11845-020-02357-6.

12. Barnes P. J., Burney P. G. J., Silverman E. K., Celli B. R., Vestbo J., Wedzicha J. A. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015;1:15076. doi:10.1038/nrdp.2015.76.

13. Scarpina F., Tagini S. The stroop color and word test. *Front. Psychol.* 2017;8:557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557.

14. Sucec J., Herzog M., Van Diest I., Van den Bergh O., von Leupoldt A. The impairing effect of dyspnea on response inhibition. *Int. J. Psychophysiol.* 2018;133:41–9. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.08.012.

15. World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects.* *JAMA.* 2013;310:2191–4. doi:10.1001/jama.2013.281053.

16. Borg G. A.. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982;14: 377–81.

17. Lovibond P. F., Lovibond S. H. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav.*

Res. Ther. 1995;33:335–43. doi:10.1016/0005-7967(94)00075-u.

18. Simon P. M., Schwartzstein R. M., Weiss J. W., Lahive K., Fencel V., Teghtsoonian M. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140:1021–7. doi:10.1164/ajrccm/140.4.1021.

19. Byalovsky Yu. Yu., Rakitina I. S. Pathophysiological mechanisms of resistance breathing. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov.* 2021;29(2):219–226 (In Russ.).

20. Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 1935;18: 643–62.

21. Yang H., Laforge G., Stojanoski B., Nichols E.S., McRae K., Kohler S. Late positive complex in event-related potentials tracks memory signals when they are decision relevant. *Sci Rep.* 2019; 9: 9469. doi:10.1038/s41598-019-45880-y.

22. Lorist M. M., Kernell D., Meijman T. F., Zijdwind I. Motor fatigue and cognitive task performance in humans. *J. Physiol. (Lond).* 2002;545:313–9. doi:10.1113/jphysiol.2002.027938.

23. Plummer P., Eskes G. Measuring treatment effects on dual-task performance: a framework for research and clinical practice. *Front Hum. Neurosci.* 2015;9:225. doi:10.3389/fnhum.2015.00225.

24. Leone C., Feys P., Moumdjian L., D'Amico E., Zappia M., Patti F. Cognitive-motor dual-

task interference: A systematic review of neural correlates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;75:348–60. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.010.

25. Hassan S. A., Bonetti L. V., Kasawara K. T., Beal D.S., Rozenberg D., Reid W. D. Decreased automaticity contributes to dual task decrements in older compared to younger adults. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2022;122:965–74. doi:10.1007/s00421-022-04891-w.

26. Folschweiller S., Sauer J-F. Respiration-Driven Brain Oscillations in Emotional Cognition. *Front Neural. Circuits.* 2021;15:761812. doi:10.3389/fncir.2021.761812.

27. von Leupoldt A., Sommer T., Kegat S., Baumann H.J., Klose H., Dahme B. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008;177:1026–32. doi:10.1164/rccm.200712-1821OC.

28. Dahle'n I., Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2002;122:1633–7. doi:10.1378/chest.122.5.1633.

29. Wickerson L., Brooks D., Granton J., Reid W. D., Rozenberg D., Singer L. G. Interval aerobic exercise in individuals with advanced interstitial lung disease: a feasibility study. *Physiother Theory Pract.* 2021;37:1034–42. doi:10.1080/09593985.2019.1678207.

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ПРОСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ****Волоцкая Н. И., Голубинская Е. П., Зяблицкая Е. Ю., Максимова П. Е.**

Центральная научно-исследовательская лаборатория, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru

**For correspondence:** Evgeniia Yu. Ziablitskaia, MD, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: evgu79@mail.ru

**Information about authors:**

**Volotskaya N. I.**, <http://orcid.org/0000-0003-2304-659X>

**Golubinskaya E. P.**, <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>

**Ziablitskaia E. Yu.**, <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

**Maksimova P. E.**, <http://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

**РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – показать патогенетическую роль воспалительных процессов в эндометрии при неатипической гиперплазии. Материал и методы. Для проведения исследования был собран материал соскобов полости матки от пациенток, имеющих признаки гиперпластического процесса в эндометрии по данным ультразвукового исследования (УЗИ), предъявляющих жалобы на аномальное маточное кровотечение. В рамках диагностики были получены данные анамнеза, проведен осмотр и УЗИ. Затем выполнялось морфологическое исследование соскобов полости матки: гистологические, иммуногистохимические методы, сканирование и морфометрия микропрепаратов. Результаты. Гистологическое исследование соскобов полости матки подтвердило наличие неатипической железистой гиперплазии эндометрия как патологического процесса. При этом наблюдался полиморфизм стромы эндометрия, а именно: как уменьшение количества стромальных элементов и сохранением общей цитогенности, так и наличие участков структурного ремоделирования стромы за счет фиброзной трансформации и превалирования воспалительной инфильтрации. Что вероятнее всего, связано с наличием у пациенток хронического эндометрита. Для оценки наличия воспалительного компонента, иммунитета была проведена иммуногистохимическая реакция с маркерами CD138, CD4, CD8, CD56, CD20. Обнаруженные нами закономерности иммуногистохимических характеристик могут выступать в роли показателей морфологической картины хронического эндометрита. Заключение. Итак, в нашем клиническом исследовании мы можем заключить, что воспаление как фон для гиперплазии эндометрия имеет важное патогенетическое значение в ее развитии и должно быть учтено в клинической работе. Также установлено, что у пациенток с неатипической железистой гиперплазией эндометрия необходимо исключение хронического эндометрита в качестве сочетанного патологического процесса, который может способствовать структурной перестройке стромального и железистого компонентов эндометрия.

**Ключевые слова:** неатипическая железистая гиперплазия эндометрия, иммуногистохимические маркеры воспаления

**CHRONIC INFLAMMATION IN ORDINARY ENDOMETRIAL HYPERPLASIA****Volotskaya N. I., Golubinskaya E. P., Ziablitskaia E. Y., Maksimova P. E.**

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

**SUMMARY**

Aim: to show the pathogenetic role of inflammatory processes in the endometrium in non-atypical hyperplasia. Material and methods. To conduct the study, material was collected from scrapings of the uterine cavity from patients who had signs of a hyperplastic process in the endometrium according to ultrasound diagnostics who complained of abnormal uterine bleeding. As part of the diagnosis, anamnesis data was obtained, an examination and ultrasound were performed. Then a morphological study of scrapings of the uterine cavity was performed: histological, immunohistochemical methods, scanning and morphometry of microslides. Results. Histological examination of scrapings of the uterine cavity confirmed the presence of non-atypical glandular endometrial hyperplasia as a pathological process. At the same time, polymorphism of the endometrial stroma was observed, namely: both a decrease in the number of stromal elements and preservation of general cytogenicity, and the presence of areas of structural remodeling of the stroma due to fibrous transformation and the prevalence of inflammatory infiltration. This is most likely due to the presence of chronic endometritis in patients. To assess the presence of the inflammatory component and immunity, the following was carried out: immunohistochemical reaction with markers CD138, CD4, CD8, CD56, CD20. Thus, the patterns of immunohistochemical characteristics that we discovered can act as indicators of the morphological picture of chronic endometritis. Conclusion. So, in our clinical study we can conclude that inflammation as a background for

endometrial hyperplasia has an important pathogenetic significance in its development and should be taken into account in clinical work. It has also been established that in patients with non-atypical glandular endometrial hyperplasia, it is necessary to exclude chronic endometritis as a combined pathological process that can contribute to the structural restructuring of the stromal and glandular components of the endometrium.

**Key words:** non-atypic glandular endometrial hyperplasia, immunohistochemical markers of inflammation

Гиперпластические процессы эндометрия являются не только медицинской, но и социальной проблемой. Гиперплазию эндометрия (ГЭ) отмечают примерно у 5 % гинекологических больных. До 40 % женщин молодого возраста с гиперпластическими процессами эндометрия подвергаются хирургическому лечению, что в ряде случаев приводит к потере репродуктивной функции [1; 2]. Результаты многих исследований доказывают сложность патогенеза ГЭ, развитие которой происходит на фоне нарушения соотношения процессов пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели (апоптоза) [3]. В то время как эстрогенная стимуляция эндометрия, как полагают, является основным этиологическим фактором риска развития этого заболевания, его этиологическими и патогенетическими факторами также могут быть иммуносупрессия и инфекция [4; 5; 6; 7].

Исследования показывают, что в развитии простой ГЭ системная и локальная гиперэстрогения играет ключевую роль, но в случае начинающейся трансформации клеток роль воспалительных процессов возрастает. Развитие воспалительных изменений при ГЭ можно рассматривать как фактор промоции и прогрессирования патологии, а также атрибутивный фактор риска малигнизации. В исследованиях была установлена роль клеток CD 45(+), неспецифических протеаз и воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в воспалении, связанных с ГЭ [8].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования являлись соскобы полости матки, полученные от пациенток в возрасте от 25 до 63 лет в ходе фракционного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии (n=50).

Критерии включения: аномальное маточное кровотечение при регулярном менструальном цикле либо в климактерическом периоде; УЗИ признаки гиперпластического процесса в эндометрии (толщина эндометрия не менее 5-7 мм в 1 фазу менструального цикла (5-7 день) в репродуктивном возрасте пациенток, не менее 3-4 мм в постменопаузе; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН) /атипическая гиперплазия эндометрия, онкологические процессы любой локализации, в том числе органов женской половой системы; применение

гормональной терапии, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, тамоксифена, внутриматочных средств; отказ об участии в исследовании; данные об инфекционной патологии половых путей (острой либо хронической); клинические проявления системных аутоиммунных заболеваниях; невозможность соблюдения протокола исследования.

Для исследований пациенток использованы:

1. Общие клинические методы в рамках диагностической работы: сбор анамнеза, осмотр, физикальные методы, УЗИ.
2. Морфологические методы для верификации диагноза: общая гистологическая техника и ИГХ: для подтверждения/исключения хронического эндометрита – ИГХ реакция с маркером плазмочитов CD138 [9]; оценка локального клеточного и гуморального иммунитета в эндометрии – ИГХ с маркерами CD4 – Т-лимфоциты хелперы, CD8 – цитотоксические лимфоциты, CD56 – NK-клетки, CD20 – В-лимфоциты; а также использовались методы световой микроскопии, микросъемки и сканирования гистопрепаратов, морфометрия изображений.
3. Для обработки цифровых показателей использованы методы непараметрической статистики. Математическую обработку данных выполнили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 10.0 Stat Soft после оценки нормальности распределения признака выборки по Шапиро-Уилка. Для определения различий между основной и контрольной группами применяли метод по U-критерию Манна-Уитни.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (Протокол № 4 от 12.04.2022 г).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В условиях клинически значимой эстрогении на светооптическом уровне в эндометрии происходит симуляция персистирующей пролиферативной фолликулиновой фазы менструального цикла, что сопровождается пролонгацией пролиферации желез с повышением митотической активности эпителия, увеличением количества

желез и уменьшением площади стромального компонента, приводя к формированию неатипической железистой гиперплазии эндометрия как патологического процесса.

При этом в нашем исследовании установлено наличие полиморфизма изменений стромы эндометрия, проявлявшееся как в виде закономерного уменьшения количества стромальных элементов и сохранением общей цитогенности, так и в наличии очаговых или распространенных участков структурного ремоделирования стромы за счет фиброзной трансформации и превалирования воспалительной инфильтрации. Данный факт, по-нашему

мнению может быть связан с наличием хронического эндометрита в качестве фонового патологического процесса у данной группы пациенток.

Проведение ИГХ исследования с маркером CD138 в объеме нашей выборки установило наличие верифицированного хронического эндометрита как фонового процесса неатипической железистой гиперплазии в 38% из 50 случаев, что позволило систематизировать выборку наших пациенток на две принципиальные группы: CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия (n=19) и CD138- неатипическая железистая гиперплазия эндометрия (n=31) (таблица 1).

**Таблица 1. Количественные показатели ИГХ экспрессии CD138+ плазматических клеток у пациенток с неатипической железистой гиперплазией.**

**Table 1. Quantitative IHC indicators of CD138+ plasma cell expression in patients with non-atypical glandular hyperplasia.**

ИГХ маркер	CD138+ ГЭ (n=19), Абс.	CD138 ГЭ (n=31), Абс
CD138	7,05±0,02	0*

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  уровень статистической значимости межгрупповых различий показателей.

Абс – измерение в абсолютных числах путем подсчета количества клеток

**Note:** \* -  $p < 0.05$  level of statistical evidence of intergroup differences in indicators. Abs – measurement in absolute numbers by counting the number of cells.

Соотношение CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс свидетельствует о количественном паритете данных клеточных популяций и соответственно о готовности локального иммунитета к адаптивной иммунной реакции в зависимости от иницирующего травматического воздействия.

Такие характеристики клеточных компонентов адаптивного иммунитета, в комплексе с данными об истощении рецепторов эстрогена, могут являться показателями неполной морфологической картины хронического эндометрита, нуждающейся в детализации этиологических факторов риска его возникновения, в том числе клинко-anamnestических данных (внутриматочная спираль в анамнезе, аутоиммунные процессы, антифосфолипидный синдром и т.д.) с целью последующей коррекции терапевтического воздействия и применения этиопатогенетического лечения, направленного не только на нормализацию гормонального фона, но и на причины, способствующие структурной перестройке эндометрия на фоне персистирующих воспалительных реакций. Данная теория не противоречит гипотезе развития ГЭ и ЭИН, общепринятой принятой в современной литературе [10; 11]; однако может быть принята за основу разработки тактического алгоритма ведения пациенток с ГЭ.

Анализ ИГХ реакций с маркерами адаптивного иммунитета и рецепторной активности эндометрия у пациенток с верифицированной CD138+ неатипической железистой гиперпла-

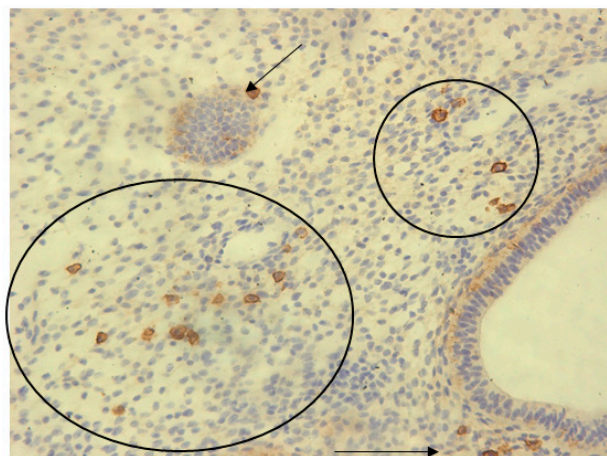
зией свидетельствует о неоднородности полученных результатов количественных характеристик популяций лимфоидных клеток и иммунорегуляторного индекса, что позволило выделить 2 подгруппы пациенток с хроническим эндометритом на фоне железистой гиперплазии эндометрия без атипии: Подгруппа 1 с провоспалительным Th1 иммунным ответом (n=10) и Подгруппа 2 с противовоспалительным иммунным ответом (n=9).

Во всех исследованных соскобах полости матки пациенток Подгруппы 1 на светооптическом уровне определяется превалирование экссудативно-альтеративных процессов в строме эндометрия, что проявляется в неравномерно выраженной отеке, диффузно выраженной мононуклеарной инфильтрации, слабыми или очаговыми явлениями склерозирования стромы. Количество плазматических клеток варьирует от 5-6 до 15-16 в 1 HPFx20 (рис.1).

CD138+ клетки располагаются как диффузно, так и в виде очаговых скоплений, равномерно распределяясь по функциональному слою эндометрия.

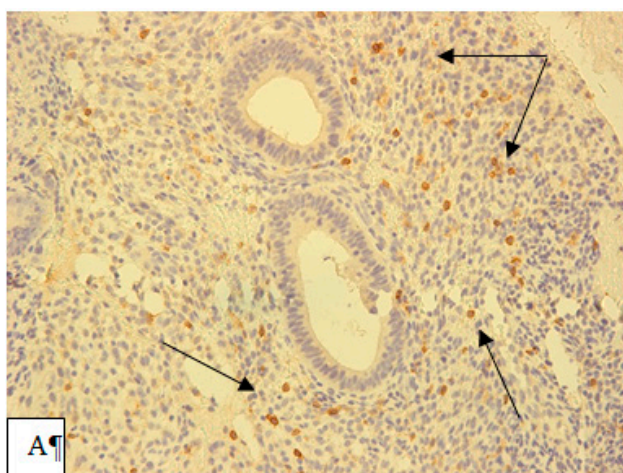
T-лимфоциты хелперы являются превалирующей лимфоидной клеточной популяцией, значимо преобладая над цитотоксическими лимфоцитами, НК клетками и В-лимфоцитами в строме. При микроскопическом исследовании определяется наличие CD4+ клеток как в функциональном, так и в участках базального слоя (рис. 2).



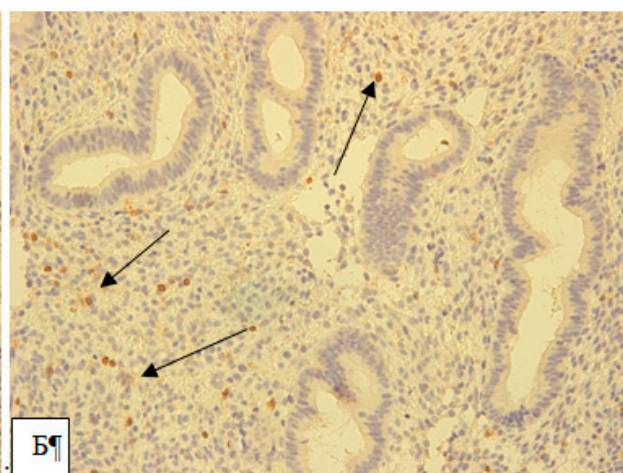


**Рис. 1.** Соскоб полости матки. Подгруппа 1. CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия. Позитивная мембранная реакция с маркером CD138 в плазматических клетках (стрелка и круг). ИГХ. Ув.200х.

**Fig. 1.** Scrape of the uterine cavity. Subgroup 1 CD138+ non-atypical glandular hyperplasia. Positive membrane reaction with CD138 marker in plasma cells (arrow and circle). IHC. Magnification 200x.



**Рис. 2.** Соскоб полости матки. Подгруппа 1 (CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия). ИГХ. Ув.200х. А – Диффузно рассеянная инфильтрация стромы CD4+ Т-лимфоцитами хелперами с позитивной мембранной реакцией (стрелки). Б – Диффузно рассеянная инфильтрация стромы CD8+ Т цитотоксическими лимфоцитами с позитивной мембранной реакцией (стрелки).



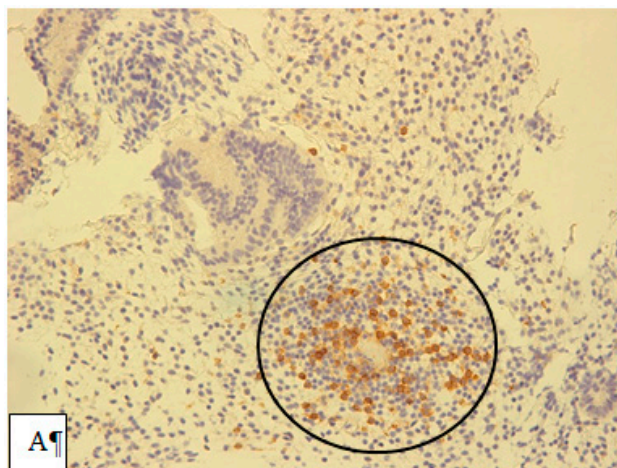
**Fig. 2.** Scrape of the uterine cavity. Subgroup 1 (CD138+ non-atypical glandular hyperplasia). IHC. Magnification 200x. А – Disseminated infiltration of the stroma with CD4+ T-helper lymphocytes with a positive membrane reaction (arrows). В – Disseminated infiltration of the stroma with CD8+ T cytotoxic lymphocytes with a positive membrane reaction (arrows).

Интересным представляется расположение Т-лимфоцитов хелперов и цитотоксических лимфоцитов в очагах формирования лимфоидных агрегатов. При оценке ИГХ реакций в этих участках фиксируется тенденция к периферическому расположению указанных клеток, с формированием псевдомантийной зоны. Причем CD4+ клетки выстраиваются в виде демаркационного вала по периферии герминативного центра, а CD8+ клетки инфильтрируют его единичными клетками (рис. 3).

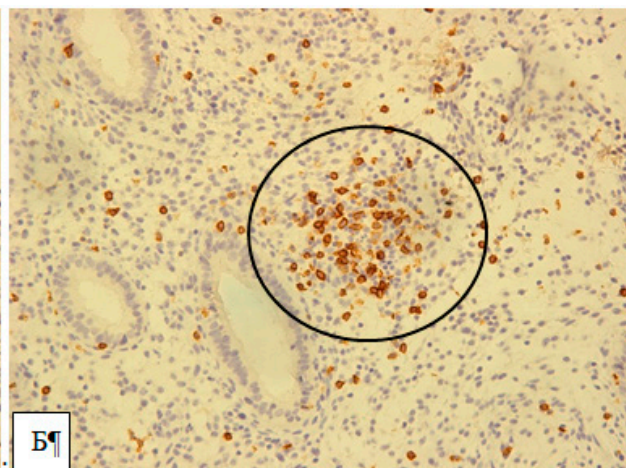
Количественным выражением соотношения клеточных популяций Т-лимфоцитов является сдвиг иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 до  $2,00 \pm 0,04$  в сторону значимого преобладания Т-лимфоцитов хелперов. По-нашему мнению, такие локализационные особенности, а так же чис-

ловые показатели свидетельствуют о векторной клональной пролиферации Т-лимфоцитов хелперов, необходимых для реализации противоинфекционного иммунного ответа, направленного на уничтожение и элиминацию бактериальных и вирусных агентов. Данное предположение подтверждается и активацией клеточных компонентов гуморального иммунитета с демонстрацией интенсификации В-лимфоцитов как в зонах лимфоидных скоплений, так и в виде диффузно рассеянной в строме клеточной популяции (рис. 4).

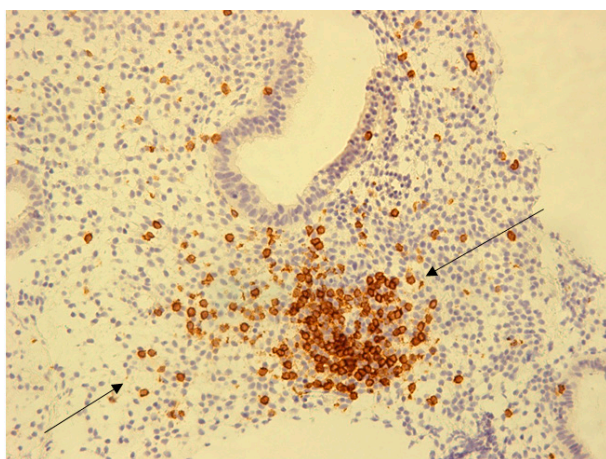
НК-клетки визуализируются в пределах диагностически значимых показателей нормы либо количество их незначительно увеличено. Такие клетки с позитивной мембранной реакцией распределяются в виде очаговых скоплений вокруг пучков сосудов, а в части случаев вокруг базаль-



**Рис. 3.** Соскоб полости матки. Подгруппа 1 (CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия). Лимфоидные скопления в строме эндометрия (круг). ИГХ. Ув.200х. А – CD4+ Т-лимфоциты хелперы с позитивной мембранной реакцией. Б – CD8+ Т-цитотоксические лимфоциты с позитивной мембранной реакцией.

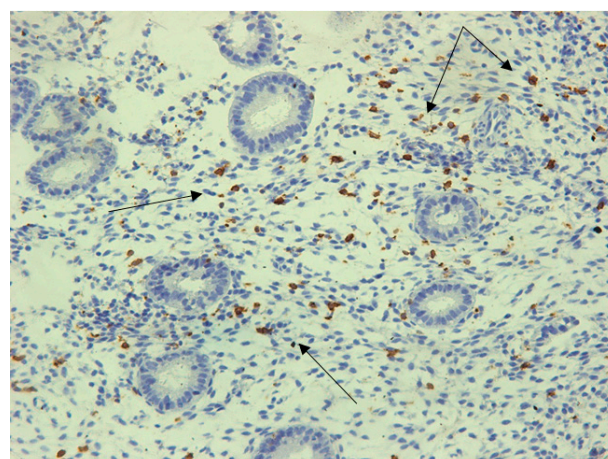


**Fig. 3.** Scrape of the uterine cavity. Subgroup 1 (CD138+ non-atypical glandular endometrial hyperplasia). Lymphoid accumulations in the endometrial stroma (circle). IHC. Magnification.200x. A – CD4+ T-helper lymphocytes with a positive membrane reaction. B – CD8+ T-cytotoxic lymphocytes with a positive membrane reaction.



**Рис. 4.** Соскоб полости матки. Подгруппа 1 (CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия). CD20+ В-лимфоциты с позитивной мембранной реакцией в лимфоидном агрегате и перигландулярной строме (стрелки). ИГХ. Ув.200х.

**Fig. 4.** Scrape of the uterine cavity. Subgroup 1 (CD138+ non-atypical glandular endometrial hyperplasia). Membrane-positive CD20+ B cells in the lymphoid aggregate and periglandular stroma (arrows). Magnification 200x.

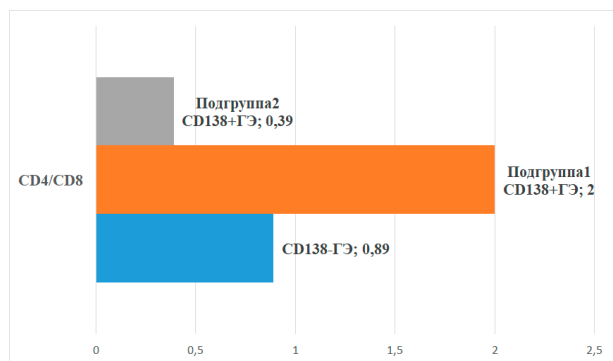


**Рис. 5.** Соскоб полости матки. Подгруппа 1 (CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия). CD56+ NK-клетки с позитивной мембранной реакцией в функциональном слое эндометрия (стрелки). ИГХ. Ув.200х.

**Fig. 5.** Scrape of the uterine cavity. Subgroup 1 (CD138+ non-atypical glandular endometrial hyperplasia). CD56+ NK cells with a positive membrane reaction in the functional layer of the endometrium (arrows). IHC. Magnification 200x.

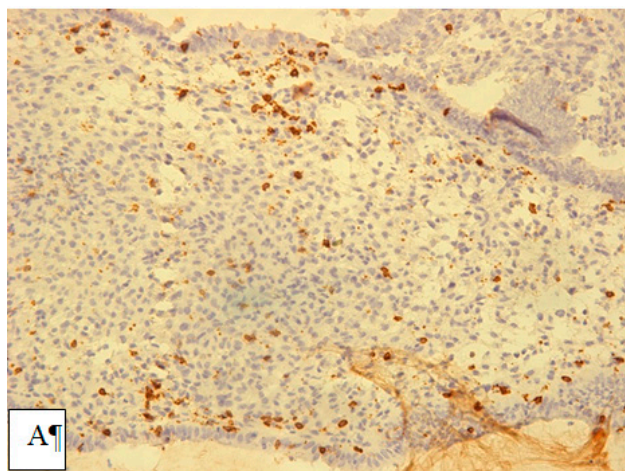
ных мембран железистых структур эндометрия. Такие количественные показатели свидетельствуют о минимальной вовлеченности механизма естественного цитолиза клеток-мишеней с внутриклеточным персистированием инфекционных агентов, вероятно вирусной этиологии в случаях интенсификации популяции, либо аутоиммунизации воспалительного процесса (рис. 5).

Соскобы полости матки пациенток Подгруппы 2 CD138+ неатипической железистой гиперплазией характеризуются также значимыми количественными сдвигами клеточных популяций в строме эндометрия. При этом наблюдается инверсия иммунорегуляторного индекса относительно подгруппы 1 с абсолютным превалированием цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток (рис. 6.).

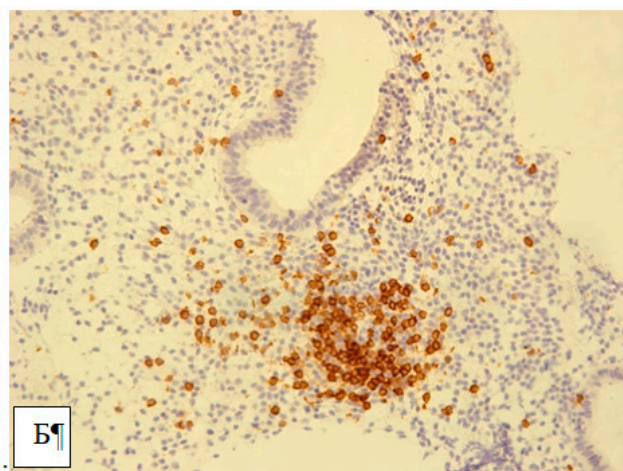


**Рис. 6.** Показатели иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (единиц) у пациенток с неатипической железистой гиперплазией с/без фонового хронического эндометрита.

**Fig. 6.** Indicators of the CD4/CD8 immunoregulatory index (units) in patients with non-atypical glandular hyperplasia with/without background chronic endometritis.



**Рис.7.** Соскоб полости матки. Подгруппа 2 (CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия). CD8+ Т-цитотоксические лимфоциты в строме (А) и лимфоидном агрегате (Б). ИГХ. Ув.200х.



**Fig. 7.** Scrape of the uterine cavity. Subgroup 2 (CD138+ non-atypical glandular endometrial hyperplasia). CD8+ T-cytotoxic lymphocytes in the stroma (A) and lymphoid aggregate (B). IHC. Magnification 200x.

факторный Т-лимфоцит киллер воспринимает собственные клетки организма в качестве клетки-мишени, инициируя в них активацию апоптоза либо лизирование путем прямого межклеточного взаимодействия и высвобождения цитолитических ферментов граэнзима и перфорина. Во фрагментах эндометрия, полученных в процессе выскабливания полости матки пациенток подгруппы 2 на светооптическом уровне определялось превалирование пролиферативных процессов над альтеративными, с визуально более выраженным remodelлированием стромального компонента за счет пролиферации фибробластического дифферона, что по-нашему мнению, может свидетельствовать в пользу пролонгации воспалительного процесса и в частности аутоиммунизации стро-

мы. Данный факт подтверждался и ИГХ реакцией с маркером В-лимфоцитов CD20 (рис.4), а так же натуральных киллеров CD56 (рис.5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Такая поляризация иммунных клеток является демонстрацией доминирования цитотоксических реакций, направленных либо на ликвидацию клеток с внутриклеточным персистированием инфекционного агента, либо на собственные клетки организма при их мутационной нагрузке. Локальная гиперэргия цитотоксических лимфоцитов может приводить к развитию аутореактивности. И в том, и в другом случае побочным эффектом может быть эффект аутоиммунизации, когда эф-

воспаление как фон для ГЭ имеет важное патогенетическое значение в ее развитии и должно быть учтено в клинической работе. Оно может быть как инфекционным, так и аутоиммунным.

Важно подчеркнуть, что механизм аутоиммунизации может быть связан как с гиперэргической реакцией локального иммунитета, так и являться результатом системных аутоиммунных заболеваний, что актуализирует детализацию анамнестических данных и расширение клинико-диагностического поиска.

Пролонгация воспалительного процесса независимо от этиологического фактора приводит

к структурному ремоделированию стенок сосудов, их склерозированию, нарушению сосудистой проницаемости и как следствие нарастанию тканевой гипоксии. Локальный дисбаланс оксигенации тканевых элементов приводит к инициации реполяризации макрофагов во 2 функциональный тип, индуцирующих компенсаторный неоангиогенез за счет повышения концентрации сосудистого фактора роста-А, хемотаксису фибробластов и интенсификации коллагенообразования.

Разрастания соединительнотканых волокон способствует неравномерному распределению гиперплазированного железистого компонента, что приводит к формированию псевдополиповидных выростов с усиленной микроциркуляцией за счет вновь образованных сосудов. Пролонгация процесса усугубляет фиброзирование стромы полиповидных выростов и приводит к формированию железисто-фиброзных полипов эндометрия на фоне железистой гиперплазии (рис.8).

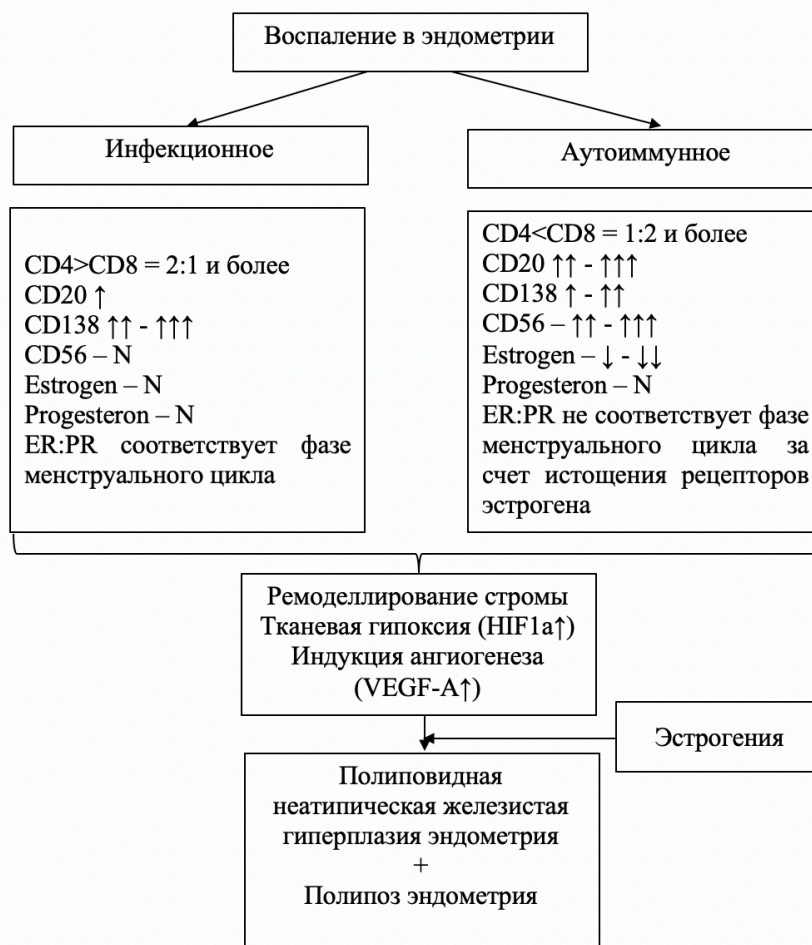


Рис. 8. Механизм формирования неатипичной железистой гиперплазии на фоне пролонгированного воспаления в эндометрии.

Fig. 8. The mechanism of formation of non-atypical glandular hyperplasia against the background of prolonged inflammation in the endometrium.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в нашем клиническом исследовании мы можем заключить, что воспаление как фон для ГЭ имеет важное патогенетическое значение. У пациенток с неатипичной железистой гиперплазией эндометрия необходимо исключение хронического эндометрита в качестве сочетанного патологического процесса, который может способствовать структурной перестройке стромального и железистого компонентов эндо-

метрия, а так же формированию полиповидной формы гиперплазии и/или полипов эндометрия.

