

УДК 616.12–008.331.1612014
EDN: CQWHJE
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904404>

Оригинальная статья

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Т. П. Романова¹, И. О. Бугаева¹, И. А. Уварова¹, Т. В. Перевозникова^{1, 2}, О. Г. Шаповал¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», Саратов, Россия

THE CONDITION OF THE INTRACELLULAR METABOLISM OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES IN ARTERIAL HYPERTENSION (EXPERIMENTAL STUDY)

T. P. Romanova¹, I. O. Bugaeva¹, I. A. Uvarova¹, T. V. Perevoznikova^{1, 2}, O. G. Shapoval¹

¹Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²Saratov National Research State University n. a. N. G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

Для цитирования: Романова Т. П., Бугаева И. О., Уварова И. А., Перевозникова Т. В., Шаповал О. Г. Состояние внутриклеточного метаболизма лейкоцитов периферической крови при артериальной гипертензии (экспериментальное исследование). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 404–409. EDN: CQWHJE. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904404>

Аннотация. Цель: провести сравнительный анализ особенностей внутриклеточного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в периферической крови крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (линия НИСАГ) и нормотензивных животных (НТК). Материал и методы. В лейкоцитах крови крыс (линия НИСАГ — 15 особей и НТК — 20) гистохимическими методами определяли показатели углеводно-липидного обмена, активность ряда ключевых ферментов, отражающих состояние окислительно-восстановительных процессов, уровень функциональной активности ПЯЛ. Результаты. При артериальной гипертензии в лейкоцитах наблюдается уменьшение содержания внутриклеточного гликогена на 23% (с $2,02 \pm 0,05$ до $1,56 \pm 0,07$) при неизменном количестве липидов. Активность внутриклеточной АТФ-азы и миелопероксидазы снижена в одинаковой степени — на 22% (с $1,96 \pm 0,04$ до $1,53 \pm 0,08$ и от $2,05 \pm 0,05$ до $1,60 \pm 0,03$ соответственно), при незначительном повышении активности сукцинатдегидрогеназы (на 13% — от $1,20 \pm 0,02$ до $1,36 \pm 0,04$). Количество ПЯЛ с положительным НСТ-тестом превышало этот показатель на 35% у животных НИСАГ ($59,7 \pm 1,5$ и $44,2 \pm 1,0$ у НТК). Заключение. Анализ указанных показателей метаболизма ПЯЛ свидетельствует о нарушении в энергообеспечивающих и энзиматических процессах лейкоцитов при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфноядерные лейкоциты, внутриклеточный метаболизм

For citation: Romanova TP, Bugaeva IO, Uvarova IA, Perevoznikova TV, Shapoval OG. The condition of the intracellular metabolism of peripheral blood leukocytes in arterial hypertension (experimental study). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (3): 404–409. EDN: CQWHJE. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904404> (In Russ.)

Abstract. Objective: the comparative analysis of the features of intracellular metabolism of polymorphonuclear leukocytes (PNL) in the peripheral blood of rats with the normal blood pressure and hereditary stress-induced arterial hypertension (ISIAH). Material and methods. Indicators of carbohydrate and lipid metabolism, activity of some key redox enzymes in leukocytes of rats as well as a level of PNL functional activity were examined by histochemical methods. Results. The study determined that the stable increased blood pressure is accompanied by hypertrophy of the left ventricle of the heart, degenerative changes in cardiomyocytes and the decreased microcirculatory bed density. In this case amount of intracellular glycogen in leukocytes was decreased in 23% at unchanged amount of intracellular lipids. Activities of intracellular ATP-ase and myeloperoxidase were reduced in 22% with non-significant increasing of succinate dehydrogenase activity (in 13%). Amount of PNL with positive NBT-test was increased in 35% in the rats of ISIAH. Conclusions. Analysis of the studied metabolic indicators of PNL shows disturbance of the energy-supplying and enzymatic processes in the leukocytes on the background of arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, polymorphonuclear leukocytes, intracellular metabolism

Введение. Более двух веков пытливые умы врачей и ученых волнует проблема артериальной гипертензии (АГ). По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время АГ выявляется у 1,28 млрд человек в возрасте 30–79 лет [1]. Многочисленные клинические и научные исследования продолжают подтверждать печальный факт того, что и в XXI в. изучение морфофункциональных аспектов развития различных видов осложнений при АГ является одним из актуальных направлений медицинской науки и проблемой здравоохранения. Важность обсуждаемых вопросов обусловлена тем, что ежегодно в мире от сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) умирают приблизительно 17 млн человек, причем приблизительно 9,4 млн из них — от осложнений АГ в виде ишемической болезни сердца и острых нарушений коронарного и мозгового кровообращения [2]. Несмотря на наметившуюся за последние годы положительную динамику, смертность от ССЗ в России остается одной из самых высоких в мире, а по распространенности АГ наша страна занимает одно из первых мест (37,8%). Примерно 45% случаев смерти от болезней сердца и 51% — от инсульта вызваны повышенным артериальным давлением (АД). Было подтверждено, что АГ увеличивает риск смерти от всех причин в 2,2 раза, от ССЗ — в 3,4 раза, а основной причиной смерти у лиц с высоким АД являются ССЗ [3].

