



Отдаленные изменения зубочелюстной системы крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии

Н.С. Морозова¹, А.А. Мамедов¹, Д.Ю. Лакомова², Л.Д. Мальцева¹, О.Л. Морозова^{1,✉}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

Аннотация

Цель. Установить влияние экспериментальной интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) на зубочелюстную систему крыс в отдаленном периоде на основе изучения провоспалительных цитокинов и морфологического анализа элементов височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и слюнных желез.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 новорожденных крысах, моделирование ИАГ проводилось путем введения в брюшную полость коллагена до заданного уровня интраабдоминального давления. Крысы были равномерно ($n = 20$) разделены на 3 группы: 1-я – контроль; 2-я и 3-я – с легкой и тяжелой ИАГ соответственно. Через 10 и 120 дней определено содержание IL-18, MCP-1, NGAL в сыворотке крови методом мультиплексного анализа, через 10 дней VEGF-C – методом ELISA. Через 120 дней проведено морфологическое исследование ВНЧС и слюнных желез на микроскопе Leica DM2000.

Результаты. Через 10 и 120 дней содержание NGAL, IL-18 и MCP-1 в сыворотке крови во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем было статистически значимо повышено; концентрация MCP-1 увеличивалась пропорционально тяжести ИАГ с достижением максимальных значений в 3-й группе. Через 10 дней уровень VEGF относительно группы контроля был значимо повышен во 2-й группе ($p < 0,02$). Воспаление ВНЧС в группах 2 и 3 наблюдалось значимо чаще, чем в группе контроля ($p = 0,0002$). В группе 3 дисциркуляторные нарушения и дегенерация костного мозга ВНЧС, а также воспаление, дисциркуляторные нарушения и гиперплазия лимфоидной ткани слюнных желез наблюдались статистически значимо чаще по сравнению с 1-й и 2-й группами.

Заключение. В отдаленном периоде при экспериментальной ИАГ установлено повышение уровней маркеров воспаления и гипоксии в сыворотке крови крыс; выраженность синовита и сиаладенита нарастала с увеличением уровня интраабдоминального давления; максимальные изменения маркеров воспаления и морфологические изменения ВНЧС и слюнных желез крыс отмечались в группе с тяжелой степенью ИАГ.

Ключевые слова: гипоксия; височно-нижнечелюстной сустав; интерлейкин-18; моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; васкулоэндотелиальный фактор роста; слюнные железы; эксперимент; крысы

Рубрики MeSH:

ВНУТРИБРЮШНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – ХИМИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ

КОЛЛАГЕН – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

СТОМАТОГНАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ – ПАТОЛОГИЯ

СТОМАТОГНАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ – ХИМИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ

СТОМАТОГНАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА – РОСТ И РАЗВИТИЕ

Для цитирования: Морозова Н.С., Мамедов А.А., Лакомова Д.Ю., Мальцева Л.Д., Морозова О.Л. Отдаленные изменения зубочелюстной системы крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 38–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.38-46>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Морозова Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Адрес: ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия
 Тел.: +7 (916) 532-54-81
 E-mail: morozova_ol@list.ru.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Поступила: 28.05.2021
 Принята: 28.09.2021
 Дата печати: 28.10.2021

Long-term changes in the dentoalveolar system of rats after experimental intra-abdominal hypertension

Natalya S. Morozova¹, Adil A. Mamedov¹, Darya Y. Lakomova², Larisa D. Maltseva¹,
 Olga L. Morozova^{1,✉}

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

² *V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
 137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia*

Abstract

Aim. To establish the effect of experimental intra-abdominal hypertension (IAH) on the teeth-jaw system of rats in the long-term period based on the study of pro-inflammatory cytokines and morphological analysis of the elements of the temporomandibular joint (TMJ) and salivary glands.

Materials and methods. The experiment was carried out on 60 newborn rats; IAH was modelled by injecting collagen into the abdominal cavity to a predetermined level of intra-abdominal pressure. The rats were evenly ($n = 20$) divided into 3 groups: 1st – control; 2nd and 3rd – with light and severe IAH, respectively. Serum levels of IL-18, MCP-1, NGAL were determined by multiplex analysis after 10 and 120 days, VEGF-C – after 10 days – by ELISA. The morphological examination of the TMJ and salivary glands was performed using a Leica DM2000 microscope after 120 days.

Results. After 10 days and 120 days, blood serum levels of NGAL, IL-18 and MCP-1 were statistically significantly increased in groups 2 and 3 compared to the control; the concentration of MCP-1 increased in proportion to the severity of the IAH with the maximum values in group 3. After 10 days, the level of VEGF was significantly increased in group 2 compared to the control group ($p < 0.02$). Inflammation of the TMJ was observed significantly more often in groups 2 and 3 than in the control group ($p = 0.0002$). In group 3, circulatory disorders and bone marrow degeneration of the TMJ, as well as inflammation, circulatory disorders and hyperplasia of the lymphoid tissue of the salivary glands were statistically significantly more often compared to groups 1 and 2.