Это открывает новую область, которая может позволить клиницистам выбирать более эффективные методы лечения на основе конкретных молекулярных путей, которые изменяются в каждом случае ГЭ индивидуально. Мы рассмотрели один из путей, который связан с развитием воспаления в эндометрии. Фактически, она отражает взаимодействие между клетками эпителия и стромы, а также локальные и автономные меха-

низмы в микроокружении эпителиоцитов, которые могут иметь большое значение для лучшего понимания происхождения ГЭ и прогрессии опухолевого роста. Молекулярная диагностика уже крайне востребована, а новые методы станут следующим шагом к пониманию патогенеза ГЭ с точки зрения исследователя и клинициста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ring K. L., Mills A. M., Modesitt S. C. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2022 1;140(6):1061-1075. doi:10.1097/AOG.0000000000004989.
2. Brun J. L., Descat E., Boubli B., Dallay D. Les hyperplasies de l'endomètre [Endometrial hyperplasia: A review]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2006;35(6):542-50. French. doi:10.1016/s0368-2315(06)76444-4.
3. Ordi J., Bergeron C., Hardisson D., McCluggage W. G., Hollema H., Felix A., Soslow R. A., Oliva E., Tavassoli F. A., Alvarado-Cabrero I., Wells M., Nogales F. F. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology.* 2014;64(2):284-92. doi:10.1111/his.12249.
4. Yang C. H., Almomen A., Wee Y. S., Jarboe E. A., Peterson C. M., Janát-Amsbury M. M. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Med.* 2015;4(7):1039-50. doi:10.1002/cam4.445.
5. Alizadehmohajer N., Shojaeifar S., Nedaeinia R., Esparvarinha M., Mohammadi F., Ferns G. A., Ghayour-Mobarhan M., Manian M., Balouchi A. Association between the microbiota and women's cancers - Cause or consequences? *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110203. doi:10.1016/j.biopha.2020.110203.
6. Baker J. M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M. M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45-53. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
7. Medina-Bastidas D., Camacho-Arroyo I., García-Gómez E. Current findings in endometrial microbiome: impact on uterine diseases. *Reproduction.* 2022;163(5):R81-R96. doi:10.1530/REP-21-0120.
8. Kubyshkin A. V., Aliev L. L., Fomochkina I. I., Kovalenko Y. P., Litvinova S. V., Filonenko T. G., Lomakin N. V., Kubyshkin V. A., Karapetian O. V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016;65(10):785-94. doi:10.1007/s00011-016-0960-z.
9. Wang S., Li F., Zhang W., Sui X., Hao C. Investigation of the Relationship between Chronic Endometritis Manifestations under Hysteroscope and CD138 Expression. *Appl Bionics Biomech.* 2022;2022:8323017. doi:10.1155/2022/8323017.
10. Jarboe E. A., Mutter G. L. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):215-25. doi:10.1053/j.semdp.2010.09.007.
11. Sivridis E., Giatromanolaki A. Prognostic aspects on endometrial hyperplasia and neoplasia. *Virchows Arch.* 2001;439(2):118-26. doi:10.1007/s004280100418.

## ВЛИЯНИЕ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА ЯИЧНИК В МОДЕЛИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Демяшкин Г. А.<sup>1,2</sup>, Муртазалиева З. М.<sup>2</sup>, Пугачева Е. Н.<sup>2</sup>, Вадюхин М. А.<sup>2</sup>, Ингель И. Э.<sup>1</sup>,

Михина Л. Н.<sup>1</sup>, Фомина Н. К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 249036, ул. Королева, 4, Обнинск, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, ул. Трубецкая, 8 стр.2, Москва, Россия.

**Для корреспонденции:** Демяшкин Григорий Александрович, д.м.н., заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии ИТМиБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); e-mail: dr.dga@mail.ru

**For correspondence:** Grigory Demyashkin, MD, Head of Department of Hystology, Sechenov University, e-mail: dr.dga@mail.ru

### Information about authors:

**Demyashkin G. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

**Murtazalieva Z. M.**, <https://orcid.org/0009-0000-2361-7618>

**Pugacheva E. N.**, <https://orcid.org/0009-0009-2268-3838>

**Vadyukhin M. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>

**Ingel I. E.**, <https://orcid.org/0000-0002-6776-1176>

**Mikhina L. N.**, <https://orcid.org/0000-0001-7600-7901>

**Fomina N. K.**, <https://orcid.org/0000-0002-1499-1349>

### РЕЗЮМЕ

Плазма, обогащенная тромбоцитами, является регенеративным субстратом при повреждении структур яичника за счет входящих в ее состав биологически активных молекул. Ее предлучевое применение потенциально может снизить диапазон и глубину радиационно-индуцированного повреждения яичника. Цель исследования: иммуногистохимическая оценка роли васкулярного эндотелиального фактора роста на структуры яичника в модели радиационно-индуцированной овариальной недостаточности. Материал и методы. Фрагменты яичников четырех групп (I – Контроль (n=10), II – фракционное облучение электронами в суммарной дозе 20 Гр (n=10), III – фракционное облучение электронами в суммарной дозе 20 Гр + плазма, обогащенная тромбоцитами (n=10), IV – плазма, обогащенная тромбоцитами (n=10)) были изучены иммуногистохимическим методом с антителами к VEGF. Результаты. Фракционное облучение электронами привело к уменьшению доли VEGF-позитивных фолликулярных клеток, а предлучевое введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, демонстрировало сохранение более высоких значений экспрессии исследуемого фактора роста. Обсуждение. Выявленный в настоящем исследовании иммуногистохимический паттерн, вероятно, связан с индукцией ангиогенеза и метаболизма структур яичника факторами роста в составе плазмы, обогащенной тромбоцитами. Ее предлучевое введение способствовало снижению глубины и диапазона радиационно-индуцированной овариальной недостаточности. Заключение. Предлучевое введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, привело к активации неоангиогенеза и усилению репаративных процессов в яичнике после воздействия фракционного локального облучения электронами в суммарной дозе 20 Гр.

**Ключевые слова:** овофолликулогенез, электроны, васкулярный эндотелиальный фактор роста, ангиогенез, иммуногистохимия

### INFLUENCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ON THE OVARY IN A MODEL OF RADIATION-INDUCED OVARIAL INSUFFICIENCY

Demyashkin G. A.<sup>1,2</sup>, Murtazalieva Z. M.<sup>2</sup>, Pugacheva E. N.<sup>2</sup>, Vadyukhin M. A.<sup>2</sup>, Ingel I. E.<sup>1</sup>, Mikhina L. N.<sup>1</sup>, Fomina N. K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia

<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow, Russia

### SUMMARY

Plasma enriched with platelets is a regenerative substrate for damage to ovarian structures due to the biologically active molecules it contains. Its pre-irradiation application has the potential to reduce the range and depth of radiation-induced ovarian damage. Aim of the study: immunohistochemical assessment of the role of vascular endothelial growth factor on ovarian structures in a model of radiation-induced ovarian failure. Material and methods. Fragments of ovaries of four groups (I – Control (n=10), II – fractional irradiation with electrons in a total dose of 20 Gy (n=10), III – fractional irradiation with electrons in a total dose of 20 Gy + platelet-rich plasma (n=10), IV – platelet-rich plasma

(n=10)) were studied by immunohistochemical method with antibodies to VEGF. Results. Fractional electron irradiation led to a decrease in the proportion of VEGF-positive follicular cells, and pre-irradiation administration of platelet-rich plasma demonstrated the maintenance of higher expression values of the studied growth factor. Discussion. The immunohistochemical pattern identified in the present study is likely associated with the induction of angiogenesis and metabolism of ovarian structures by growth factors in platelet-rich plasma. Its pre-radiation administration contributed to a decrease in the depth and range of radiation-induced ovarian failure. Conclusion. Pre-irradiation administration of platelet-rich plasma led to the activation of neoangiogenesis and enhanced reparative processes in the ovary after exposure to fractional local electron irradiation with a total dose of 20 Gy.

**Key words:** ovofolliculogenesis, electrons, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, immunohistochemistry

Ионизирующее излучение часто применяют при облучении злокачественных новообразований органов малого таза, причем существует риск поражения соседних органов, в том числе – радиационно-индуцированное повреждение яичников [1]. Токсическое воздействие облучения приводит к апоптозу фолликулярных клеток с нарушением овофолликулогенеза и развитием овариальной недостаточности [2].

Одним из ключевых регуляторов физиологического овофолликулогенеза является васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), который синтезируется многими типами клеток, в том числе – тромбоцитами [3]. Его роль заключается в обеспечении метаболизма клеток яичников [4]. Механизмы действия VEGF в тканях заключаются в модуляции широкого спектра процессов, таких как: неоангиогенез, митоз и миграция клеток, формирование и функционирование гематоовариального барьера, фенестрация эндотелия, хемотаксис макрофагов и гранулоцитов, вазодилатация (индукция синтеза оксида азота) и др [5]. На основании перечисленных положительных эффектов VEGF и многих других факторов роста (IGF-1, TGF- $\beta$ , PDGF и др.) в составе плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), ее применение для защиты от токсических эффектов электронотерапии остается малоизученным. Ее предлучевое применение потенциально может снизить диапазон и глубину радиационно-индуцированного повреждения яичника.

Цель исследования: оценка роли васкулярного эндотелиального фактора роста в структурах яичника в модели радиационно-индуцированной овариальной недостаточности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Животные – крысы породы Вистар (Rattus Wistar; n=40) были поделены на четыре группы:

I группа (n=10) – контрольная;

II группа (n=10) – фракционное локальное облучение электронами в суммарной «очаговой» дозе (СОД) 20 Гр;

III группа (n=10) – интраперитонеальное введение бедной лейкоцитами плазмы, обогащенной тромбоцитами (LP-PRP), за 1 час до локального облучения электронами в СОД 20 Гр;

IV группа (n=10) – интраперитонеальное введение LP-PRP.

Животных всех групп выводили из эксперимента путем введения высоких доз анестетика на 7 сутки эксперимента (датой начала эксперимента считали последний день облучения). Все манипуляции выполняли согласно «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ЕЭС, Страсбург, 1985) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

*Морфологическое исследование.* После извлечения оценивали внешний вид яичников и состояние паренхимы на разрезе, взвешивали (в граммах) и измеряли. Затем нарезали параллельно сагиттальной плоскости каждые 2 мм, фиксировали в формалине, после проводки (аппарат гистологической проводки тканей, «Leica Biosystems», Германия) заливали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные срезы (толщиной 3 мкм), депарафинировали, дегидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином для гистологического исследования.

Морфологический анализ проводили в 10-ти случайно выбранных полях зрения микроскопа при увеличении  $\times 400$  в 5-ти случайных срезах с каждого образца. Цифровые изображения гистологических срезов (отсканированные препараты) для морфометрических исследований получали с помощью системы видео-микроскопии (микроскоп Leica DM3000, Германия; камера DFC450 C; компьютер Platrun LG) и программного обеспечения для обработки и анализа изображений Leica Application Suite (LAS) Version 4.9.0.

*Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.* В качестве первичных использовали кроличьи поликлональные антитела к VEGF-A (Millipore; клон ABS82; 1:100). Вторичные – универсальные антитела (HiDef Detection™ HRP Polymer system, «Cell Marque», США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет клеток проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении  $\times 400$  (в %).

*Статистический анализ.* Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS

12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Данные выражены как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка. Сравнения проводились с использованием дисперсионного анализа. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании яичников контрольной группы наблюдали нормальную гистоархитектонику. Воздействие локального облучения электронами в СОД 20 Гр привело к снижению количества примордиальных фолликулов и увеличению числа атретических фолликулов, пикнозу и фрагментации клеток гранулезной оболочки, кровоизлияниям в строме и увеличению объема соединительной ткани. В текальной оболочке обнаружены признаки гиперплазии текацитов (эндокринных клеток). Введение облученным животным плазмы, обогащенной тромбоцитами, снижало степень пострадиационного поражения яичников, способствуя частичному сохранению численности примордиальных фолликулов и снижению степени пикноза и фрагментации клеток гранулезной оболочки, а также разрастания соединительной ткани. Кроме того, отмечали визуальное увеличение плотности кровеносных сосудов мелкого и среднего калибров в поле зрения светового микроскопа. В IV-ой группе различий по сравнению с контролем не выявили.

По результатам иммуногистохимического исследования с антителами к VEGF-A на 7 сут-

ки после облучения выявили уменьшение доли ИГХ-позитивных гранулезных клеток (в 1,9 раза) по сравнению с контрольной группой. В желтом теле наблюдали иммуномечение некоторых лютеоцитов, количество которых было ниже по сравнению с контрольной группой в 1,2 раза. В то же время, количество VEGF-позитивных эндотелиоцитов повысилось, что связано с увеличением числа кровеносных сосудов мелкого и среднего калибров на единицу площади (неоваскулогенез). Доля интенсивно окрашенных VEGF-A-позитивных текацитов, напротив, увеличилась в 3,0 раза по сравнению с контролем.

Предлучевое введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, привело к интенсификации VEGF-A-иммуномечения: в III-ей группе наблюдали повышенное количество иммунопозитивных гранулезных клеток, превышающих значения II-ой группы в 1,4 раза. В желтом теле количество VEGF-A-позитивных лютеоцитов и эндотелиоцитов было приближено к контрольным значениям. В текальной оболочке яичника – интенсивное иммуномечение эндокриноцитов, доля которых, тем не менее, была снижена в 1,5 раза по сравнению с группой облученных животных.

В яичниках IV-ой группы отмечали увеличение доли иммунопозитивных гранулезных клеток и текацитов в 1,1 раза и в 1,15 раза по сравнению с контрольной группой. В желтом теле экспрессия VEGF-A достоверно не отличалась от контроля.

**Таблица 1. Доля VEGF-позитивных клеток в яичниках контрольной и опытных групп, в %.**  
**Table 1. The proportion of VEGF-positive cells in the ovaries of the control and experimental groups, in%.**

Группы	ГК, %	ЖТ, %	ТК, %
Контроль	33,8 $\pm$ 1,1	21,4 $\pm$ 0,9	16,5 $\pm$ 0,5
Облучение	18,1 $\pm$ 0,8 <sup>a</sup>	17,5 $\pm$ 0,8 <sup>a</sup>	49,6 $\pm$ 2,1 <sup>a</sup>
Облучение + LP-PRP	25,8 $\pm$ 1,2 <sup>b</sup>	19,7 $\pm$ 0,7 <sup>b</sup>	32,9 $\pm$ 1,4 <sup>b</sup>
LP-PRP	37,3 $\pm$ 1,6 <sup>c</sup>	22,1 $\pm$ 1,0	19,2 $\pm$ 0,7 <sup>c</sup>

**Примечание:** ГК – гранулезные клетки, ЖТ – желтое тело, ТК – тека-клетки, LP-PRP – плазма, обогащенная тромбоцитами. Статистически достоверные различия: а – между контролем и группой облучения (II), b – между группой, которой после облучения вводили LP-PRP (III) и группой облучения (II), c – между группой LP-PRP (IV) и контролем.

**Note:** ГК – granulosa cells, ЖТ – corpus luteum, ТК – theca cells, LP-PRP – platelet-rich plasma. Statistically significant differences: a – between the control and the irradiation group (II), b – between the group that was administered LP-PRP after irradiation (III) and the irradiation group (II), c – between the LP-PRP group (IV) and the control.

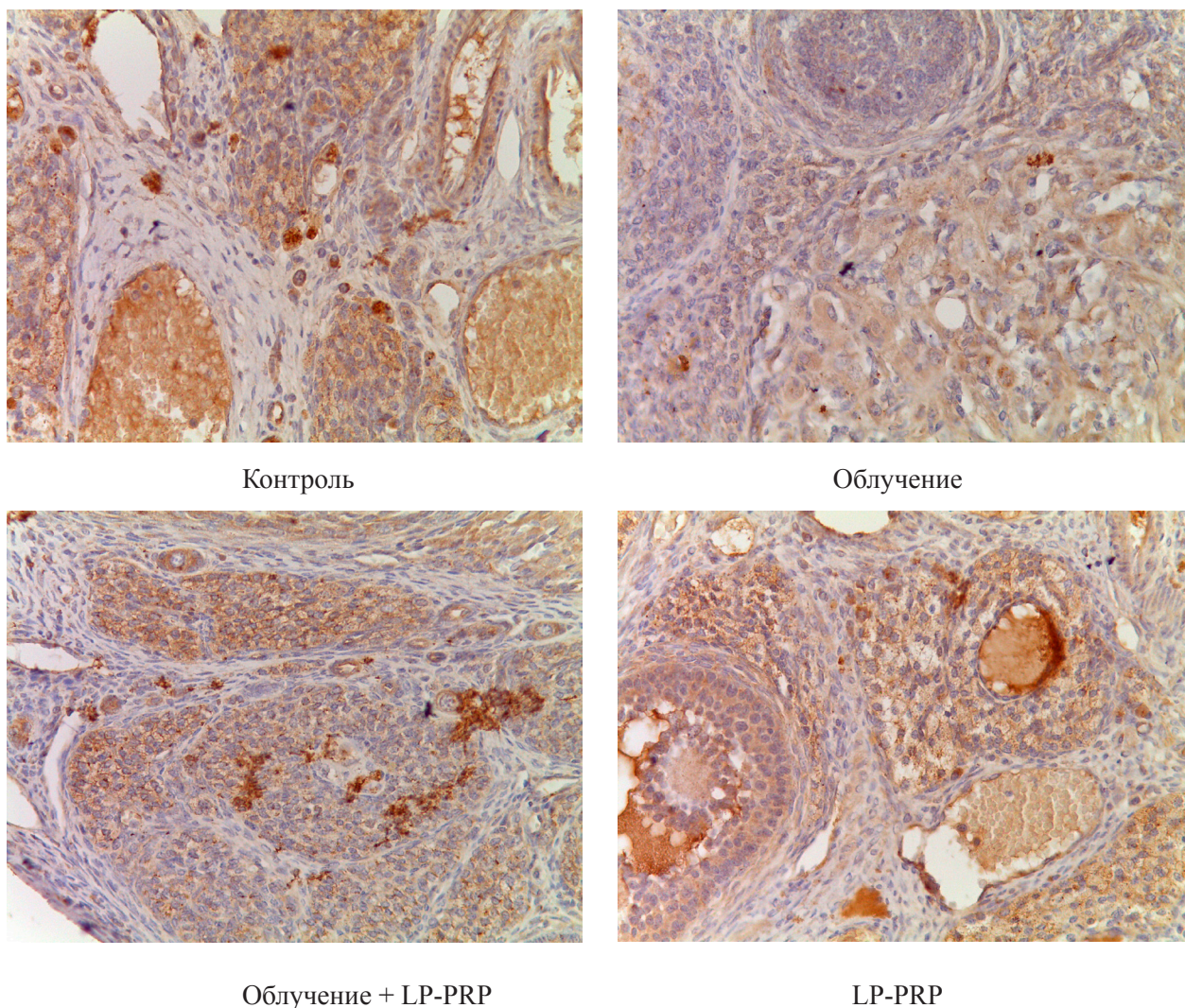
## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование посвящено оценке экспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста в структурах яичника после воздействия фракционного локального облучения электрона-

ми в суммарной дозе 20 Гр и введения плазмы, обогащенной тромбоцитами.

В семействе васкулярного эндотелиального фактора роста принято выделять VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, которые служат лигандами трансмембранных рецепто-





Контроль

Облучение

Облучение + LP-PRP

LP-PRP

**Рис. 1. Фрагменты яичников контрольной и опытных групп. Иммуногистохимические реакции с антителом к VEGF-A, докрасивание – гематоксилином, увелич.×400.**

**Fig. 1. Fragments of ovaries of the control and experimental groups. Immunohistochemical reactions with antibody to VEGF-A, staining with hematoxylin, magnification ×400.**

ров VEGFR-1, -2, -3, экспрессируемых, среди прочего, гранулезными клетками яичников [6]. Биологическое действие VEGF наступает после его связывания с соответствующим рецептором в результате аутофосфорилирования и активации каскадов PI3K/AKT- и Ras/MAPK-путей [7]. Это приводит к индукции неоваскулогенеза и увеличению плотности кровеносных сосудов в поле зрения, обнаруженному нами при микроскопическом исследовании, что связано с улучшением биохимических и метаболических процессов в фолликулах вследствие фенестрации эндотелия и увеличения проницаемости гемато-овариального барьера, способствуя поступлению других биологически активных молекул и регенеративных субстратов (в том числе PRP) к фолликулярным клеткам [8; 9]. Иммуногистохимическое исследование подтвердило высокую экспрессию VEGF

в фолликулярных клетках и текацитах, что позволяет с высокой долей вероятности говорить об активации каскадов этого фактора роста и запуске всех перечисленных выше клеточных механизмов в структурах яичника.

Интенсивное иммуномечение текацитов также могло быть связано с гиперплазией этих клеток в ответ на радиационное воздействие. Это необходимо для замещения эндокринной функции поврежденных клеток яичника и поддержания физиологических уровней половых гормонов в плазме крови, что может быть расценено как компенсаторно-приспособительная реакция яичников в ответ на воздействие электронов [10].

Увеличение экспрессии VEGF эндотелия гемокapилляров желтого тела на единицу площади у облученных животных связано с усиленной васкуляризацией (неоваскулогенез), которая носи-

ла компенсаторно-приспособительный характер. Сохранение в желтом теле количества VEGF-позитивных клеток, близкого к контрольным значениям, обусловлено потенцированием введением дополнительных факторов ангиогенеза в составе плазмы, обогащенной тромбоцитами. Однако, VEGF практически не экспрессировался непосредственно в лютеоцитах, что, вероятно, объясняет низкие значения иммуномечения в желтом теле как полиморфной структуры яичника.

Так, в результате воздействия VEGF в яичниках происходит потенцирование позитивных эффектов факторов роста плазмы, обогащенной тромбоцитами, в том числе – регенеративных, которые необходимы для адекватного и быстрого восстановления ткани в ответ на воздействие фракционного облучения электронами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлучевое введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, привело к активации неоангиогенеза и усилению репаративных процессов в яичнике после воздействия фракционного локального облучения электронами в суммарной дозе 20 Гр.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reiser E., Bazzano M. V., Solano M. E., Haybaeck J., Schatz C., Mangesius J., Ganswindt U., Toth B. Unlaid Eggs: Ovarian Damage after Low-Dose Radiation. *Cells*. 2022;11(7):1219. doi:10.3390/cells11071219.
2. Kimler B. F., Briley S. M., Johnson B. W., Armstrong A. G., Jasti S., Duncan F. E. Radiation-induced ovarian follicle loss occurs without overt stromal changes. *Reproduction*. 2018;155(6):553-562. doi:10.1530/REP-18-0089.
3. Guzmán A., Hernández-Coronado C. G., Gutiérrez C. G., Rosales-Torres A. M. The vascular endothelial growth factor (VEGF) system as a key

regulator of ovarian follicle angiogenesis and growth. *Mol Reprod Dev*. 2023;90(4):201-217. doi:10.1002/mrd.23683.

4. Wang L., Ying Y. F., Ouyang Y. L., Wang J. F., Xu J. VEGF and bFGF increase survival of xenografted human ovarian tissue in an experimental rabbit model. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(10):1301-11. doi: 10.1007/s10815-013-0043-9.

5. Middleton K. K., Barro V., Muller B., Terada S., Fu F. H. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J*. 2012;32:150-163.

6. Akiyama I., Yoshino O., Osuga Y., et al. Bone morphogenetic protein 7 increased vascular endothelial growth factor (VEGF)-a expression in human granulosa cells and VEGF receptor expression in endothelial cells. *Reprod Sci*. 2014;21(4):477-482. doi:10.1177/1933719113503411.

7. Pandey A. K., Singhi E. K., Arroyo J. P., et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1-e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.

8. Martínez-Peña A.A., Petrik J.J., Hardy D.B., Holloway A.C. Delta-9-tetrahydrocannabinol increases vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion through a cyclooxygenase-dependent mechanism in rat granulosa cells. *Reprod Toxicol*. 2022;111:59-67. doi:10.1016/j.reprotox.2022.05.004.

9. Zhang K., Han E.S., Dellinger T.H., et al. Cinnamon extract reduces VEGF expression via suppressing HIF-1 $\alpha$  gene expression and inhibits tumor growth in mice. *Mol Carcinog*. 2017;56(2):436-446. doi:10.1002/mc.22506.

10. Tajima K., Orisaka M., Mori T., Kotsuji F. Ovarian theca cells in follicular function. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(5):591-609. doi:10.1016/s1472-6483(10)60392-6.

УДК: 618.14-002:615.357

DOI: 10.29039/2224-6444-2023-13-4-27-34

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН В МАТОЧНЫХ СМЫВАХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕАТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Карапетян О. В.<sup>1</sup>, Коваленко Е. П.<sup>2</sup>, Анисимова Л. В.<sup>2</sup>, Алиев Л. Л.<sup>2</sup>, Фомочкина И. И.<sup>2</sup>,

Пучкина Г. Н.<sup>2</sup>, Кубышкин А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Севастополя «Городская больница № 4» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Леваневского, 25, Севастополь, Россия

<sup>2</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: kubyshkin\_av@mail.ru

**For correspondence:** Anatolii V. Kubyshkin, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of General and Clinical Pathophysiology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: kubyshkin\_av@mail.ru

### Information about authors:

**Karapetyan O. V.**, <https://orcid.org/0000-0001-5745-6357>

**Kovalenko E. P.**, <https://orcid.org/0000-0002-8899-0031>

**Anisimova L. V.**, <http://orcid.org/0000-0001-9412-5071>

**Aliiev L. L.**, <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>

**Fomochkina I. I.**, <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

**Puchkina G. N.**, <https://orcid.org/0000-0002-8882-8317>

**Kubyshkin A. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-9400-1826>

### РЕЗЮМЕ

Цель – провести оценку эффективности применения различных гормональных препаратов при лечении гиперплазии эндометрия (ГЭ) на основании анализа изменений локального уровня гормонов, провоспалительных цитокинов и клеточных протеиназ, характеризующих степень воспалительных изменений в эндометрии. Материал и методы. Для проведения исследования 43 пациентки были разделены на 4 группы согласно протокола: группа 1 – 10 пациенткам проведен курс лечения с использованием гестагенов в непрерывном режиме; группа 2 – 10 пациенток применяли агонисты гонадотропинрилизинг гормона (АГнРГ); группа 3 – 11 пациенткам лечение проведено с использованием комбинированных оральных контрацептивов (КОК); группа 4 – 12 пациенток использовали внутриматочную систему с левоноргестрелом (ВСЛ). Отдельную контрольную группу составили 18 пациенток без ГЭ, которые проходили обследование в связи с бесплодием неясного генеза. Результаты. Установлено, что наиболее существенный эффект нормализации уровня маркеров воспалительной реакции отмечался при применении КОК и АГнРГ. В то время, как оптимальный эффект в отношении нормализации уровня эстрогенов и прогестерона установлен при применении ВСЛ. Динамика выявленных изменений при проведенной терапии в уровне локальных гормонов, провоспалительных цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов позволяют заключить, что степень данных изменений можно использовать в качестве критериев эффективности проводимой терапии. Заключение. Сопоставление результатов эффективности лечения пациенток с неатипической ГЭ по изменению локальных маркеров воспалительного процесса, гистологического анализа эндометрия через 3 месяца проведенной терапии и риска развития рецидивов ГЭ показало, что в группах, в которых при проведении терапии максимально выражено снижение воспалительных изменений в эндометрии также отмечено достоверное снижение развития рецидивов ГЭ.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, гормональное лечение, локальные воспалительные маркеры.

### MARKERS OF INFLAMMATION AND HORMONAL LEVEL IN UTERINE LAVAGES UNDER DIFFERENT TREATMENT OPTIONS FOR WOMEN WITH NON-ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

**Karapetyan O. V.<sup>1</sup>, Kovalenko E. P.<sup>2</sup>, Anisimova L. V.<sup>2</sup>, Aliiev L. L.<sup>2</sup>, Fomochkina I. I.<sup>2</sup>, Puchkina G. N.<sup>2</sup>, Kubyshkin A. V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sevastopol City Hospital N4 of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Levanevsky, 25, Sevastopol, Russian Federation

<sup>2</sup>Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The aim is to evaluate the effectiveness of the use of various hormonal treatment approaches of endometrial hyperplasia (EH) based on the analysis of changes in the local level of hormones, proinflammatory cytokines and cellular proteinases, characterizing the degree of inflammatory changes in the endometrium. Material and methods. For research 43 patients were divided into 4 groups according to the protocol: group 1 – 10 patients received a course of treatment using gestagens in a continuous mode; group 2 – 10 patients used gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa); group 3 – 11 patients were treated using combined oral contraceptives (COCs); group 4 – 12 patients used the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS). A control group consisted of 18 patients without EH who were examined for infertility of unknown origin. Results. The most significant effect of normalizing the level of inflammatory response markers was observed with the use of COCs and GnRHa. While the most optimal effect in terms of normalizing the level of estrogen and progesterone was established when using LNG-IUS. The dynamics of changes during therapy in the level of local hormones, proinflammatory cytokines, nonspecific proteinases and their inhibitors allow us to conclude that the degree of these changes can be used as criteria for the effectiveness of therapy. Conclusion. Comparison of the results of the therapy effectiveness at non-atypical EH in terms of changes in local inflammatory markers, histological analysis of the endometrium after 3 months of therapy and the risk of developing relapses of EH showed that in the groups in which during therapy the most pronounced decrease in inflammatory changes in the endometrium was also noted reducing the development of relapses of EH.

**Key words:** endometrial hyperplasia, hormonal treatment, local inflammatory markers.

Лечение гиперплазий эндометрия, особенно ее тяжелых форм, включающих комплексные гиперплазии, остается сложной клинической проблемой. На сегодняшний день основным направлением в терапии гиперплазий является назначение гормональных препаратов с целью нормализации эндокринного статуса женщины и морфологической структуры эндометрия [1; 2; 6; 12]. В соответствии с действующими на настоящий момент стандартами лечения гиперплазий эндометрия гормональную терапию рекомендуется проводить в 2 этапа с включением 4 групп препаратов [8; 10; 11; 14]. Первый этап гормональной терапии направлен на супрессию эндометрия. Второй этап гормональной терапии, в первую очередь, направлен на профилактику развития гиперэстрогемии. Причем, параллельно с гормонотерапией, по клиническим показаниям, проводится коррекция обменно-эндокринных нарушений, нормализация состояния центральной и вегетативной нервных систем, коррекция иммунного статуса [9; 12]. Однако по-прежнему остается дискуссионным вопрос об оценке эффективности проводимого лечения и риска развития рецидивов гиперплазии.

Проведенными ранее исследованиями показано, что в развитии гиперплазии эндометрия важную роль играет воспаление [3; 5; 6; 13]. Установлено, что воспаление, ассоциированное с гиперплазией эндометрия, участвует в формировании процессов малигнизации и прогрессии, приводит к ремоделированию эндометрия и стимулированию пролиферации. В связи с этим возникает вопрос, насколько традиционные методы терапии, применяемые для лечения неатипических гиперплазий эндометрия, способны влиять на нормализацию локального гормонального

фона и уменьшение проявления воспалительной реакции.

Цель нашего исследования: провести оценку эффективности применения различных гормональных препаратов при лечении комплексной гиперплазии эндометрия на основании анализа изменений локального уровня гормонов, а также провоспалительных цитокинов и клеточных протеиназ, характеризующих степень воспалительных изменений в эндометрии при ГЭ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач были отобраны пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия, проходившие обследование и лечение на базах гинекологических отделений г. Симферополя за период 2012-2018 гг. В работе с пациентками с заболеваниями эндометрия и со здоровыми женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000). На проведение работы получено заключение этического комитета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 19.10.2015 г.).

У всех пациенток получено согласие на участие в научной работе в рамках стандартного протокола и дизайна исследования, с содержанием которого они были предварительно ознакомлены. У всех пациенток были проведены УЗ-исследование, кольпоскопия, гистероскопия, материал отправлялся на гистологическое исследование.

Для проведения исследования 43 пациентки (средний возраст 38,8±1,0 лет) были разделены

на 4 группы согласно протокола: группа 1 – 10 пациенткам проведен курс лечения с использованием гестагенов в непрерывном режиме; группа 2 – 10 пациенток применяли агонисты гонадотропинрилизинг гормона (АГнРГ); группа 3 – 11 пациенткам лечение проведено с использованием комбинированных оральных контрацептивов (КОК); группа 4 – 12 пациенток использовали внутриматочную систему с левоноргестрелом (ВСЛ). Отдельную контрольную группу составили 18 пациенток (средний возраст 32,7±0,9 лет) без гиперплазии эндометрия, которые проходили обследование в связи с бесплодием неясного генеза.

Всем пациенткам с заболеваниями эндометрия и женщинам, вошедшим в контрольную группу, проведено исследование содержания в внутриматочных смывах гормонов эстрадиола и прогестерона, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , показателей протеиназной ингибиторной системы, включающих определение эластазо- и трипсиноподобной активностей, антитриптической активности и уровня кислотостабильных ингибиторов протеиназ.

Гистероскопия проводилась с использованием стерильного физиологического раствора операционным гистероскопом фирмы «Karl Storz» (Германия). Операция производилась по стандартной методике в асептических условиях под внутривенным наркозом в условиях операционной. Внутриматочный смыв получали непосредственно перед проведением гистероскопии путем введения в полость матки 3-4 мл подогретого физиологического раствора через педиатрический одноразовый катетер Фолея. Биохимические определения проводили в надосадочной жидкости внутриматочных смывов, результаты пересчитывали на 1 мг белка, что позволяло стандартизовать полученные данные. Белок во всех смывах определяли методом Лоури.

Определение эстрадиола проводили с использованием твердофазных ИФА систем (фирма «DRG Diagnostics» Германия), а для определения прогестерона использовали наборы производства компании «Алькор Био» (Россия). Результаты пересчитывались на концентрацию белка в пробах.

Для определения концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  твердофазном ИФА методом использовали наборы реагентов «Вектор-Бест» (Россия). Результаты фиксировали с использованием микропланшетного сканера с длиной волны 450 нм. По данным производителя чувствительность и диапазон измерений при использовании наборов составляет: для ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  от 0 до 250 пг/мл, для ИЛ-6 от 0 до 300 пг/мл. Полученные результаты укладывались в диапазон измеряемых концентраций.

Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов проводили с использованием специфических субстратов на основе энзиматических методов [4].

Определение трипсиноподобной активности. Принцип метода основан на измерении скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина (БА) от синтетического субстрата этилового эфира N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) (Reanal). Определение эластазоподобной активности. Принцип метода основан на гидролизе синтетического субстрата N-t-вос-аланил-n-нитрофенилового эфира (БАНФЭ). Определение антитриптической активности и активности кислотостабильных ингибиторов внутриматочного смыва. Принцип метода основан на торможении расщепления трипсином белковых и низкомолекулярных субстратов этилового эфира N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) (Reanal).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности расхождений (m) [7]. В качестве критерия оценки статистической значимости различий в независимых выборках наблюдаемых параметров использовали t-критерий Стьюдента (для несвязанных выборок). Для анализа качественных данных применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность в случае анализа дихотомических данных. Для сравнения ряда параметров в исследуемых группах применялся корреляционный анализ. Статистические расчеты выполняли в среде электронных таблиц Calc для Open Office. Для оценки эффекта проводимого лечения использовали анализ достоверности сдвига параметров до и после лечения в исследованных когортах с использованием парного критерия Вилкоксона для связанных выборок. При этом сравнения проводили как на основании оценки достоверности сдвигов показателей в связанных выборках, так и по отношению к контрольной группе с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок.

Все измерения и исследования осуществлялись на оборудовании, прошедшем метрологическую поверку и экспертизу.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При применении гормональной терапии при гиперплазиях эндометрия, и особенно при лечении тяжелых форм комплексных гиперплазий, возникает много вопросов. До конца неясно, при каких видах гиперплазий более целесообразно назначать те или иные препараты, в каких оптимальных сочетаниях можно их использовать, что может служить объективным критерием эффективности проводимой терапии, насколько из-

менения гормонального фона и рецепции эндометрия отражают нормализацию гормонального статуса пациенток. Кроме того, в нашем исследовании показано, что воспаление играет важную роль в развитии гиперплазий эндометрия, однако возможности применения противовоспалительной терапии при гиперплазиях эндометрия практически не изучались и в связи с этим противовоспалительная терапия не описывается в протоколах лечения.

Проведенные исследования показали, что по отношению к изученным показателям у женщин с комплексными ГЭ до проведения лечения, все виды гормональной коррекции сопровождались положительной динамикой практически всех показателей. Результаты лечения проявлялись тенденцией к нормализации уровня местных стероидных гормонов (рис. 1).