В настоящее время активно обсуждаются актуальные вопросы о наследственной предрасположенности

Ответственный автор — Татьяна Петровна Романова
Corresponding author — Tatyana P. Romanova
Тел.: + 7 (927) 0521840
E-mail: tanya-romanova-48@mail.ru

более тонких триггерных механизмов развития АГ и ее осложнений. Известно, что регуляторные функции организма при АГ могут реализовываться гуморальным путем, посредством которого при действии различных неблагоприятных факторов запускаются не только компенсаторные реакции, но и формируются дополнительные патологические процессы. Существует точка зрения, согласно которой некоторые гуморальные механизмы формирования АГ могут быть связаны с форменными элементами крови, цитохимические изменения в которых выявляются раньше, чем их структурные модификации. В реализации гуморальных факторов развития АГ определенная роль принадлежит лейкоцитам, среди которых значительную долю составляют наиболее активные клетки крови — полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ). Одним из актуальных аспектов, на наш взгляд, является изучение взаимосвязи развивающейся при АГ эндотелиальной дисфункции и изменением метаболического профиля ПЯЛ. Однако в литературе данные об изменении характера метаболических процессов и функциональной активности ПЯЛ при АГ и ее осложнениях крайне немногочисленны [4, 5], поэтому в данном исследовании основное внимание было акцентировано на одном из малоизученных направлений гипертензиологии: поиску возможной взаимосвязи АГ с нарушениями метаболизма в лейкоцитах крови.

Анализ имеющихся сведений о роли ПЯЛ в формировании АГ показал, что они секретируют большое количество гранулярных ферментных и неферментных белков, обладающих антибактериальными, иммуномодулирующими и регуляторными свойствами, а также цитокинов, хемокинов, факторов роста, кислородозависимых и кислороднезависимых биоцидных факторов. На поверхность мембрану ПЯЛ экспрессируют сотни различных молекул-рецепторов, обеспечивающих их связь с микроокружением и другими клетками иммунной системы. Изменение функционального состояния, в частности показателей углеводно-липидного обмена и энзиматической активности основных ферментов ПЯЛ, может являться маркером повреждений тканей при АГ. Большая роль принадлежит ПЯЛ при формировании лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий. Известны эффекты миграции, пролиферации, агрегации и адгезии ПЯЛ к эндотелиальной стенке сосудов в органах-мишенях при АГ [6]. Активированные ПЯЛ проявляют не только биоцидную активность, но и участвуют в окислительном стрессе, воспалении и формировании механизмов эндотелиальной дисфункции, а именно они могут повреждать окружающие ткани путем выделения активных форм кислорода, а также могут разрушать оксид азота, который является эндотелиальным фактором релаксации сосудов. Так, нейтрофильный фермент миелопероксидаза (МПО), обладая антимикробным действием, повышается в крови в результате развития воспаления в стенке сосудов разного типа. Продукты катализа МПО способны взаимодействовать с остатками глюкозы в составе внутриклеточных полисахаридов и липидами, что вызывает разрушение атеросклеротических отложений в стенке сосудов и последующий тромбоз. Поэтому уровень МПО является достаточно точным диагностическим маркером риска развития осложнений при АГ. ПЯЛ, так же как и мощный индуктор окислительного стресса в сосудах — ангиотензин II, индуцируют рост гладких миоцитов, что может приводить к гипертрофии и стенозу сосудов.

Таким образом, степень повреждения стенки сосудов при АГ может иметь связь с динамикой окислительно-метаболических процессов в нейтрофилах. В связи с этим одним из актуальных перспективных направлений, на наш взгляд, становится исследование возможных изменений углеводно-липидного обмена и энзиматической активности основных ферментов полинуклеаров крови при АГ.

На основе обобщения имеющихся данных об участии лейкоцитов в формировании гуморальных механизмов развития гипертонической болезни была выдвинута *цель* — провести сравнительный анализ особенностей внутриклеточного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов в периферической крови у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (линия НИСАГ) и у нормотензивных крыс (НТК).