Conclusion. In the long term, experimental IAH showed an increase in the levels of markers of inflammation and hypoxia in the blood serum of rats; the severity of synovitis and sialadenitis grew with an increase in the level of intra-abdominal pressure; the maximum deviations in inflammation markers and morphological changes in the TMJ and salivary glands of rats were observed in the group with severe IAH.

Keywords: hypoxia; temporomandibular joint; interleukin 18; monocyte chemoattractant protein-1; vascular endothelial growth factor; salivary glands; experiment; rats

MeSH terms:

INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION – CHEMICALLY INDUCED

COLLAGEN – ADVERSE EFFECTS

STOMATOGNATHIC DISEASES – PATHOLOGY

STOMATOGNATHIC DISEASES – CHEMICALLY INDUCED

STOMATOGNATHIC SYSTEM – GROWTH & DEVELOPMENT

For citation: Morozova N.S., Mamedov A.A., Lakomova D.Y., Maltseva L.D., Morozova O.L. Long-term changes in the dentoalveolar system of rats after experimental intra-abdominal hypertension. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(3): 38–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.38-46>

CONTACT INFORMATION:

Olga L. Morozova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: 8 (916) 532-54-81

E-mail: morozova_ol@list.ru

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support. The study had no sponsorship.

Received: 28.05.2021

Accepted: 28.09.2021

Date of publication: 28.10.2021

Список сокращений:

HIF – hypoxia inducible factor, фактор, индуцируемый гипоксией

IL-18 – interleukin-18, интерлейкин-18

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

VEGF – vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав

ЗЧС – зубочелюстная система

ИАГ – интраабдоминальная гипертензия

ИАД – интраабдоминальное давление

Интраабдоминальная гипертензия (ИАГ) – устойчивое или повторяющееся повышение интраабдоминального давления (ИАД) выше 12 мм рт. ст. [1]. У 30% детей ИАГ сопровождается развитием органной дисфункции [2], а показатели смертности сохраняются на высоком уровне и достигают 60%, а в группе новорожденных – 70–90% [3].

Одними из первых клинических проявлений ИАГ являются гипоксия и гиперкапния. Результаты исследований установлено, что длительная гипоксия у крыс вызывает повреждение височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), тканей слюнных желез, снижение секреторной функции и изменение состава слюны. Гистологический анализ слюнных желез крыс показал структурные изменения секреторных клеток [4].

Известно, что любое повреждение органа сопровождается повышением в биологических жидкостях молекулярных маркеров воспаления и гипоксии [5].

Цель исследования – установить влияние экспериментальной ИАГ на зубочелюстную систему (ЗЧС) крыс в отдаленном периоде на основе изучения провоспалительных цитокинов и морфологического анализа элементов ВНЧС и слюнных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (протокол № 16-19) от 04.12.2019.

Исследования на экспериментальных животных проводились в соответствии с ГОСТ 33215-2014 от 01.07.2016¹, ГОСТ 33216-2014 от 01.07.2016² и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition)³.

Для моделирования ИАГ использовались самки крыс линии Wistar с выводками (по 7–10 крыс у каждой особи). Выбор животных был обусловлен сходством строения ВНЧС и продуктов секреции слюнных желез с таковыми у человека. Каждая самка с пометом содержалась в отдельной поликарбонатной клетке (после предварительной дезинфекции и обработки) при температуре 19–23 °С и круглосуточном световом режиме (12 часов света, 12 часов темноты), со свободным доступом к воде и еде. Помет находился на естественном вскармливании.

Расчет необходимого размера выборки выполнен с помощью открытого программного обеспечения G*Power 3.1⁴ с учетом следующих параметров: однофакторный дисперсионный анализ, большая величина эффекта (Cohen's $f = 0,40$), уровень значимости 0,05, мощность 0,80, 3 группы исследования. Расчет показал, что необходимый объем выборки составляет 60 особей.

Моделирование ИАГ: под контролем внутрипузырной манометрии в брюшную полость вводили стерильный объемобразующий коллагеновый филлер в количестве, необходимом для создания

¹ <https://www.internet-law.ru/gosts/gost/61242/>

² <https://www.internet-law.ru/gosts/gost/62388/>

³ Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание / пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017. 336 с.

⁴ <https://gpower.software.informer.com/3.1/>

заданного уровня ИАД. Подробное описание модели ИАГ у новорожденных крыс было приведено нами в предыдущем исследовании [5].

Новорожденные крысы Wistar ($n = 60$) были разделены на три группы (рис. 1):

1-я группа ($n = 20$) – контроль;

2-я группа ($n = 20$) – экспериментальная ИАГ легкой степени (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней;

3-я группа ($n = 20$) – экспериментальная ИАГ тяжелой степени (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней.