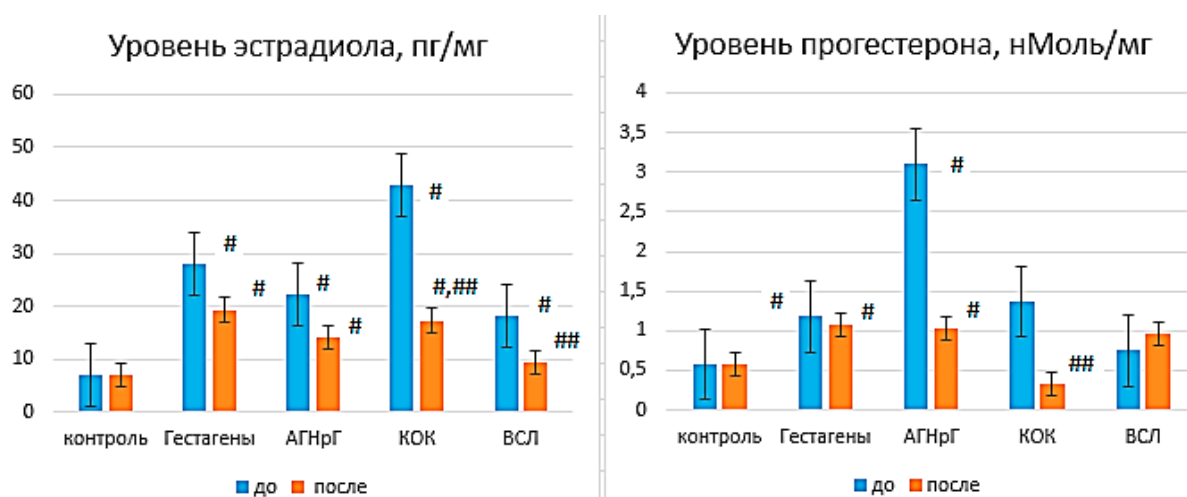


Рис.1. Уровень эстрадиола и прогестерона в маточных смывах женщин при различных видах лечения неатипической гиперплазии эндометрия. Показаны достоверности различий  $p < 0,05$ : # - по отношению к контролю, ## - по отношению к группе до лечения.

Fig.1. Levels of estradiol and progesterone in uterine lavages of women during various types of treatment nonatypical endometrial hyperplasia. Significance of differences is shown  $p < 0,05$ : # - in relation to control, ## - in relation to the group before treatment.

ний имела существенные отличия. В состоянии неспецифических протеиназ отмечено снижение как эластазоподобной, так и трипсиноподобной активности (рис. 2). Наиболее существенное снижение активности протеиназ было отмечено в группах с лечением агонистами и комбинированными оральными контрацептивами. В этих группах ЭПА снизилась в 3,2 и в 4,1 раза, а ТПА в 2,4 и 2,8 раза соответственно. В этих же группах результаты после лечения наиболее существенно приближаются к результатам контрольной группы и теряют достоверность различий. Менее существенное снижение ЭПА и ТПА было выявлено на фоне лечения гестагенами и при использовании ВСЛ.

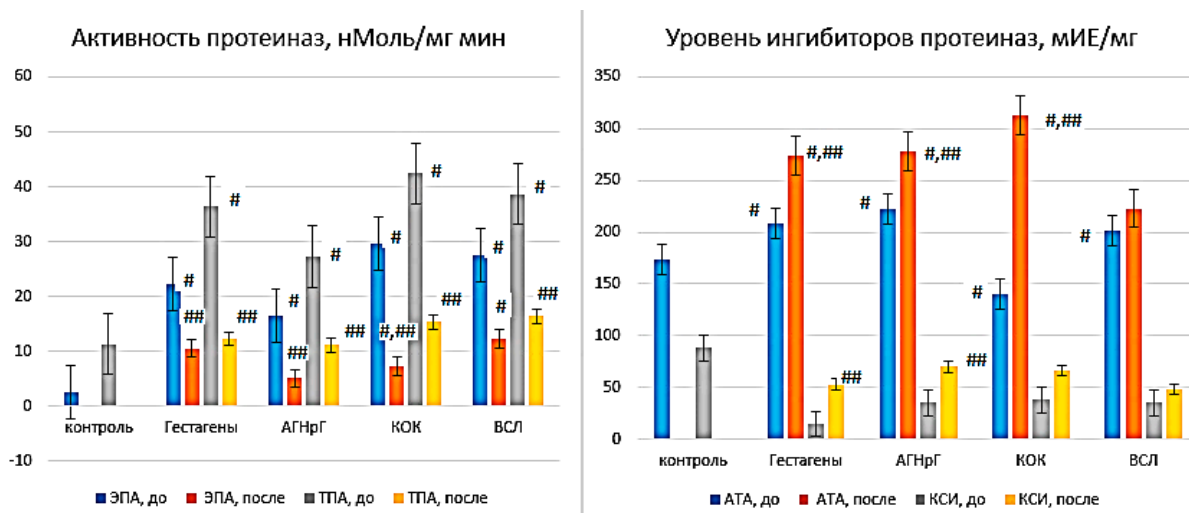
На фоне снижения активности неспецифических протеиназ при проведении лечения отмечен

Наиболее оптимальный эффект в отношении нормализации уровня эстрогенов и прогестерона установлен при применении внутриматочной системы с левоноргестрелом. В этой группе снижение уровня эстрогенов произошло в 2 раза, и отличие показателя стало достоверным по отношению к результатам до лечения. В этой же группе уровень прогестерона практически не изменился и стал даже несколько выше. При этом соотношение эстрогенов и прогестерона практически стало соответствовать относительной норме даже с некоторым превалированием прогестерона.

На фоне указанных изменений в уровне локальных гормонов изменения в состоянии цитокинов и компонентов протеиназ-ингибиторной системы указывают на уменьшение воспалительных изменений в эндометрии при всех видах гормональной терапии. Однако степень измене-

характерный рост уровня ингибиторов протеиназ. Причем параллельно отмечено увеличение как общей антитриптической активности, так и местносекретируемых кислотостабильных ингибиторов. Максимальный рост выявлен при применении агонистов и КОК, причем в обеих группах рост АТА был достоверным по отношению к результатам до лечения. В группе с агонистами ГнРГ рост АТА составил 25 %, а КСИ увеличились в 2 раза по сравнению с группой без лечения. На фоне лечения КОК рост АТА отмечен в 2 раза, а КСИ увеличились на 74 %.

На фоне лечения гестагенами рост АТА и КСИ был также достоверным по отношению к результатам до лечения, но результаты менее выражены отличались от группы контроля. Минимально увеличение активности ингибиторов



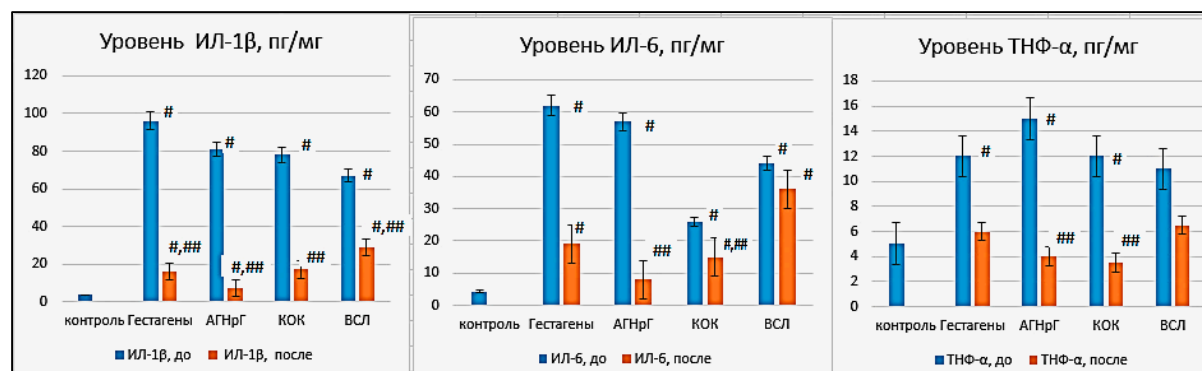
**Рис.2.** Активность протеиназ и уровень ингибиторов протеиназ в маточных смывах женщин при различных видах лечения неатипической гиперплазии эндометрия. Показаны достоверности различий  $p < 0,05$ : # - по отношению к контролю, ## - по отношению к группе до лечения.

**Fig.2.** Activity of proteinases and the level of proteinase inhibitors in uterine lavages of women with various types of treatment non-atypical endometrial hyperplasia. The significance of the differences is shown  $p < 0.05$ : # - in relation to the control, ## - in relation to the group before treatment.

было установлено в группе с ВМС, в которой АТА увеличилась всего на 11%, а рост кислото-стабильных ингибиторов составил 37 %, и изменение обоих показателей не было достоверным.

Изучение изменения внутриматочных цитокинов на фоне различных методов гормональной терапии показало, что наиболее выраженный эффект нормализации их уровня отмечен в группах с применением агонистов ГнРГ и КОК (рис. 3). При лечении агонистами выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с результатами до лечения в 11 раз, ИЛ-6 снизился в 7 раз, а ФНО- $\alpha$  – в 3,9 раза. Примерно аналогичная

степень нормализации показателей отмечена при применении терапии с использованием КОК. В этой группе обследованных ИЛ-1 $\beta$  снизился в 4,5 раза, ИЛ-6 – почти в 2 раза, а ФНО- $\alpha$  – в 3,6 раз. Причем во всех группах степень снижения была достоверна по отношению к результатам до лечения, а результаты показателей после лечения максимально приближались к значениям показателей контрольной группы. Фактически можно говорить о максимальной нормализации уровня показателей у большинства больных. Достаточно интенсивное снижение отмечено в группе с применением гестагенов. В данной группе боль-



**Рис.3.** Уровень провоспалительных цитокинов в маточных смывах женщин при различных видах лечения неатипической гиперплазии эндометрия. Показаны достоверности различий  $p < 0,05$ : # - по отношению к контролю, ## - по отношению к группе до лечения.

**Fig.3.** The level of proinflammatory cytokines in uterine lavages of women with various types of treatment for non-atypical endometrial hyperplasia. The significance of the differences is shown  $p < 0.05$ : # - in relation to the control, ## - in relation to the group before treatment.

ных зафиксировано снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  в 6 раз, ИЛ-6 был ниже, чем до лечения в 3,3 раза, а ФНО- $\alpha$  – в 2 раза. Эффект нормализации уровня цитокинов, хотя и в меньшей степени, отмечен в группе с применением ВСЛ, в которой ИЛ-1 $\beta$  снизился в 2,3 раза, ИЛ-6 – на 23%, а ФНО- $\alpha$  – менее чем в 2 раза. Причем в уровне ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 после проведенного лечения определялись наиболее высокие значения, и сохранялось их достоверное отличие по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, динамика выявленных изменений при проведенной терапии в уровне локальных гормонов, провоспалительных цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов позволяют заключить, что степень данных изменений можно использовать в качестве критериев эффективности проводимой терапии. Причем следует подчеркнуть, что динамика изменений специфических показателей коррелировала с клинической и морфологической оценкой эффективности лечения. Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что наиболее выраженный эффект наблюдался при применении КОК и АГнРГ, в наименьшей степени маркеры воспаления нормализовались при применении ВСЛ. Таким образом, судя по подавлению воспалительной реакции в тканях эндометрия и учитывая параметры нормализации локального гормонального фона можно заключить, что при лечении тяжелых форм ГЭ на первом этапе наиболее целесообразно использовать агонисты ГнРГ, а на втором этапе комбинированные контрацептивные препараты. По всей видимости, степень воспалительных изменений в эндометрии можно рекомендовать в качестве критерия оценки эффективности лечения гиперпластических процессов эндометрия.

В соответствии с действующим протоколом оценку эффективности лечения оценивали через 3-6 месяцев по морфологическим изменениям эндометрия и через 12 месяцев на предмет формирования рецидивов развития гиперплазии. Морфологическая картина полученного материала через 3 месяца от начала лечения у 18 (50 %) пациенток при лечении гестагенами и у 37 (88 %) пациенток при применении агонистов ГнРГ соответствовала атрофии эндометрия. У остальных пациенток отмечалось функциональное состояние эндометрия. Причем при первом варианте лечения при гистологическом исследовании через 3 месяца у 8 женщин отмечались изменения эндометрия, соответствующие фазе пролиферации, и у 8 женщин – фазе секреции. У 2 пациенток не отмечено реакции эндометрия на проведенное лечение. Таким образом, эффект лечения

составил 94,4 %. В группе с лечением агонистами фаза пролиферации эндометрия выявлена у 2 пациенток, фаза секреции также у 2 пациенток. У 1 пациентки эффект лечения не установлен, но прогрессирования процесса не наблюдалось и патоморфологический диагноз при контрольном исследовании через 3 месяца соответствовал исходному. Эффект лечения во второй группе составил соответственно 97,6%.

Клинико-морфологический анализ лечения пациенток через 12 месяцев показал, что в группе с применением гестагенов у 12 женщин (33,3%) выявлены гистологические признаки рецидивирования комплексной ГЭ. Причем рецидивы отмечены у 8 женщин, у которых через 3 месяца отмечалось функциональное состояние эндометрия, и у 4 женщин с атрофическим эндометрием. В группе с применением агонистов ГнРГ с последующим переходом на КОК через 12 месяцев морфологические признаки рецидивирования отмечены у 5 женщин (11,9 %), причем у 4 из которых эндометрий через 3 месяца лечения соответствовал функциональному состоянию эндометрия, и только у 1 пациентки ранее отмечалась атрофия эндометрия.

Таким образом, результаты сопоставления оценки эффективности лечения женщин с комплексной ГЭ по изменению локальных маркеров воспалительного процесса, гистологического анализа эндометрия через 3 месяца проведенной терапии и риска развития рецидивов гиперплазии показали, что в группах, в которых при проведении терапии максимально выражено снижение воспалительных изменений в эндометрии, отмечено достоверное на 21,4 % ( $\chi^2 = 4,44$ ,  $p = 0,0444$ ) снижение развития рецидивов гиперплазии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проведена оценка эффективности применения различных гормональных препаратов при лечении комплексной ГЭ на основании определения изменений локального уровня гормонов, провоспалительных цитокинов и клеточных протеиназ. Проведенные исследования показали, что все виды гормональной коррекции сопровождались положительной динамикой практически всех изученных показателей. Наиболее оптимальный эффект в отношении нормализации уровня эстрогенов и прогестерона установлен при применении внутриматочной системы с левоноргестрелом, где их соотношение стало практически соответствовать относительной норме даже с некоторым превалированием прогестерона.

Наиболее существенное снижение уровня цитокинов и активности протеиназ было отмечено в группах с лечением АГнРГ и комбинированными



ми оральными контрацептивами. В этих группах выявлено 3-10 кратное снижение уровня цитокинов. В этих же группах отмечено 2-5 кратное снижение активности протеиназ. Менее существенное снижение ЭПА и ТПА было выявлено на фоне лечения гестагенами и при использовании ВСЛ. На фоне снижения активности неспецифических протеиназ при проведении лечения отмечен характерный рост уровня ингибиторов протеиназ. Максимальный рост ингибиторов также выявлен при применении АГнРГ и КОК.

Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее существенный эффект нормализации уровня маркеров воспалительной реакции отмечался при применении КОК и АГнРГ. При этом наиболее оптимальный эффект нормализации локального уровня эстрогенов и прогестерона отмечен при использовании внутриматочной системы с ЛНГ. Однако в группе с ВСЛ отмечено минимальное снижение воспалительных маркеров в маточных смывах, что можно объяснить длительным нахождением инородного тела в полости матки. Степень подавления воспалительной реакции в тканях эндометрия и характер нормализации локального гормонального фона позволил предположить, что при лечении тяжелых форм ГЭ в качестве препаратов выбора на первом этапе наиболее целесообразно использовать АГнРГ с переходом на комбинированные контрацептивные препараты на втором этапе гормональной терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сопоставление результатов эффективности лечения женщин с неатипической гиперплазией эндометрия по изменению локального гормонального фона и локальных маркеров воспалительного процесса, гистологического анализа эндометрия через 3 месяца проведенной терапии и риска развития рецидивов гиперплазии показало, что в группах, в которых при проведении терапии максимально выражено снижение воспалительных изменений в эндометрии также отмечено достоверное снижение развития рецидивов гиперплазии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Артымук Н. В. Клинические рекомендации: Гиперплазия эндометрия. Москва; 2021.
2. Габидуллина Р. И., Смирнова Г. А., Нухбала Ф. Р., Валеева Е. В., Орлова Ю. И., Шакиров А. А. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Consilium Medicum*, 2019;21(6): 53-58.

3. Карапетян О. В., Коваленко Е. П., Литвинова С. Л., Алиев Л. Л., Фомочкина И. И., Коробова П. Г., Кубышкин А. В. Межклеточные взаимодействия в развитии воспаления, ассоциированного с гиперплазией эндометрия. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2020;10(3):125.
4. Кубышкин А. В., Фомочкина И. И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких. *Український біохімічний журнал*. 2008;80(1):89-95.
5. Оразов М. Р., Михалева Л. М., Муллина И. А. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(3):62–67. doi:10.33029/2303-9698-2022-10-3-62-67.
6. Протасова А. Э., Адамян Л. В., Собивчак М. С., Цыпурдеева А. А. Эндометриальная гиперплазия: современные концепции этиопатогенеза. *Проблемы репродукции*. 2023;29(4):75-80.
7. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМЕДА; 2011.
8. Andreeva E., Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Internayional Journal of Gynaecology Obstet*. 2020;151(3):347-354. doi:10.1002/ijgo.13341.
9. Auclair M. H., Yong P. J., Salvador S. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789-1800. doi:10.1016/j.jogc.2019.03.025.
10. El Behery M. M., Saleh H. S., Ibrahim M. A. et al. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Versus Dydrogesterone for Management of Endometrial Hyperplasia Without Atypia. *Reprod*. 2015;Sci. 22:329–334. doi:10.1177/1933719114542014.
11. Chandra V., Kim J. J., Benbrook D. M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2015 Dec;27(1):e8. doi:10.3802/jgo.2016.27.e8.
12. Gallos I. D., Alazzam M., Clark T. J. Management of Endometrial Hyperplasia. *RCOG/BSGE Green-top Guideline*. 2016;67:2-30.
13. Kubyshekin A. V., Aliiev L. L., Fomochkina I. I., Kovalenko Y. P., Litvinova S. V., Filonenko T. G., Lomakin N. V., Kubyshekin V. A., Karapetian O. V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res*. 2016;65(10):785-94. doi:10.1007/s00011-016-0960-z.

14. Mittermeier T., Farrant C., Wise M. R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 6;9(9):CD012658. doi:10.1002/14651858.cd012658.pub2.

#### REFERENCES

1. Adamyan L. V. Clinical recommendations: Endometrial hyperplasia / L.V. Adamyan, E.N. Andreeva, N. V. Artyumuk. Moscow; 2021. (In Russ.).

2. Gabidullina R. I., Smirnova G. A., Nukhbala F. R., Valeeva E. V., Orlova YuI, Shakirov AA. Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management. *Consilium Medicum*, 2019;21(6):53-58. (In Russ.).

3. Karapetyan O. V., Kovalenko E. P., Litvinova S. L., Aliev L. L., Fomochkina I. I., Korobova P. G., Kubyshkin A. V. Intercellular interactions in the development of inflammation associated with endometrial hyperplasia. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020;10(3):125. (In Russ.).

4. Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I. Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage in modeling the inflammatory process in the lungs. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2008;80(1):89-95. (In Russ.).

5. Orazov M. R., Mikhaleva L. M., Mullina I. A. Endometrial hyperplasia: a modern view of the problem. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2022;10(3): 62–67. (In Russ.). doi:10.33029/2303-9698-2022-10-3-62-67.

6. Protasova A. E., Adamyan L. V., Sobivchak M. S., Tsyurdeeva A. A. Endometrial hyperplasia: modern concepts of etiopathogenesis. *Reproduction problems*. 2023;29(4):75 80. (In Russ.).

7. Yunkerov V.I., Grigoriev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data. SPb.: VMedA; 2011. (In Russ.).

8. Andreeva E., Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Internayional Journal of Gynaecology Obstet.* 2020;151(3):347-354. doi:10.1002/ijgo.13341.

9. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1789-1800. doi:10.1016/j.jogc.2019.03.025.

10. El Behery M. M., Saleh H. S., Ibrahim M. A. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Versus Dydrogesterone for Management of Endometrial Hyperplasia Without Atypia. *Reprod.* 2015;Sci. 22:329–334. doi:10.1177/1933719114542014.

11. Chandra V., Kim J. J., Benbrook D. M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2015 Dec;27(1):e8. doi:10.3802/jgo.2016.27.e8.

12. Gallos I. D., Alazzam M., Clark T. J. Management of Endometrial Hyperplasia. *RCOG/BSGE Green-top Guideline.* 2016;67:2-30.

13. Kubyshkin A. V., Aliev L. L., Fomochkina I. I., Kovalenko Y. P., Litvinova S. V., Filonenko T. G., Lomakin N. V., Kubyshkin V. A., Karapetian O. V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016;65(10):785-94. doi:10.1007/s00011-016-0960-z.

14. Mittermeier T., Farrant C., Wise M. R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 6;9(9):CD012658. doi:10.1002/14651858.cd012658.pub2.



in humans and animals can be tests for alkaline phosphatase (AP) and intestinal AP (IAP). An unambiguous advantage in the rate of healing of postoperative wounds was established in groups of experimental animals in which the wounds of the liver and kidney were covered with a serous-muscular-submucosal flap of stomach, which is confirmed by the results of determining the activity of total and IAP in the blood serum, whose concentrations are statistically significantly lower in the case of liver or kidney plastic surgery with an autograft. When comparing groups of rabbits with liver and kidney wounds sutured and covered with plastic material, no statistically significant differences were found between pairwise compared groups of parenchymal organs. It was found that the activity of two AP in the blood serum was statistically significantly higher than their values in the tear fluid ( $p < 0.05$ ). However, the amount of total and intestinal alkaline phosphatase in the tear fluid is quite sufficient to use this simple test in experimental surgery to assess the quality of treatment for various types of plastic surgery on the liver and kidney parenchyma.

**Key words: experimental surgery, injury of liver and kidney, total and intestinal alkaline phosphatase, tear fluid.**

Выполнение органосохраняющих операции при травматических повреждениях паренхиматозных органов относится к актуальным задачам современной хирургии. Для реализации этого хирургического направления ведется поиск новых биологических материалов, способных не только обеспечить надёжный гемостаз, но и активно стимулировать процессы регенерации в ране [1; 2].

Многолетние экспериментальные исследования [3; 4] и клинические наблюдения [5; 6] показали хорошие пластические и ревазуляризирующие свойства аутоматериала для укрытия ран печени и почки на основе выкроенного серозно-мышечно-подслизистого лоскута желудка (СМПЛЖ) с сохраненным кровоснабжением. В случае моделирования ран печени или почки с использованием трансплантатов наиболее адекватным вариантом контроля за локальным восстановительным процессом в паренхиме этих органов у человека и животных могут служить результаты гистологических, иммунологических, микробиологических и биохимических исследований. А системный характер посттравматических изменений в паренхиме печени или почки могут отражать изменение в сыворотке крови уровней острофазовых маркеров системной воспалительную реакцию и активности многих ферментов [5-7], в том числе соотношение различных изоферментов щелочной фосфатазы (ЩФ) [8-10].

ЩФ входящая в класс гидролаз (код фермента КФ 3.1.3.1.), благодаря своим многочисленным функциям, относится к числу самых распространенных ферментов человека и млекопитающих. Тест на ЩФ в сыворотке крови применяется при различной патологии гепатобилиарной системы, почек, костной системы и беременности. Помимо сыворотки крови активность ЩФ определяют в моче, кишечном соке, кале, химусе и других биологических жидкостях человека и животных [11-13].

Происхождение ЩФ и ее изоферментов в слезной жидкости у кроликов имеют различные источники: секрет слезных желез, секреция или экскреция эпителиальных клеток роговицы или

конъюнктивы кроликов. Некоторые ферменты поступают в слезную жидкость из плазмы только в случаях увеличения сосудистой проницаемости конъюнктивы [14-18]. Исследование активности ЩФ в слезной жидкости открывает новые перспективы в диагностике хирургической патологии в эксперименте.

Цель работы – экспериментальное изучение эффективности различных вариантов лечения ран печени и почки на основании показателей ЩФ и ее изофермента кишечной ЩФ (КЩФ) в крови и слезной жидкости.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования использованы 48 кроликов породы Шиншилла серая весом от 1,5 до 2,0 кг, которые были распределены на две опытные группы из 17 (аутопластика печени) и 17 кроликов (аутопластика почки) и 2 группы сравнения из 7 (гепаторafia) и 7 кроликов (ушивание раны почки с тампонадой фрагментом большого сальника на сосудистой ножке). Контрольной группой служили 20 кроликов, у которых брали кровь и слезную жидкость до начала эксперимента. Обезболивание осуществлялось введением 5% раствора Золетила 100 («Virbac», Франция).

На 17 кроликах первой опытной группы (аутопластика печени СМПЛЖ) после срединной лапаротомии специальным устройством на передней поверхности печени моделировалась рваная рана с линейными размерами: 0,6 см в длину, 0,2 см в высоту и 0,2 см в глубину [9]. По ходу операции через лапаротомический разрез у всех 17 кроликов выкраивался СМПЛЖ. Образованные раны печени ушивались двойным восьмиобразным гемостатическим швом.

На 7 кроликах первой группы сравнения (гепаторafia) после наркоза и вскрытия брюшной полости специальным устройством разрывалась паренхима на передней поверхности печени и моделировалась идентичная рваная рана, которая ушивалась двойным восьмиобразным гемостатическим швом.

На 17 кроликах второй опытной группы после наркоза и вскрытия брюшной полости специ-

альным устройством разрывалась паренхима на наружной поверхности почки и моделировалась идентичная рваная рана с аналогичными размерами (см. группа 1). Далее через лапаротомический разрез у всех 17 кроликов для укрытия ран почки готовился аутоматериал с сохраненным кровоснабжением на основе СМПЛЖ, который имплантировался в рану и фиксировался двойным восьмиобразным гемостатическим швом.

На 7 кроликах второй группы сравнения (ушивание почки) после лапаротомии моделировалась идентичная рваная рана с аналогичными размерами, которая ушивалась двойным восьмиобразным гемостатическим швом с тампонадой раны фрагментом большого сальника на сосудистой ножке.

Дальнейшие исследования на операционном столе и в послеоперационном периоде в группах опыта и сравнения идентичны. Размеры образующихся ран печени и почки моделировались таким образом, чтобы основные этапы заживления протекали на протяжении первой недели [7].

У всех животных опытных групп и групп сравнения в сроки 1, 3 и 7 суток после операций отбирали крови из ушной вены в объеме 2,5 мл. Вторым объектом нашего исследования являлись образцы слезной жидкости этих же кроликов в те же сроки эксперимента. Забор слезной жидкости выполнялся без дополнительной стимуляции на фильтровальную бумагу. Кружки фильтровальной бумаги размером 5 мм в диаметре закладывались за нижнее веко кролика на 5 минут. Белковые компоненты слезной жидкости экстрагировали нейтральным фосфатным буфером из расчета 50 мкл буфера на 1 кружок, затем полученный от кроликов материал центрифугировали 10 мин  $\times$  3000 g, и полученный материал, соответствующий слезной жидкости, разведённой в 10 раз, использовали для анализа.

Образцы сывороток крови и слезной жидкости до исследования хранили без консервации в морозильной камере при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Слезная жидкость у каждого кролика собиралась только из одного правого глаза.

В сыворотке крови и слезной жидкости изучали активность ЩФ и КЩФ. Активность ЩФ в крови и слезной жидкости кроликов измеряли на анализаторе Microlab с реагентами фирмы Vitalab (Нидерланды). Для определения КЩФ во все параллельные образцы исследуемого биоматериала вносили 5 ммоль/л специфического ингибитора КЩФ L-гомоаргинина.

Полученные нами значения активности ЩФ и КЩФ представили в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1 и Q3). Для сравнений различий между группами применялся

непараметрический критерий Манна–Уитни с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Работа одобрена Этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 19.05.2022 г.) и полностью соответствует «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» и требованиям European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения активности ЩФ и КЩФ в сыворотке крови и слезной жидкости кроликов опытных и сравнительных групп представлены в таблицах 1 и 2.

На 1-е сутки после гепаторафии в сыворотке крови активность ЩФ достигает 419% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ 416% от уровня до операции. На 3-е сутки после гепаторафии в сыворотке крови наблюдается незначительное снижение уровня ЩФ до 405% и КЩФ до 401% от контроля. К 7 суткам после гепаторафии в сыворотке крови наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 302% и КЩФ до 292% соответственно (табл. 1).

На 1-е сутки после гепатоластики СМПЛЖ в сыворотке крови активность ЩФ достигает 386% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ достигает 396% от уровня до операции. На 3-е сутки после гепатоластики СМПЛЖ в сыворотке крови наблюдается незначительное снижение уровня ЩФ до 418% и КЩФ до 374% от контроля. На 7-е сутки после гепатоластики СМПЛЖ в сыворотке крови наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 225% и КЩФ до 235% соответственно (табл. 1).

На 1-е сутки после гепаторафии в слезной жидкости активность ЩФ достигает 92% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ на 100% равна уровням до операции. На 3-е сутки после гепаторафии различий в слезной жидкости относительно контроля ни по уровням ЩФ, ни по уровням КЩФ не установлено. И только к 7 суткам после гепаторафии в слезной жидкости наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 77% и КЩФ до 83% соответственно (табл. 1).

На 1-е сутки после гепатоластики СМПЛЖ в слезной жидкости активность ЩФ достигает 85% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ на 100% равна уровням до операции. На 3-е сутки после гепатоластики СМПЛЖ в слезной жидкости наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 69% и КЩФ до 83% соответственно. На 7-е сутки после гепатоластики СМПЛЖ

**Таблица 1. Изучение активности ЩФ и КЩФ в сыворотке крови и слезной жидкости кроликов после моделирования у них операционной травмы печени.****Table 1. Study of the activity of AP and IAP in the blood serum and tear fluid of rabbits after modeling their surgical liver injury.**

	ЩФ, ед/л		КЩФ, ед/л	
	Сыворотка крови	Слезная жидкость	Сыворотка крови	Слезная жидкость
Контроль (n=20)	57,0* (29,8/65,3)	13,0 (5,8/16,0)	1,14* (0,60/1,31)	0,60 (0,28/0,80)
гепаторафия (n=7) 1-е сутки	239* (184/303)	12,0 (9,0/16,0)	4,74* (3,68/6,06)	0,60 (0,40/0,80)
гепаторафия (n=7) 3-е сутки	231* (152/295)	13,0 (7,0/18,0)	4,57* (3,04/5,90)	0,60 (0,40/0,90)
гепаторафия (n=7) 7-е сутки	172* (115/212)	10,0 (7,0/15,0)	3,33* (2,30/4,24)	0,50 (0,40/0,70)
СМПЛЖ (n=17) 1-е сутки	220* (162/285)	11,0 (9,0/15,0)	4,51* (3,24/5,70)	0,60 (0,50/0,80)
СМПЛЖ (n=17) 3-е сутки	238* (142/300)	9,0 (8,0/12,0)	4,26* (2,84/6,00)	0,50 (0,40/0,60)
СМПЛЖ (n=17) 7-е сутки	128 (75/159)	8,0 (6,0/13,0)	2,68 (1,50/3,18)	0,50 (0,30/0,70)

**Примечание:** \* достоверные различия между опытной и контрольной группами ( $p < 0,05$ )

в слезной жидкости наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 62% и КЩФ до 83% соответственно (табл. 1).

Сравнение двух групп кроликов с различными вариантами лечения травмы печени в различные сроки после операции показало существенное преимущество гепатоластики СМПЛЖ по сравнению с гепаторафией, о чем свидетельствуют более низкие значения ЩФ и КЩФ при пластике печени лоскутом СМПЛЖ в сыворотке крови. В сыворотке крови после пластики печени уровни ЩФ на первые сутки после операции составили 92% по сравнению с результатом у кроликов после гепаторафии, на третьи сутки были выше (103%), чем в группе с гепаторафией и на седьмые сутки на 74% по сравнению с гепаторафией. Уровни КЩФ на первые сутки после операции составили 95% по сравнению с результатом у кроликов после гепаторафии, на третьи сутки составили 93% по сравнению с результатом у кроликов после гепаторафии и на седьмые сутки на 86% ниже по сравнению с гепаторафией.

А вот различия результатов сравнения изменений ЩФ и КЩФ в слезной жидкости в двух групп кроликов с различными вариантами лечения травмы печени не так очевидны. В слезной жидкости после пластики печени уровни ЩФ на первые сутки после операции составили 92% по сравнению с результатом у кроликов после гепаторафии, на третьи сутки 69% по сравнению с гепаторафией и на седьмые сутки составили 80% от уровня в группе с гепаторафией. Уровни КЩФ в слезной жидкости на первые сутки после опе-

рации на 100% равны уровням в группе кроликов после гепаторафии, на третьи сутки на 83% ниже по сравнению с группой кроликов после гепаторафии и на седьмые сутки после операции различия между группами гепаторафии и гепатоластики опять отсутствуют (табл. 1).

В сыворотках крови 7 кроликов после ушивания рана почки и 17 кроликов после пластики почки кожным лоскутом СМПЛЖ на 1-е, 3-е и 7-е сутки после операции в сыворотке крови и слезной жидкости определяли медианы, 1-й и 3-й квартили активностей двух щелочных фосфатаз (табл. 2).

На 1-е сутки после моделирования рана почки в сыворотке крови активность ЩФ достигает 314% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ достигает 327% от уровня до операции. На 3-е сутки заживления рана почки в сыворотке крови наблюдается дальнейшее повышение уровня ЩФ до 295% и КЩФ до 302% от контроля. К 7 суткам заживления рана почки в сыворотке крови наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 184%, а сывороточный уровень КЩФ в этот срок сохраняется на высоком уровне 268% от активности в контрольной группе (табл. 2).

На 1-е сутки после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ в сыворотке крови активность ЩФ достигает 342% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ достигает 344% от уровня до операции. На 3-е сутки после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ в сыворотке крови наблюдается снижение уровня ЩФ до 281% и КЩФ до 323% от контроля. На 7-е сутки

**Таблица 2. Изучение активности ЩФ и КЩФ в сыворотке крови и слезной жидкости кроликов после моделирования у них операционной травмы почки.**

**Table 2. Study of the activity of AP and IAP in the blood serum and tear fluid of rabbits after modeling their surgical kidney injury.**

	ЩФ, ед/л		КЩФ, ед/л	
	Сыворотка крови	Слезная жидкость	Сыворотка крови	Слезная жидкость
Контроль (n=20)	57,0* (29,8/65,3)	13,0 (5,8/16,0)	1,14* (0,60/1,31)	0,60 (0,28/0,80)
рана почки (n=7) 1-е сутки	179* (147/288)	11,0 (7,5/17,0)	3,73* (2,93/5,76)	0,60 (0,40/0,85)
рана почки (n=7) 3-е сутки	168* (123/283)	10,0 (6,0/13,5)	3,44* (2,45/6,00)	0,50 (0,35/0,70)
рана почки (n=7) 7-е сутки	105* (70/183)	9,0 (6,0/13,0)	3,05* (2,19/5,81)	0,50 (0,35/0,65)
пластика почки (n=17) 1-е сутки	195* (143/290)	10,0 (8,0/16,5)	3,92* (2,87/5,80)	0,50 (0,40/0,80)
пластика почки (n=17) 3-е сутки	160* (140/270)	9,0 (7,0/13,0)	3,68* (2,81/5,51)	0,50 (0,35/0,65)
пластика почки (n=17) 7-е сутки	82 (62/132)	8,0 (6,5/9,5)	1,84 (1,24/2,63)	0,50 (0,30/0,55)

**Примечание:** \* достоверные различия между опытной и контрольной группами ( $p < 0,05$ )

после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ в сыворотке крови наблюдается заметное восстановление уровня ЩФ до 144% от нормы и КЩФ до 161% соответственно (табл. 2).