Материал и методы. В качестве модели АГ были использованы 15 интактных половозрелых крыс-самцов массой 250–300 г с наследственной, индуцированной стрессом АГ (линия НИСАГ). Для этих животных характерно стабильно высокий уровень АД и повышенная чувствительность к стрессу. Группа сравнения состояла из 20 нелинейных НТК. Животных содержали в стандартных условиях вивария согласно требованиям Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, принятых в 1985 г. Советом международных медицинских научных организаций. Измерение АД и числа сердечных сокращений (ЧСС) проводили в хвостовой артерии у неанестезированных животных автоматическим плетизмографическим методом с помощью электро-сфигмоманометра Natsum KH-209 (Япония). При исследовании срезов сердца применяли морфометрический анализ после окрашивания гематоксилином и эозином, железным гематоксилином по Гейденгайну. Определяли средний диаметр кардиомиоцитов, индекс Керногана (отношение толщины средней оболочки сосудистой стенки к ширине просвета сосуда), среднее количество функционирующих капилляров на единицу площади среза сердца.

После декапитации у животных забирали кровь в пробирки с гепарином (по сравнению с другими антикоагулянтами гепарин вызывает наименьшие морфологические изменения лейкоцитов). Затем готовили мазки и, после соответствующей фиксации, гистохимическими методами выявляли в лейкоцитах содержание липидов и гликогена, а также активность ряда ферментов [7]. Изменение функциональной активности лейкоцитов регистрировали с помощью НСТ-теста (по способности нейтрофилов генерировать активные формы кислорода). Количество гликогена определяли с помощью ШИК-реакции по McManus. Другой вид энергетических субстратов — липиды, присутствующие в нейтрофилах в виде капель нейтральных жиров, окрашивали суданом черным-Б по методу Sheehan и Storey. Определение лизосомальных катионных белков (ЛКБ) проводили с использованием метода Пигаревского. Активность АТФ-азы выявляли по Wachstein — Meisel. Проявление активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли по методу Nahlas в модификации Р.П. Нарциссова. Важным и специфическим ферментом окислительно-восстановительных процессов в клетке является МПО, активность которой определяли по методу Graham — Knoll.

В каждой мазке крови подсчитывали процент положительно реагирующих клеток, а также средний

цитохимический коэффициент — СЦК. Показатели СЦК высчитывали по Astaldi и Verga. Результаты всех цитохимических реакций оценивали путем исследования 100 гранулоцитов под большим увеличением микроскопа. В каждой клетке определяли степень интенсивности окраски. Отсутствие окраски цитоплазмы при любой реакции принимали за нулевую степень. Морфометрический анализ проводили на имидж-анализаторе Bioscan.

Количественные данные были обработаны в программе MS Excel. Для подтверждения нормальности распределения использовался критерий Шапиро — Уилка. При описании результатов статистической обработки данных использовали среднее значение величины и его стандартное отклонение. Значимость отличий между двумя независимыми группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента при принятом уровне значимости 0,05.

Результаты. Перед проведением гематологических исследований выполнен сравнительный анализ некоторых показателей состояния сердечно-сосудистой системы у гипертензивных (ГТК) и НТК с целью подтверждения характерных для АГ морфофункциональных изменений. Установлено, что разница показателей уровня АД у крыс линии НИСАГ и НТК составляла 43%. Так, у НТК высота АД составляла $113,4 \pm 7,3$ мм рт. ст., а у крыс линии НИСАГ — $162,2 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ЧСС, равное у крыс линии НИСАГ $488,0 \pm 12,0$ уд/мин, было на 27% больше по сравнению с НТК ($p < 0,001$). При этом у ГТК выявлено статистически значимое увеличение сердечного индекса и диаметра кардиомиоцитов ($18,5 \pm 0,9$ мкм против $12,6 \pm 0,7$ мкм у НТК, $p < 0,001$). О гипертрофии стенки интрамуральных артериол свидетельствовало увеличение на 46% ($p < 0,001$) по сравнению с этим показателем у НТК индекса Керногана. При подсчете количества функционирующих капилляров на единицу площади среза миокарда НТК и гипертензивных животных было установлено уменьшение плотности самых мелких сосудов микроциркуляторного русла у последних на 22%. Так, при АГ число функционирующих капилляров в миокарде равнялось $9,3 \pm 0,3$, у животных с нормальным давлением оно составляло $11,8 \pm 0,7$ ($p < 0,001$). В эндотелиальной выстилке мелких сосудов также наблюдались признаки дистрофических изменений. Полученные данные подтверждают тот факт, что у взрослых особей крыс линии НИСАГ наряду с повышенным уровнем АД и ЧСС имеются признаки гипертрофии миокарда, дистрофии отдельных кардиомиоцитов, а также формируются изменения стенки мелких артерий сердца, то есть имеют место морфофункциональные нарушения, сопутствующие АГ. Следовательно, у исследуемых ГТК нарушено соответствие важнейших морфофункциональных показателей сердца в виде увеличения объема сократительных кардиомиоцитов и одновременного разрежения капиллярного русла миокарда, что, в свою очередь, может приводить к хронической гипоксии этого органа.