Первая точка исследования: через 10 дней после создания ИАГ 30 животным (по 10 крыс из каждой группы) была проведена общая анестезия препаратами гидрохлорида кетамина (90 мг/кг) и ксилазина (10 мг/кг). После устранения роговичного рефлекса и рефлекса отдергивания лапы был выполнен забор крови из полости левого желудочка. Полученные образцы сыворотки крови хранили при $t -80^{\circ}\text{C}$ в пробирках с крышками «Эппендорф». По завершении манипуляций животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением правил эвтаназии согласно требованиям п. 12 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным.

Вторая точка исследования: через 120 дней после ИАГ оставшимся 30 животным (по 10 крыс из каждой группы) проведена общая анестезия вышеуказанными препаратами. После введения в наркоз выполнен забор крови из полости левого желудочка, проведены операции по забору ВНЧС, околоушных

слюнных желез. Правую железу и левый ВНЧС фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Парафиновые срезы ВНЧС и слюнных желез окрашивали гематоксилином и эозином. По истечении операций животных выводили из эксперимента тем же способом, что и после первой точки исследования. Изучение биопсийного материала на светооптическом уровне и его фотосъемку осуществляли на микроскопе Leica DM2000 (Вецлар, Германия) со встроенной цифровой фотокамерой.

В первой и второй точках исследования в сыворотке крови определяли содержание следующих цитокинов: IL-18 (interleukin-18 – интерлейкин-18), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1) с помощью мультиплексного анализа с применением почечной панели (Bio-plex MAGPIX and PC, Bio-Rad). Для определения VEGF-C в первой точке (vascular endothelial growth factor C – васкулоэндотелиальный фактор роста тип C) использовали тест-системы BCM Diagnostics и Bender Medsystems (Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США).

Во второй точке исследования проводили морфологическое исследование ВНЧС и слюнных желез. В обеих структурах оценивались воспаление и дисциркуляторные нарушения, в ВНЧС – дегенерация костного мозга, в слюнных железах – гиперплазия лимфоидной ткани. Выбор сроков проведения морфологического исследования на 120-е сутки после

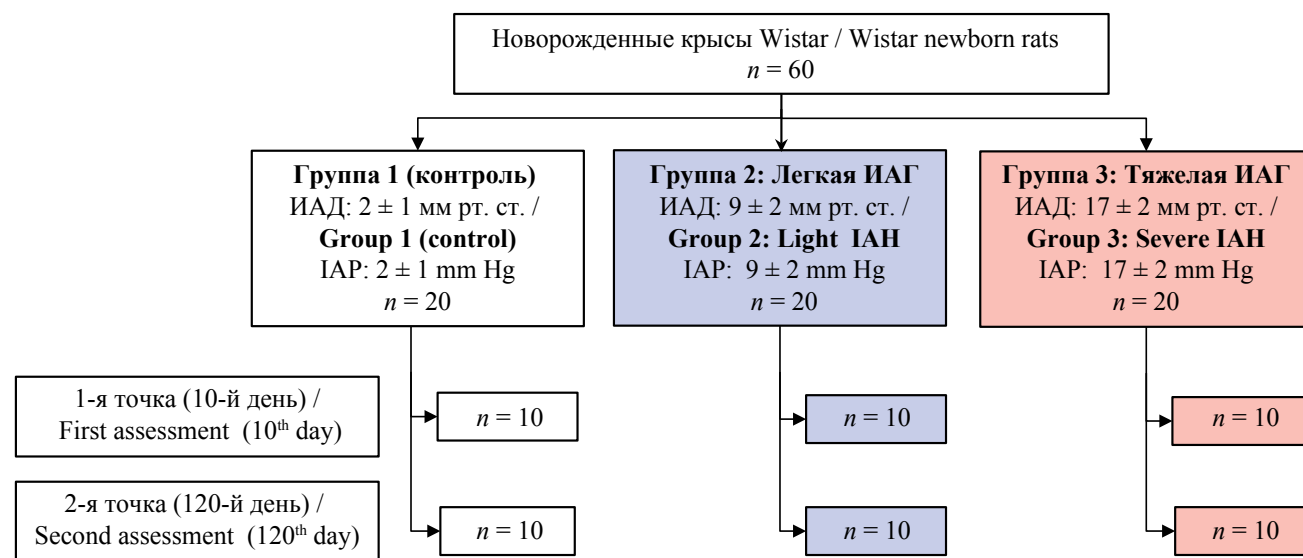


РИС. 1. Схема исследования.

FIG. 1. Scheme of the study.

Примечание: ИАГ – интраабдоминальная гипертензия; ИАД – интраабдоминальное давление.

Note: IAH – intra-abdominal hypertension; IAP – intra-abdominal pressure.

моделирования ИАГ объяснялся формированием к этому времени полного комплекта зубов и созреванием всех элементов ЗЧС.