На 1-е сутки после моделирования рана почки в слезной жидкости активность ЩФ достигает 85% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ на 100% равна уровням до операции. На 3-е сутки заживления рана почки различий в слезной жидкости уровням ЩФ составляют 77% относительно контроля, а уровни КЩФ 83% от контроля. И только к 7 суткам заживления рана почки в слезной жидкости наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 69% и КЩФ до 83% соответственно (табл. 2).

На 1-е сутки после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ в слезной жидкости активность ЩФ достигает 77% от контрольных цифр до операции, а активность КЩФ 83% от уровня до операции. На 3-е сутки после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ в слезной жидкости наблюдается заметное снижение уровня ЩФ до 69% и КЩФ до 83% соответственно. На 7-е сутки после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ в слезной жидкости наблюдается дальнейшее снижение уровня ЩФ до 62% и КЩФ до 83% соответственно (табл. 2).

Сравнение двух групп кроликов с различными вариантами лечения травмы почки в различные сроки после операции показало существенное преимущество пластики раны почки с помощью СМПЛЖ по сравнению с простым ушиванием

раны почки, о чем свидетельствуют более низкие значения ЩФ и КЩФ при пластике почки лоскутом СМПЛЖ в сыворотке крови. В сыворотке крови после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ уровни ЩФ на первые сутки после операции составили 109% по сравнению с результатом у кроликов с простым ушиванием раны почки, но уже на третьи сутки были на 95% ниже, чем в группе с ушиванием раны почки, а на седьмые сутки даже на 78% ниже по сравнению с ушиванием раны почки. Уровни КЩФ в сыворотке крови после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ на первые сутки и третьи сутки после операции составили 105% и 107% соответственно по сравнению с результатом у кроликов с простым ушиванием раны почки, и только на седьмые сутки проявляется эффект пластики с помощью СМПЛЖ, но сразу до 60% по сравнению с ушиванием раны почки.

А вот различия результатов сравнения изменений ЩФ и КЩФ в слезной жидкости в двух групп кроликов с различными вариантами лечения травмы почки не так очевидны. В слезной жидкости уровни ЩФ после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ на первые сутки после операции составили 92% по сравнению с результатом у кроликов с простым ушиванием раны почки, на третьи сутки 90% по сравнению с ушиванием раны почки и на седьмые сутки на 89% по сравнению с группой кроликов с простым ушиванием раны почки. Уровни КЩФ в слезной жидкости на первые сутки после операции пластики раны

почки с помощью СМПЛЖ на 83% ниже по сравнению с группой кроликов с простым ушиванием раны почки, а на третьи и седьмые сутки различия между группами после пластики раны почки с помощью СМПЛЖ и простого ушивания раны почки по уровням КЩФ отсутствуют (табл. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об установленном однозначном преимуществе в скорости заживления послеоперационных ран после их укрытия СМПЛЖ. Нами констатировано, что искомым желудочный аутоотрансплантат на сосудистой ножке отличался более равномерным распределением кровотока в микроциркуляторном русле по сравнению с фиксированным сальником [5; 6; 19; 20].

Анализ полученных данных показал преимущество использования СМПЛЖ на сосудистой ножке при укрытии ран паренхиматозных органов по сравнению с другими различными био- и полимерными материалами и особенно — по сравнению с обычным ушиванием [7]. Сравнительный анализ динамики темпов регенерации раны печени и почки кролика после применения СМПЛЖ, гепаторафии, оментонефропластики и различных синтетических материалов для укрытия ран печени и почки наглядно продемонстрировали преимущества желудочного аутоотрансплантата, при котором некротические ткани в ране печени и почки под лоскутом исчезали к 5-х суткам после операции [7].

Значительное улучшение темпов репаративного процесса при использовании серозно-мышечного лоскута желудка по сравнению с большим сальником, полимерными композициями, гепаторафией и нефрорафией обусловлено отсутствием соединительнотканых разрастаний в лоскуте и более интенсивной микроциркуляцией в паренхиме печени и почки, имеющей равномерный характер на всём протяжении поврежденного органа [4; 7; 20]. В тоже время геометрическая конфигурация реципиентного участка не оказывает влияния на динамику и равномерный характер микроциркуляции в СМПЛЖ. Она на всем протяжении эксперимента она более интенсивна в стенке большой кривизны желудка по сравнению с фиксированным к операционной ране сальником [7; 19; 20].

В случае моделирования раны печени или почки с тампонадой ее описанным аутоотрансплантатом наиболее адекватным вариантом контроля восстановительных процессов в паренхиме этих органов у человека и животных являются тесты на ЩФ в различных биологических жидкостях. При этом активность ЩФ сыворотки крови и слезной жидкости после операции на паренхи-

матозных органах позволяет эффективно отслеживать динамику репарации в поврежденных тканях печени и почки [3; 9].

### ВЫВОДЫ

1. Использование СМПЛЖ на сосудистой ножке показало существенные преимущества в характере заживления экспериментальных ран печени и почки по сравнению с гепаторафией и нефрорафией.

2. Определения активности ЩФ в слезной жидкости может служить индикатором для оценки качества проведенных операций на печени и почке.

3. Определение активности ЩФ в сыворотке крови отражает характер течения репаративной регенерации, так как этот фермент характеризует состояние энергетического обмена в травмированных клетках.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Стекольников Н. Ю., Кузьяев Т. Р. Тампонирование в хирургическом лечении тяжелых повреждений печени. Политравма. 2020;1:18-22. doi:10.24411/1819-1495-2020-10003.

2. Евтихов А. В., Любимый Е. Д., Ким В. Л. Клинические наблюдения лечения тяжелых травматических повреждений печени. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020;7:89-92. doi:10.17116/hirurgia202007189.

3. Мусатов О. В., Зурнаджан С. А., Коханов А. В. Динамика индикаторных ферментов сыворотки крови в зависимости от видов операций при разрыве почки в эксперименте. Экспериментальная и клиническая урология. 2014;1:16-19.

4. Мусатов О. В. Сравнительная оценка динамики сывороточного лизоцима после гастропластики ран печени, селезенки и почки в эксперименте. Хирург. 2011;1:8-12.

5. Одишелашвили Г. Д., Пахнов Д. В., Пахнова Т. В. Хирургическая тактика при тяжелом травматическом повреждении печени. Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023;4(1):75-79. doi:10.29039/2712-8164-2023-1-75-79

6. Кутуков В. Е., Зурнаджянц В. А. Использование серозно-мышечно-подслизистого лоскута желудка при ушивании ран двенадцатиперстной кишки. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2001;1:29.

7. Мусатов О. В., Коханов А. В., Зурнаджан С. А. Прогнозирование характера течения репаративной регенерации после оперативного лечения



механической травмы печени. Оренбургский медицинский вестник. 2015;4(12):76-77.

8. Медведева С. Ю., Шафигуллина З. А., Данилова И. Г. Состояние соединительнотканых элементов при диффузном токсическом повреждении печени и его коррекции. Российский иммунологический журнал. 2019;13(2-2):861-863. doi: 10.31857/S102872210006647-6.

9. Мусатов О. В., Зурнаджан С. А., Коханов А. В. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте. Астраханский медицинский журнал. 2017;12(2):63-69.

10. Серебряков А. А., Мусатов О. В., Луцева О. А., Коханов А. В., Зурнаджан С. А. Активность некоторых ферментов при моделировании повреждения почки в эксперименте. Современные проблемы науки и образования. 2018;3; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27717> (Дата обращения: 21.06.2021).

11. Millán J. L. Mammalian alkaline phosphatases. From biology to applications in medicine and biotechnology. Weinheim: WILEY-Vch Verlag GmbH & Co, KGaA; 2006.

12. Wada A., Wang A. P., Isomoto H., Satomi Y., Takao T., Takahashi A., Awata S., Nomura T., Fujii Y., Kohno S., Okamoto K., Moss J., Millán J. L., Hirayama T. Placental and intestinal alkaline phosphatases are receptors for *Aeromonas sobria* hemolysin. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005;294(7):427-435. doi:10.1016/j.ijmm.2004.09.012.

13. Николаев А. А. Структура и функции плацентарной щелочной фосфатазы (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015;3:24-29. doi:10.17116/repro201521324-29.

14. Zhou L., Beuerman R. W. Tear analysis in ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(6):527-550. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.06.002.

15. Яровая Г. А., Нешкова Е. А., Мошетьова Л. К. Молекулярные маркеры протеолиза слезной жидкости при сосудистых заболеваниях глаза. Аллергология и иммунология. 2017;18(3):189.

16. Петренко М. А., Штарберг М. А., Бородин Е. А. Внутриглазная и слезная жидкости как биоматериал для биохимических исследований. Амурский медицинский журнал. 2019;4(28):40-42.

17. Чеснокова Н. Б. Клиническое значение биохимического исследования слезной жидкости (обзор литературы). МРЖ. 1986. Раздел VIII;3:7-11.

18. Hagan S., Martin E., Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: Potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J.* 2016;7(1):15. doi:10.1186/s13167-016-0065-3.

19. Мусатов О. В., Зурнаджан С. А., Богатырёва О. Е. Морфометрическая оценка очищения от

некротических ран печени, селезенки и почки в зависимости от способа их ушивания в эксперименте. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008;146(11):591-593.

20. Мусатов О. В., Тризно М. Н. Микроциркуляция в васкуляризированных аутоотрансплантатах при закрытии ран печени и почки в эксперименте. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2013;12:24.

## REFERENCES

1. Shapkin Yu. G., Chalyk Yu. V., Stekolnikov N. Yu., Kuzyaev T.R. Packing in surgical treatment of severe liver damage. *Polytrauma.* 2020;1:18-22. (In Russ.). doi:10.24411/1819-1495-2020-10003.

2. Evtikhov A. V., Lyubivyy E. D., Kim V. L. Treatment of severe liver trauma. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;7:89-92. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202007189

3. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V. Dynamics of indicator enzymes in blood serum depending on the types of operations for kidney rupture in an experiment. *Experimental and clinical urology.* 2014;1:16-19. (In Russ.).

4. Musatov O. V. Comparative assessment of the dynamics of serum lysozyme after gastroplasty of wounds of the liver, spleen and kidney in an experiment. *Surgeon.* 2011;1:8-12. (In Russ.).

5. Odishelashvili G.D., Pakhnov D.V., Pakhnova T.V. Surgical tactics for severe traumatic liver injury. *Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy.* 2023;4(1):75-79. (In Russ.). doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-75-79.

6. Kutukov V. E., Zurnadzhants V. A. Use of a serous-muscular-submucosal gastric flap for suturing duodenal wounds. *Surgery. Journal named after N. I. Pirogov.* 2001;1:29. (In Russ.).

7. Musatov O. V., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A. The prediction of clinical course of reparative regeneration following surgical management of mechanical injury of liver. *Orenburg medical bulletin.* 2015;4(12):76-77. (In Russ.).

8. Medvedeva S. Yu., Shafigullina Z. A., Danilova I. G. The state of connective tissue elements of the liver with diffuse toxic damage and its correction. *Russian immunological journal.* 2019;13(2-2):861-863. (In Russ.). doi:10.31857/S102872210006647-6.

9. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V. Activity of serum alkaline phosphatase depending on the type of operation at liver, spleen and kidney wounds experimentally. *Astrakhan Medical Journal.* 2017;12(2):63-69. (In Russ.).

10. Serebryakov A. A., Musatov O. V., Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Zurnadzhan S. A. Activity of some enzymes in modeling kidney damage in an experiment. *Modern problems of science and education.* 2018;3; URL: <http://www.science->

education.ru/article/view?id=27717. (access date: 21.06.2021). (In Russ.).

11. Millán J. L. Mammalian alkaline phosphatases. From biology to applications in medicine and biotechnology. Weinheim: WILEY-VcH Verlag GmbH & Co, KGaA, 2006;336.

12. Wada A., Wang A. P., Isomoto H., Satomi Y., Takao T., Takahashi A., Awata S., Nomura T., Fujii Y., Kohno S., Okamoto K., Moss J., Millán J. L., Hirayama T. Placental and intestinal alkaline phosphatases are receptors for *Aeromonas sobria* hemolysin. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005;294:427-435. doi:10.1016/j.ijmm.2004.09.012.

13. Nikolaev A. A. Structure and functions of placental alkaline phosphatase (literature review). *Reproduction problems.* 2015;3:24-29. (In Russ). doi: 10.17116/repro201521324-29.

14. Zhou L., Beuerman R. W. Tear analysis in ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(6):527-550. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.06.002.

15. Yarovaya G. A., Neshkova E. A., Moshetova L. K. Molecular markers of tear fluid proteolysis in vascular diseases of the eye. *Allergology and immunology.* 2017;18(3):189. (In Russ.).

16. Petrenko M. A., Starberg M. A., Borodin E. A. Intraocular and lacrimal fluid as a biomaterial for biochemical research. *Amur Medical Journal.* 2019;4(28):40-42. (In Russ.).

17. Chesnokova N. B. Clinical significance of biochemical study of tear fluid (literature review). *Medical abstract journal.* 1986. Section VIII;3:7-11. (In Russ.).

18. Hagan S., Martin E., Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: Potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J.* 2016;7(1):15. doi:10.1186/s13167-016-0065-3.

19. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Bogatyreva O. E. Morphometric assessment of cleansing of necrosis of wounds of the liver, spleen and kidney, depending on the method of their suturing in the experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008;146(11):591-593. (In Russ.).

20. Musatov O. V., Trizno M. N. Microcirculation in vascularized autografts during closure of liver and kidney wounds in an experiment. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2013;12:24. (In Russ.).

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАУРОЗИДА Sx1 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

Малыгина В. Ю.<sup>1</sup>, Сатаева Т. П.<sup>1</sup>, Криворутченко Ю. Л.<sup>1</sup>, Макалиш Т. П.<sup>2</sup>, Кальфа М. А.<sup>2</sup>,

Кривенцов М. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, <sup>2</sup>Центральная научно-исследовательская лаборатория, <sup>3</sup>Кафедра патологической анатомии с секционным курсом, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Сатаева Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tanzcool@mail.ru

**For correspondence:** Sataieva Tatiana Pavlovna, MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: tanzcool@mail.ru

### Information about authors:

Малыгина В. Ю., <http://orcid.org/0000-0002-7681-6773>

Сатаева Т. П., <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>

Криворутченко Ю. Л., <http://orcid.org/0000-0003-1380-983X>

Макалиш Т. П., <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Кальфа М. А., <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>

Кривенцов М. А., <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>

### РЕЗЮМЕ

Пандемии гриппа происходят примерно каждые 40 лет, в периоды, когда в вирусе происходит антигенный сдвиг и вносят вклад в существенный рост заболеваемости и смертности. Постоянная угроза новой вирусной пандемии обуславливает высокую актуальность постоянного поиска новых эффективных средств лечения и профилактики гриппозной инфекции. Цель исследования – изучить влияние перорального применения сапонина таурозида Sx1, выделенного из листьев крымского плюща, на развитие инфекции, вызванной вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1), и гистологические изменения в легких зараженных мышей. В работе использовали 68 мышей-самцов возрастом 4-6 недель линии BALB/c весом 16-18г. Их разделили на следующие группы: контрольная группа (К, 8 животных), которым перорально вводили изотонический раствор хлорида натрия; группа контроля сапонина (KS, 8 животных), получавших перорально сапонин; группа зараженных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H1N1) (V, 26 животных), и группа зараженных животных, которые получали сапонин (VS, 26 животных). Животным вводили вирус гриппа A/WSN/1/33(H1N1) интраназально под эфирным наркозом как описано ранее [13], вводя 50 мкл аллантоисной жидкости, содержащей 10 LD50 вируса. В исследовании применяли таурозид Sx1 – тритерпеновый гликозид с формулой 3-O-a-L рамнопиранозил (1-2)-a-L-арабинопиранозид хедерагенина, выделенный из крымского плюща *Hedera taurica* (Hibberd) Carrière. Выявлено, что пероральное введение сапонина таурозида Sx1 в дозе 200 мкг/мышь/день или 11,8 мг/кг/день в течение трех дней после заражения приводило к почти двукратному статистически достоверному увеличению средней продолжительности жизни зараженных животных с 6,50±0,67 (контроль заражения) до 11,10±2,19 дней. Установлена протективная активность таурозида Sx1 при пероральном введении на ранних стадиях гриппозной инфекции у мышей. Это защитное действие проявляется в достоверном увеличении средней продолжительности жизни и нормализации структуры легочной ткани у зараженных животных. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения сапонина таурозида Sx1 как потенциального компонента противогриппозных средств.

**Ключевые слова:** сапонин таурозид, вирус гриппа типа А (H1N1), выживаемость мышей.

### THE EFFICIENCY OF TAUROSIDE Sx1 DURING THE EXPERIMENTAL VIRAL PNEUMONIA

Maligina V. Yu., Sataieva T. P., Krivorutchenko Yu. L., Makalish T.P., Kalfa M. A., Kriventsov M. A.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Annual seasonal influenza epidemics of varying severity lead to significant morbidity and mortality worldwide. The situation with regard to human infection with the influenza virus gives special urgency to the search for new effective means of prevention and treatment of this infection. The aim of the study was to study the effect of oral administration of saponin tauroside Sx1, extracted from the Crimean ivy leaves, on the development of infection caused by influenza virus A/WSN/1/33(H1N1), and histological changes in the lungs of infected mice. 68 male mice aged 4-6 weeks of the

BALB/c line weighing 16-18 g were used in the work. They were divided into the following groups: a control group (K, 8 animals) that were orally injected with isotonic sodium chloride solution; a saponin control group (KS, 8 animals) that received oral saponin; a group infected with influenza A/WSN/1/33(H1N1) virus (V, 26 animals), and a group infected animals who were treated with saponin (VS, 26 animals). Animals were infected intranasally with influenza A/WSN/1/33(H1N1) virus under ether anesthesia as described earlier [13] by injecting 50  $\mu$ l of allantois fluid containing 10 LD<sub>50</sub> of the virus. The study used tauroside Sx1 – triterpene glycoside with the formula 3-O- $\alpha$ -L rhamnopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -L-arabinopyranoside hederagenin isolated from Crimean ivy *Hedera taurica* (Hibberd) Carrière. Therapeutic use of saponin tauroside Sx1 in the form of oral administration at a dose of 200 mcg / mouse / day or 11.8 mg / kg / day for three days after infection led to an almost twofold statistically significant increase in the average life expectancy of infected animals from 6.50  $\pm$  0.67 (infection control) to 11.10  $\pm$  2.19 days. The protective activity of tauroside Sx1 was established when administered orally in the early stages of influenza infection in mice. This protective effect manifests itself in a significant increase in the average life expectancy and preservation of the normal structure of lung tissue in infected animals. Thus, the results obtained indicate the prospects for further study of saponin tauroside Sx1 as a potential component of anti-influenza drugs.

**Key words: saponin tauroside Sx1, influenza virus A subtype (H1N1), mouse survival.**

Пандемии гриппа являются результатом появления нового вируса, способного устойчиво передаваться от человека к человеку и к которому у населения отсутствует или ограничен иммунитет. Вирус быстро распространяется по всему миру, часто циркулируя вне обычного сезона гриппа, и обычно поражает людей всех возрастов [1]. Не смотря на то, что ранее приобретенный иммунитет, обусловленный предшествующим заражением антигенно родственными вирусами, может обеспечить частичную защиту, как это произошло у пожилых людей во время пандемии H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009 года, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно свыше 646 тысяч пациентов [2]. Пандемии связаны с высокими показателями заболеваемости, особенно среди детей, а иногда и с заметным повышением показателей смертности среди беременных женщин и взрослых молодого и среднего возраста. Например, более 90% смертей во время пандемий 1918 и 2009 годов произошли среди лиц моложе 65 лет. Во время пандемии 2009 года у взрослых, госпитализированных с H1N1, было больше шансов заболеть тяжелой пневмонией, шоком, сепсисом и органной недостаточностью и нуждаться в лечении в отделении интенсивной терапии (ОРИТ), чем у пациентов с сезонным гриппом [3; 4].

Интервал между пандемиями непостоянен (от 10 до 40 лет) и непредсказуем. Наиболее тяжелые пандемии были связаны с серьезными антигенными изменениями в обоих основных поверхностных гликопротеинах. В зависимости от восприимчивости населения и, возможно, изменений в геноме вируса, за первоначальной может последовать одна или несколько волн, иногда с повышенной контагиозностью. По мере повышения уровня иммунитета у населения антигенный дрейф внутри подтипа может вызвать повторные эпидемии в последующие годы, а избыточная смертность среди лиц моложе 65 лет может сохраняться в течение нескольких лет. Например, пандемический вирус

H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009 года продолжал вызывать смертельные инфекции по меньшей мере через десять лет после своего первоначального появления. Работники сферы здравоохранения нередко подвергаются инфицированию вирусом гриппа во время контактов с пациентами и могут заражать людей из категорий риска [5]. Симптомы, обусловленные вирусом гриппа типа A/H1N1, характерны для типичного острого респираторного заболевания: высокая лихорадка и поражение дыхательных путей (кашель, ангина, фарингит, насморк), головная и мышечная боль. В тяжелых случаях отмечается рвота и диарея, причем у пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом воспалительный процесс не всегда сопровождается высокой температурой и может длительно протекать бессимптомно [6; 7]. Наиболее частое и грозное осложнение гриппа – пневмония.

Производные адамантана ремантадин и амантадин, а также ингибиторы нейраминидазы занамивир и осельтамивир являются единственными противовирусными препаратами, одобренными в настоящее время для терапии и профилактики гриппозных инфекций. Устойчивость к этим препаратам возникает из-за мутаций в терапевтических белках-мишенях, белке ионного канала M2 и вирусной нейраминидазе. Зимой 2007/2008 года было обнаружено неожиданное появление сезонных вирусов А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), устойчивых к осельтамивиру. Распространенность этих вирусов быстро росла, и почти все вирусы, циркулировавшие в течение следующих сезонов, были устойчивы к осельтамивиру [8; 9].

Согласно современным литературным данным высокоэффективный препарат против вирусов гриппа А/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, полностью прерывающий вирусный цикл репродукции, до конца не разработан. Ранее представленные результаты согласно данным информационного бюллетеня Роспотребнадзора доказали, что помимо озельтамивира (тамифлю) в терапии больных гриппом типа А/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> в России весьма эффективными по

подавлению цитопатической и гемагглютинирующей активности вируса могут считаться также такие отечественные препараты, как арбидол, реферон и ингавирин. Эти достаточно известные иммуномодулирующие препараты, как правило, способны лишь облегчить симптоматику болезни особенно при применении их на ранних стадиях заболевания [10; 11]. Постоянные мутации вирусов также придают особую актуальность разработкам современных отечественным эффективным средств профилактики и лечения сезонного гриппа.

На протяжении длительного времени препараты на основе плюща в качестве отхаркивающих и муколитических средств лечения острых респираторных заболеваний и хронических воспалительных заболеваний бронхов. Они зарегистрированы и разрешены к применению в ряде стран: Геделикс, Бронхипрет и Проспан – в Германии, сироп плюща Гербион – в Словении, в Украине Пектолван плющ. Терапевтическое действие таких препаратов зависит от комбинации многих компонентов растений. Например, было установлено, что  $\alpha$ -хедерин плюща оказывает спазмолитическое действие на бронхи в результате своего связывания с  $\beta$ -адренорецепторами, вызывающего расслабление гладкой мускулатуры [12].

Цель данного исследования – изучить влияние перорального введения сапонина таурозидов Sx1, полученного из листьев крымского плюща, на патогенез инфекции, вызванной вирусом гриппа A/WSN/1/33(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), и гистологические изменения в легких зараженных мышей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали 68 самцов мышей возрастом 4–6 недель линии BALB/c весом 16–18 г, которых разделили на следующие группы: контрольная группа (К, 8 животных), которым перорально вводили изотонический раствор хлорида натрия (ИР); группа контроля сапонина (KS, 8 животных), получавших перорально сапонин; группа зараженных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) (V, 26 животных), и группа зараженных животных, которые получали сапонин (VS, 26 животных). Животных заражали интраназально вирусом гриппа A/WSN/1/33(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) под эфирным наркозом как описано ранее [13], вводя 50 мкл аллантоисной жидкости, содержащей 10 LD<sub>50</sub> вируса. Исходный штамм вируса гриппа (ВГ) был получен из коллекции Института вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН (Москва, Россия). Адаптация ВГ к мышам и получение летального штамма была произведена путем многократном пассировании вируса через лёгкие мышей и концентрацией его в 10-дневных куриных эмбрионах [13]. В работе использовали

таурозид Sx1, который является тритерпеновым гликозидом с формулой 3-O-a-L рамнопиранозил (1→2)-a-L-арабинопиранозид хедерагенина, выделенный из крымского плюща *Hedera taurica* (Hibberd) Carrière [14; 15] и любезно предоставленный для исследования профессором В.И. Гришковцом. Животных из групп KS и VS поили дважды в день в течение 3 дней после заражения раствором сапонина с концентрацией 5 мг/мл. Доза сапонина, получаемая этими животными, составляла 200 мкг/мышь/день или 11,8 мг/кг/день. Предложенная терапевтическая схема введения сапонина в наших предыдущих исследованиях доказала свою эффективность [16; 17] как при экспериментальной гриппозной инфекции, так и при противогриппозной вакцинации. Рассчитывали процент смертности и среднюю продолжительность жизни животных (СПЖ) из расчета 21 дней наблюдения, процент потери веса мышей.

С целью определения динамики накопления вируса гриппа в легочной ткани животных, мышей выводили из эксперимента под эфирной анестезией через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 дней после заражения. Легкие мышей гомогенизировали в десятикратном объеме стерильного фосфатно-солевого буфера, содержащего 400 мкг/мл гентамицина и готовили из гомогенатов серию десятикратных разведений на том же буфере.

Гомогенат ткани инкубировали в термостате 1ч при 370С, затем жидкую часть отделяли от тканевого осадка центрифугированием при 3000 об/мин в течении 15 мин и готовили 10-кратные разведения супернатанта, которые использовали для заражения 10-суточных куриных эмбрионов с целью выявления титра вируса. Эмбрионы культивировали в термостате при 370С 48 ч., после чего их охлаждали и вскрывали для отбора аллантоисной жидкости (АЖ), которую раскапывали в 96-ти луночный планшет для иммунологических реакций, после чего раскапывали равный объем 1% куриных эритроцитов в ИР. Степень репродукции вируса оценивалась по реакции гемагглютинации (РГА) эритроцитов. За титр вируса считалось значение, противоположное десятичному логарифму наибольшего разведения вируса, который может вызвать положительную реакцию гемагглютинации, выраженную в логарифмах 50% эмбриональная инфекционной дозы вируса (lg ЭИД<sub>50</sub>).

Для изучения действия таурозидов Sx1 на накопление вируса и развитие патологических изменений в ткани легких, мышей выводили из эксперимента под эфирной анестезией на 4 день после инфицирования, затем извлекали легкие для дальнейшего исследования. Органы подвергались фиксации в 10% нейтральном забуферен-

ном формалине с последующим погружением в спирты возрастающей концентрации, заливкой в парафиновую смесь и изготовлением срезов толщиной 3–4 мкм согласно общепринятым методикам [18]. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином для проведения качественной обзорной оценки морфологических преобразований с последующей морфометрической оценкой посредством программы *Areio Image Score*. В срезах определяли процентное соотношение поврежденных и целостных участков.

Все гистологические исследования осуществлялись на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Исследование одобрено протоколом заседания «Комитета по этике» №10 от 23.11.2021 ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского». Животных содержали в виварии на стандартном рационе при свободном доступе к пище и воде при естественном световом режиме, уход за ними осуществляли в соответствии с нормами и правилами обращения с лабораторными животными согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МинВУЗа № 724 от 13.11.1984).

Во время проведения эксперимента соблюдались принципы Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (2000). Животных выводили из эксперимента в соответствии с «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» Международного совета медицинских научных обществ (CIOMS) (1985) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава России № 267 от 19.06.03).

Статистическую обработку результатов определения влияния сапонина на выживаемость зараженных гриппом мышей и оценки накопления вируса в легких с помощью титрования на куриных эмбрионах выполняли при помощи программы *Microsoft Excel* и специализированное программное обеспечение для статистических расчетов – «*Statistica 10*» (*StatSoft.Inc.*, США) путем расчета средних значений ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $m$ ). Достоверность отличий оценивали согласно критерия Стьюдента. Результаты были представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверными считали различия между группами при значениях  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из критериев противовирусного действия вещества является его способность сни-

жать концентрацию патогенна в пораженном органе, которую можно выразить в виде снижения инфекционного титра вируса. В данной работе также была изучена динамика накопления вируса гриппа в легких зараженных мышей в течение первых 4-х дней протекания летальной гриппозной инфекции. На 3-й и 4-й дни экспериментальной гриппозной инфекции, титр вируса в легких мышей был близок к пиковым значениям. В связи с тем, что при терапевтическом введении сапонина, на 3-й день эксперимента прекращали пероральное терапевтическое введение животным таурозида Sx1, 4-й день опыта был выбран для оценки эффективности действия этого вещества на накопление вируса и формирование гистологических изменений в легких. Другим важным критерием является способность изучаемого вещества влиять на протекание инфекционного процесса, проявляющаяся в изменении выживаемости и сроков жизни зараженных животных.

Как показано в таблице 1, средняя продолжительность жизни инфицированных гриппом мышей, получавших терапию сапонином (опытная группа VS), была достоверно на 5 дней больше, чем в контрольной группе (V), в которой зараженные мыши такой терапии не получали. Остальные различия изучаемых параметров между этими группами были статистически недостоверны. К ним относились 1-дневная задержка начала гибели животных в группе VS, полная гибель мышей в контроле к 21 дню эксперимента по сравнению с выживанием трети зараженных животных, получавших сапонин, снижение титра вируса в легких мышей, получавших терапию сапонином.

При гистологическом изучении тканей легких незараженных гриппом мышей контрольной группы (K) и мышей, которым вводили таурозид Sx1 (KS) ткань легких в основном была представлена альвеолами, между которых определялись бронхи различных калибров (Рис. 1). Внутренняя поверхность альвеол выстлана уплощенным альвеолярным эпителием и разделена межальвеолярными перегородками. Межальвеолярные перегородки представлены рыхлой соединительной тканью, среди компонентов которой находится большое количество капилляров.

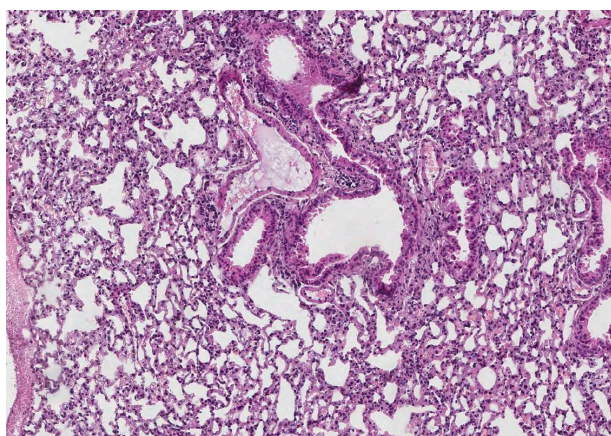
Бронхи сопровождаются кровеносными сосудами. В стенке крупных бронхов определяются хрящевые пластины, четко отделенные от окружающей гладкомышечной ткани, пучки которой ориентированы вдоль поверхности хрящевой ткани. Слизистая оболочка бронхов формирует фестоны, образованные эпителием и собственной пластинкой слизистой. Внутренняя выстилка бронхов представлена однослойным многоядным призматическим эпителием со слабо-

**Таблица 1. Влияние таурозида Sx1 на выживаемость мышей при 3-х дневном пероральном терапевтическом введении сапонина на фоне гриппозной инфекции.**

**Table 1. Effect of tauroside Sx1 on the survival of mice after 3 days of oral therapeutic administration of saponin against the background of influenza infection.**

Группы животных	Выживаемость мышей к 21 дню опыта (%)	Титр вируса в легких на 4 день	Средняя продолжительность жизни (дней после заражения)	Начало гибели (день после заражения)
Контроль (V)	0	2,8±0,7	6,5±0,7	4
Опыт (VS)	30	2,1±0,4	11,1±2,1*	5

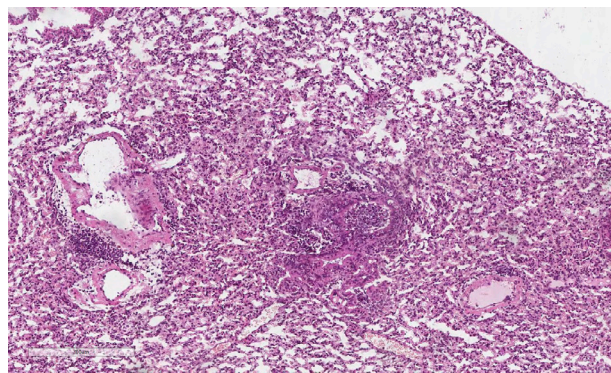
**Примечание:** \* разница между контролем и опытом достоверна  $p \leq 0,05$



**Рис. 1. Лёгкое мыши из контрольной группы (К). Гематоксилин-эозин. Ув. x 200.**

**Fig. 1. Lung of a mouse from the control group (K). Hematoxylin-eosin. Magnification x 200.**

выраженной базальной мембраной. Мышечная оболочка бронхов представлена пучками плотно лежащих гладкомышечных клеток, которые разделены соединительнотканными прослойками. Адвентициальная оболочка состоит из рыхлой соединительной ткани и плавно переходит в близлежащие межальвеолярные перегородки и адвентицию рядом расположенных кровеносных сосудов.



**Рис. 2. Лёгкое мыши на 4 день гриппозной инфекции. Гематоксилин-эозин. Ув. x 200.**

**Fig. 2. Mouse lung on day 4 of influenza infection. Hematoxylin-eosin. Magnification x 200.**

При световом микроскопическом изучении легочной ткани мышей, зараженных гриппом из группы V, выявлено, что в просвете бронхов разного калибра обильно накапливались мононуклеарные клетки, а также немногочисленные палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы (Рис. 2). Эпителий бронхов нередко выглядел уплощенным и демонстрировал дегенеративные изменения, сопровождавшиеся очаговыми слущиваниями. Визуализировался интраальвеолярный отек нередко с примесью эритроцитов, макрофагов, клеток альвеолярного эпителия, а также с примесью нейтрофилов и лимфоцитов, одержащихся в отечной жидкости. Некоторые альвеолы были устланы гиалиновыми мембранами. Межальвеолярные перегородки были несколько утолщены за счет слабой лимфоидной инфильтрации на фоне полнокровных капилляров. Определялись участки геморрагий различной степени выраженности, абсцедирования, ателектазы и очаги эмфиземы.

На фоне терапии сапонином в группе SV патогенный эффект вируса на ткань легких у мышей проявлялся значительно меньше, чем в группе без коррекции. В легких определялись маркеры серозно-геморрагического воспаления, характеризующегося наличием экссудата со взвесью эритроцитов в альвеолах, отека и гиперемии капилляров межальвеолярных перегородок. При этом на некоторых участках определялась тенденция к формированию гиалиновых мембран, отмечалась десквамация бронхиального и альвеолярного эпителия, а также участки эмфиземы. При этом все вышеперечисленные признаки были выражены в меньшей степени, чем в группе V у зараженных мышей без проведения терапии сапонином.

На рис. 5 показано, что на 4 сутки после заражения у инфицированных животных, получавших сапонин (группа SV), площадь эмфизематозных участков лёгких была статистически значимо на 30% меньше, чем в группе V без терапии ( $p \leq 0,05$ ). При этом различия в проценте площади дистелектазов в обеих инфицированных группах V и SV существенно не отличается (5,5% и 6,1% соответственно).