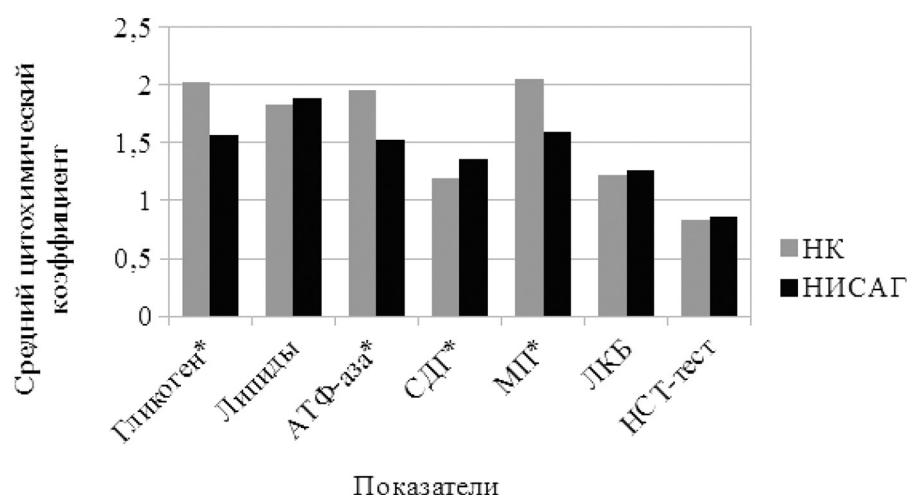
В связи с обнаружением выраженных гистологических и функциональных признаков АГ у крыс линии НИСАГ в ходе данного экспериментального исследования более пристальное внимание было уделено анализу метаболического профиля лейкоцитов. Исходя из того, что гликоген является одним из самых доступных и лабильных продуктов клетки, играющих важную роль в ее энергетическом метаболизме, определяли его содержание в цитоплазме ПЯЛ гипертензивных животных. Было выявлено снижение

количества гликогена на 23% по сравнению с контролем ($2,02 \pm 0,05$ у НТК и $1,56 \pm 0,07$ — у НИСАГ, $p < 0,001$). Однако достоверного снижения числа клеток, содержащих гликоген, не обнаружено.

Сравнительный анализ СЦК липидов в нейтрофилах показал, что у ГТК нет значимых различий по сравнению с показателями НТК ($1,83 \pm 0,07$ у НТК и $1,86 \pm 0,09$ — у НИСАГ, $p > 0,05$). Между тем число лейкоцитов, в которых выявлялись липиды, у ГТК оказалось несколько сниженным. В целях получения более полной информации о состоянии (интенсивности) обменных процессов в нейтрофилах при АГ было проведено изучение активности важнейших ферментов. Как показали цитохимические исследования, в нейтрофилах периферической крови на фоне АГ при неизменном количестве положительно окрашивающихся клеток, активность внутриклеточной АТФ-азы в них была снижена на 22% по сравнению с нормой ($1,53 \pm 0,08$ и $1,96 \pm 0,04$ у НТК, $p < 0,001$). В такой же степени в нейтрофилах крыс линии НИСАГ была угнетена и активность МПО ($1,60 \pm 0,03$ и $2,05 \pm 0,05$ у НТК, $p < 0,001$). Наряду с уменьшением ферментативной активности АТФ-азы и МПО, в нейтрофилах выявлено незначительное повышение активности одного из окислительно-восстановительных ферментов — СДГ ($1,36 \pm 0,04$ против $1,20 \pm 0,02$ в норме, то есть на 13%, $p < 0,001$).

Наличие у животных подтвержденной АГ не отражалось на количественном содержании ЛКБ в цитоплазме ПЯЛ, судя по СЦК ($1,26 \pm 0,09$, в контроле — $1,22 \pm 0,02$, $p > 0,05$). Вместе с тем у них обнаружено увеличение числа клеток, содержащих лизосомальные катионные белки ($87,8 \pm 2,8$; в норме — $77,0 \pm 0,8$, $p < 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена и при реализации НСТ-теста, отражающего степень активации функции гексозомонофосфатного шунта и наработку свободных радикалов в ПЯЛ. Количество клеток, дающих положительную реакцию на НСТ-тест, у крыс линии НИСАГ было на 35% больше по сравнению с этим показателем у НТК ($59,7 \pm 1,5$ и $44,2 \pm 1,0$ соответственно, $p < 0,001$). Однако по степени их насыщенности зернами диформаза (по СЦК), достоверных различий не найдено (НТК — $0,83 \pm 0,02$, у крыс НИСАГ — $0,85 \pm 0,04$, $p > 0,05$). Обобщенные результаты, отражающие состояние метаболизма лейкоцитов крыс с наследственной АГ при использовании СЦК, представлены на рисунке.