Статистический анализ данных

Проверку гипотезы на нормальность распределения проводили с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР, 25-й, 75-й процентиля). Различия между независимыми выборками оценивали с использованием критерия Краскела – Уоллиса (с целью коррекции множественных сравнений применялась поправка Данна), для сравнения непараметрических данных использовался точный критерий Фишера. Данные обрабатывались с помощью программы Statistica 13.0 (ТВСО, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая точка исследования

Содержание NGAL, IL-18 и MCP-1 в сыворотке крови во 2-й группе по сравнению с контролем было статистически значимо повышено ($p < 0,02$; $p < 0,005$; $p < 0,006$ соответственно). Аналогичные изменения данных цитокинов получены и в 3-й группе ($p < 0,02$; $p < 0,005$; $p < 0,007$ соответственно) (табл. 1).

Уровень VEGF в сыворотке крови относительно группы контроля был значимо повышен во 2-й группе ($p < 0,02$) (табл. 1).

Вторая точка исследования

Содержание NGAL, IL-18, и MCP-1 в сыворотке крови во 2-й группе по сравнению с контролем было статистически значимо повышено ($p < 0,01$; $p < 0,04$; $p < 0,001$ соответственно). Аналогичные изменения данных цитокинов получены и в 3-й группе ($p < 0,01$; $p < 0,017$; $p < 0,008$ соответственно) (табл. 1). При этом во 2-й точке концентрация

MCP-1 увеличивалась пропорционально тяжести ИАГ с достижением максимальных значений в 3-й группе ($p < 0,01$) (табл. 1).

Анализ морфологического строения ВНЧС в группе 1 (контроль) показал, что синовиальные оболочки, покрывающие гиалиновый хрящ, содержали кровеносные и лимфатические капилляры, нервные окончания, элементы костной и костномозговой ткани, имели фиброзный тип строения и состояли из синовиоцитов, располагающихся на фиброзной ткани, представленной фибробластическими элементами и экстрацеллюлярным матриксом.

Во 2-й группе синовиальные оболочки, покрывающие гиалиновый хрящ, были умеренно или незначительно инфильтрированы лимфогиоцитами и плазматическими клетками. Отмечалось очаговое слущивание синовиоцитов с их гиперплазией, но с сохранением фиброзного типа строения (рис. 2А). В двух случаях воспалительные изменения соответствовали синовиту умеренной степени активности, в семи – низкой степени активности. Изменений костной и костномозговой ткани в этой группе не отмечено.

В 3-й группе синовиальные оболочки были значительно инфильтрированы лимфогиоцитами и плазматическими клетками (рис. 2В). Воспалительный инфильтрат у трех животных распространялся на хрящевую ткань с развитием участков лизиса. Регистрировалось очаговое слущивание синовиоцитов и их гиперплазия. Установлено распространение воспалительного инфильтрата на прилежащую жировую ткань, разрушение костной и костномозговой ткани. Таким образом, у преобладающего числа крыс ($n = 9$) наблюдался синовит выраженной степени активности.

Анализ морфологического строения слюнных желез смешанного типа в группе 1 показал, что последние были представлены альвеолярными концевыми

Таблица 1. Цитокиновый профиль сыворотки крови в динамике экспериментального исследования ($n = 30$)

Table 1. Serum cytokine profile in the dynamics of the experimental study ($n = 30$)

	Группа 1 / Group 1 ($n = 10$)	Группа 2 / Group 2 ($n = 10$)	Значение p^a / p^a value	Группа 3 / Group 3 ($n = 10$)	Значение p^b / p^b value	Значение p^c / p^c value
1-я точка исследования (10-й день) / First assessment (10 th day)						
NGAL, нг/мл / ng/ml	0,88 [0,29; 1,54]	3,33 [2,44; 5,83]	0,02	5,87 [1,63; 61,8]	0,02	0,57
IL-18, пг/мл / pg/ml	0,47 [0,31; 0,54]	1,51 [1,35; 2,26]	0,005	1,55 [1,41; 2,27]	0,005	0,5
MCP-1, пг/мл / pg/ml	0,46 [0,41; 0,51]	1,55 [1,49; 2,95]	0,006	3,44 [2,42; 3,51]	0,007	0,05
VEGF, пг/мл / pg/ml	65,5 [55,5; 75,5]	84 [62,5; 188,2]	0,02	62 [53; 68,5]	0,2	0,02
2-я точка исследования (120-й день) / Second assessment (120 th day)						
NGAL, нг/мл / ng/ml	14,6 [11,3; 17,1]	123,6 [101,7; 159,4]	0,01	87,6 [86,4; 112,9]	0,01	0,06
IL-18, пг/мл / pg/ml	1,35 [1,21; 1,53]	2,33 [2,26; 3,51]	0,04	2,27 [1,76; 2,7]	0,017	0,85
MCP-1, пг/мл / pg/ml	0,84 [0,41; 1,26]	2,41 [1,5; 2,84]	0,001	3,2 [2,7; 3,8]	0,008	0,01

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й, 75-й процентиля); p^a – сравнение группы 2 с группой 1; p^b – сравнение группы 3 с группой 1; p^c – сравнение группы 3 с группой 2; IL-18 – интерлейкин 18; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста.