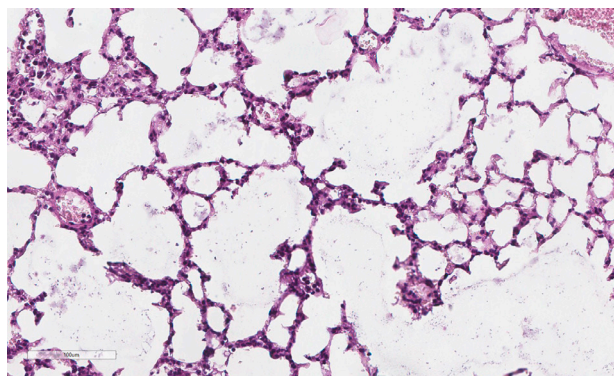


Рис. 3. Эмфизематозные участки лёгких мышей на 4 день гриппозной инфекции. Гематоксилин-эозин. Ув. x 200.

Fig.3. Emphysematous areas of the lungs of mice on the 4th day of influenza infection. Hematoxylin-eosin. Magnification x 200.

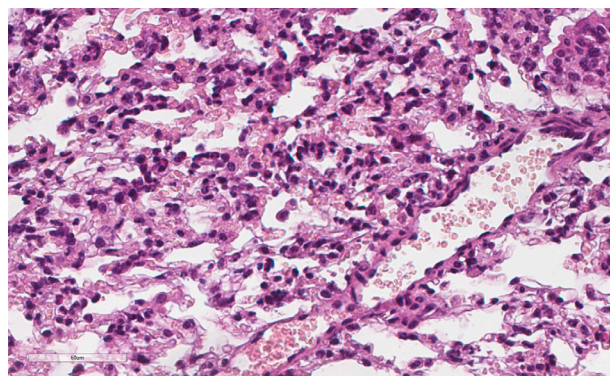


Рис. 4. Участки дистелектаза в лёгких мышей на 4 день гриппозной инфекции. Гематоксилин-эозин. Ув. x400.

Fig.4. Areas of dystelectasis in the lungs of mice on the 4th day of influenza infection. Hematoxylin-eosin. Magnification x400.

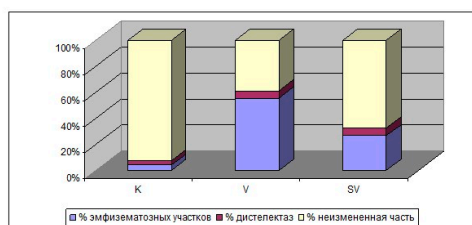


Рис. 5. Относительная площадь пораженных и неизменных участков легких мышей (%) на 4 день экспериментальной гриппозной инфекции у мышей, получавших таурозид Sx1 (VS), и не получавших терапию (V). К – контрольная группа, не инфицированные мыши.

Fig.5. Relative area of affected and unchanged areas of mouse lungs (%) by 4 day of experimental influenza infection in mice treated with tauroside Sx1 (vs) and without it (v). k – control group, not infected mice.

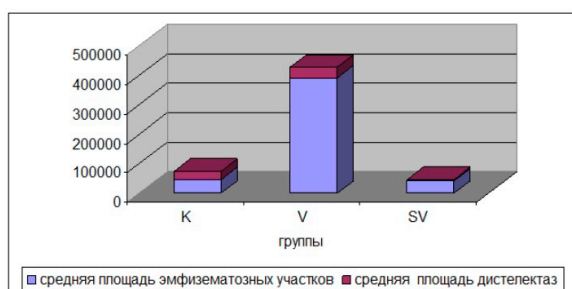


Рис. 6. Средняя площадь пораженных участков легких мышей (µм²) на 4 день экспериментальной гриппозной инфекции у мышей, получавших таурозид Sx1 (VS), и без ее введения (V). К – контрольная группа, не инфицированные мыши.

Fig.6. Average area of affected areas lungs of mice (µm<sup>2</sup>) on the 4th day of the experiment influenza infection in mice treated tauroside Sx1 (VS), and without its introduction (V). TO - control group, uninfected mice.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения действия на организм хозяина и поиска новых эффективных противовирусных препаратов с целью лечения и профилактики гриппозной инфекции все чаще используют вирусы А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Потенциальное протективное действие исследуемых веществ оценивают по итоговой выживаемости, средней продолжительности жизни, началу гибели и потере массы животных, индексу защиты. Кроме этого очень важны результаты гистологических исследований органов животных (легких), участвующих в эксперименте, дающие возможность оценить действие изучаемых веществ с альтернативных позиций [19, 20]. Данные об увеличении выживаемости подтверждаются вирусологическим методом, позволяющим определить титр вируса в легких. По данным других авторов вирусы гриппа А (H1N1), выделенные от свиньи или от человека, после адаптации к мышам при экспериментальном заражении обнаруживаются в легких на 3-4 сутки инфекции и могут достигать титров 5-6 lg ЭИД<sub>50</sub>. При этом средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных обычно колеблется в пределах 5-10 дней в зависимости от заражающей дозы вируса [20; 21]. Полученные нами данные в отношении параметров работы экспериментальной модели, использованной в данной работе, были близки к приведенным выше результатам других исследователей.

Терапевтическое применение сапонина таурозида Sx1 в виде перорального введения в дозе 200 мкг/мышь/день или 11,8 мг/кг/день в течение трех дней после заражения приводило к почти двукратному статистически достоверному увеличению средней продолжительности жизни зараженных животных с 6,50±0,67 (контроль заражения) до 11,10±2,19 дней. Полученные нами



сведения по протективному действию таурозида Sx1 были сравнимы с данными по эффекту противовирусных препаратов осельтамивира и риамилонина, по крайней мере в отношении увеличения средней продолжительности жизни зараженных гриппом А (H1N1) мышей: от 9,5 (контроль заражения) до 13,4 дней (доза осельтамивира 5 мг/кг/день) и до 10,2-10,7 дней (доза риамилонина 12,5 – 25 мг/кг/день) соответственно [21]. Вместе с тем отсутствие статистической достоверности различий у других показателей развития гриппозной инфекции между опытной группой зараженных животных, получавших терапию сапонином, и контрольной группой мышей, которым сапонин не вводили, явилось основанием для проведения гистологических исследований легких животных с целью выявления уменьшения поражения легких у мышей, получавших таурозид Sx1. И действительно, гистологические исследования показали, что выраженность повреждения легких у зараженных гриппом мышей, получавших терапию сапонином, была меньше, чем у зараженных животных контрольной группы. Это проявилось в достоверном 30%-ном снижении площади эмфизематозных участков лёгких у мышей, получавших сапонин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена протективная активность таурозида Sx1 при пероральном введении на ранних стадиях гриппозной инфекции у мышей. Это защитное действие проявляется в достоверном увеличении средней продолжительности жизни и нормализации структуры легочной ткани у зараженных животных. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения сапонина таурозида Sx1 как потенциального компонента противогриппозных средств.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 23-15-20015.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-15-20015.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Iuliano A. D., Roguski K. M., Chang H. H. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2.

2. Бюллетень ВОЗ. Каждый год от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом, умирает до 650 тысяч человек. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>. (Дата обращения: 12.02.2021).

3. Tokars J. I., Olsen S. J., Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1511–1518. doi:10.1093/cid/cix1060.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden of Influenza. URL: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>. (Accessed February 12, 2021).

5. Бюллетень ВОЗ. Грипп. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). (Дата обращения: 12.02.2021).

6. Mertz D., Kim T. H., Johnstone J. et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347: 50–61. doi:10.1136/bmj.f5061.

7. Uyeki T. M., Bernstein H. H., Bradley J. S. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):e1–e47. doi:10.1093/cid/ciy866.

8. Hale B. G., Randall R. E., Ortyn J, Jackson D. The multifunctional NS1 protein of influenza A viruses. *Journal of General Virology*. 2008;89:2359–76. doi: 10.1099/vir.0.2008/004606-0.

9. Nelson M. I., Simonsen L., Viboud C., Miller M. The origin and global emergence of adamantane resistant A/H3N2 influenza viruses. *Virology*. 2009;388:270–8. doi: 10.1016/j.virol.2009.03.026.

10. Хунафина Д. Х., Галиева А. Т., Шайхуллина Л. Р., Грипп типа А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> (свиной грипп). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009;4(4):71-4.

11. Диагностика, профилактика и лечение «свиного гриппа» (swine influenza) / [www.epidemiolog.ru](http://www.epidemiolog.ru). Письмо Роспотребнадзора от 26.04.2009. №01/5583-9-23. URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-rospotrebnadzora-ot-26042009-n-015583-9-32-o/>.

12. Брежнева Т. А., Самсонова Н. Д., Солодухина А. А., Попова М. В., Сливкин А. И. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2019;1:127-41.

13. Кирсанова М. А., Малыгина В. Ю. Различия в протекании экспериментальных кандидозной, гриппозной и смешанной кандидозно-гриппозной инфекции у мышей. *Труды Крымского государственного медицинского университета имени С. И. Георгиевского*. 2004;140(3):92-6.

14. Гришковец В. И., Толкачёва Н. В., Шашкова А. С., Чирва В. Я. Тритерпеновые гликозиды из *Hedera Taurica*. X. Структура соединений F4, I и J из листьев крымского плюща. Химия природных соединений. 1992;6:683–68.
15. Гришковец В. И., Чирва В. Я., Качала В. В., Шашков А. С. Тритерпеновые гликозиды аралиевых: структуры выделенных тритерпеновых гликозидов. Труды Никитского ботанического сада. 2007;128:90-102
16. Малыгина В. Ю., Андроновская И. Б., Криворутченко Ю. Л., Гришковец В. И. Сравнение влияния перорального введения сапонина таурозидов Sx1 на выработку антител при иммунизации различными противогриппозными вакцинами. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2018;70(3):125-33.
17. Малыгина В. Ю., Андроновская И. Б., Криворутченко Ю. Л., Гришковец В. И. Зависимость протективного действия таурозидов Sx1 от дозы, способа и схем введения сапонина при экспериментальном гриппе у мышей. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2012;2(1-2):98-102.
18. Волкова О. В. Елецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина; 1982.
19. Зарубаев В. В., Коваленко А. Л., Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Петров А. Ю. Сравнительная эффективность противовирусных препаратов при экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусами A/SWINE (H1N1), PUERTO (H1N1), MALLARD/PENNSYLVANIA (H5N2). Профилактическая и клиническая медицина. 2010;1(34):122-130.
20. Глубокова Е. А., Ленёва И. А., Карташова Н. П., Фалынскова И. Н., Тихов Р. М., Кузнецов Н. Ю.. Исследование эффективности новых ингибиторов вирусного канала M2 (R)-6-(1-адамантил)-1,3-оксазинан-2-она и (R)-6-(1-адамантил)-пиперидин-2,4-диона в отношении штамма вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 на модели гриппозной пневмонии мышей. АСТА NATURAE. 2021;2(49):116-25. doi: 10.32607/actanaturae.11020.
21. Фалынскова И. Н., Ленёва И. А., Макарова О. В., Махмудова Н. Р., Глубокова Е. А., Карташова Н. П., Мхитаров В. А., Джалилова Д. Ш. Оценка эффективности комбинации риамилонина и осельтамивира на модели экспериментальной гриппозной инфекции мышей. Антибиотики и химиотерапия. 2017;62:11-12.
22. respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
23. WHO. Every year, up to 650,000 people die from respiratory diseases associated with seasonal flu. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>. (Accessed February 12, 2021) (In Russ.).
24. Tokars J. I., Olsen S. J., Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1511–1518. doi:10.1093/cid/cix1060.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden of Influenza. URL: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>. (Accessed February 12, 2021).
26. WHO Bulletin. Flu. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) Accessed February 12, 2021. (In Russ.).
27. Mertz D., Kim T. H., Johnstone J. et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:50-61. doi:10.1136/bmj.f5061.
28. Uyeki T. M., Bernstein H. H., Bradley J. S. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):e1–e47. doi:10.1093/cid/ciy866.
29. Hale B. G., Randall R. E., Ortyn J, Jackson D. The multifunctional NS1 protein of influenza A viruses. *Journal of General Virology*. 2008;89:2359–76. doi: 10.1099/vir.0.2008/004606-0.
30. Nelson M. I., Simonsen L., Viboud C., Miller M. The origin and global emergence of adamantane resistant A/H3N2 influenza viruses. *Virology*. 2009;388:270–8. doi: 10.1016/j.virol.2009.03.026.
31. Hunafina D. H., Galieva A. T., Shaikhullina L. R., Influenza type A/H1N1 (swine flu). *Meditinskiy Vestnik Bashkortostana*. 2009;4(4):71-4. (In Russ.).
32. Diagnosis, prevention and treatment of «swine flu» (swine influenza) / [www.epidemiolog.ru](http://www.epidemiolog.ru). Letter of Rospotrebnadzor dated 04/26/2009 No.01/5583-9-23. URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-rospotrebnadzora-ot-26042009-n-015583-9-32-0/>. (In Russ.).
33. Brezhneva T. A., Samsonova N. D., Solodukhina A. A., Popova M. V., Slivkin A. I. Ordinary ivy and prospects of its use in medicine. *Vestnik VSU, Series: Khimiya. Biologia. Farmacologiya*. 2019;1:127-41. (In Russ.).
34. Kirsanova M. A, Maligina V. Yu. Differences in the course of experimental candida, influenza and mixed candida-influenza infection in mice. *Trudy*

## REFERENCES

1. Iuliano A. D., Roguski K. M., Chang H. H. Estimates of global seasonal influenza-associated

Krimskogo State Medical University named after S.I.Georgievsky. 2004;140(3): 92-6. (In Russ.).

14. Grishkovets V. I., Tolkacheva N. V., Shashkov A. S., Chirva V. Ya. Triterpene glycosides from *Hedera Taurica*. H. Structure of compounds F4, I and J from the leaves of Crimean ivy. *Chemistry of natures. soed.* 1992;6:683-68. (In Russ.).

15. Grishkovets V. I., Chirva V. Ya., Kachala V. V., Shashkov A. S. Triterpene glycosides of araliaceae: structures of isolated triterpene glycosides. *Trudy Nikitskogo Botanical Garden.* 2007;128:90-102. (In Russ.).

16. Maligina V. Yu., Andronovskaya I. B., Krivorutchenko Yu. L., Grishkovets V. I. Comparison of the effect of oral administration of saponin tauroside Sx1 on the production of antibodies during immunization with various influenza vaccines. *Scientific notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry.* 2018;70(3):125-33. (In Russ.).

17. Maligina V. Yu., Andronovskaya I. B., Krivorutchenko Yu. L., Grishkovets V. I. Dependence of tauroside Sx1 protective activity on the doses, ways and schemes of the saponin administration in experimental influenza virus infection of mice. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2012;2(1-2):98-102. (In Russ.).

18. Volkova O. V., Eletsy Yu. K. *Fundamentals of histology with histological technique.* M.: Medicine; 1982. (In Russ.).

19. Zarubaev V. V., Kovalenko A. L., Sologub T. V., Romantsov M. G., Petrov A. Yu. Comparative effectiveness of antiviral drugs in experimental influenza infection caused by viruses A/ SWINE (H1N1), PUERTO (H1N1), MALLARD/PENNSYLVANIA (H5N2). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2010;1(34):122-130. (In Russ.).

20. Glubokova E. A., Leneva I. A., Kartashova N. P., Falynskova I. N., Tikhov R. M., Kuznetsov N. Yu. Investigation of the effectiveness of new inhibitors of the viral channel M2 (R)-6-(1-adamantyl)-1,3-oxazinan-2-one and (R)-6-(1-adamantyl)-piperidine-2,4-dione in relation to the strain of influenza A/California/04/2009 virus on a model of influenza pneumonia in mice. *ACTA NATURAE.* 2021;2(49):116-25. doi: 10.32607/actanaturae.11020. (In Russ.).

21. Falynskova I. N., Leneva I. A., Makarova O. V., Makhmudova N. R., Glubokova E. A., Kartashova N. P., Mkhitarov V. A., Jalilova D. S. Evaluation of the effectiveness of a combination of riamilovir and oseltamivir on a model of experimental mouse influenza infection. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2017;62:11-12. (In Russ.).

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ФУКОГЛИКОПРОТЕИНОВ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА

Оксузян А. В., Бутолин Е. Г., Дровосекова А. А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, ул. Коммунаров д. 281, Ижевск, Россия.

**Для корреспонденции:** Оксузян Артур Валериевич, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности Ижевской государственной медицинской академии, e-mail: artur30st@mail.ru

**For correspondens:** Oksuzyan Artur Valerievich, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: artur30st@mail.ru

### Information about authors:

**Oksuzyan A. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-5901-615X>

**Butolin E. G.**, <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>

**Drovosekova A. A.**, <https://orcid.org/0009-0007-7656-5808>

### РЕЗЮМЕ

В данной рукописи изучены метаболические изменения в обмене фукогликопротеинов в гомогенатах печени, желудка и тонкой кишки хронически алкоголизованных крыс при введении гепатопротектора. Обмен фукогликопротеинов анализировали на 21, 35, 60, 90 дни наблюдения по показателям: общая фукоза, фукозидазная активность. Для подтверждения модели экспериментов были проведены гистологические исследования микропрепаратов печени и биохимический анализ показателей липидного спектра и трансаминаз. При этом на срезах печени опытных животных с длительной алкоголизацией выявились признаки жировой дистрофии. В опытной группе грызунов, которым вводили S-аденозилметионин, большая часть клеток печени морфологически не изменялась, но в некоторых из них визуализировался алкогольный гиалин. Одновременно с этим в сыворотке крови повышался уровень трансаминаз и выявлялся метаболический оборот в липидном обмене. При этом данные изменения были менее выражены в группе крыс, которым проводилось интрагастральное введение этанола с внутримышечным введением гепатопротектора как корректора метаболических нарушений в печени. В обмене фукогликопротеинов в сыворотке крови и в тканях печени, желудка и тонкой кишки экспериментальных животных выявилась тенденция в сторону катаболизма, подтверждаемая ростом фукозы и фукозидазной активности особенно в стенке желудка, наблюдаемая в группе крыс, которым проводилось длительное интрагастральное введение этанола, что может быть связано с высвобождением свободных радикалов, полученных в результате перекисного окисления липидов, индуцированного этанолом. При введении препарата, содержащего S-аденозилметионин, на фоне длительной алкоголизации в первой декаде опытов выявлялось преобладание анаболизма фукогликопротеинов, а вышеописанные изменения наблюдались ближе к концу эксперимента в гомогенатах желудка и тонкой кишки, что может быть обусловлено адаптационно-приспособительной защитой от оксидативного стресса.

**Ключевые слова:** фукогликопротеины, S-аденозилметионин, липидный спектр, алкогольная жировая болезнь печени.

### CHANGES IN THE INDICATORS OF FUCOGLYCOPROTEIN METABOLISM IN TISSUES OF LIVER, STOMACH AND SMALL INTESTINE OF ALCOHOLIZED RATS IN INTRODUCING S-ADENOSYLMETHIONINE

Oksuzyan A. V., Butolin E. G., Drovosekova A. A.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

### SUMMARY

In this manuscript metabolic changes in the metabolism of fucoglycoproteins in homogenates of liver, stomach and small intestine of chronically alcoholized rats during administration of hepatoprotector were studied. The exchange of fucoglycoproteins was analyzed on 21, 35, 60, 90 days of observation by indicators: total fucose, fucosidase activity. To confirm the experimental model, histological studies of liver micropreparations and biochemical analysis of lipid spectrum and transaminases were performed. At the same time, the liver sections of experimental animals with prolonged alcoholization showed signs of fatty dystrophy. In the experimental group of rodents administered S-adenosylmethionine, most of the liver cells did not morphologically change, but alcoholic hyaline was visualized in some of them. Meanwhile, the level of transaminases increased in serum and metabolic turnover in lipid metabolism was detected. At the same time, these changes were less pronounced in the group of rats, which underwent intragastric administration of ethanol with intramuscular injection of hepatoprotector as a corrector of metabolic disorders in the liver. In the metabolism of fucoglycoproteins in blood serum and in tissues of the liver, stomach and small intestine of experimental

animals a tendency towards catabolism was revealed, confirmed by an increase in fucose and fucosidase activity especially in the stomach wall, observed in the group of rats, which underwent prolonged intragastric administration of ethanol, which may be associated with the release of free radicals resulting from lipid peroxidation induced by ethanol. When the preparation containing S-adenosylmethionine was administered against the background of prolonged alcoholization, the predominance of fucoglycoprotein anabolism was revealed in the first decade of experiments, and the above changes were observed closer to the end of the experiment in gastric and small intestine homogenates, which may be due to adaptive protection against oxidative stress.

**Key words:** fucoglycoproteins, S-adenosylmethionine, lipid spectrum, alcoholic fatty liver disease.

В настоящее время отмечено, что хроническое злоупотребление алкогольными напитками, основным компонентом которых является этиловый спирт. На сегодняшний день выявлена взаимосвязь между наличием обменных заболеваний у пациентов и вероятностью встречаемости у них заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1; 2]. Одной из основных функций органов пищеварительной системы является роль защитного барьера на пути поступления этанола в организм. Он представляет собой слой слизи, гликокаликс и собственно эпителиальную выстилку. При этом данные ткани первыми испытывают пагубное воздействие алкоголя, что препятствует повреждению подлежащих им клеток [3; 4]. Учеными установлено, что введение S-аденозилметионина, входящего в их состав, животным, у которых вызывалась экспериментальная модель хронического алкоголизма, оказывает выраженное положительное действие на репарацию в гепатоцитах [5-7]. Исходя из этого, данное исследование является актуальным, раскрывающим особенности обмена биополимеров фукогликопротеинов в печени, тканях желудка и тонкой кишки у алкоголизированных животных и позволяющим понять причины развития и прогрессирования нарушений обмена биополимеров соединительной ткани при жировом гепатозе.

Целью исследования явилось выявление изменений показателей обмена фукогликопротеинов в тканях печени, желудка и тонкой кишки алкоголизированных крыс при введении S-аденозилметионина.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 64 взрослых белых беспородных крысах-самцах с массой от 180 до 230 грамм. Все крысы находились на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде в соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1996 г.) о гуманном обращении с животными (одобренная форма комитета по биомедицинской этике от 01 марта 2023 г., аппликационный № 751/1). Для формирования экспериментальной модели алкогольной жировой болезни печени крыс 64 опытным грызунам вводили этанол методом ежедневного интрагастрального введения

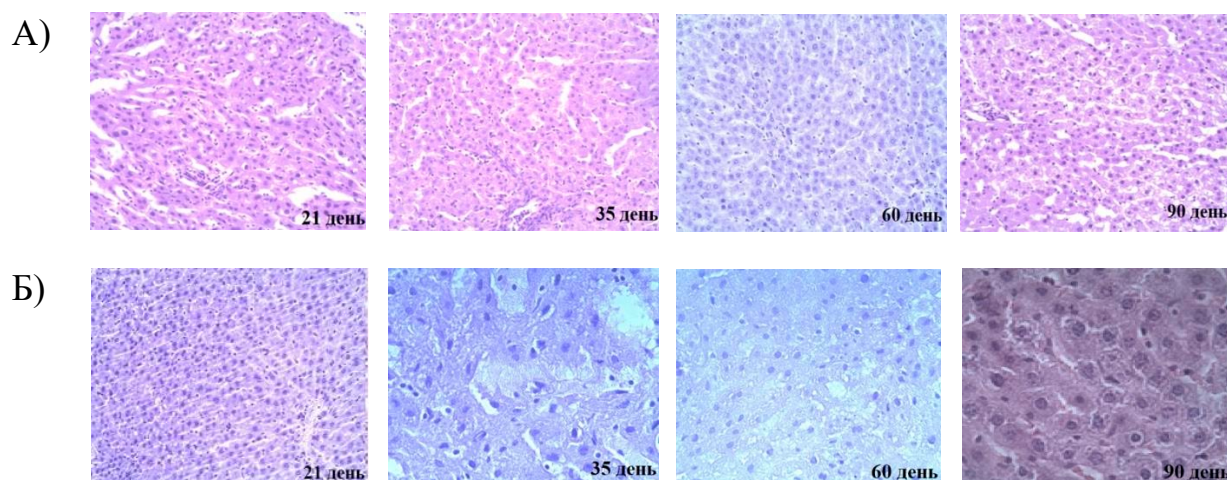
40% этилового спирта через 3 часа после еды в течение 70 дней. Одновременно с этим другим 32 крысам проводили внутримышечные инъекции препаратом, содержащим S-аденозилметионин в дозе 20 мг/кг веса тела, начиная с 21-го дня эксперимента. В качестве контрольной группы использовали 16 лабораторных крыс, которым ежедневно внутрижелудочно вводили 0,9% раствор натрия хлорида через 3 часа после еды. Для изучения показателей метаболизма фукогликопротеинов использовались образцы сыворотки крови, гомогенаты печени, слизи желудка и тонкой кишки у крыс на 21-й, 35-й, 60-й и 90-й день опытов. В вышеуказанной динамике дней животных декапитировали под кратковременным эфирным наркозом. Подтверждающими маркерами алкогольного жирового гепатоза печени являлось гистологическое исследование печени. Для получения срезов использовался микротом фирмы Leica, а для их последующего исследования - гистопроцессор карусельного типа Leica TP1020. Обработку микропрепаратов осуществлял программный комплекс «Видео Тест Морфология 5,0». В сыворотке крови крыс проводился анализ таких показателей, как фукоза (ФК), фукозидаза (ФА). Кроме этого, вычисляли индекс атерогенности (ИА) по формуле:  $(\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$ . В сыворотке крови и в слизистом секрете и стенке желудка и тонкой кишки, а также гомогенатах печени крыс определялись: общее количество фукозы (ОФ) с использованием 3% раствора солянокислого цистеина [8]. Полученные в ходе исследования показатели были подвергнуты анализу с использованием непараметрических методов количественной оценки, таких как критерий Манна-Уитни с достоверностью  $p < 0,05$  и коэффициент корреляции, который оценивался по методике Спирмена с достоверностью  $p < 0,05$ . Эти методы позволяют провести статистическую оценку полученных результатов и определить наличие связей и корреляций между различными показателями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопии срезов печени опытных крыс, подвергшихся длительной алкоголизации, в цитоплазме гепатоцитов были обнаружены тельца Маллори (алкогольный гиалин), который

свидетельствует о процессах паренхиматозной дистрофии в этих клетках (рис.1). В динамике наблюдения отмечается увеличение количества

поврежденных клеток и макрофагов печени (купферовские клетки), а к 90 дню в гепатоцитах определялись некротические очаги.



**Рис.1. Морфологическая характеристика печени алкоголизованных крыс (А) и на фоне введения S-аденозилметионина (Б). А: 35, 90 дни – выраженная дистрофия. Инфильтрация стромы органа. Архитектоника печеночных балок нарушена. 21, 60 дни - расширение синусоид. Мелкокапельная умеренная дистрофия. Б: 21,35,60,90 дни – центральная вена расширена, структура печеночных балок сохранена, гепатоциты без изменений, но в отдельных присутствует жировая дистрофия. Портальный тракт инфильтрирован, сосуды расширены. Окраска гематоксилин-эозином. Увелич. x400.**

**Fig.1. Morphological characteristics of the liver of alcoholized rats (A) and against the background of S-adenosylmethionine administration (B). A: 35, 90 days - marked dystrophy. Infiltration of the organ stroma. Architectonics of hepatic beams is broken. 21, 60 days - dilation of sinusoids. Fine moderate dystrophy.**

**B: 21,35,60,90 days - the central vein is dilated, the structure of hepatic bars is preserved, hepatocytes are unchanged, but in some there is fatty dystrophy. The portal tract is infiltrated, vessels are dilated.**

**Hematoxylin-eosin staining. Magnification x400.**

При изучении гистологических срезов печени крыс, которым помимо интрагастрального введения этанола, вводили S-аденозилметионин, вышеуказанные изменения клеточных структур не наблюдались, но в некоторых из клеток имеются признаки жировой дистрофии (рис.1).

При расчете индекса атерогенности у опытных животных, который составил 1,6, что на 58% ( $p=0,023$ ) превышает контрольное значение, отмечено его увеличение только на 21 день. На 60 и 90 дни ИА снизился на 38,4% ( $p=0,004$ ) и 29% ( $p=0,007$ ) от контрольного показателя.

Индекс атерогенности значительно повышался на 156,2% ( $p=0,0009$ ) к 35 дню и на 176,2% ( $p=0,0009$ ) к 60 дню по сравнению с контрольным значением, равным 0,7.

У группы крыс с вызванной алкогольной болезнью в сыворотке крови были выявлены следующие изменения: максимальный рост фукозы на 35 день на 35,2% ( $p=0,0009$ ) и снижение ее количества на 90 день с минимальным показателем наблюдения 11,9 (10,7; 13,1) мг/л, при этом концентрация фукозидазы возрастала с 35 суток на 43% ( $p=0,0009$ ), и на 90 день эксперимента энзимная активность уже возросла на 92,1%

( $p=0,0009$ ) в сравнении с показателями контрольной группы. В гомогенатах печени исследуемых животных содержание фукозы увеличивалось со статистически значимым уровнем только на 60 сутки на 33,2% ( $p=0,003$ ). Показатель активности фукозидазы к этому дню приближался к контролю, а к 90 дню существенно вырос на 41,7% ( $p=0,005$ ). Одновременно с этим в слизистой оболочке желудка крыс содержание фукозы на протяжении всего опыта приближалось к контролю и только на 35 сутки стало выше показателя интактных крыс на 53,3%, а фукозидазная активность значимо не изменялась. В гастральной стенке с 21 по 60 сутки наблюдения уровень фукозы повышался, при этом активность фукозидазы приближалась к контролю в течение всей динамики наблюдения. В мукозном слое тонкой кишки количество фукозы увеличилось к 90 дню динамики опытов на 41,6% ( $p=0,04$ ), по отношению к контролю фукозидазная активность статистически не изменялась на протяжении периода наблюдения. В интестинальной стенке уровень фукозы максимально возрастал на 21, 60 сутки на 212,1% ( $p=0,0006$ ) и 417,8% ( $p=0,0003$ ) соответственно, но на 90 день уменьшился на 29,1%

( $p=0,004$ ) по сравнению с контрольным значением. Однако показатель фукозидазы, также как в стенке желудка, практически не изменялся.

При интрагастральном введении этанола в комбинации с внутримышечным введением препарата, содержащего S-аденозилметионин, в сыворотке крови отмечалось снижение уровня фукозы в течение всего эксперимента с максимумом на 21 сутки на 31,3% ( $p=0,0009$ ) от контроля. В то же время активность фукозидазы возрастала на протяжении всей динамики наблюдения с наибольшим значением на 60 день, соответственно на 231,3% ( $p=0,0009$ ). Аналогично значениям изучаемого вещества в сыворотке крови, в гомогенатах печени содержание фукозы также снижалось с 21 по 90 сутки с параллельным уменьшением фукозидазной активности с 21 по 60 сутки опытов. В мукозном слое желудка крыс достоверно снижалось количество фукозы и ФА в первой декаде эксперимента, а именно на 21 и 35 сутки воздействия, соответственно на 66,8% ( $p=0,0009$ ), 48,4% ( $p=0,0007$ ) и 67% ( $p=0,002$ ), 54,3% ( $p=0,02$ ) от контроля. Аналогичная динамика вышеописанных показателей выявлялась и в стенке желудка. В слизи тонкой кишки лабораторных животных количество фукозы и фукозидазной активности снижалось в период внутрижелудочного введения этанола с коррекцией гепатопротектора с 21 по 35 сутки, а именно на 71,6% ( $p=0,0007$ ) и на 33,4% ( $p=0,0007$ ) соответственно от контроля. В гомогенате стенки тонкой кишки крыс уровень фукозы увеличивался с 35 до 90 дня. При этом фермент ФА значительно не изменялся от активности фукозидазы у интактных грызунов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Баллонная дистрофия в клетках печени возникла в результате действия на них как самого этанола, который способен образовывать соединение с гидроксильным радикалом и индуцировать образование супероксида, так и его метаболитов, в частности ацетальдегида [9]. Вышеописанные метаболиты активируют процессы перекисного окисления липидов мембран, что приводит к повышению проницаемости, разрушению рецепторного аппарата клетки и нарушению транспорта между клеткой и межклеточным веществом.

Изменения липидного спектра отражают влияние этанола при хронической интоксикации на обменные процессы экспериментальных животных. При введении одной из экспериментальных групп гепатопротектора, в состав которого входит S-аденозилметионин, наблюдались более низкая активность трансаминаз и менее выраженные признаки жирового гепатоза. Это связано с ак-

тивацией действующего вещества на процессы трансметилирования, транссульфурации и аминопропилирования, а также с повышением уровня глутатиона, который является важным компонентом антиоксидантной системы. Кроме этого, данный препарат нормализует синтез фосфолипидов, способствуя стабилизации биомембран, из-за чего в кровь практически не выходят ферменты трансаминазы [10]. Этанол и его метаболиты вызывают развитие цитолитического и холестазного синдромов, из-за чего в крови растет активность трансаминаз, что подтверждают исследования и других авторов [11].

Итак, результатом длительной алкоголизации животных являются значительные перестройки белкового состава сыворотки крови с одновременным изменением белково-синтетической функции печени в метаболизме гликопротеинов, что может быть следствием воспалительных процессов. Совокупность представленных данных позволяет обозначить интенсификацию процессов перекисного окисления липидов как результат повышения содержания гликопротеинов и гликозаминогликанов в крови. Пусковым механизмом данных биохимических реакций является избирательное воздействие этанола на гепатобилиарную систему, в ходе которого выявляется альтерация гепатоцитов, связанная с воздействием на клеточную мембрану продуктов оксидативного стресса, вызванного гидрофобными желчными кислотами и приводящего к гибели указанных клеток [1; 2].