Обсуждение. В проведенных ранее экспериментальных исследованиях нами установлено, что под воздействием патологического стресса (модель Т.П. Романовой) у крыс линии НИСАГ по сравнению с НТК развиваются более выраженные кардио- и цереброваскулярные нарушения в виде крупноочаговых геморрагических очагов в головном мозге и сердце, нарушений проницаемости стенки сосудов с признаками дисфункции эндотелия [8–11]. Учитывая ранее полученные результаты, в данном исследовании пристальное внимание было уделено изменениям метаболизма лейкоцитов при АГ. Мы основывались на том, что, во-первых, форменные элементы крови и эндотелиальные клетки относятся к двум системам гистогенетической и функционально тесно взаимосвязанным. Во-вторых, и лейкоциты, и эндотелиоциты продуцируют и выделяют ряд соединений, обладающих как сосудосуживающим, так и сосудорасширяющим эффектом. В-третьих, эндотелиальные клетки и ПЯЛ способны оказывать взаимное модулирующее влияние. Например, влияние сосудистой стенки на функциональное состояние



Показатели состояния метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов у нормо- и гипертонических крыс с использованием среднего цитохимического коэффициента:

* — значимость различий между группами нормотонических крыс и животных линии HISAG ($p < 0,001$)

нейтрофилов может осуществляться через продукты метаболизма арахидоновой кислоты, выделяющиеся эндотелиальными клетками. В свою очередь, активированные под действием патогенных факторов лейкоциты при дегрануляции могут выделять вещества, повреждающие эндотелий и приводящие к повышению проницаемости и пропитыванию плазмой сосудистой стенки, что может провоцировать формирование геморрагических очагов. Важно подчеркнуть, что и при нормальном физиологическом состоянии, и при развитии патологических процессов в организме постоянно происходят сложные взаимодействия циркулирующих клеточных элементов крови и сосудистого эндотелия. Так, развитию эндотелиальной дисфункции может способствовать обнаруженное у ГТК уменьшение активности МПО по сути являющейся антиоксидантом. Известно, что низкие концентрации образованного при катализе МПО гипохлорита вызывают активацию эндотелиоцитов, сопровождающуюся увеличением экспрессии Р-селектина и тканевого фактора, что приводит к повышению тромбогенности эндотелиальной поверхности. Высокие концентрации гипохлорита приводят к апоптозу эндотелиоцитов. Кроме того, МПО может переводить липопротеины низкой плотности в «атерогенную», легко захватываемую макрофагами форму, а липопротеины высокой плотности — в дисфункциональную форму, нарушая тем самым клеточный транспорт холестерина. Предполагают, что таким образом МРО как в низких, так и высоких концентрациях может способствовать возникновению и преобразованию атеросклеротических бляшек.

Выявленные повышенные показатели НСТ-теста могут указывать на признаки «метаболического взрыва», при котором увеличивается количество выделяющихся активных форм кислорода лейкоцитов, следствием которого может быть формирование эндотелиальной дисфункции у крыс линии HISAG [12]. Активные формы кислорода, с одной стороны, обладают биоцидной активностью, но, с другой стороны, могут оказывать альтерирующий эффект на миокард путем свободно-радикального перекисного окисления внутриклеточных структур собственных клеток и тканей. Лизосомные катионные белки также являются медиаторами биохимической фазы альтерации. Увеличение у крыс линии HISAG числа

клеток, содержащих ЛКБ, может быть связано с тем, что содержащиеся в них вещества в ассоциации с макрофагами участвуют в формировании местной защитной функции, вызывая миграцию лейкоцитов в миокард [13].

Об изменении баланса энергообеспечивающих метаболитов свидетельствует и отмеченное нами увеличение активности СДГ, катализирующей окисление янтарной кислоты, которая представляет собой важнейший источник энергии, восполняющий недостаточность энергоёмких молекул при поражениях миокарда [14]. Одновременно в лейкоцитах было обнаружено снижение активности внутриклеточной АТФ-азы, которая катализирует гидролиз АТФ с выделением энергии, что обеспечивает пусковую роль в сокращении кардиомиоцитов. Таким образом, у крыс линии HISAG сдвиги ферментативных процессов в ПЯЛ (снижение активности ионотранспортирующих ферментов сердца — АТФ-азы и МПО, незначительное повышение активности СДГ), вероятно, являются маркерами напряженности энергообеспечивающих метаболических процессов, что может представлять собой патогенетический фактор развития гипертрофических нарушений в миокарде с одновременным уменьшением количества функционирующих в нем сосудов.