Note: data are presented as median and interquartile range (25th, 75th percentiles); p^a – when comparing group 2 with control; p^b – when comparing group 3 with control; p^c – when comparing group 3 with group 2; IL-18 – interleukin-18; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; VEGF – vascular endothelial growth factor.

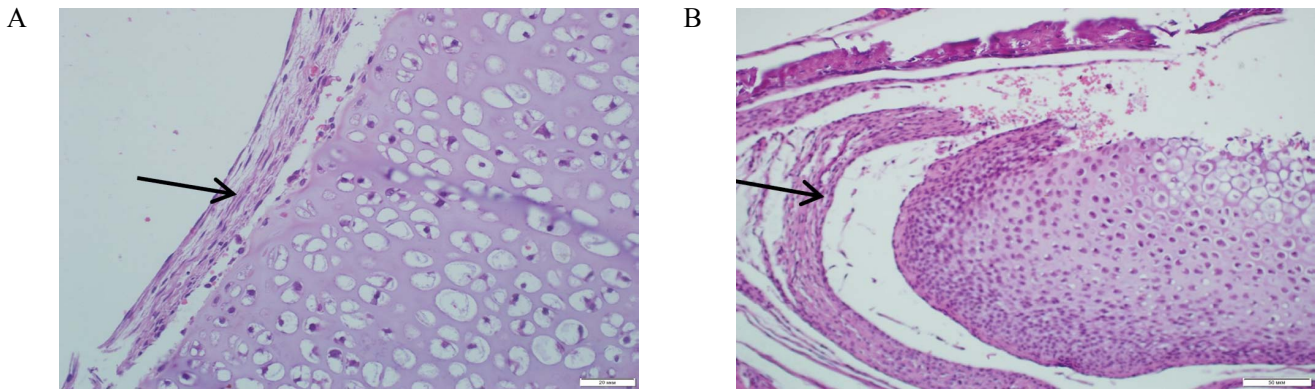


РИС. 2. Морфологические препараты строения височно-нижнечелюстного сустава крыс в экспериментальных группах. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$. А – умеренная инфильтрация синовиальных оболочек лимфогистиоцитами (из 2-й группы). В – выраженная инфильтрация синовиальных оболочек лимфогистиоцитами (из 3-й группы).

FIG. 2. Morphology of temporomandibular joint in rats in the experimental groups. Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 40$. А – moderate lymphohistiocytic infiltration of synovial membranes (from group 2). В – pronounced lymphohistiocytic infiltration of synovial membranes (from group 3).

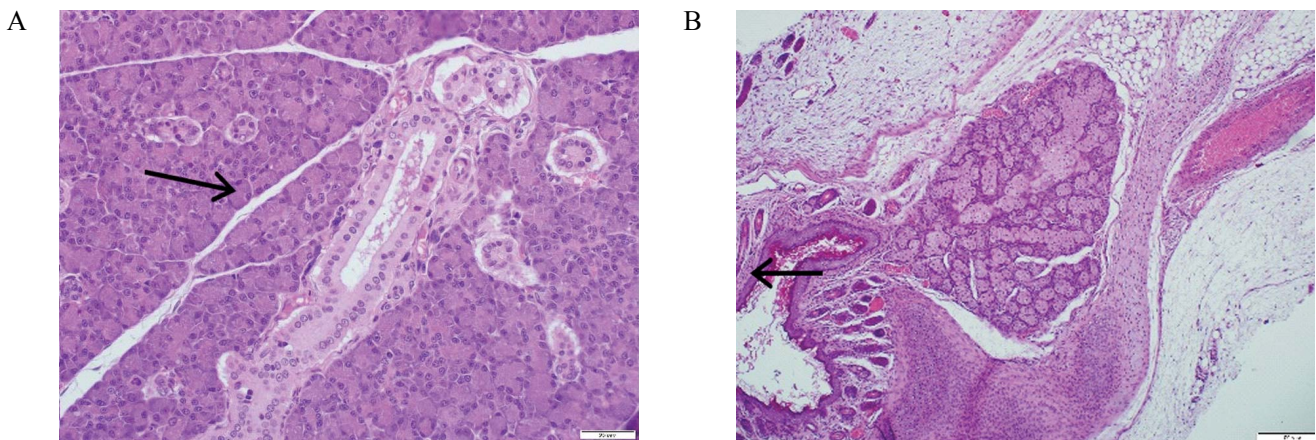


РИС. 3. Морфологические препараты слюнных желез крыс в экспериментальных группах. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$. А – нормальное строение альвеолярных и протоковых структур (из 1-й группы). В – выраженная инфильтрация лимфогистиоцитами (из 3-й группы).