Исходя из вышеописанных результатов опытов, посвященных введению гепатопротектора на фоне длительной алкоголизации крыс, было выявлено преобладание процессов анаболизма фукогликопротеинов, что доказывается низкой активностью фукозидазы и снижением уровня фукозы как концевой молекулы олигосахаридного фрагмента данных биополимеров. Это может быть связано с восстановлением клеток печени, основанном на том, что S-аденозилметионин выступает донором метильной группы для биополимеров в метаболических реакциях, таких как трансметилирование, транссульфирование и аминопропилирование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из вышеописанных данных показателей фукозы и фукозидазной активности выявилась тенденция в сторону катаболизма в обмене фукогликопротеинов тканей ЖКТ, особенно в стенке желудка, наблюдаемая в группе крыс, которым проводилось длительное интрагастральное введение этанола. При введении препарата, содержащего S-аденозилметионин, на фоне длительной алкоголизации в первой

декаде опытов выявлялось преобладание анаболизма фукогликопротеинов, а вышеописанные изменения наблюдались ближе к концу эксперимента в гомогенатах желудка и тонкой кишки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение гепатопротектора, содержащего S-аденозилметионин, на фоне длительной алкоголизации животных, приводит к адаптивно-приспособительной защите от оксидативного стресса, проявляющегося высвобождением свободных радикалов, полученных в результате перекисного окисления липидов, индуцированного этанолом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тимашева Г. В., Каримов Д. О., Репина Э. Ф., Смолянкин Д. А., Хуснутдинова Н. Ю., Мухаммадиева Г. Ф., Байгильдин С. С. Характер метаболических изменений у экспериментальных животных при острой алкогольной интоксикации и ее коррекции препаратами. Медицина труда и экология человека. 2020;3 (23):114-121. doi:10.24411/2411-3794-2020-10315.
2. Borisova M. A., Achasova K. M., Morozova K. N., et al. Mucin-2 knockout is a model of intercellular junction defects, mitochondrial damage and ATP depletion in the intestinal epithelium. *Sci. Rep.* 2020;10(1):21135. doi: 10.1038/s41598-020-78141-4.
3. Кривова Н. А., Заева О. Б., Павленко О. А. Недооцененная барьерная функция слизистого слоя. Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. Серия Биологические науки. 2022;138(1):94-113. doi:10.32523/2616-7034-2022-138-1-94-113
4. Ефременко Е. С., Жукова О. Ю., Титов Д. С. и др. Глутатион-зависимые механизмы антиоксидантной защиты при алкоголизме. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;(4):105-108.
5. Оксюзян А. В., Бутолин Е. Г., Соловьев М. Д. Изменение показателей обмена сиалогликопротеинов в тканях печени, желудка и тонкой кишки алкоголизованных крыс при введении S-аденозилметионина. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021;11(4):33-43.
6. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Маевская М. В., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Некрасова Т. П., Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101-131. doi:10.22416/13824376-2019-29-1-101-131
7. Dische Z., Shettles L. B. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination. *J. Biol Chem.* 1948;175(2):595-603.
8. Мязин Р. Г., Емельянов Д. Н. Особенности терапии алкогольной болезни печени у лиц молодого возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):80-85. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85
9. Тимашева Г. В., Бакиров А. Б., Мухаммадиева Г. Ф., Смолянкин Д. А., Хуснутдинова Н. Ю., Каримов Д. Д. Оценка эффективности применения гепатопротектора при остром повреждении печени различными токсикантами в эксперименте. Гигиена и санитария. 2021;100(11):1292-1297. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-11-1292-1297
10. Тимашева Г. В., Каримов Д. О., Репина Э. Ф., Смолянкин Д. А., Хуснутдинова Н. Ю., Мухаммадиева Г. Ф., и Байгильдин С. С. Характер метаболических изменений у экспериментальных животных при острой алкогольной интоксикации и ее коррекции препаратами. Медицина труда и экология человека. 2020;3(23):114-121. doi:10.24412/2411-3794-2020-10315

### REFERENCES

1. Timasheva G. V., Karimov D. O., Repina E. F., Smolyankin D. A., Khusnutdinova N. Y., Mukhammadiyeva G. F., Baigildin S. S. Character of metabolic changes in experimental animals exposed to acute alcoholic intoxication and its correction with drugs. *Occupational health and human ecology.* 2020; 3:114-121. (In Russ.). doi:10.24411/2411-3794-2020-10315.
2. Borisova M. A., Achasova K. M., Morozova K. N., et al. Mucin-2 knockout is a model of intercellular junction defects, mitochondrial damage and ATP depletion in the intestinal epithelium. *Sci. Rep.* 2020;10(1):21135. doi: 10.1038/s41598-020-78141-4.
3. Krivova N. A., Zaeva O. B., Pavlenko O. A. The under-researched barrier function of the mucus layer. *Bulletin of L. N. Gumilyov Eurasian National University. Bioscience Series.* 2022;138(1):94-113. (In Russ.). doi:10.32523/2616-7034-2022-138-1-94-113
4. Efremenko E. S., Zhukova O. Yu., Titov D. S., Nikonov D. A., Sidorov G. G., Andreev K. A. Glutathione-dependent antioxidant defense mechanisms in alcoholism. *International journal of applied and fundamental research.* 2019;(4):105-108. (In Russ.).
5. Oksuzyan A. V., Butolin E. G., Solovyov M. D. Changes in the metabolism of sialoglycoproteins in liver, stomach, and small intestine tissues



in alcoholized rats upon administration of s-adenosylmethionine. Crimean journal of experimental and clinical medicine. 2021;11(4):33-43. (In Russ.).

6. Ivashkin V. T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K. L., Palgova L. K., Maevskaya M. V., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Nekrasova T. P., Nikitin I. G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):85-115. (In Russ.). doi:10.22416/13824376-2019-29-1-101-131

7. Dische Z., Shettles L. B. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination. J. Biol Chem. 1948;175(2):595-603.

8. Myazin R. G., Emel'yanov D. N. Features of therapy of alcoholic liver disease in persons of young age. Experimental and Clinical Gastroenterology.

2020;174(2): 80-85. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-80-85

9. Timasheva G. V., Bakirov A. B., Mukhammadieva G. F., Smolyankin D. A., Khusnutdinova N. Yu., Karimov D. D. Evaluation of the effectiveness of the use of hepatoprotector in acute liver damage by various toxicants in the experiment. Hygiene and Sanitation. 2021;100(11):1292-1297. (In Russ.). doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-11-1292-1297

10. Timasheva G. V., Karimov D. O, Repina E. F., Smolyankin D. A, Khusnutdinova N. Y Mukhammadieva G. F., Baigildin S. S. Character of metabolic changes in experimental animals exposed to acute alcoholic intoxication and its correction with drugs. Occupational health and human ecology. 2020;3(23):114-121. (In Russ.). doi:10.24412/2411-3794-2020-10315

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕМОЗГОВЫХ УЧАСТКОВ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, НАПРАВЛЯЮЩИХСЯ К ПЕРЕДНЕМУ ПРОДЫРЯВЛЕННОМУ ВЕЩЕСТВУ

Павлов А. В.<sup>1</sup>, Жеребятьева С. Р.<sup>1</sup>, Тимофеев В. Е.<sup>1</sup>, Секисова Е. В.<sup>1</sup>, Баранова А. С.<sup>1</sup>,

Тимофеева С. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390026, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Россия

<sup>2</sup>ООО «Клиника МЕД+», 390026, ул. Островского, 50, Рязань, Россия

Для корреспонденции: Евгения Викторовна Секисова, ассистент кафедры анатомии, Рязанский государственный медицинский университет, e-mail: jany.s@mail.ru

For correspondence: Eugenia V. Sekisova, assistant of the Anatomy Department, Ryazan State Medical University, e-mail: jany.s@mail.ru

### Information about the authors:

Pavlov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-8224-824X>

Zherebyatieva S. R., <https://orcid.org/0000-0001-8232-2748>

Timofeev V. E., <https://orcid.org/0000-0002-6329-6414>

Sekisova E. V., <https://orcid.org/0000-0002-4629-3887>

Baranova A. S., <https://orcid.org/0000-0003-4263-8216>

Timofeeva S. M., <https://orcid.org/0009-0007-7801-046X>

### РЕЗЮМЕ

Анатомия большого (конечного) мозга в целом достаточно сложна, особенно это касается и нижней, или медиальной (базальной, медиобазальной) поверхности полушарий, что в контексте с возрастающим количеством и сложностью нейрохирургических и эндоваскулярных вмешательств требует более подробного и необходимого изучения отдельных топографических структур данной области. Данная статья посвящена сравнению ряда основных параметров внемозговых (от питающего сосуда – до входа в мозговое вещество) участков центральных артерий, расположенных под передним продырявленным веществом головного мозга и направляющихся к нему от трех крупных артерий: передней ворсинчатой, передней мозговой и средней мозговой. Цель исследования: изучить и сравнить по некоторым параметрам центральные ветви (от питающего сосуда и до входа в мозговое вещество – их внемозговые отделы) средней мозговой, передней мозговой, а также передней ворсинчатой артерии под передним продырявленным веществом, учитывая дополнительно и половую принадлежность, и сторону тела (полушарную латерализацию). Материал и методы. Исследования были все имеющиеся препараты (общим количеством (n) – 114) головного мозга, отобранные по одному критерию, а именно: причина смерти которых документально не была связана и зафиксирована с любыми заболеваниями и повреждениями центральной нервной системы. При этом препараты, на момент вскрытия, были документально верифицированы по их возрасту – от 21 до 60 лет, и были известного пола (женщины, мужчины), что позволило провести корректную статистическую обработку полученного массива результатов с использованием программ Microsoft Office (Excel 2016) и STATISTICA 6.0. Результаты. Были визуализированы и идентифицированы центральные артерии, представленные ветвями передней и средней мозговой и передней ворсинчатой артерии. С помощью цифровой фотограмметрии проведены их подсчет и измерения диаметра и площади. В препаратах было найдено множество разнообразных вариантов анатомии внемозговых участков центральных артерий: разного количества, диаметра, вариантов отхождения от основного ствола и своего последующего деления. Было выявлено, что наибольшие данные в своих медианных значениях центральных ветвей дает средняя мозговая артерия (без учета половой принадлежности и стороны тела): количество ее ветвей больше на 24%, диаметр ее ветвей больше на 14,7%, площадь ее ветвей больше на 62,7%, чем суммарные значения центральных ветвей остальных исследуемых артерий (передней мозговой и передней ворсинчатой). Также было выявлено отсутствие статистической достоверности данных в зависимости от половой принадлежности и стороны тела ( $p > 0,05$ ). Заключение. Обнаружено, что средняя мозговая артерия является основным сосудом, дающим центральные ветви к переднему продырявленному веществу. Количество, диаметр и площадь определенных центральных артерий – дифференцированных как ветви средней мозговой артерии, в своих медианных значениях превышает сумму аналогичных показателей ветвей передней мозговой вкпе с передней ворсинчатой артерий, что позволяет прийти к выводу о том, что основная масса крови идет по центральным ветвям именно средней мозговой артерии. Прохождение крови по центральным артериям равноценно, вне зависимости от полушарной латерализации и пола, что подтверждается статистической недостоверностью сравниваемых критериев и принимая во внимание количество, диаметр и площадь этих сосудов.

**Ключевые слова:** центральные артерии, переднее продырявленное вещество, головной мозг.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EXTRACEREBRAL PARTS OF CENTRAL ARTERIES PASSING TO THE ANTERIOR PERFORATED SUBSTANCE

Pavlov A. V., Zherebyatyeva S. R., Timofeev V. E., Sekisova E. V., Baranova A. S., Timofeeva S. M.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

### SUMMARY

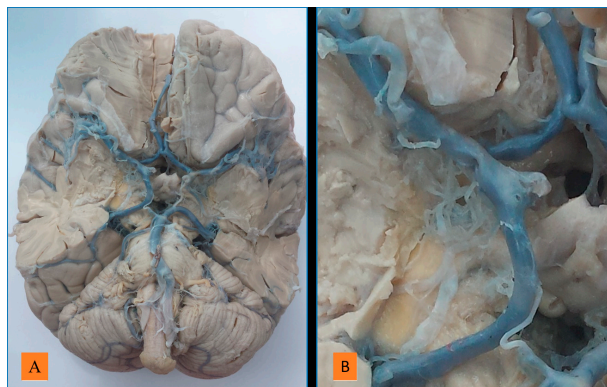
The anatomy of the lower surface of the cerebral hemispheres is quite complex, and with the increasing number of neurosurgical and endovascular interventions it becomes more and more necessary to study in detail the individual topographic structures of this area. This article is devoted to the comparison of the main parameters of the extracerebral sections of the central arteries going to the anterior perforated substance of the brain from three large arteries: the anterior cerebral, middle cerebral, and anterior choroidal arteries. Purpose of the study: To investigate and compare the main parameters of the central branches of the middle cerebral, anterior cerebral and anterior choroidal arteries in the projection of the anterior perforated substance taking into account sex and side of the body (hemispheric lateralization). Material and Methods. Brain preparations of people of both sexes ( $n = 114$ ) aged from 21 to 60 years, whose death was not associated with diseases of the central nervous system, were studied. Statistical processing of the obtained data was performed using Microsoft Office (Excel 2016) and STATISTICA 6.0 programs. Results. Central arteries - branches of the anterior cerebral, middle cerebral and anterior choroidal arteries were visualized. Using digital photogrammetry, their counts and measurements of diameter and area were made. Many different variations in the anatomy of the extracerebral sections of the central arteries were found in the preparations: different numbers, diameters, variations in branching from the main trunk and their subsequent division. It was revealed that the middle cerebral artery (without taking into account sex and side of the body) gives the highest values in its median parameters of central branches. So, the number of its branches is 24% greater, the diameter of its branches is 14.7% greater, the area of its branches is 62.7% greater than the total values of central branches of the anterior cerebral artery and the anterior choroidal artery. It was also revealed that there was no statistical reliability of the data depending on sex and side of the body ( $p > 0.05$ ). Conclusions. The middle cerebral artery was found to be the main source of central branches going to the anterior perforated substance. The number, diameter and area of the central arteries - branches of the middle cerebral artery in their median values exceeds the sum of similar indicators of the branches of the anterior cerebral artery and anterior choroidal artery, which allows us to conclude that the main mass of blood goes through the central branches of the middle cerebral artery. The data on the number, diameter and area of the central arteries depending on hemispheric lateralization and sex are statistically insignificant, hence the blood flow through these vessels is equal.

**Key words:** central arteries, brain, anterior perforated substance.

Заболевания центральной нервной системы, связанные с поражением сосудов, являются серьезной проблемой современной неврологии и нейрохирургии [1 - 5]. Для ее решения необходимо более детальное изучение структурных и топографо-анатомических характеристик сосудов головного мозга с последующим применением этих знаний в клинической практике [4; 6 - 8].

Центральные артерии, происходящие из системы внутренней сонной артерии, представляют собой ветви средней мозговой артерии (СМА), предкоммуникативного и посткоммуникативного сегментов (отделов, участков) передней мозговой артерии (ПМА). Также к переднему продырявленному веществу идут ветви от передней ворсинчатой артерии (ПВА) [7; 9; 10; 13]. Они проникают в вещество мозга через переднее продырявленное вещество, которое является парным образованием, расположенным на медиобазальной поверхности каждого полушария и имеющим вид небольшой по размеру площадки в форме неправильного четырехугольника [6; 12; 14; 16] (рис. 1).

По всем этим артериям происходит кровоснабжение подкорковых ядер (центральных узлов) головного мозга, и, при нарушении питания кровью последних, в результате повреждения данных сосудов травматического генеза



**Рис. 1. Препарат головного мозга с сосудами: А – общий вид нижней поверхности полушарий большого мозга с передним продырявленным веществом и его сосудами (височные доли удалены, окраска сосудов артериального круга мозга произведена тушь-желатиновой массой синего цвета); В – вид правого продырявленного вещества с центральными артериями (кратность увеличения – 2,6).**

**Fig. 1. Specimen of the brain with vessels: A - general view of the lower surface of the cerebral hemispheres with the anterior perforated substance and its vessels (temporal lobes were removed, coloring of the vessels of the cerebral arterial circle was done with ink-gelatin mass of blue color); B - view of the right perforated substance with central arteries (magnification 2.6).**

или разрыва аневризм, возникают различные неврологические нарушения в координации и точности движений в купе с когнитивными расстройствами [11; 13; 15 - 18]. На сосудах базальной области мозга также выполняется множество различных оперативных вмешательств связанных с лечением аневризм, артериовенозных мальформаций, опухолей, травм [2; 3; 5; 18; 19]. Вместе с тем знание особенностей анатомии сосудов данной области, их взаимоотношений, морфометрических характеристик (количества, диаметра, площади сечения) позволяет хирургу ориентироваться и выбирать правильную тактику во время операции [5; 19 - 22]. Данное исследование посвящено изучению топографо-анатомических характеристик центральных артерий в проекции переднего продырявленного вещества и выявлению зависимости полученных показателей от полушарной латерализации и пола.

Цель исследования – изучить и сравнить по некоторым параметрам центральные ветви (от питающего сосуда и до входа в мозговое вещество – их внеозговые отделы) средней мозговой, передней мозговой, а также передней ворсинчатой артерии под передним продырявленным веществом, учитывая дополнительно и половую принадлежность, и сторону тела (полушарную латерализацию).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представленное исследование было совершено с использованием препаратов головного мозга мужчин (в количестве 64-х) и женщин (в количестве 52-х), набранных во время аутопсий (не позднее 24 часов от момента смерти) и в дальнейшем фиксированных в формалине. Основным критерием отбора препаратов было отсутствие патологии центральной нервной системы (на момент смерти). С учетом отбора, в исследование вошли две выбранные возрастные группы (табл. 1).

**Таблица 1. Распределение исследованных препаратов головного мозга по возрастно-половым группам.**

**Table 1. Distribution of studied brain specimens by age-sex groups.**

Возраст / Пол		Количество препаратов		
Зрелый возраст (1-й период)	25-35 лет / Муж.	16 (25 %)** (13,8 %)*	27 (23,3 %)*	116
	21-35 лет / Жен.	11 (21,2 %)** (9,5 %)*		
Зрелый возраст (2-й период)	36-60 лет / Муж.	48 (75 %)** (41,4 %)*	89 (76,7 %)*	
	36-55 лет / Жен.	41 (78,8 %)** (35,3 %)*		

**Примечания:** \* - в процентах к общему количеству препаратов; \*\* - в процентах к количеству препаратов мужчин; \*\*\* - в процентах к количеству препаратов женщин.

**Notes:** \* - as a percentage of the total number of specimens; \*\* - as a percentage of the number of male specimens; \*\*\* - as a percentage of the number of female specimens.

Материал для изучения был предоставлен из имеющихся фондов кафедры анатомии в ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и из аналогичных фондов в ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

Исследование прошло проверку Локального Этического Комитета, имеющегося в ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (был получен протокол одобрения на научную работу № 2 от 9.10.2017 г.).

На изучение изымались препараты, на которых были выявлены участки двух внутренних сонных и, соответственно, базилярной артерии с максимально возможной до их деления длиной и отсутствием видимых повреждений остальных сосудов базальной поверхности мозга. В ходе

дальнейшего исследования производили промывание визуализированных крупных артерий 5-6 % раствором формалина, приготовленном на 0,9 % растворе хлорида натрия. Промывание выполняли медленно под умеренным давлением путем нагнетания данного раствора из 10-ти миллилитрового шприца в базилярную артерию. Далее инъецировали сосудистое русло тушь-желатиновой массой с красным и синим пигментами с целью контрастирования центральных артерий. Смысл использования пигментов разных цветов простой: выяснить, какого цвета сосуды (в данном исследовании – артерии) имеют лучший контраст с мозговым веществом. В последующем выполнялась фиксация препарата в растворе кислого формалина (9 %). Имеющиеся мягкую и

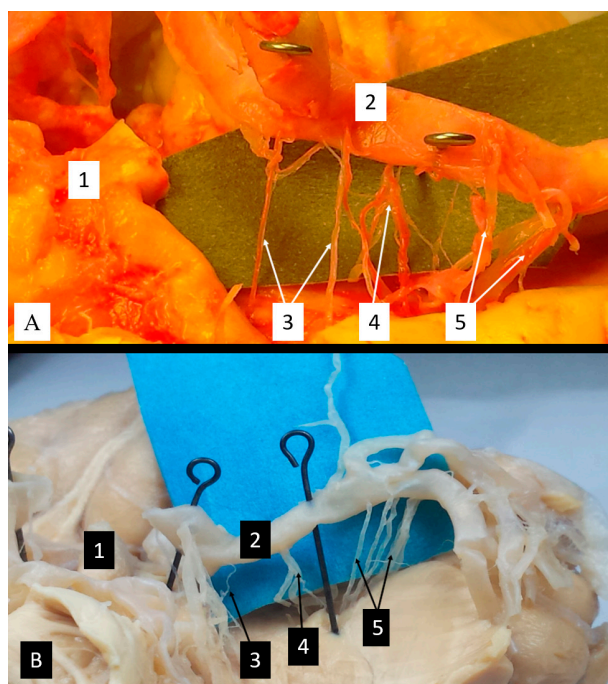
паутинную оболочку тщательно и аккуратно удаляли, производили далее препарирование всех имеющихся сосудов артериального круга мозга с визуализацией и тщательным препарированием центральных ветвей. В довершение всего приступали к фотограмметрии всех обнаруженных и подвергшихся препарированию артерий.

Все измерения параметров проведены с помощью программы Image J (National Institutes of Health, США) по методу цифровой фотограмметрии (объекты измеряются на их фотографиях, на которых одновременно запечатлены стандартные измерительные металлические линейки - по ГОСТ 427-75, группа П53). Определяемые параметры были следующие: количество, диаметр и площадь сечения центральных артерий. Исследованы были только их внутримозговые отрезки (до проникновения в переднее продырявленное вещество), и только являющихся ветвями трех выбранных для настоящего исследования артерий: средней мозговой, передней мозговой и передней хориоидальной (ворсинчатой).

Полученные результаты были статистически обработаны и проанализированы стандартными методами с использованием персонального компьютера в среде операционной системы Microsoft Windows 10 и программного обеспечения Microsoft Excel 2016, StatSoft STATISTICA 6.0. Полученное распределение данных в исследуемом материале было отличное от нормального, что продемонстрировала проверка на нормальность распределения (был использован тест Шапиро-Уилка). В связи с этим, результаты, как указано в непараметрических методах описательной статистики, в работе представлены в форме медианы (Me) и, соответственно, дисперсии - интерквартильных интервалов (верхние и нижние квартили: 25 и 75 процентиля). В самом тексте эти результаты показаны как: Me (LQ;UQ). Критерий Манна-Уитни, как непараметрический критерий, был применен в связи с необходимостью определения статистической значимости в показателях средних величин по одному признаку и их различий в независимых группах. С помощью коэффициент корреляции Спирмена производилось уточнение тесноты связи между определяемыми признаками. С помощью H-критерия Краскела-Уоллиса выполнялось сравнение и установление равенства или неравенства медианных показателей между несколькими группами или выборками (количеством больше двух). Различия по результатам средних арифметических величин принимались достоверными при пороге совокупной вероятности в 95% (отклонение нулевой гипотезы принималось при уровне статистической значимости менее 0,05 ( $p < 0,05$ )).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании выявлено, что проходящий у поверхности переднего продырявленного вещества клиновидный участок средней мозговой артерии дает соответствующие центральные ветви во всех рассмотренных препаратах. По внешнему виду центральные ветви средней мозговой артерии возможно подразделить на 3 группы: медиальную, промежуточную и латеральную (рис. 2-А). Этому способствует количество, ход, диаметр, длина и топография отхождения их внутримозговых отрезков (рис. 2-В).



**Рис. 2.** Группы центральных артерий, отходящих от средней мозговой артерии: А – мужчина, 46 лет, внутрисудистая окраска тушь-желатиновой массой инъекционным способом; В – мужчина, 34 лет, препарат без окраски, дистальная часть клиновидного сегмента средней мозговой артерии поднята для лучшей визуализации центральных артерий). 1 – перекрест зрительных нервов; 2 – средняя мозговая артерия; 3 – центральные артерии (медиальная группа); 4 – центральные артерии (промежуточная группа); 5 – центральные артерии (латеральная группа).

**Fig. 2.** Groups of central arteries branching from the middle cerebral artery: A - male, 46 years old, intravascular staining with ink-gelatin mass by injection; B - male, 34 years old, preparation without staining, the distal part of the sphenoid segment of the middle cerebral artery is raised for better visualization of the central arteries). 1 - optic chiasm; 2 - middle cerebral artery; 3 - central arteries (medial group); 4 - central arteries (intermediate group); 5 - central arteries (lateral group).

Наиболее медиально расположенная группа центральных артерий по своему внешнему виду являла собой сосуды со средним диаметром – 0,3 мм, с практически прямым своим ходом, идущие от первой четверти длины клиновидного сегмента СМА. В 23% препаратов данной группы артериальных ветвей не было обнаружено. Промежуточная группа центральных артерий представляла собой сосуды, начинающие ветвиться сразу после отхождения их от клиновидного сегмента (средний диаметр до ветвления составил 0,6 мм, после – 0,4 мм). В 10% препаратов промежуточной группы артериальных ветвей не

было обнаружено. Латеральная группа центральных артерий наблюдалась во всех препаратах и представляла собой длинные сосуды с изогнутым ходом, отходящие в основном от конечного отрезка клиновидного сегмента СМА (средний диаметр – 0,75 мм). Количество центральных артерий, являющихся искомыми ветвями средней мозговой, с разбивкой их на медиальную группу, промежуточную и латеральную группы представлено в таблице 2. Различие в полученных результатах при сравнении справа и слева (с учетом стороны тела), являлось не достоверным ( $p>0,05$ ).

**Таблица 2. Количество центральных артерий, выступающих как ветви средней мозговой артерии (с разбивкой по группам).**

**Table 2. Number of central branches of the middle cerebral artery (by group).**

Пол / Сторона исследования	Группы центральных артерий, Количество (шт.): минимум – максимум/Ме (LQ; UQ)		
	медиальная	промежуточная	латеральная
Мужчины / Справа	0 – 4/1,5 (0,5;3)	0 – 3/2 (2;2,5)	1 – 6/4 (3;4)
Мужчины / Слева	0 – 3/1,5 (1;2)	0 – 3/2 (1;2)	1 – 5/3 (2;4)
Женщины / Справа	0 – 4/2 (0,5;2)	0 – 4/2,5 (2;3)	1 – 6/4 (2;5)
Женщины / Слева	0 – 4/2 (1;3)	0 – 3/2 (1;3)	1 – 6/3,5 (2,5;4)

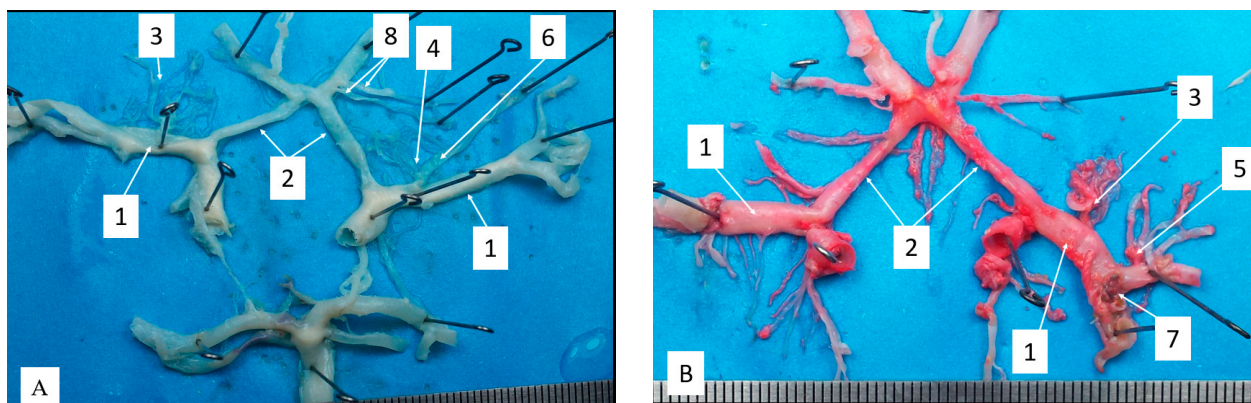
В препаратах были выделены и другие варианты топографии, при которых центральные артерии являлись ветвями вторичных стволов (и/или ветвей к коре мозга, начало которых возникает до деления СМА: так называемых «ранних корковых ветвей») клиновидного участка СМА, либо иными ветвями островкового сегмента СМА [6, 7, 9, 14]. Также в препаратах были обнаружены варианты с минимальным и максимальным количеством центральных артерий. В некоторых препаратах наблюдали единственный крупный центральный сосуд со своим дальнейшим делением в виде выраженного «пучка» ветвей (средний диаметр до ветвления 1,4 мм, после – 0,4 мм) (рис 3).

Поскольку в ходе дальнейшего исследования предполагалось установить только основные параметры внемозговых отделов ветвей трех основных сосудов, то было принято решение изучить центральные сосуды (ветви) средней мозговой артерии без их подразделения на группы и корреляции с ветвлением.

Все средние параметры количества, диаметра и площади изучаемых артерий в имеющихся мужских и женских препаратах головного мозга в ходе работы были рассмотрены с точки зрения билатеральной симметрии и представлены в виде таблиц (табл. 3, табл.4).

В процессе анализа полученных данных, было отмечено увеличение количества цен-

тральных артерий – распознанных как ветви средней мозговой артерии справа, однако эта тенденция при статистических расчетах не оказалась достоверной ( $p>0,05$ ). Вместе с тем средний диаметр и средняя площадь ветвей средней мозговой артерии как справа, так и слева были одинаковыми. Результаты статистического анализа при этом показали существование обратной зависимости в показателях между количеством центральных артерий и между средним их диаметром, а именно: при увеличении числа центральных артерий, средний диаметр этих артерий уменьшается. Для верификации этого были выполнены расчеты и сравнения между собой данных количества и диаметра индивидуально в каждом препарате, которые показали коэффициент корреляции Спирмена у мужчин: -0,6 справа ( $p<0,05$ ), -0,4 слева ( $p<0,05$ ), что свидетельствует об обратной зависимости показателей «количество/диаметр» средней силы. При этом, все средние показатели в количестве, в диаметре и в площади внемозговых участков переднемедиальных центральных артерий (доводящихся ветвями передней мозговой) и внемозговых участков ветвей передней ворсинчатой артерии (до переднего продырявленного вещества), не зависят от полушария ( $p>0,05$ ), при том, что в выборке была отмечена значительная вариабельность искомым параметров.



**Рис. 3.** Центральные артерии с ветвлением по типу «пучка»: А – отходящие от клиновидного сегмента и ранних корковых ветвей средней мозговой артерии (мужчина, 59 лет, препарат без заполнения сосудов окрашивающей смесью); В – отходящие от клиновидного сегмента и вторичных ветвей клиновидного сегмента средней мозговой артерии (мужчина, 23 лет, внутрисосудистая окраска тушь – желатиновой массой инъекционным способом). 1 – средняя мозговая артерия; 2 – предкоммуникативный сегмент передней мозговой артерии; 3 – переднелатеральная центральная артерия по типу «пучка» (от основного ствола средней мозговой артерии); 4 – переднелатеральная центральная артерия по типу «пучка» (от ранней корковой ветви средней мозговой артерии); 5 – переднелатеральная центральная артерия по типу «пучка» (от вторичных ветвей средней мозговой артерии); 6 – ранняя корковая ветвь средней мозговой артерии; 7 – бифуркация средней мозговой артерии; 8 – удвоение длинной центральной артерии (артерия Хойбнера).

**Fig. 3.** Central arteries with «bundle» type branching: A - branching from the sphenoid segment and early cortical branches of the middle cerebral artery (male, 59 years old, preparation without filling the vessels with staining mixture); B - branching from the sphenoid segment and secondary branches of the sphenoid segment of the middle cerebral artery (male, 23 years old, intravascular staining with ink-gelatin mass by injection method). 1 - middle cerebral artery; 2 - precommunicating segment of the anterior cerebral artery; 3 - anterolateral central «bundle-type» artery (from the main trunk of the middle cerebral artery); 4 - anterolateral central «bundle-type» artery (from the early cortical branch of the middle cerebral artery); 5 - anterolateral central artery of «bundle-type» (from secondary branches of the middle cerebral artery); 6 - early cortical branch of the middle cerebral artery; 7 - bifurcation of the middle cerebral artery; 8 - doubling of the long central artery (Heubner's artery).

**Таблица 3.** Средние значения центральных артерий в препаратах головного мозга мужчин.  
**Table 3.** The average values of the central arteries in male brain specimens.

Сосуд, дающий центральные артерии	Определяемые показатели	Справа: Ме (LQ; UQ); (Min – Max)*	Слева: Ме (LQ; UQ); (Min – Max)*
Средняя мозговая артерия	количество (шт)	7 (4,5;9); 4 - 12	6 (4;8); 4 - 11
	диаметр (мм)	0,8 (0,8;1,0); 0,4 - 1,2	0,8 (0,7;0,9); 0,3 - 1,2
	площадь (мм <sup>2</sup> )	0,65 (0,6;0,9)	0,65 (0,5;0,8)
Передняя мозговая артерия	количество (шт)	3 (2;5) 1 - 10	3 (1;4) 1 - 7
	диаметр (мм)	0,4 (0,3;0,5); 0,1 - 0,7	0,4 (0,3;0,5); 0,1 - 0,7
	площадь (мм <sup>2</sup> )	0,12 (0,1;0,2)	0,13 (0,1;0,2)
Передняя ворсинчатая артерия	количество (шт)	2 (1;3); 1 - 3	2 (1;2); 1 - 3
	диаметр (мм)	0,3 (0,2;0,4); 0,1 - 0,7	0,3 (0,2;0,4); 0,1 - 0,7
	площадь (мм <sup>2</sup> )	0,1 (0,03;0,2)	0,1 (0,1;0,1)

**Примечания:** \*- данные представлены для количества и диаметра.

**Notes:** \* - data presented for quantity and diameter.

**Таблица 4. Средние значения центральных артерий в препаратах головного мозга женщин.**  
**Table 4. The average values of the central arteries in female brain specimens.**

Сосуд, дающий центральные артерии	Определяемые показатели	Справа: Me (LQ; UQ); (Min – Max)*	Слева: Me (LQ; UQ); (Min – Max)*
Средняя мозговая артерия	количество (шт)	8 (6;10); 4 - 11	6 (4;9); 4 - 12
	диаметр (мм)	0,9 (0,8;1,0) 0,6 - 1,2	0,9 (0,9;1,0); 0,7 - 1,2
	площадь (мм <sup>2</sup> )	0,6 (0,5;0,8)	0,7 (0,6;0,8)
Передняя мозговая артерия	количество (шт)	3 (2;4); 1 - 8	3 (2;4); 1 - 7
	диаметр (мм)	0,4 (0,3;0,4) 0,2 - 0,7	0,35 (0,3;0,45); 0,3 - 0,45
	площадь (мм <sup>2</sup> )	0,13 (0,1;0,2)	0,13 (0,1;0,2)
Передняя ворсинчатая артерия	количество (шт)	2,5 (2;3); 1 - 3	3 (2;3); 1 - 4
	диаметр (мм)	0,35 (0,2;0,5); 0,1 - 0,6	0,4 (0,2;0,5); 0,1 - 0,6
	площадь (мм <sup>2</sup> )	0,13 (0,05;0,2)	0,13 (0,03;0,2)

**Примечания:** \* - данные представлены для количества и диаметра.

**Notes:** \* - data presented for quantity and diameter.

В ходе анализа полученных данных было отмечено значительное увеличение среднего числа ветвей СМА справа, однако данное различие не достоверно при разборе статистики ( $p > 0,05$ ). При этом средний диаметр центральных артерий СМА был идентичным вне зависимости от стороны тела, а средняя площадь справа была меньше, что при сравнении со средним количеством показало в расчетах обратную зависимость, возникающую между количеством обозначенных сосудов (переднелатеральных центральных артерий) и между их диаметром средней силы: при увеличении числа центральных артерий, средний диаметр этих артерий уменьшается. Расчеты и сравнения для этого проводились индивидуально в каждом препарате, при этом коэффициент корреляции Спирмена у женщин составил -0,6 справа (при  $p < 0,05$ ) и -0,6 слева (при  $p < 0,05$ ). Таким образом, все средние параметры количества/диаметра/площади вне мозговых отрезков переднемедиальных центральных артерий (от ПМА) и аналогичных отрезков центральных артерий (от ПВА) до переднего продырявленного вещества являются не зависимыми от стороны тела ( $p > 0,05$ ), при том, что в выборке была отмечена значительная вариабельность искомых параметров.

В дальнейшем было проведено сравнение средних значений центральных артерий в анализируемых препаратах головного мозга с учетом пола и полушарной латерализации. Для наглядности все данные были представлены в виде диаграммы (рис. 4).

Было достоверно выявлено, что число центральных артерий, ветвей СМА преобладает

над количеством аналогичных артерий – ветвей ПМА и ПВА. Так, медианные показатели числа центральных ветвей средней мозговой артерии справа превышала медианные показатели числа ветвей передней мозговой артерии на 57,1% у мужчин и на 75% у женщин, а слева на 50% как у мужчин, так и у женщин. Медианные значения числа центральных ветвей СМА с правой стороны превышала аналогичные значения числа ветвей передней ворсинчатой артерии на 71,7% у мужчин и на 68,8% у женщин, слева соответственно на 66,7% у мужчин и 50% у женщин. Медианные показатели количества переднелатеральных центральных артерий (исходящих от СМА) справа превышала аналогичные суммарные показатели количества соответствующих центральных ветвей ПМА и ПВА на 28,6% у мужчин и на 43,8% у женщин, слева у мужчин на 16,7%, а у женщин медианные показатели количества переднелатеральных центральных артерий была равна сумме остальных исследуемых центральных артерий (исходящих от ПМА и ПВА).