Обратило на себя внимание достоверное снижение содержания в ПЯЛ ГТК наиболее лабильного и доступного полисахарида — гликогена, что также указывает на напряжение энергообеспечивающих процессов в миокарде. Вероятно, что усиление функциональной активности ПЯЛ происходит на фоне увеличения содержания в них гликогена, а снижение количества цитоплазматического гликогена в ходе гликогенолиза свидетельствует об интенсификации энергозависимых метаболических процессов в лейкоцитах с последующим угнетением их функционально-метаболической активности. Некоторое снижение количества ПЯЛ, в которых выявлялись липиды, при отсутствии изменений их среднего цитохимического коэффициента (СЦК), косвенно может указывать на дислипидемию и вовлеченность липидов лейкоцитов в патогенез генетически детерминированной, индуцированной стрессом АГ [15].

Полученные результаты указывают не только на существование взаимосвязи между

патологическими процессами, формирующимися при АГ в миокарде и в лейкоцитах. Обнаруженные нарушения сердечно-сосудистой системы и внутриклеточного метаболизма ПЯЛ периферической крови у крыс представляют собой комплекс индуцированных гипертензией изменений гомеостаза, которые еще раз подтверждают полигенность АГ и множественное фенотипическое и функциональное проявление болезни. Возможно, формирующийся отклик метаболических реакций лейкоцитов приводит к более глубокому поражению миокарда [11]. Таким образом, можно полагать, что генетически обусловленная метаболическая дисфункция ПЯЛ периферической крови может способствовать снижению адаптационных механизмов организма и служить одним из факторов риска дебюта АГ и развития ее осложнений.

В ходе данного экспериментального исследования было также показано, что благодаря широкому спектру генетически детерминированных фенотипических и функциональных проявлений АГ, в том числе со стороны гранулоцитов и миокарда, крысы линии НИСАГ представляют собой результативную модель для изучения этиологии и патогенеза АГ. Полученные в ходе данного исследования результаты могут иметь диагностическое и прогностическое значение при учете наследственной предрасположенности к АГ и для профилактики ее осложнений [16]. Для клинической практики полученные результаты также имеют определенное значение, так как могут актуализировать необходимость проведения полноценной диагностики и анализа не только количественных, но и функциональных нарушений ПЯЛ, являющихся зеркалом гомеостаза при АГ. Это важно для совершенствования терапии гипертонической болезни, в том числе сосудисто-метаболической терапии и иммунотерапии. Последнее утверждение уже используется в ведении больных с АГ, но требует расширения фактической доказательной базы [17], что подтверждает актуальность дальнейшего изучения представленной проблемы.

Заключение. Оценивая результаты сравнительного анализа в целом, можно заключить, что АГ у крыс линии НИСАГ сопровождается разнонаправленными генетически обусловленными изменениями состояния обменных процессов в ПЯЛ периферической крови, что, в свою очередь, может инициировать или усугублять развитие эндотелиальной дисфункции в сосудах. Таким образом, выявленные изменения метаболического профиля в лейкоцитах крови при АГ могут быть сопутствующими факторами в развитии гипер- и дистрофических нарушений в миокарде, что в итоге способствует снижению адаптационных возможностей организма и может служить одним из триггерных механизмов развития более глубокой патологии при гипертонической болезни. Высокая скорость обменных процессов в лейкоцитах крови придает цитохимическим исследованиям особую информативность, позволяя прицельно наблюдать за динамикой патологического процесса и прогнозировать его исходы.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии в данной статье потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия.

References (Список источников)

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and

control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398 (10304): 957–80. DOI:10.1016/S0140-6736 (21) 01330-1

2. Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. Arterial hypertension at a young age: The current state of the problem. *The Scientific Heritage*. 2021; (72-2): 15–23. (In Russ.) Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. и др. Артериальная гипертензия в молодом возрасте: современное состояние проблемы. *The Scientific Heritage*. 2021; (72-2): 15–23.

3. Kosova VYu, Medvedev IN. Modern view on the epidemiology, pathogenesis and classification of arterial hypertension. *Bulletin of Science and Education*. 2019; 9–1 (63): 87–90. (In Russ.) Косова В. Ю., Медведев И. Н. Современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и классификацию артериальной гипертензии. *Вестник науки и образования*. 2019; 9–1 (63): 87–90.