FIG. 3. Morphology of salivary glands in rats in the experimental groups. Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$. А – the normal state of alveolar and ductal structures (from group 1). В – pronounced lymphohistiocytic infiltration (from group 3).

отделами с признаками белково-синтетической активности (белковый тип). Визуализировались выводные протоки, окруженные тонкой соединительнотканной прослойкой, в трех случаях – белковые поллуния (рис. 3А).

Во 2-й группе строение слюнных желез не отличалось от 1-й группы. В 3-й группе большинство крыс ($n = 8$) были с признаками сиаладенита: строма (преимущественно перидуктальная) массивно инфильтрирована лимфогистиоцитами и плазматическими клетками (рис. 3В). В регионарных лимфатических узлах выявлены признаки гиперплазии лимфоидной ткани. У двух крыс патологии не выявлено.

Сравнительный анализ морфологических изменений образцов ВНЧС и слюнных желез представлен в таблице 2. В группах 2 и 3 воспаление ВНЧС

наблюдалось статистически значимо чаще, чем в группе контроля ($p = 0,0002$).

В группе 3 дисциркуляторные нарушения и дегенерация костного мозга при изучении ВНЧС, а также воспаление, дисциркуляторные нарушения и гиперплазия лимфоидной ткани слюнных желез наблюдались статистически значимо чаще по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p = 0,0002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне ИАГ повреждаются все органы и системы организма человека. Увеличение ИАД приводит к дисфункции всех органов брюшной полости и забрюшинного пространства за счет патологического изменения кровообращения: снижения притока артериальной крови, обструкции венозного оттока, микроциркуляторных нарушений [6].

Таблица 2. Морфологические изменения в височно-нижнечелюстном суставе и слюнных железах у крыс во второй точке исследования

Table 2. Morphologic changes in the temporomandibular joint and salivary glands in rats at the 2nd assessment of the study

Характеристика / Characteristic	Височно-нижнечелюстной сустав / Temporomandibular joint				Слюнные железы / Salivary glands			
	Группа 1 / Group 1 (n = 10)	Группа 2 / Group 2 (n = 10)	Группа 3 / Group 3 (n = 10)	Значение p / p value	Группа 1 / Group 1 (n = 10)	Группа 2 / Group 2 (n = 10)	Группа 3 / Group 3 (n = 10)	Значение p / p value
Воспаление / Inflammation, n	-	9	9	0,0002	-	-	8	0,0002
Дисциркуляторные нарушения / Circulatory disorders, n	-	1	9	0,0002	-	-	10	0,00001
Дегенерация костного мозга / Degeneration of bone marrow, n	-	-	10	0,00001	-	-	-	
Гиперплазия лимфоидной ткани / Hyperplasia of lymphoid tissue, n	-	-	-		-	-	10	0,00001

В ходе исследования установлено, что содержание IL-18, MCP-1 и NGAL в сыворотке крови было статистически значимо повышено во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем через 10 и 120 дней после моделирования ИАГ. При этом максимальные значения биомаркеров наблюдались при более тяжелой степени ИАГ – в 3-й группе. Повышение этих цитокинов в сыворотке крови было обнаружено у новорожденных с ИАГ [7]. Основной функцией IL-18 и MCP-1 является обеспечение миграции моноцитов в очаги повреждения клеток с формированием моноцитарно-макрофагального инфильтрата, что становится фактором риска персистенции воспаления и перехода его в хроническое при повреждении органов и тканей в условиях ИАГ [7].

В литературе имеются данные, согласно которым в ходе проведения иммуногистохимического анализа и полимеразной цепной реакции в ткани поврежденной слюной железы идентифицирован высокий уровень экспрессии NGAL и матричной РНК NGAL соответственно. Была установлена прямая корреляция между степенью воспаления слюнных желез и концентрацией в ней данного цитокина [8]. Кроме того, выявлено, что повышение содержания указанного маркера в слюне и сыворотке крови может быть связано не только с поражением железистой ткани, но и с гингивитом и парадонтитом [9, 10]. Возможно, полученные нами высокие значения указанного биомаркера в сыворотке крови были следствием патологических изменений в тканях ротовой полости, что согласуется с литературными данными [11].