Показатели среднего диаметра искомых центральных ветвей СМА так же, как и количество, превосходит средний диаметр центральных сосудов - ветвей ПМА и ПВА. У мужчин вне зависимости от стороны исследования, превышение над ветвями передней мозговой составило по 50%. У женщин справа медиана диаметра центральных сосудов, являющихся ветвями СМА была больше аналогичных искомых ветвей передней мозговой артерии на 55,6%, слева – на 61%. У мужчин медиана диаметра центральных сосудов, являющихся ветвями СМА была больше соответствующих искомых значений центральных ветвей



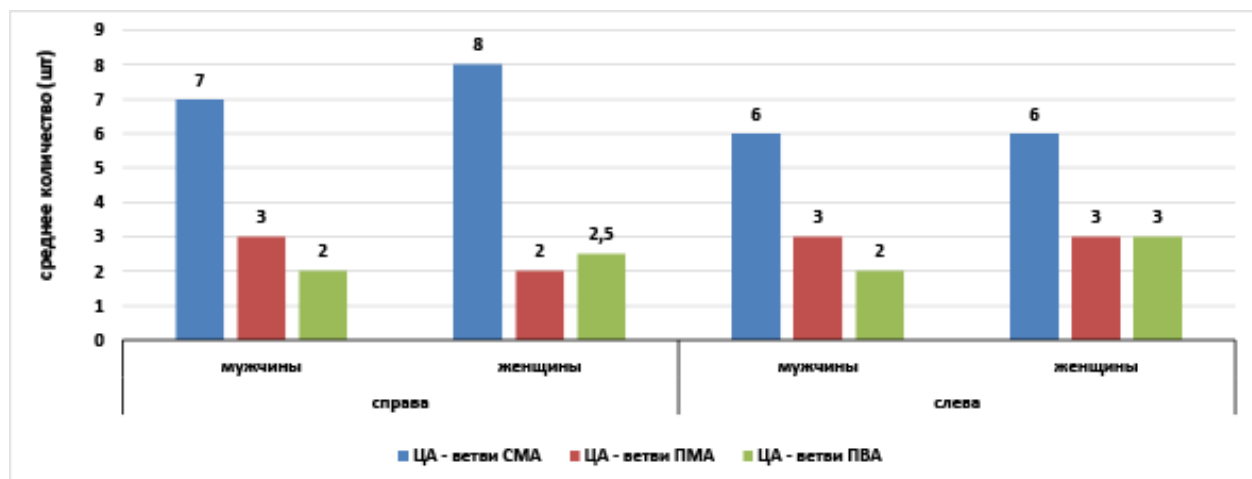


Рис. 4. Сравнение среднего количества, диаметра и площади центральных артерий, отходящих от средней мозговой, передней мозговой и передней ворсинчатой артерии у мужчин и женщин с учетом полушарной латерализации. ЦА – центральные артерии; СМА – средняя мозговая артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; ПВА – передняя ворсинчатая артерия.

Fig. 4. Comparison of the average quantity, diameter and area of the central arteries branching from the middle cerebral, anterior cerebral and anterior chorioidal arteries in men and women with regard to hemispheric lateralization. CA – central arteries; MCA – middle cerebral artery; PMA – anterior cerebral artery; AVA – anterior chorioidal artery.

передней ворсинчатой артерии вне зависимости от стороны исследования на 62,5%. У женщин аналогичные значения были несколько иными: превышение справа составило 61%, слева – 55,6%. Сравнение суммарных значений медианы диаметра центральных ветвей передней мозговой и передней ворсинчатой артерии с медианой диаметра аналогичных ветвей средней мозговой артерии показало, что превосходство последних остается и составляет у мужчин справа и слева одинаковое значение: 12,5%, и у женщин составляет одинаковое значение – 16,7%. Статистически достоверных отличий между средними значениями диаметров центральных артерий справа и слева, в зависимости от пола не было выявлено.

Площадь центральных артерий - ветвей средней и передней мозговой, передней ворсинчатой имела большой разброс своих значений: от 0,01 до 1,6 мм<sup>2</sup>. Однако медианные значения площади ветвей исследуемых артерий практически не отличались ни в зависимости от пола, ни в зависимости от стороны тела, да и статистически достоверного подтверждения отличий между этими всеми значениями не выявлено. При этом, медиана площади центральных артерий – ветвей СМА, достоверно выше значений средней площади центральных артерий – ветвей ПМА и ПВА: у мужчин соответственно на 81,5% и 84,6% (справа), и на 80% и 84,6% (слева); у женщин – на 78,3% справа и 81,4% слева. А медианные результаты площади центральных ветвей средней мозговой артерии у мужчин на 66,2% (справа) и на 64,6% (слева) выше суммы медианы площа-

ди ветвей передних (мозговой и ворсинчатой), у женщин – соответственно на 56,7% справа и на 62,9% слева.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В современном мире, как, впрочем, и в современной медицине, проблема патологии мозговых сосудов была и остается одной из главных [1; 2; 15; 19; 20]. В связи с этим выполняется во все возрастающем объеме количество нейрохирургических операций [2; 3; 5; 20]. Все чаще используются малоинвазивные и эндоскопические методы в нейрохирургии [2 - 5; 19; 20]. Вследствие этого представляются важными и такие данные, как морфометрические характеристики центральных артерий. Связано это, в первую очередь, с кровоснабжением по данным артериям подкорковых ядер (центральных узлов) головного мозга: бледного шара, внутренней капсулы, хвостатого ядра, прозрачной перегородки, передней спайки и некоторого ряда других структур [2; 3; 10; 11; 13; 14; 21]. Поэтому сведения о количественных характеристиках центральных артерий и их особенностях являются значимыми для выполнения оперативных вмешательств, позволяя свести к минимуму ятрогенные повреждения. В исследовании было определено, что основным источником центральных артерий является средняя мозговая артерия. Эти данные находят свое подтверждение и в других исследованиях [6; 9; 12 - 14; 20]. В данной же работе, в имеющейся выборке изучаемых препаратов, было определено превышение величин количества, диаметра и

площади центральных ветвей СМА над суммой тех же показателей центральных ветвей ПМА и ПВА соответственно на 24%, 14,7% и 62,7%. При сравнении полученных результатов с учетом стороны тела существенное различие было выявлено только в количестве центральных артерий, что подтверждается публикациями, указывающими на количественную диссимметрию сосудов головного мозга [10 - 13; 16; 17; 21; 22]. В среднем, величины чисел центральных артерий, распознанных как ветви средней мозговой артерии, с правой стороны имели преимущество на 20%, чем с левой стороны. Суммарно среднее количество центральных ветвей ПМА и ПВА слева превосходило на 13,6% правую сторону. При этом, параметры средней площади центральных ветвей средней мозговой артерии обнаружены больше слева на 7,4%, чем справа, а параметры суммы средней площади центральных ветвей ПМА и ПВА справа на 2% обнаружены больше, чем слева. Совершенно очевидно, полученные результаты дают возможность сделать предположение о имеющей место быть ситуации, когда проходящий по центральным артериям объем крови к базальным ядрам практически одинаков и не коррелируется со стороной тела или полушарием (при расчете величин центральных артерий, учитывая параметры медиан количества и площади, кровоснабжение справа всего лишь на 7,4% больше, чем слева). Это предположение согласуется с исследованиями, свидетельствующими о существовании анатомической и функциональной «межполушарной асимметрии» и исследованиями, описывающими «реципрокные взаимоотношения между числом и калибрами центральных артерий переднего продырявленного вещества» [2; 3; 6; 9; 11; 13 - 16; 21].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаружено, что средняя мозговая артерия дает основную массу центральных сосудов, направляющихся к переднему продырявленному веществу. Количество, диаметр и площадь центральных артерий – ветвей средней мозговой артерии – в своих соответствующих медианных сведениях превышает сумму аналогичных показателей ветвей передней мозговой артерии и передней ворсинчатой на 24%, 14,7% и 62,7% соответственно. Это позволяет сделать заключение о том, что основная масса крови идет по центральным сосудам – ветвям средней мозговой артерии. Была выявлена статистическая недостоверность анализируемых значений (количество, диаметр, площадь) центральных артерий, учитывая гендерную принадлежность и сторону тела, что говорит о равноценном прохождении

крови по данным сосудам вне зависимости от пола и полушарной латерализации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ветошкина У. В., Смирнова А. В. Вариантная анатомия виллизиева круга в патогенезе ишемических инсультов. Методы лечения и профилактики. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2021;2(45):26-27.
2. Крылов В. В., Ткачев В. В., Добровольский Г. Ф. Микрохирургия аневризм виллизиевого многоугольника. М.: Антидор; 2004.
3. Хирургия аневризм головного мозга. Под ред. Крылова В. В. В трех томах. Том I. М.: Издательство ИП «Т. А. Алексеева»; 2011.
4. Avci E., Fossett D., Aslan M., Attar A., Egemen N. Branches of the anterior cerebral artery near the anterior communicating artery complex: an anatomic study and surgical perspective. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003 Jul;43(7):329-33; discussion 333. doi:10.2176/nmc.43.329.
5. Hernesniemi J., Dashti R., Lehecka M., Niemelä M., Rinne J., Lehto H., Ronkainen A., Koivisto T., Jääskeläinen J. E. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surg Neurol*. 2008 Jul;70(1):8-28; discussion 29. doi:10.1016/j.surneu.2008.01.056.
6. Тимофеев В. Е., Павлов А. В. Количественная оценка артериальных стволов в области переднего продырявленного вещества головного мозга у мужчин 25-60 лет. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016;24(2):6-12. doi:10.17816/PAVLOVJ201626-12
7. Николенко В. Н., Павлов А. В., Тимофеев В. Е., Жеребятъева С. Р., Тимофеева С. М. Варианты конструкции артериального круга большого мозга человека и интегральная классификация индивидуально-типологической изменчивости. *Сеченовский вестник*. 2018;4(34):41-49. doi:10.47093/22187332.2018.4.41-49.
8. Горбунов А. В. Классификация вариантов артерий и вариантов артериального круга большого мозга человека. *Вестник ТГУ*. 2013;18(1):277-279.
9. Павлов А. В., Тимофеев В. Е., Жеребятъева С. Р., Сучков Д. И., Тимофеева С. М. Особенности топографии передних центральных артерий в зависимости от вариантов конструкции артериального круга большого мозга. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2018;2(3):25-31. doi:10.17116/operhirurg2018203125.

10. Perlmutter D., Rhoton A. L. Jr. Microsurgical anatomy of the anterior cerebral-anterior communicating-recurrent artery complex. *J Neurosurg.* 1976 Sep;45(3):259-72. doi: 10.3171/jns.1976.45.3.0259. PMID: 948013
11. Zunon-Kipré Y., Peltier J., Haïdara A., Havet E., Kakou M., Le Gars D. Microsurgical anatomy of distal medial striate artery (recurrent artery of Heubner). *Surg Radiol Anat.* 2012 Jan;34(1):15-20. doi:10.1007/s00276-011-0888-5.
12. Ota T., Komiyama M. Embryological Lateral Striate Artery Variants : Revised Concept of Recurrent Artery of Heubner, the Perforators to the Anterior Perforated Substance and Middle Cerebral Artery Variants. *Clin Neuroradiol.* 2021 Mar;31(1):73-78. doi:10.1007/s00062-020-00978-z.
13. Sen T., Esmer A. F., Acar H. I., Karahan S. T., Tuccar E. Arterial vascularisation of the anterior perforated substance. *Singapore Med J.* 2011 Jun;52(6):410-4.
14. Павлов А. В., Тимофеев В. Е., Овчинникова Н. В., Лазутина Г. С., Пронин Н. А., Бахарев И. В. Микрохирургическая анатомия артерий переднего продырявленного вещества головного мозга человека. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(4):92-97. doi: 10.20333/25000136-2021-4-92-97.
15. Трушель Н. А. Морфологические предпосылки развития нарушений мозгового кровообращения. УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь. *Вестник ВГМУ.* 2016;15(2):44-51. doi:10.22263/2312-4156.2016.2.44.
16. Serra C., Akeret K., Maldaner N., Staartjes V. E., Regli L., Baltsavias G., Krayenbühl N. A White Matter Fiber Microdissection Study of the Anterior Perforated Substance and the Basal Forebrain: A Gateway to the Basal Ganglia? *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2019 Sep 1;17(3):311-320. doi: 10.1093/ons/opy345.
17. Rhoton A. L. Jr, Perlmutter D. Microsurgical anatomy of anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res.* 1980;2(3-4):217-51. doi: 10.1080/01616412.1980.11739581.
18. Леонов Г. А., Соломатина А. С., Зорин Р. А., Жаднов В. А., Буршинов А. О. Клинический случай выраженной внутренней гидроцефалии при мальформации Денди-Уокера. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021;9(2):272-279. doi:10.23888/НМЖ202192272-279.
19. Enriquez-Marulanda A., Alturki A. Y., Ascanio L. C., Thomas A. J., Ogilvy C. S. Surgical Resection of a Cavernous Malformation of the Anterior Perforated Substance: 2-Dimensional Operative Video. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2019 Aug 1;17(2):E64. doi:10.1093/ons/opy354.
20. Basma J., Saad H., Abuelem T., Krisht K., Cai L., Pravdenkova S., Krisht A. F. Anterior perforated substance region aneurysms: review of a series treated with microsurgical technique. *Neurosurg Rev.* 2021 Dec;44(6):2991-2999. doi: 10.1007/s10143-021-01485-6.
21. Saeki N., Rhoton A. L. Jr. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg.* 1977 May;46(5):563-78. doi: 10.3171/jns.1977.46.5.0563.
22. Люнькова Р. Н., Крылов В. В. Варианты анатомического строения задних отделов артериального круга большого мозга и задней мозговой артерии. *Нейрохирургия.* 2014;(1):47-70.

## REFERENCES

- Vetoshkina U. V., Smirnova A. V. Variant anatomy of the circle of willisium in the pathogenesis of ischemic strokes. Methods of treatment and prevention. *Bulletin of the Northern State Medical University.* 2021;2(45):26-27. (In Russ.).
- Krylov V. V., Tkachev V. V., Dobrovolskii G. F. *Microsurgery of aneurysms of the villous polygon.* Moscow: Antidor; 2004 (In Russ.).
- Surgery of cerebral aneurysms.* Krylov V. V. Moscow: Publishing house IP «Т.А. Alekseeva»; 2011. (In Russ.).
- Avci E, Fossett D, Aslan M, Attar A, Egemen N. Branches of the anterior cerebral artery near the anterior communicating artery complex: an anatomic study and surgical perspective. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003 Jul;43(7):329-33; discussion 333. doi:10.2176/nmc.43.329.
- Hernesniemi J., Dashti R., Lehecka M., Niemelä M., Rinne J., Lehto H., Ronkainen A., Koivisto T., Jääskeläinen J. E. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surg Neurol.* 2008 Jul;70(1):8-28; discussion 29. doi:10.1016/j.surneu.2008.01.056.
- Timofeev V. E., Pavlov A. V. Number of arterial trunks in the anterior perforated substance of brain in men aged 25-60 years. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2016;24(2):6-12. (In Russ.). doi:10.17816/PAVLOVJ201626-12.
- Nikolenko V. N., Pavlov A. V., Timofeev V. E., Zherybyatyeva S. R., Timofeeva S. M. The human brain arterial circle variants and integrated classification of individual-typological variability. *Sechenov Medical Journal.* 2018;4(34):41-49. (In Russ.). doi:10.47093/22187332.2018.4.41-49.
- Gorbunov A. V. Classification of arterial variants and variants of the arterial circle of the human large brain. *Bulletin of TSU.* 2013;18(1):277-279.
- Pavlov A. V., Timofeev V. E., Zherybyat'eva S. R., Suchkov D. I., Timofeeva S. M. Specific features of the topography of the anterior central arteries

- according to the variants of the circle of Willis structure. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2018;2(3):25-31. (In Russ.). doi:10.17116/operhirurg2018203125.
10. Perlmutter D., Rhoton A. L. Jr. Microsurgical anatomy of the anterior cerebral-anterior communicating-recurrent artery complex. *J Neurosurg*. 1976 Sep;45(3):259-72. doi:10.3171/jns.1976.45.3.0259.
11. Zunon-Kipré Y., Peltier J., Haïdara A., Havet E., Kakou M., Le Gars D. Microsurgical anatomy of distal medial striate artery (recurrent artery of Heubner). *Surg Radiol Anat*. 2012 Jan;34(1):15-20. doi:10.1007/s00276-011-0888-5.
12. Ota T., Komiyama M. Embryological Lateral Striate Artery Variants : Revised Concept of Recurrent Artery of Heubner, the Perforators to the Anterior Perforated Substance and Middle Cerebral Artery Variants. *Clin Neuroradiol*. 2021 Mar;31(1):73-78. doi:10.1007/s00062-020-00978-z.
13. Sen T., Esmer A. F., Acar H. I., Karahan S. T., Tuccar E. Arterial vascularisation of the anterior perforated substance. *Singapore Med J*. 2011 Jun;52(6):410-4.
14. Pavlov A. V., Timofeev V. E., Ovchinnikova N. V., Lazutina G. S., Pronin N. A., Bakharev I. V. Microsurgical anatomy of arteries in anterior perforated substance of human brain. *Siberian Medical Review*. 2021;(4):92-97. (In Russ.). doi:10.20333/25000136-2021-4-92-97.
15. Trushel N. A. Morphological preconditions for the development of cerebral circulation disorders. *Vestnik VGMU*. 2016;15(2):44-51. (In Russ.). doi:10.22263/2312-4156.2016.2.44.
16. Serra C., Akeret K., Maldaner N., Staartjes V. E., Regli L., Baltsavias G., Krayenbühl N. A White Matter Fiber Microdissection Study of the Anterior Perforated Substance and the Basal Forebrain: A Gateway to the Basal Ganglia? *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019 Sep 1;17(3):311-320. doi:10.1093/ons/opy345.
17. Rhoton A. L. Jr, Perlmutter D. Microsurgical anatomy of anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res*. 1980;2(3-4):217-51. doi:10.1080/01616412.1980.11739581.
18. Leonov G. A., Solomatina A. S., Zorin R. A., Zhadnov V. A., Burshinov A. O. Clinical case of severe internal hydrocephalus in Dandy-Walker malformation. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):272-279. (In Russ.). doi:10.23888/HMJ202192272-279.
19. Enriquez-Marulanda A., Alturki A. Y., Ascanio L. C., Thomas A. J., Ogilvy C. S. Surgical Resection of a Cavernous Malformation of the Anterior Perforated Substance: 2-Dimensional Operative Video. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019 Aug 1;17(2):E64. doi:10.1093/ons/opy354.
20. Basma J., Saad H., Abuelem T., Krisht K., Cai L., Pravdenkova S., Krisht A. F. Anterior perforated substance region aneurysms: review of a series treated with microsurgical technique. *Neurosurg Rev*. 2021 Dec;44(6):2991-99. doi:10.1007/s10143-021-01485-6.
21. Saeki N, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg*. 1977 May;46(5):563-78. doi:10.3171/jns.1977.46.5.0563.
22. Liun'kova R. N., Krylov V. V. Anatomical types of posterior part of the circle of Willis. *Russian journal of neurosurgery*. 2014;(1):47-70. (In Russ.).

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ЯИЧЕК КРЫС ПРИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Саяпина И. Ю., Баранников С. В., Огородникова Т. Л.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675001, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Амурская область, Россия

**Для корреспонденции:** Баранников Сергей Владимирович, ассистент кафедры гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, e-mail: barannikovsv97@amursma.su

**For correspondence:** Sergey V. Barannikov, assistant of the Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: barannikovsv97@amursma.su

### Information about the authors:

Sayapina I. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-4557-7447>

Barannikov S. V., <http://orcid.org/0000-0001-5516-0165>

Ogorodnikova T. L., <http://orcid.org/0009-0007-6503-6767>

### РЕЗЮМЕ

Проблема морфологической адаптации компонентов мужской репродуктивной системы к негативным факторам внешней среды сохраняет свою актуальность. Цель исследования – изучить морфофункциональные особенности интерстициальных эндокриноцитов (ИЭ) яичка на разных сроках адаптации к низкотемпературному воздействию. Материал и методы. Исследование проведено на самцах белых нелинейных крыс. Для оценки ИЭ были использованы методы морфологического анализа, функциональный резерв ИЭ оценивали по концентрации тестостерона в сыворотке крови методом ИФА. Окислительный стресс верифицировали по содержанию в тканях яичек продуктов перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты. Результаты. После 1-й недели низкотемпературного воздействия уменьшаются линейные размеры ИЭ, количество средних эндокриноцитов уменьшается на 26%, уровень тестостерона снижается на 16,7%. Содержание гидропероксидов липидов становится выше на 81%, содержание витамина Е становится ниже на 36%. После 2-й недели низкотемпературного воздействия восстанавливается соотношение малых и средних ИЭ. В тканях яичка отмечается повышение уровней гидропероксидов липидов и диеновых конъюгатов на 48% и 22% соответственно; уровень витамина Е снижен на 31%. После 4-х недель низкотемпературного воздействия относительное количество ИЭ уменьшается на 19%, линейные размеры клеток увеличиваются, доля средних ИЭ увеличивается на 20%. Содержание продуктов перекисного окисления липидов остается повышенным, уровень сывороточного тестостерона повышается до контрольных цифр. Обсуждение. Депрессивные изменения в популяции ИЭ, обнаруженные на 1-й и 2-й неделях воздействия низких температур, сопоставимы с данными других авторов при различных видах стрессорных воздействий. После 4-х недель низкотемпературного воздействия развивается компенсаторная гипертрофия ИЭ, направленная на увеличение выработки тестостерона. Заключение. Таким образом, перестройка эндокринного аппарата яичек, индуцированная длительным воздействием низких температур, нацелена на обеспечение продукции стероидов ИЭ, достаточной для поддержания репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** интерстициальные эндокриноциты, яички, адаптация, тестостерон, низкие температуры.

### FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF INTERSTITIAL ENDOCRINOCYTES OF RAT TESTES UNDER LOW-TEMPERATURE EXPOSURE

Sayapina I. Yu., Barannikov S. V., Ogorodnikova T. L.

Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Blagoveshchensk, Russia

### SUMMARY

The problem of morphological adaptation of the male reproductive system components to negative environmental factors remains relevant. The aim of the study was to study the morphofunctional features of testicular interstitial endocrinocytes (IE) at different periods of adaptation to low-temperature exposure. Material and methods. The study was conducted on male white non-linear rats. Morphological analysis methods were used to assess IE, the functional reserve of IE was assessed by the concentration of testosterone in blood serum using the ELISA method. Oxidative stress was verified by the content of lipid peroxidation products and antioxidant protection factors in testicular tissues. Results. After the 1st week of low-temperature exposure, the linear size of IE decreases, the number of average endocrinocytes decreases by 26%, and testosterone level decreases by 16.7%. The content of lipid hydroperoxides becomes 81% higher, the content of vitamin E becomes 36% lower. After the 2nd week of low-temperature exposure, the ratio of small and medium IE is restored. In testicular tissues, there is an increase in the levels of lipid hydroperoxides and diene conjugates by 48% and 22%, respectively; vitamin E levels are reduced by 31%. After 4 weeks of low-temperature exposure, the relative amount of IE decreases by 19%, the linear cell sizes increase, and the proportion of average IE

increases by 20%. The content of lipid peroxidation products remains elevated, and serum testosterone levels rise to control figures. Discussion. Depressive changes in the IE population detected at the 1st and 2nd weeks of exposure to low temperatures are comparable with the data of other authors for various types of stress effects. After 4 weeks of low-temperature exposure, compensatory hypertrophy of IE develops, aimed at increasing testosterone production. Conclusion. Thus, the restructuring of the endocrine apparatus of the testicles, induced by prolonged exposure to low temperatures, is aimed at ensuring the production of steroids, sufficient to maintain reproductive function.

**Key words:** interstitial endocrinocytes, testes, adaptation, testosterone, low temperatures.

Развитие репродуктивной системы млекопитающих в ходе эволюции было неразрывно связано с факторами внешней среды. Поддержание динамического равновесия между средой и живым организмом позволяет нормально функционировать, в том числе выполнять репродуктивную функцию. Одним из метеорологических факторов внешней среды, к которым циклически адаптируется организм, являются низкие сезонные температуры.

Холод как фактор внешней среды не воздействует прицельно на репродуктивную систему, однако под его воздействием развивается общий адаптационный синдром, который приводит к нарушениям функционирования оси гипоталамус-гипофиз-гонады. В исследованиях [1; 2] было показано, что негативные средовые воздействия оказывают влияние на органы, не являющиеся мишенями, через центральные механизмы регуляции, причем данный механизм встречается значительно чаще.

На сегодняшний день число работ, посвященных проблеме морфологической адаптации компонентов репродуктивной системы к низким температурам, крайне невелико [3; 4], что говорит о нерешенности данного вопроса. Стоит отметить важную роль половых гормонов в адаптации и воспроизводстве, особенно тестостерона, вырабатываемого интерстициальными эндокриноцитами яичек (ИЭ). В связи с этим было решено провести экспериментальное исследование, посвященное изучению динамики адаптации эндокринного аппарата яичек к низкотемпературному воздействию.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на нелинейных животных (самцы белых крыс массой 200-250 г, общее количество – 100 штук). Животные группы контроля (интактные крысы) находились в виварии при температуре +18°C-20°C. Животные экспериментальных групп ежедневно подвергались низкотемпературному воздействию (температура -15°C, экспозиция – 3 часа) на протяжении 7, 14 и 28 дней. Экспериментальное исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол №2 от 26.06.2023 г.). Все манипуляции с животными, включая выведение из эксперимен-

та, проводились в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказа Минздрава РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежущей лабораторной практики».

Подготовку образцов тканей яичек для электронной микроскопии проводили по общепринятым методикам. Для контрастирования ультратонких срезов яичек были использованы уранилацетат и цитрат свинца, срезы изучали на просвечивающем электронном микроскопе «Теснаи G2 Spirit TWIN» (FEI Company, Нидерланды).

Линейные измерения ядра и цитоплазмы ИЭ проводили на парафиновых срезах экваториальной зоны яичек, окрашенных рутинными методами. Производили подсчет ИЭ, приходящихся на поперечный срез одного извитого семенного канальца [5], определяли процент (%) количества малых, средних и больших ИЭ, вычисляли индекс активности ИЭ [6]. Для измерений применялось программное обеспечение для ПК «ВидеоТест – Морфология 5.0», цифровая окулярная камера DCM 130 и световой микроскоп «Биомед-6».

Функциональная активность ИЭ оценивалась по уровню тестостерона в сыворотке крови методом ИФА (Вектор-Бест, Россия) согласно протоколу фирмы-производителя.

Для оценки влияния окислительного стресса на функциональную морфологию ИЭ, в ткани яичек крыс определяли концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГЛ). Из факторов антиокислительной защиты определяли концентрацию витамина Е.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 (Statsoft, США). Выборки сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Предварительно проводилась оценка нормальности распределения значений в выборках при помощи тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После 1-й недели низкотемпературного воздействия изменяется соотношение морфофункциональных типов ИЭ: в популяции эндокриноцитов увеличивается представительство клеток

малого размера, в то время как ИЭ среднего и большого размера, обеспечивающих интенсивную выработку тестостерона, становится меньше (рис.1), в результате чего снижается индекс активности ИЭ (табл.1). Статистически значимо уменьшаются линейные размеры ИЭ, а именно диаметр ядра и диаметр цитоплазмы клеток ( $p<0,05$ ) (табл.1). В ядрах ИЭ зафиксирована умеренная конденсация хроматина.

После 1-й недели низкотемпературной адаптации отмечено статистически значимое снижение концентрации сывороточного тестостерона на 16,7% ( $p<0,05$ ). Биохимическое исследование показало развитие окислительного стресса в тканях яичек крыс (табл. 2): содержание ГЛ увеличилось на 81%; содержание витамина Е снизилось на 36% ( $p<0,05$ ).

После 2-х недель низкотемпературного воздействия в межканальцевой интерстициальной ткани яичек уменьшается численность ИЭ. Количественные методики показали уменьшение относительного количества ИЭ по сравнению с группой контроля на 17% ( $p<0,05$ ). Диаметр цитоплазмы ИЭ по сравнению с ИЭ интактных крыс также уменьшен ( $p<0,05$ ) (табл.1).

В популяции ИЭ прогрессивно нарастает число инволюционирующих клеток, не участвующих в стероидогенезе. Инволюционирующие ИЭ характеризуются небольшими размерами; цитоплазма клеток вакуолизирована, содержит лизосомы и капли липидов. Кариолема ядер ИЭ



**Рис.1. Распределение морфофункциональных типов ИЭ (по результатам количественного анализа)**

**Fig.1. Distribution of morphofunctional types of IE (based on the results of quantitative analysis)**

образует глубокую инвагинацию, придающую ядрам вид «кофейного зерна» (рис.2, Б). Зафиксирован тесный контакт инволюционирующих ИЭ с тестикулярными макрофагами (рис.2, А).

При морфологическом исследовании после 4-й недели низкотемпературного воздействия зафиксировано визуальное обеднение интерсти-

**Таблица 1. Количественные характеристики эндокринного аппарата яичка (M±m)**  
**Table 1. Quantitative characteristics of the endocrine apparatus of the testicle (M±m)**

Группа	Диаметр ядра ИЭ (мкм)	Диаметр цитоплазмы ИЭ (мкм)	Относительное количество ИЭ	Индекс активности ИЭ	Уровень сывороточного тестостерона (нмоль/л)
Контроль	6,23±0,02	8,31±0,03	10,90±0,28	1,38	33,72±2,03
1 неделя	6,13±0,02 ( $p<0,05$ )	7,76±0,05 ( $p<0,05$ )	11,13±0,18 ( $p>0,05$ )	0,42	28,06±1,80 ( $p<0,05$ )
2 недели	6,19±0,01 ( $p>0,05$ )	8,06±0,03 ( $p<0,05$ )	9,01±0,30 ( $p<0,05$ )	0,92	28,76±2,15 ( $p<0,05$ )
4 недели	6,57±0,03 ( $p<0,05$ )	9,04±0,04 ( $p<0,05$ )	8,84±0,27 ( $p<0,05$ )	4,55	32,17±0,83 ( $p>0,05$ )

**Таблица 2. Содержание продуктов ПОЛ и витамина Е в тканях яичка.**  
**Table 2. The content of POL and vitamin E products in testicular tissues.**

Группа	ДК (нмоль/г)	ГЛ (нмоль/г)	Витамин Е (мкг/г)
Контроль	66,18±4,77	25,80±0,97	52,63±3,84
1 неделя	71,42±4,29 ( $p>0,05$ )	46,74±3,47( $p<0,05$ )	37,70±1,21 ( $p<0,05$ )
2 недели	80,90±6,28 ( $p<0,05$ )	38,21±2,97 ( $p<0,05$ )	36,28±1,75 ( $p<0,05$ )
4 недели	78,90±5,03 ( $p<0,05$ )	43,36±2,81 ( $p<0,05$ )	38,85±1,61 ( $p<0,05$ )

ция яичек ИЭ; относительное количество ИЭ по сравнению с группой контроля уменьшено на 19% ( $p < 0,05$ ).

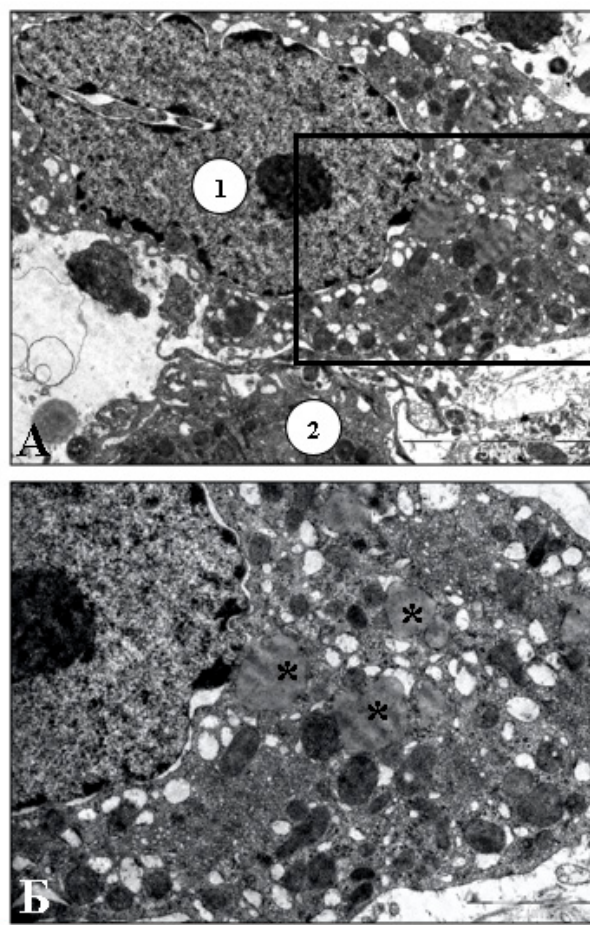
Наблюдаются изменения популяционного состава ИЭ (рис. 1): в популяции увеличивается количество средних и больших ИЭ округлой или овальной формы. Для ИЭ данного морфотипа характерны светлая вакуолизированная цитоплазма и светлые ядра с преобладанием эухроматина (рис. 3). Обнаруженные особенности ИЭ являются морфофункциональными эквивалентами активного стероидогенеза [6; 7].

Качественные изменения популяции ИЭ сопоставимы с результатами измерений клеток, показавшими увеличение линейных размеров ядра и цитоплазмы ИЭ (табл. 1). В популяции ИЭ увеличивается представительство средних клеток на 20%, больших клеток на 4%, доля малых ИЭ уменьшается на 24% (рис. 1). Это приводит к увеличению доли активных ИЭ в популяции до 82%, и повышению индекса активности ИЭ в 3,2 раза (табл. 1). Изменение популяционного состава ИЭ после 4-х недель низкотемпературного воздействия в пользу активных эндокриноцитов влечет за собой повышение концентрации сывороточного тестостерона до контрольных значений.

При электронно-микроскопическом исследовании наблюдается преобладание светлых ИЭ с признаками функционального напряжения и истощения их компенсаторно-приспособительных реакций (рис. 3). Цитоплазматический матрикс имеет низкую электронную плотность, везикулы агранулярной эндоплазматической сети в цитоплазме таких клеток расширены, для митохондрий характерны нечеткие, размытые кристы, липидные капли в цитоплазме отсутствуют.

В конце 4-й недели низкотемпературного воздействия количество тестикулярных макрофагов в интерстиции увеличивается. В их цитоплазме находятся многочисленные лизосомы, вакуоли и фагосомы, плазматическая мембрана макрофагов образует многочисленные выпячивания различной формы (рис. 4). Наблюдаются контакты тестикулярных макрофагов с ИЭ, цитоплазма которых подвержена вакуолизации. В цитоплазме макрофагов встречаются гигантские фаголизосомы, содержащие фрагменты ИЭ значительного размера.