4. Shabalin AV, Khodykina EN, Sentyakova TN. Oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes in hypertension in patients of different ages. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2007; (6): 78–83. (In Russ.) Шабалин А. В., Ходыкина Е. Н., Сентякова Т. Н. Окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов при артериальной гипертензии у пациентов разных возрастов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2007; (6): 78–83.

5. Vaskina EA. Arterial hypertension: oxidative stress and endothelial dysfunction. *DSc abstract*. Novosibirsk, 2004; 36 p. (In Russ.) Васкина Е. А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2004; 36 с.

6. Tong S, Neboori HJ, Tran ED, Schmid-Schönbein GW. Constitutive expression and enzymatic cleavage of ICAM-1 in the spontaneously hypertensive rat. *J Vasc Res*. 2011; 48 (5): 386–96. DOI:10.1159/000323474

7. Nesterova IV, Chudilova GA, Kovaleva SV, et al. Methods for a comprehensive assessment of the functional activity of granulocytes in normal and pathology. Guidelines for immunologists-allergists, physicians and biologists of clinical laboratory diagnostics. Krasnodar, 2017; 51 p. (In Russ.) Нестерова И. В., Чудилова Г. А., Ковалева С. В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики. Краснодар, 2017; 51 с.

8. Romanova TP. Method of modeling intracerebral hematomas in arterial hypertension. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 1989; (3): 80–81. (In Russ.) Романова Т. П. Способ моделирования внутримозговых гематом при артериальной гипертензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1989; (3): 80–81.

9. Romanova TP, Arkhangelsky AV. Early morphofunctional changes in blood and myocardium with stress against the background of arterial hypertension. Collection of scientific works for the 100th anniversary of L. S. Schwartz. Moscow, 2003; p. 122–7. (In Russ.) Романова Т. П., Архангельский А. В. Ранние морфофункциональные изменения крови и миокарда при стрессе на фоне артериальной гипертензии: сб. науч. работ к 100-летию Л. С. Шварца. Москва, 2003; с. 122–7.

10. Romanova TP, Uvarova IA. Cardio- and cerebrovascular changes under the influence of different types of a stress at arterial hypertension. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014; 4 (6): 946. (In Russ.) Романова Т. П., Уварова И. А. Кардио- и цереброваскулярные изменения под влиянием разных видов стресса при артериальной гипертензии. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014; 4 (6): 946.

11. Romanova TP, Uvarova IA. Morphofunctional changes in the vessels of the microvasculature of the myocardium of hypertensive rats under stress. *Izvestia of Saratov University. New series. Series: Chemistry. Biology. Ecology*. 2017; 17 (2): 208–11. (In Russ.) Романова Т. П., Уварова И. А. Морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла миокарда гипертонических крыс при стрессе. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Сер.: Химия. Биология. Экология*. 2017; 17 (2): 208–11. DOI:10.18500/1816-9775-2017-17-2-208-211

12. Attaeva MJ, Gurizheva MV, Vasilenko VM. Stimulated tetrazolium activity of neutrophils in patients with chronic pyelonephritis complicated by arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (5): 38. (In Russ.) Атаева М. Ж., Гурижева М. В., Василенко В. М. Стимулированная тетразолиевая активность нейтрофилов у больных хроническим пиелонефритом, осложненным артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (5): 38.

13. Boltaev DE, Madaminov AS. Comparative study of the indicators of lysosomal cationic proteins in patients with urolithiasis. Bulletin of Emergency Medicine. 2011; (2): 29–31. (In Russ.) Болтаев Д. Э., Мадаминов А. С. Сравнительное изучение показателей лизосомальных катионных белков у больных с мочекаменной болезнью. Вестник экстренной медицины. 2011; (2): 29–31.

14. Magomedova KM, Arslanova RM, Osmanova PM, et al. Modern ideas about the structure and mechanisms of functioning of succinate hydrogenase. International Student Scientific Bulletin. 2020; (3): 146. (In Russ.) Магомедова К. М., Арсланова Р. М., Османова П. М., Гаджиева А. К. Современные представления о структуре и механизмах функционирования сукцинатгидрогеназы. Международный студенческий научный вестник. 2020; (3): 146.

15. Bucket GG, Khrapova MV, Dushkin MI. Features of lipid and glucose metabolism of the hypertensive line of NISAG rats. Siberian Scientific Medical Journal. 2013; (4): 5–11. (In Russ.)

Ковшик Г. Г., Храпова М. В., Душкин М. И. Особенности липидного и глюкозного обмена гипертензивной линии крыс НИСАГ. Сибирский научный медицинский журнал. 2013; (4): 5–11.