Уровень VEGF-C был повышен во 2-й группе, что указывало на мобилизацию механизмов адаптации в виде ангиогенеза с момента начала действия гипоксического фактора. Влияние гипоксии на организм хорошо изучено, однако ее роль в поддержании здоровья полости рта до сих пор не ясна. Суставной хрящ – уникальная ткань, клетки которой потребляют значительно меньше кислорода, чем другие [12]. Суставной хрящ не имеет сосудов, поэтому все питательные вещества, включая кислород, доставляются

к хондроцитам путем диффузии из синовиальной жидкости. В норме данная структура существует при низком давлении кислорода (~5%). Несмотря на то что хондроциты стойко переносят дефицит кислорода в течение длительного времени, при продолжительном низком его напряжении скорость синтеза матрикса и выработки энергии замедляется [11]. В ответ на гипоксию активируются различные пути регуляции, включая активацию HIF (hypoxia inducible factor, фактор, индуцируемый гипоксией), который регулирует метаболизм и жизненный цикл клетки [12]. Низкое напряжение кислорода и HIF-1 α – факторы, определяющие состояние суставных хондроцитов как во время поддержания гомеостаза хряща, так и при развитии патологии. HIF-1 α – фактор транскрипции, регулирующий метаболизм клеточной энергии, ангиогенез, апоптоз и пролиферацию клеток, синтез матрикса суставными хондроцитами и хондроцитами пластинки роста [13].

A.R. Terrizzi и соавт. [14] установили, что при периодической гипоксии у крыс, находящихся в условиях барокамеры, наблюдался повышенный катаболизм HIF-1 α . Полученные данные указывали на низкий уровень транскрипции генов, необходимых для адаптации к стрессорному фактору. Это приводило к дискоординации в работе защитных механизмов, обеспечивающих нормальную функцию желез. Выраженный воспалительный ответ ассоциировался с высокими показателями простагландина E2 в тканях десны, что могло объяснить гипосаливацию у взрослых крыс в эксперименте. Морфологический анализ при помощи электронной микроскопии позволил определить апоптоз клеток в ацинусах и вставочных протоках, а также низкое количество секреторных гранул, которые были неравномерно распределены в ацинусах поднижнечелюстной слюнной железы [14].

Длительная гипоксия, ассоциированная с тяжелой ИАГ, приводила к выраженным структурным нарушениям элементов ЗЧС крыс по сравнению с группой легкой ИАГ и контроля. Наблюдались

дисциркуляторные нарушения, гиперплазия лимфоидной ткани, дегенерация костного мозга.

Таким образом, установлено, что с увеличением ИАД морфологические изменения наблюдались одновременно во всех структурах ЗЧС и носили более выраженный характер у крыс с тяжелой степенью ИАГ. Оценивая характер изменения уровней IL-18, NGAL, MCP-1, VEGF-C в сыворотке крови, установили, что наибольшая концентрация данных цитокинов отмечалась в группе с максимальными значениями ИАД и сопровождалась грубыми морфологическими изменениями элементов ЗЧС. Полученные данные подчеркивают системный характер повреждения в ответ на гипоксию.

Небольшая выборка и моделирование ИАГ на новорожденных крысах, которые более устойчивы

к действию гипоксии, ограничивают экстраполяцию результатов исследования на течение патологии человека. Однако обнаруженные изменения указывают на потенциальную возможность повреждения слюнных желез и ВНЧС у детей и диктуют необходимость проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отдаленном периоде при экспериментальной ИАГ установлено: 1) повышение уровней маркеров воспаления и гипоксии в сыворотке крови крыс; 2) выраженность синовита и сиаладенита нарастала с увеличением уровня ИАД; 3) максимальные изменения маркеров воспаления и морфологические изменения ВНЧС и слюнных желез крыс отмечались в группе с тяжелой степенью ИАГ.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga L. Morozova and Adil A. Mamedov developed the basic concept and design of the study and edited the article. Natalya S. Morozova and Larisa D. Maltseva conducted the experiment, collected and analyzed biomaterial, carried out laboratory tests. Darya Y. Lakomova interpreted obtained laboratory data, and also wrote the final version of the article. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Л. Морозова и А.А. Мамедов разработали основную концепцию и дизайн исследования, а также проводили редактуру статьи. Н.С. Морозова и Л.Д. Мальцева проводили эксперимент, отбирали и анализировали биоматериал, проводили лабораторные исследования. Д.Ю. Лакомова занималась интерпретацией полученных лабораторных данных, а также написала основную часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liang Y.J., Huang H.M., Yang H.L., et al. Controlled peritoneal drainage improves survival in children with abdominal compartment syndrome. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 29. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0134-6>. PMID: 25881886
- Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Jaeschke R., et al. Methodological background and strategy for the 2012–2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47 Spec No: s63–77. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0081>. PMID: 26588481
- Divarci E., Karapinar B., Yalaz M., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(3): 503–507. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014>. PMID: 25783342
- Elverdin J.C., Chiarenza A.P., Frid A.B., Giglio M.J. Effects of chronic hypoxia on the secretory responses of rat salivary glands. *Arch Oral Biol*. 1995; 40(5): 459–462. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)00158-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)00158-8). PMID: 7543749
- Яковлев В.В., Бадаева А.В., Иванова Е.И. и др. VEGF-C – биомаркер повреждения почек при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. *Сеченовский вестник*. 2020; 11(3): 47–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>
- De Laet I.E., Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Crit Care*. 2020 Mar 24; 24(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1>. PMID: 32204721
- Morozov D., Morozova O., Pervouchine D., et al. Hypoxic renal injury in newborns with abdominal compartment syndrome (clinical and experimental study). *Pediatr Res*. 2018 Feb; 83(2): 520–526. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.263>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29053704
- Liang Y.J., Huang H.M., Yang H.L., et al. Controlled peritoneal drainage improves survival in children with abdominal compartment syndrome. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 29. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0134-6>. PMID: 25881886
- Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Jaeschke R., et al. Methodological background and strategy for the 2012–2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47 Spec No: s63–77. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0081>. PMID: 26588481
- Divarci E., Karapinar B., Yalaz M., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(3): 503–507. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014>. PMID: 25783342
- Elverdin J.C., Chiarenza A.P., Frid A.B., Giglio M.J. Effects of chronic hypoxia on the secretory responses of rat salivary glands. *Arch Oral Biol*. 1995; 40(5): 459–462. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)00158-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)00158-8). PMID: 7543749
- Iakovlev V.V., Badaeva A.V., Ivanova E.I., et al. VEGF-C – биомаркер повреждения почек при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии [VEGF-C – a biomarker of renal injury in the experimental model of intra-abdominal hypertension.] *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(3): 47–56 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>
- De Laet I.E., Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Crit Care*. 2020 Mar 24; 24(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1>. PMID: 32204721
- Morozov D., Morozova O., Pervouchine D., et al. Hypoxic renal injury in newborns with abdominal compartment syndrome (clinical and experimental study). *Pediatr Res*. 2018 Feb; 83(2): 520–526. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.263>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29053704