На 4-й неделе низкотемпературного воздействия в тканях яичка сохраняются биохимические проявления окислительного стресса (табл. 2). Содержание ГЛ в тканях яичка повышено на 68%, содержание ДК на 13% по сравнению с группой контроля, содержание витамина Е снижено на 31% ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2. Интерстиций яичка после 2-х недель низкотемпературного воздействия. Окрашивание уранилацетатом и цитратом свинца. А). Контакт дегенерирующего ИЭ (1) с тестикулярным макрофагом (2). Увеличение: 13500. Б). Фрагмент из рамки. В цитоплазме ИЭ увеличено число лизосом (^) и липидных капель, гладкая эндоплазматическая сеть (ЭПС) вакуолизирована. Увеличение: 23000.**

**Fig. 2. Testicular interstitium after 2 weeks of adaptation. Staining with uranyl acetate and lead citrate. A). Contact of degenerating IE (1) with testicular macrophage (2). Magnification: 13500. B). Fragment from the frame. In the cytoplasm of IE, the number of lysosomes (\*) and lipids is increased, smooth endoplasmic reticulum (EPR) is vacuolized. Magnification: 23000.**

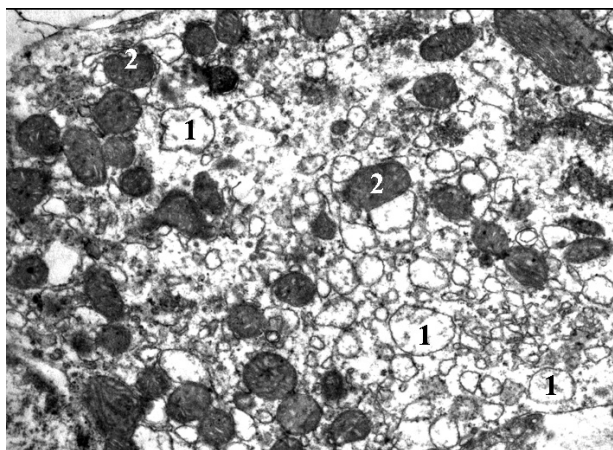
## ОБСУЖДЕНИЕ

Отметим, что в яичках интактных крыс доминирующим типом являются средние и большие эндокриноциты [6; 8; 9]. Обнаруженные изменения в популяции ИЭ после 1-й недели низкотемпературного воздействия в виде уменьшения диаметров ядра и цитоплазмы клеток, конденсации хроматина, увеличения малых форм ИЭ на фоне снижения клеток среднего и большого размера, на наш взгляд, являются следствием холодого



стресса, сопровождающего адаптацию организма животных к низкотемпературному воздействию. Наше предположение подтверждает наличие окислительного стресса в тканях яичка, являющегося неотъемлемой компонентой адаптационного синдрома.

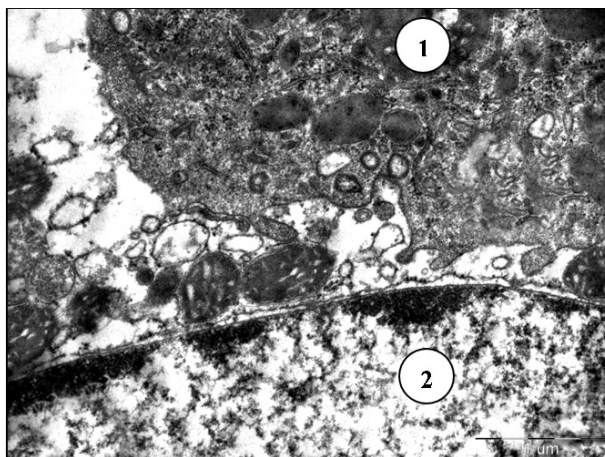
Обратим внимание на то, что уменьшение размеров ИЭ в совокупности с конденсацией хроматина в ядрах клеток многие авторы также связывают со снижением их функциональной активности [7; 8; 10]. По данным исследований [7; 8] снижение представительства активных в функциональном отношении ИЭ в яичках крыс отмечается при эмоционально-болевым и окислительном вариантах стресса. Изменение популяционного состава ИЭ на 1-й неделе адаптации в сторону эндокриноцитов малого размера против средних и больших ИЭ привело, на наш взгляд, к снижению выработки тестостерона (табл. 1).



**Рис.3.** Фрагмент цитоплазмы ИЭ после 4-х недель низкотемпературного воздействия. Окрашивание уранилацетатом и цитратом свинца. 1 – расширенные везикулы агранулярной ЭПС; 2 – митохондрии с размытыми кристами. Увеличение: 23000.

**Fig.3.** Fragment of IE cytoplasm after 4 weeks of adaptation. Staining with uranyl acetate and lead citrate. 1 – expanded vesicles of agranular EPR; 2 – mitochondria with blurred crystals. Magnification: 23000.

Наращение в популяции инволюционирующих ИЭ и снижение относительного количества клеток после 2-х недель низкотемпературного воздействия в совокупности с уменьшением диаметра цитоплазмы отрицательно влияют на эндокринную функцию клеток. В то же время индекс активности ИЭ, зависящий от соотношения малых, средних и больших клеток в популяции, после 2-х недель воздействия низких температур не различается с группой контроля.



**Рис. 4.** Контакт макрофага и светлого ИЭ после 4-х недель низкотемпературного воздействия. Окрашивание уранилацетатом и цитратом свинца. 1 – макрофаг, 2 – ядро ИЭ. Увеличение: 46000.  
**Fig. 4.** Contact of macrophage and light IE after 4 weeks of adaptation. Staining with uranyl acetate and lead citrate. 1 – macrophage, 2 – IE nucleus. Magnification: 46000.

Окислительный стресс в тканях яичка может являться причинным фактором, вызывающим уменьшение относительного количества ИЭ и прогрессивное увеличение в популяции инволюционирующих эндокриноцитов, проявляющих низкую активность в отношении синтеза гормонов стероидной природы. Окислительный стресс является одной из причин, индуцирующих апоптоз клеток [11], а наличие генетически программируемой клеточной гибели в популяции ИЭ подтверждается многими авторами [12; 13]. Следовательно, снижение относительного количества ИЭ может быть следствием апоптоза инволюционирующих форм клеток, что сопоставимо с результатами исследований других авторов [14; 15]. Таким образом, окислительный стресс угнетает синтез стероидных гормонов в ИЭ как через подавление ферментных систем, участвующих в стероидогенезе [14], так и через индукцию дегенеративных изменений в популяции ИЭ с последующей гибелью клеток путем апоптоза.

Ускоренная элиминация ИЭ влечет увеличение числа активированных тестикулярных макрофагов, участвующих в фагоцитозе эндокриноцитов, что подтверждается зафиксированными на 2-й неделе адаптации тесными контактами макрофагов с инволюционирующими клетками. Увеличение числа тестикулярных макрофагов может быть связано и с регуляторными потенциями клеток – регуляцией стероидогенеза ИЭ и стимуляцией процессов пролиферации ИЭ из малодифференцированных предшественников [16].

Анализ литературных источников показал, что трансформация эндокринного аппарата яичек

крыс при стрессе, вызванном различными причинами, имеет депрессивную направленность и заключается в уменьшении количества ИЭ со снижением концентрации сывороточного тестостерона через 2 недели и более после воздействия [1; 8]. Изменения в количественных показателях ИЭ и концентрации сывороточного тестостерона начиная со 2-й недели низкотемпературного воздействия также указывают на депрессивный характер изменений, в большей степени свойственных для ранних этапов адаптации.

Зафиксированное после 4-х недель низкотемпературного воздействия минимальное относительное количество ИЭ, несопоставимое с возросшей концентрацией сывороточного тестостерона до уровня интактных крыс, объясняется, на наш взгляд, компенсаторной гипертрофией ИЭ, подтвержденной результатами морфологического (рис.4) и количественного анализа (табл.1). Еще одним источником сывороточного тестостерона может быть кора надпочечников, стрессорная гипертрофия которой по данным литературы достигает максимума к концу 1-го месяца адаптации [17].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На ранних этапах низкотемпературного воздействия изменения эндокринного аппарата яичек носят выраженный депрессивный характер: на 1-й неделе наблюдается угнетение эндокринной функции яичка, о чем свидетельствуют снижение индекса активности ИЭ, конденсация ядерного хроматина, уменьшение диаметра ядра и цитоплазмы клеток, увеличение в популяции ИЭ клеток небольшого размера на фоне снижения численности ИЭ среднего и большого размера, уменьшение концентрации сывороточного тестостерона; после 2-й недели низкотемпературного воздействия снижается относительное количество ИЭ при увеличении числа эндокриноцитов с иволютивными изменениями, концентрация сывороточного тестостерона снижена. На 4-й неделе воздействия низких температур развивается компенсаторная гипертрофия ИЭ, повышается индекс активности ИЭ, на фоне чего концентрации тестостерона в сыворотке крови увеличивается до контрольных значений.

Таким образом, перестройка эндокринного аппарата яичек, индуцированная длительным воздействием низких температур, нацелена на обеспечение продукции стероидов ИЭ, достаточной для поддержания репродуктивной функции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Потемина Т. Е. Нарушение сперматогенеза в условиях стресса у самцов крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008;145(6):645-647. doi: 10.1007/s10517-008-0173-8.
2. Luo K., Liu X., Nian M., Wang Y., Qiu J., Yu H., Chen X., Zhang J., Shanghai Birth Cohort. Воздействие смеси пер- и полифторалкильных веществ в окружающей среде на мужские половые гормоны. *Environment international*. 2021;152:106-118. doi: 10.1016/j.envint.2021.106496.
3. Дмитриева О. А., Шерстюк Б. В. Влияние стресс-индуцированного снижения уровня тестостерона на гистохимические изменения половых органов крыс. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2007;3:55-57.
4. Sato M., Kitaura K., Minami T., Matsumoto S., Fukuda M. Токсичность резерпина для яичек у мышей, связанная с гипотермией. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*. 2007;59(3-4): 187-195. doi: 10.1016/j.etp.2007.05.006.
5. Гишинский М. А., Колосова Н. Г., Петракова Г. М. Влияние стресса и стресс протективных факторов на холодостойкость и эффективность адаптации крыс к холоду. *Вестник РАМН*. 1998;10:22-26.
6. Брюхин Г. В., Сизоненко М. Л., Романов А. С. Характеристика инкреторной функции семенников потомства самок крыс с экспериментальным хроническим поражением печени различного генеза. В сборнике «Вопросы морфологии XXI века». СПб: Деан; 2010.
7. Саяпина И. Ю., Целуйко С. С., Лашин С. А., Остронков В. С. Функциональная морфология органов мужской репродуктивной системы при адаптации к низким температурам на фоне коррекции дигидрохверцетином. Благовещенск: ООО «Типография»; 2018.
8. Стадников А. А., Шевлюк Н. Н. Морфофункциональная характеристика гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы крыс-самцов в условиях эмоционально-болевого стресса. *Морфология*. 1996;110(5):38-42.
9. Bhattacharya I., Dey S. Новые концепции развития клеток Лейдига в яичках плода и взрослого. *Frontiers in endocrinology*. 2023;13:108-117. doi:10.3389/fendo.2022.1086276.
10. O'Shaughnessy P. J., Morris I. D., Baker P. J. Регенерация клеток Лейдига и экспрессия клеточных сигнальных молекул в свободном от половых клеток яичке. *Reproduction*. 2008;135(6):851-858. doi:10.1530/REP-07-0529.

11. Curtin J. F., Donovan M., Gotter T. G. Регуляция и измерение окислительного стресса при апоптозе. *Journal of Immunological Methods*. 2002;265(1-2):49-72. doi:10.1016/s0022-1759(02)00070-4.
12. Kim K. H., Joo K. J., Park H. J., Kwon C. H., Jang M. H., Kim C. J. Никотин индуцирует апоптоз в клетках Лейдига мышей линии TM3. *Fertility and Sterility*. 2005;83(4):1093-99. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.12.013.
13. Martinez V. G., Pellizzari E. H., Díaz E. S., Cigorruga S. B., Lustig L., Denduchis B., Wolfenstein-Todel C., Iglesias M. M. Галектин-1, модулятор клеточной адгезии, индуцирует апоптоз клеток Лейдига крысы *in vitro*. *Glycobiology*. 2004;14(2):127-137. doi:10.1093/glycob/cwh025.
14. Murugesan P., Muthusamy T., Balasubramanian K., Arunakaran J. Исследования защитной роли витаминов С и Е против окислительного повреждения, вызванного полихлорированным дифенилом (Aroclor 1254) в клетках Лейдига. *Free Radical Research*. 2005;39(11):1259-1272. doi: 10.1080/10715760500308154.
15. Rezvanfar M., Sadrkhanlou R., Ahmadi A., Shojaei-Sadee H., Rezvanfar M., Mohammadirad A., Salehnia A., Abdollahi M. Защита от токсичности, вызванной циклофосфамидом, при гистологии репродуктивного тракта, характеристиках сперматозоидов и повреждении ДНК растительным источником; доказательства роли свободнорадикального токсического стресса. *Human & Experimental Toxicology*. 2008;27(12):901-910. doi:10.1177/0960327108102046.
16. Hales D. B. Модуляция тестикулярными макрофагами стероидогенеза в клетках Лейдига. *Journal of Reproductive Immunology*. 2002;57(1):3-18. doi:10.1016/s0165-0378(02)00020-7.
17. Кириллов О. И. Стрессовая гипертрофия надпочечников: монография. М.: Наука; 1994.
4. Sato M., Kitaura K., Minami T., Matsumoto S., Fukuda M. Hypothermia-related testicular toxicity of reserpine in mice. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*. 2007;59(3-4):187-195. doi: 10.1016/j.etp.2007.05.006.
5. Gilinsky M. A., Kolosova N. G., Petrakova G. M. Influence of stress and stress protective factors on cold resistance and efficiency of adaptation of rats to cold. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998;10:22-26. (In Russ.).
6. Bryukhin G. V., Sizonenko M. L., Romanov A. S. Characteristics of the endocrine function of testes of offspring of female rats with experimental chronic liver damage of various genesis. In the collection «Questions of morphology of the XXI century». St. Petersburg: Dean; 2010. (In Russ.).
7. Sayapina I. Yu., Tseluiko S. S., Lashin S. A., Ostronkov V. S. Functional morphology of organs of the male reproductive system in adaptation to low temperatures against the background of correction with dihydroquercetin. *Blagoveshchensk: OOO «Tipografiya»»* 2018. (In Russ.).
8. Stadnikov A. A., Shevlyuk N. N. Morphofunctional characteristics of the hypothalamic-pituitary-gonadal system of male rats under conditions of emotional pain stress. *Morphology*. 1996;110(5):38-42. (In Russ.).
9. Bhattacharya I., Dey S. Emerging concepts on Leydig cell development in fetal and adult testis. *Frontiers in endocrinology*. 2023;13:108-117. doi:10.3389/fendo.2022.1086276.
10. O'Shaughnessy P. J., Morris I. D., Baker P. J. Leydig cell regeneration and expression of cell signaling molecules in the germ cell-free testis. *Reproduction*. 2008;135(6):851-858. doi:10.1530/REP-07-0529.
11. Curtin J. F., Donovan M., Gotter T. G. Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *Journal of Immunological Methods*. 2002;265(1-2):49-72. doi: 10.1016/s0022-1759(02)00070-4.
12. Kim K. H., Joo K. J., Park H. J., Kwon C. H., Jang M. H., Kim C. J. Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells. *Fertility and Sterility*. 2005;83(4):1093-1099. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.013.
13. Martinez V. G., Pellizzari E. H., Díaz E. S., Cigorruga S. B., Lustig L., Denduchis B., Wolfenstein-Todel C., Iglesias M. M. Galectin-1, a cell adhesion modulator, induces apoptosis of rat Leydig cells *in vitro*. *Glycobiology*. 2004;14(2):127-137. doi:10.1093/glycob/cwh025.
14. Murugesan P., Muthusamy T., Balasubramanian K., Arunakaran J. Studies on the protective role of vitamin C and E against

## REFERENCES

1. Potemina T. E. Impairment of spermatogenesis in male rats during stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008;145(6):645-647. doi:10.1007/s10517-008-0173-8. (In Russ.).
2. Luo K., Liu X., Nian M., Wang Y., Qiu J., Yu H., Chen X., Zhang J., Shanghai Birth Cohort. Environmental exposure to per- and polyfluoroalkyl substances mixture and male reproductive hormones. *Environment international*. 2021;152:106-118. doi: 10.1016/j.envint.2021.106496.
3. Dmitrieva O. A., Sherstyuk B. V. The effect of stress-induced decrease in testosterone levels on histochemical changes in the genitals of rats. *Pacific Medical Journal*. 2007;3:55-57. (In Russ.).

polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254)-induced oxidative damage in Leydig cells. *Free Radical Research*. 2005;39(11):1259-1272. doi: 10.1080/10715760500308154.

15. Rezvanfar M., Sadrkhanlou R., Ahmadi A., Shojaei-Sadee H., Rezvanfar M., Mohammadirad A., Salehnia A., Abdollahi M. Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence

for role of free-radical toxic stress. *Human & Experimental Toxicology*. 2008;27(12):901-910. doi:10.1177/0960327108102046.

16. Hales D. B. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2002;57(1):3-18. doi: 10.1016/s0165-0378(02)00020-7.

17. Kirillov O. I. Stress hypertrophy of the adrenal glands: monograph. M.: Nauka; 1994. (In Russ.).

УДК: 616.314-008-8:615.28.615.276

DOI: 10.29039/2224-6444-2023-13-4-77-81

## МИТРАСЕПТИН-ПРОЛОР КАК АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ПАРОДОНТОЛОГИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБНЫХ ОТЛОЖЕНИЙ

Дмитриевская М. И., Коситченкова А. А., Яриш В. А.

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Дмитриевская Мария Игоревна, к. мед. н., доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

**For correspondence:** Dmitrievskaya M. I., PhD, associate Professor of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

### Information about authors:

Dmitrievskaya M. I., <https://orcid.org/0000-0001-5722-1726>

Kositchenkova A. A., <https://orcid.org/0009-0004-3208-9764>

Yarish V. A., <https://orcid.org/0009-0000-0852-9150>

### РЕЗЮМЕ

Травматичность вмешательств в пародонтологии требует от врачей-стоматологов и пациентов применения современных антисептических и противовоспалительных средств для орошения слизистой рта. Современный препарат «Митрасептин-Пролор» обладает широким спектром противомикробного действия, значительно лидируя над уже известным средством «Хлоргексидин». Также в препарате содержится нестероидное противовоспалительное средство – флурбипрофен, оказывающее выраженное противовоспалительное действие. Форма выпуска препарата в виде аэрозоля помогает эффективно пользоваться им в амбулаторных условиях. Вышеуказанные свойства позволяют рекомендовать «Митрасептин-Пролор» в качестве антисептического и противовоспалительного средства после удаления зубных отложений. Поиск литературы был проведен с 2009 по 2021 гг. на сайтах Pubmed, eLIBRARY и CyberLeninka на русском и английском языках.

**Ключевые слова:** антисептические средства, противовоспалительный, пародонтология, снятие зубных отложений, митрасептин-пролор.

### MITRASEPTIN-PROLOR AS AN ANTISEPTIC AND ANTI-INFLAMMATORY AGENT FOR LOCAL USE IN PERIODONTOLOGY AFTER REMOVAL OF DENTAL DEPOSITS

Dmitrievskaya M. I., Kositchenkova A. A., Yarish V. A.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The traumatic nature of interventions in periodontics contributes to the fact that dentists and patients are forced to use modern antiseptic and anti-inflammatory drugs to irrigate the oral mucosa. The modern drug "Mitrseptin-Prolor" has a wide range of antimicrobial effects, therefore it is more effective than the well-known remedy "Chlorhexidine". "Mitrseptin-Prolor" contains a nonsteroidal anti-inflammatory drug - flurbiprofen. Flurbiprofen has a strong anti-inflammatory effect. The form of the drug in the form of an aerosol is the most effective and convenient for use on an outpatient basis. These properties allow the use of "Mitrseptin-Prolor" as an antiseptic and anti-inflammatory agent after removal of dental deposits. The literature search was conducted from 2009 to 2021 on the websites Pubmed, eLIBRARY and CyberLeninka in Russian and English.

**Key words:** antiseptic agents, anti-inflammatory, periodontology, removal of dental deposits, mitraseptin-prolor.

В данной статье будут рассмотрены свойства нового антисептического средства, проведено сравнение с уже известными препаратами данной группы, показана эффективность и обоснованность его применения в стоматологической практике. Поиск литературы осуществлялся с 2009 по 2021 год на сайтах Pubmed, eLIBRARY

и CyberLeninka по ключевым словам: хлоргексидин, флурбипрофен, митрасептин, пародонтология, зубные отложения.

Снятие зубных отложений – одна из основных манипуляций в пародонтологии, направленная на удаление мягких и минерализованных зубных отложений с поверхности зубов. Главной целью

как этой манипуляции, так и пародонтологии в целом, является сохранение жизненно важных функций и здоровья пародонта [1].

Зубные отложения представляют собой биологическую пленку, накапливающуюся на поверхностях зуба, чаще в пришеечной области и на апроксимальных над- и поддесневых поверхностях. Пленка содержит множество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, которые в ходе своей жизнедеятельности могут вызывать воспалительный процесс и деструкцию тканей пародонта, а также способствовать развитию кариеса [2; 3]. При недостаточной индивидуальной и профессиональной гигиене рта, они могут становиться более плотными, минерализованными и превращаться в зубной камень [2]. Зубной камень способствует отслойке маргинальной десны от поверхности зубов, что приводит к образованию патологического пародонтального кармана. Это входные ворота инфекции, которые способствуют распространению микроорганизмов и их токсинов в периапикальные ткани и кость.

Самым эффективным методом снятия зубных отложений является профессиональная гигиена рта, которая проводится специалистом - пародонтологом. Подобная процедура должна проводиться регулярно, она имеет как эстетическое, так и гигиеническое значение [3]. Но, несмотря на свою безусловную пользу, она сопряжена с рядом осложнений. Пациента может беспокоить кровоточивость, болезненность десен, особенно если были удалены объемные зубные отложения, способствовавшие отслойке маргинального края десны. Может понадобиться терапия специальными лекарственными средствами, проводимая самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях. Это заставляет задуматься об удобном, а главное эффективном средстве местного применения, которое поможет снять воспаление и окажет противомикробное действие.

Самое известное и часто применяемое противомикробное средство в стоматологии – хлоргексидин. История его использования начинается с 1950 года [4]. По строению он является производным бигуанида. Используется чаще всего в виде водного раствора «Хлоргексидина биглюконат». Механизм действия препарата связан с дезагрегацией липопротеиновой мембраны бактерий с помощью катионов, образующихся в результате диссоциации собственной соли, то есть хлоргексидин нарушает осмотическое равновесие клетки и повышает проницаемость её стенки [4; 5]. Несмотря на высокую активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий (действие на Трепонема, Нейссерия, Уреаплазма), раствор хлоргексидина биглюконата оказывает в большей степени бактериостати-

ческое нежели бактерицидное действие [4]. Активность препарата зависит от его концентрации (минимальная активная концентрация составляет 0,01%) и от температуры (на бактериальные споры препарат действует только при температуре – минимум 22 градуса по Цельсию). При низких значениях концентрации раствор лишь слегка нарушает проницаемость мембран бактерий, что обуславливает только бактериостатическое действие (кроме того, подобный эффект обратим) [4; 5]. По некоторым источникам у хлоргексидина вообще отсутствует влияние на грибы, вирусы и на кислотоустойчивые формы бактерий [6]. Из плюсов препарата можно выявить сохранение его активности в присутствии гноя, крови и других органических веществ (хотя и отмечается незначительное снижение). Из минусов препарата была выявлена его генотоксичность. Хлоргексидин инициирует повреждение ДНК в лимфоцитах и клетках слизистой оболочки полости рта, а также стимулирует клеточный апоптоз [7]. В одном из отечественных исследований был рассмотрен условно-патогенный микроорганизм *Proteus mirabilis*. Он обнаруживается у пациентов с различными проявлениями воспалительных и гнойно-септических процессов, а также при инфекциях, возникающих при оказании медицинской помощи. В ходе исследования было выявлено, что *Proteus mirabilis* имеют высокую устойчивость к хлоргексидину [8].

Несмотря на достаточно высокую активность в отношении бактерий, вирулицидное и фунгицидное действие хлоргексидина практически отсутствует. В практике врача-стоматолога встречаются ситуации, когда одного лишь противомикробного действия препарата недостаточно.

Препарат «Митрасептин-Пролор» относится к комплексным средствам для местного применения. Основные активные вещества, входящие в его состав: бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (относится к антисептическим средствам) и флурбипрофен (НПВС). К вспомогательным веществам относятся пищевые добавки и консерванты (бетадекс и его соединения, натрия гидрофосфатдодекагидрат, лимонная кислота, натрия сахаринат и др), ароматизаторы (масло эвкалиптовое и масло мяты перечной), вода очищенная. Выпускается в виде аэрозоля во флаконах с дозирующим диспенсером.

Основное действующее вещество - бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний - относится к группе четвертичных аммониевых соединений. Кроме вышеуказанного препарата этот компонент содержится в известном средстве «Мирамистин». Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний оказывает выраженное противомикробное действие, как в отношении

спор, так и полноценных колоний. Механизм действия связан с прямым воздействием на мембраны клеток микроорганизмов, препарат фрагментирует и разрушает их, гидрофобно воздействуя на липиды мембран [9; 10]. Действует на грамотрицательные (Эшерихии, Синегнойная палочка, Клебсиеллы, Хламидии, бледная Трепонема и ряд Нейссерий) и на грамположительные (ассоциации стафилококков и стрептококков) микроорганизмы, а также на больничные штаммы с высокой устойчивостью к антимикробным средствам [11]. Выявлено избирательное действие на патогенные грибы (роды Аспергилл и Пеницилл, дрожжевые, дрожжеподобные грибы и дерматофиты, в частности ассоциации Родоторула и Кандида, Торулопсис и Трихофитон). Наблюдается воздействие на некоторые виды вирусов – ВИЧ и вирус герпеса. Средство оказывает действие и на простейших (Трихомонады). Препарат не вызывает аллергических реакций, нетоксичен и не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку полости рта, а также не обладает мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием [10; 12]. Особенностью «Митрасептин-Пролор» является влияние на регенерацию слизистых оболочек, он активизирует процессы местного клеточного и гуморального иммунитета, воздействуя на фагоцитарную активность и лимфоциты [9; 13]. В ходе ряда клинических исследований [9] было выявлено положительное влияние бензилдиметил-миристиламино-пропиламмония как антисептического средства при лечении острого тонзиллофарингита. Следовательно, можно отметить позитивную динамику течения воспалительных заболеваний слизистой оболочки при использовании «Митрасептин-Пролор». Из плюсов препарата можно отметить форму выпуска – аэрозоль, что обеспечивает широкую площадь поля воздействия, мелкодисперсное распыление и более глубокое покрытие слизистой [9; 10].

В состав препарата «Митрасептин-Пролор» также входит нестероидное противовоспалительное средство флурбипрофен (флубипрофен). По химическому строению это производное пропионовой кислоты, фторированное производное ибупрофена [14]. Механизм его действия связан с ингибированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, выявлена избирательность в отношении ЦОГ-1 [15]. Согласно клиническим исследованиям, препарат оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие на слизистую оболочку ротовой полости. К эффектам относят уменьшение отека слизистой, значительное снижение болевых ощущений в короткие сроки. Препарат воздействует как на поверхностные, так и глубокие слои слизистой. Он аккумуля-

лируется в глубоких слоях, создает там депо и медленно высвобождается, оказывая свои основные эффекты [16]. Различные НПВС длительное время изучались по силе противовоспалительного и анальгезирующего действия. Выявлено, что по противовоспалительному эффекту флурбипрофен значительно превосходит диклофенак, пироксикам, кетопрофен и ибупрофен, а по анальгезирующему действию он занял лидирующие позиции, значительно обогнав пироксикам, ибупрофен и ацетилсалициловую кислоту [17]. Флурбипрофен обладает выраженными анальгезирующими свойствами. Препарат действует не только на ноцицептивную боль, но и на нейропатическую, воздействуя на афферентные нервы и снижая выраженность центростремительных болевых импульсов [18]. Было доказано эффективное применение флурбипрофена для снижения как пред- так и послеоперационных болей и воспаления при различного рода вмешательствах [19]. В другом исследовании также была доказана эффективность флурбипрофена как средства для снижения отечности и уменьшения болевого синдрома при различных заболеваниях челюстно-лицевой области [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат «Митрасептин-Пролор» обладает выраженным антисептическим действием. Он значительно превосходит уже привычный для стоматологии антисептик хлоргексидин. Кроме того, средство оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие за счет содержащегося в составе флурбипрофена. Из полученных данных можно сделать вывод о том, что «Митрасептин-Пролор» следует рекомендовать пациенту как средство для орошения раздраженных пародонтальных тканей после профессиональной санации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленова И. А., Калинина Е. С., Кумирова О. А., Кунин А. А., Олейник О. И., Попова Т. А. Современный взгляд на проблему разработки программ профилактики заболеваний тканей пародонта. Вестник новых медицинских технологий. 2010;7(2):163-165. doi:10.36377/1683-2981-2022-20-1-90-98.
2. Неустроев П. В. Назубные отложения: влияние на здоровье зубов и ротовой полости. Молодой ученый. 2021;30(372):26-30. URL: <https://moluch.ru/archive/372/83349/>. (Дата обращения: 13.05.2024).

3. Лобко С. С., Палий Л. И., Петрук А. А., Сахар Г. Г. Зубные отложения и принципы их механического удаления. Современная стоматология. 2012;2:44-52.
4. Зверьков А. В., Зузова А. П. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;4:279-285.
5. Квашнина Д. В., Ковалишена О. В. Оценка применения хлоргексидина как антисептического средства. Медицинский альманах. 2016;3(43):62-66. doi:10.21145/2499-9954-2016-3-62-66.
6. Земляниченко М. К., Лебедева С. Н. Использование хлоргексидинсодержащих средств для профилактики стоматологических заболеваний. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;1:311-312.
7. Wei Qiu, Yujie Zhou, Zixin Li, Tu Huang, Yuhan Xiao, Lei Cheng. Application of Antibiotics/Antimicrobial Agents on Dental Caries. BioMed Research International. 2020;5658212. doi:10.1155/2020/5658212.
8. Куфтырев Д. М., Косякова К. Г. Устойчивость *proteus mirabilis* к хлоргексидина биглюконату. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2020;15(2):691-695.
9. Карпищенко С. А., Колесникова О. М. Современное решение в лечении острого тонзиллофарингита. РМЖ. 2023;1:46-50.
10. Шеина. А. Н., Лутошкина М. Г. Использование мирамистина в физиотерапевтической практике. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012;11(6):51-56. doi:10.17816/41323.
11. Agafonova Mariya, Kazakova Renata, Lubina Anna, Zeldi Marina. Antibacterial activity profile of miramistin in in vitro and in vivo models. Microbial Pathogenesis. 2020;142:104072. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104072.
12. Ali Osmanov, Zara Farooq, Malcolm D. Richardson, David W. Denning. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. FEMS Microbiology Reviews. 2020;44(4):399-417. doi: 10.1093/femsre/fuaa012.
13. Калантаров Г. К. Особенности течения катарального гингивита на фоне лечения мирамистина. Здоровье и образование в XXI веке. 2012;14(2):118-120.
14. Полунина Т. А. Место флурбипрофена в лечении паратонзиллита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(5):143-145.
15. Савлевич Е. Л., Дорошенко Н. Э., Славинская И. С., Фариков С. Э. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения. Медицинский совет. 2017;6:48-54. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-48-54.
16. Рязанцев С. В., Павлова С. С. Современные возможности топической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки. Медицинский совет. 2020;6:14-20. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-14-20.
17. Пырегов А. В., Петров С. В., Куземин А. А., Прилепская В. Н. Анестезиологическое обеспечение гинекологических операций в условиях стационара «одного дня»: старые проблемы – современные решения. Вестник РУДН (серия медицина). 2009;7:326-333.
18. Кузнецова И. В. Боль – естественный компонент воспаления. Фармакология & фармакотерапия. 2021;2:62-64. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bol-estestvennyy-komponent-vospaleniya>. (Дата обращения: 25.12.2023).
19. Ke Wang, Jun Luo, Limin Zheng, Tao Luo. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Anesthesia. 2017;31(6):852-860. doi: 10.1007/s00540-017-2409-0.
20. Лесогоров С. Ф., Юлдашев И. М., Исмаилова У. А., Абитова З. А., Айдарбекова А. А. Возможности применения нестероидного противовоспалительного препарата Мажезик Сановель для купирования болевого синдрома в челюстно-лицевой области. Медицина Кыргызстана. 2011;3:94-95.

## REFERENCES

1. Belenova I. A., Kalinina E. S., Kumirova O. A., Kunin A. A., Oleinik O. I., Popova T. A. Modern look at the problem of working out the programs parodontium tissue disease prophylaxis. Journal of New Medical Technologies. 2010;7(2):163-165. doi:10.36377/1683-2981-2022-20-1-90-98. (In Russ.).
2. Neustroev P. V. Dental deposits: impact on dental and oral health. Young scientist. 2021;30(372):26-30. URL: <https://moluch.ru/archive/372/83349/>. (Accessed May 3, 2024). (In Russ.).
3. Lobko S. S., Paley L. I., Petrouk A. A., Sakhar G. G. Calculus and the principles of their mechanical removal. Modern dentistry. 2012;2:44-52. (In Russ.).
4. Zverkov A. V., Zouzova A. P. Chlorhexidine: Past, Present, and Future of the Famous Antiseptic Agent. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2013;15(4):279-285. (In Russ.).
5. Kвашнина Д. В., Ковалишена О. В. The assessment of the use of chlorohexidineas an antiseptic agent. Medical Almanac. 2016;3:62-66. doi: 10.21145/2499-9954-2016-3-62-66. (In Russ.).
6. Zemlyanichenko M. K., Lebedeva S. N. Agents containing chlorhexidine in dentistry. Saratov Journal



of Medical Scientific Research. 2011;7(1):311-312. (In Russ.).

7. Wei Qiu, Yujie Zhou, Zixin Li, Tu Huang, Yuhan Xiao, Lei Cheng. Application of Antibiotics/Antimicrobial Agents on Dental Caries. *BioMed Research International*. 2020: 5658212. doi: 10.1155/2020/5658212.

8. Kuftyrev D. M., Kosyakova K. G. Resistance of proteus mirabilis to chlorhexidine bigluconate. Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2020;15(2):691-695.

9. Karpischenko S. A., Kolesnikova O. M. Modern solution in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2023;1:46-50. (In Russ.).

10. Sheina A. N., Lutoshkina M. G. The use of miramistin in physiotherapeutic practice: studyguide. *Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2012;6:51-56. doi:10.17816/41323. (In Russ.).

11. Agafonova Mariya, Kazakova Renata, Lubina Anna, Zeldi Marina. Antibacterial activity profile of miramistin in in vitro and in vivo models. *Microbial Pathogenesis*. 2020;142:104072. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104072.

12. Ali Osmanov, Zara Farooq, Malcolm D. Richardson, David W. Denning. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS Microbiology Reviews*. 2020;44(4):399-417. doi: 10.1093/femsre/fuaa012

13. Kalantarov G. Health & education millennium. 2012;14(2):118-120. (In Russ.).

14. Polunina T. A. Treatment of paratonsillitis in children with flurbiprofen in children. *Current Pediatrics*. 2011;10(5):143-145. (In Russ.).

15. Savlevich E. L., Doroschenko N.E., Slavinskaya I. S., Farikov S. E. Important factors of the inflammatory process in the oropharynx and optimal treatment regimes selection. *Medical Council*. 2017;6:48-54. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-48-54. (In Russ.)

16. Ryazantsev S. V., Pavlova S. S. Modern possibilities of topical therapy of upper respiratory tract and throat infectious inflammatory diseases. *Medical Council*. 2020;6:14-20. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-14-20. (In Russ.)

17. Pyregov A. V., Petrov S. V., Kuzemin A. A., Prilepskaya V. N. Anaesthesiological providing of gynaecological operations in the day case surgery: «old» problems — up-to-date decisions. *RUDN Journal of Medicine*. 2009;7:326-333. (In Russ.).

18. Kuznetsova I. V. Pain is a natural component of inflammation. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2021;2:62-64. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bol-estestvennyy-komponent-vospaleniya>. Accessed December 25, 2023). (In Russ.)

19. Ke Wang, Jun Luo, Limin Zheng, Tao Luo. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Anesthesia*. 2017;31(6):852-860. doi: 10.1007/s00540-017-2409-0.

20. Lesogorov S. F., Yuldashev I. M., Ismailova U. A., Abitova Z. A., Aidarbekova A. A. The potential of using the nonsteroid anti-inflammatory agent “Majesic sanovel” to control pain of the maxillofacial region. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2011;3:94-95. (In Russ.)