16. Petrukhin IS, Lunina EYu. Actual problems of prevention of cardiovascular diseases in Russia. Upper Volga Medical Journal. 2012; 10 (1): 3–8. (In Russ.) Петрухин И. С., Лунина Е. Ю. Актуальные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России. Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10 (1): 3–8.

17. Kostin IV, Shangina OA, Shelikhov VG. Metabolic therapy in cardiology from the standpoint of evidence-based medicine. Fundamental and Clinical Medicine. 2021; 6 (1): 60–8. (In Russ.) Костин И. В., Шангина О. А., Шелихов В. Г. Метаболическая терапия в кардиологии с позиций доказательной медицины. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6 (1): 60–8. DOI:10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68

Статья поступила в редакцию 09.01.2023; одобрена после рецензирования 21.11.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 09.01.2023; approved after reviewing 21.11.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Татьяна Петровна Романова — доцент кафедры гистологии, кандидат биологических наук, tanya-romanova-48@mail.ru, ORCID 0000-0001-7079-8087; **Ирина Олеговна Бугаева** — заведующая кафедрой гистологии, профессор, доктор медицинских наук, bugaeva@sgmu.ru, ORCID 0000-0003-0334-2471; **Ирина Александровна Уварова** — доцент кафедры гистологии, кандидат биологических наук, iauvarova@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4165-3609; **Татьяна Викторовна Перевозникова** — доцент кафедры гистологии, доцент кафедры морфологии и экологии животных, кандидат биологических наук, perevoznecova@yandex.ru; **Ольга Георгиевна Шаповал** — доцент кафедры гистологии, доцент, кандидат медицинских наук, ogshapoval@gmail.com, ORCID 0000-0002-8290-7524.

Information about the authors:

Tatyana P. Romanova — Assistant Professor of the Department of Histology, PhD, tanya-romanova-48@mail.ru, ORCID 0000-0001-7079-8087; **Irina O. Bugaeva** — Head of the Department of Histology, Professor, DSc, bugaeva@sgmu.ru, ORCID 0000-0003-0334-2471; **Irina A. Uvarova** — Assistant Professor of the Department of Histology, PhD, iauvarova@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4165-3609; **Tatyana V. Perevoznikova** — Assistant Professor of the Department of Histology, Associate Professor of the Department of animal ecology and morphology, PhD, perevoznecova@yandex.ru; **Olga G. Shapoval** — Assistant Professor of the Department of Histology, Associate Professor, PhD, ogshapoval@gmail.com, ORCID 0000-0002-8290-7524.

УДК 616–002:616–018

EDN: FAUTLY

<https://doi.org/10.15275/ssmj1904409>

Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА, ЗАГРУЖЕННОГО В МИКРОКАПСУЛЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА, НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬГИНАТНОГО ГЕЛЯ В КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО АППАРАТА ЗУБА У КРЫС С ПАРОДОНТИТОМ

А. А. Савкина, Е. В. Ленгерт, А. В. Ермаков, Т. В. Степанова, А. Н. Иванов

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

INFLUENCE OF METRONIDAZOLE LOADED INTO SILVER NANOPARTICLE MICROCAPSULES ON EFFICACY OF ALGINATE GEL IN CORRECTION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF DENTAL SUPPORT APPARATUS IN RATS WITH PERIODONTITIS

A. A. Savkina, E. V. Lengert, A. V. Ermakov, T. V. Stepanova, A. N. Ivanov

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Влияние метронидазола, загруженного в микрокапсулы с наночастицами серебра, на эффективность альгинатного геля в коррекции структурно-функциональных нарушений поддерживающего аппарата зуба у крыс с пародонтитом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 409–413. EDN: FAUTLY. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904409>

Аннотация. Цель: оценить влияние метронидазола, загруженного в альгинатные микрокапсулы, импрегнированные серебром, на структурно-функциональные нарушения поддерживающего аппарата зуба при пародонтите. **Материал и методы.** Исследования проведены на 30 белых крысах-самцах, случайно разделенных на две группы. Группа сравнения — 15 животных с экспериментальным пародонтитом, которым проводились аппликации геля, содержащего микрокапсулы без дополнительной загрузки активными веществами. Опытная группа включала 15 животных с пародонтитом, которым выполнялись аппликации на воспаленные десны геля с микрокапсулами, содержащими метронидазол. Для оценки морфологических изменений поддерживающего аппарата зуба производили забор нижней челюсти с последующим гистологическим исследованием. **Результаты.** Нанесение геля содержащего микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженные метронидазолом на десну животных с пародонтитом приводит к частичной редукции структурных нарушений. Так, локальная