- 8 *Aqrawi L.A., Chen X., Hynne H., et al.* Cytokines Explored in Saliva and Tears from Radiated Cancer Patients Correlate with Clinical Manifestations, Influencing Important Immunoregulatory Cellular Pathways. *Cells*. 2020 Sep 8; 9(9): 2050. <https://doi.org/10.3390/cells9092050>. PMID: 32911805
- 9 *Hussain Q.A., McKay I.J., Gonzales-Marin C., Allaker R.P.* Regulation of adrenomedullin and nitric oxide production by periodontal bacteria. *J Periodont Res*. 2015 Oct; 50(5): 650–657. <https://doi.org/10.1111/jre.12246>. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25440112
- 10 *Belstrøm D., Eiberg J.M., Enevold C., et al.* Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis. *Oral Dis*. 2020 Apr; 26(3): 677–687. <https://doi.org/10.1111/odi.13277>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31916654
- 11 *Aqrawi L.A., Galtung H.K., Guerreiro E.M., et al.* Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 31; 21(1): 181. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1961-4>. PMID: 31366407
- 12 *Zhou S., Cui Z., Urban J.P.* Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: a modeling study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(12): 3915–3924. <https://doi.org/10.1002/art.20675>. PMID: 15593204
- 13 *Hasegawa S., Nakano T., Torisu K., et al.* Vascular endothelial growth factor-C ameliorates renal interstitial fibrosis through lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction. *Lab Invest*. 2017; 97(12): 1439–1452. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.77>. PMID: 29083411
- 14 *Terrizzi A.R., Conti M.I., Martínez M.P., Fernández-Solari J.* The process of acclimation to chronic hypoxia leads to submandibular gland and periodontal alterations: an insight on the role of inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 6794508. <https://doi.org/10.1155/2018/6794508>. PMID: 30622434
- 8 *Aqrawi L.A., Chen X., Hynne H., et al.* Cytokines Explored in Saliva and Tears from Radiated Cancer Patients Correlate with Clinical Manifestations, Influencing Important Immunoregulatory Cellular Pathways. *Cells*. 2020 Sep 8; 9(9): 2050. <https://doi.org/10.3390/cells9092050>. PMID: 32911805
- 9 *Hussain Q.A., McKay I.J., Gonzales-Marin C., Allaker R.P.* Regulation of adrenomedullin and nitric oxide production by periodontal bacteria. *J Periodont Res*. 2015 Oct; 50(5): 650–657. <https://doi.org/10.1111/jre.12246>. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25440112
- 10 *Belstrøm D., Eiberg J.M., Enevold C., et al.* Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis. *Oral Dis*. 2020 Apr; 26(3): 677–687. <https://doi.org/10.1111/odi.13277>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31916654
- 11 *Aqrawi L.A., Galtung H.K., Guerreiro E.M., et al.* Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 31; 21(1): 181. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1961-4>. PMID: 31366407
- 12 *Zhou S., Cui Z., Urban J.P.* Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: a modeling study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(12): 3915–3924. <https://doi.org/10.1002/art.20675>. PMID: 15593204
- 13 *Hasegawa S., Nakano T., Torisu K., et al.* Vascular endothelial growth factor-C ameliorates renal interstitial fibrosis through lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction. *Lab Invest*. 2017; 97(12): 1439–1452. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.77>. PMID: 29083411
- 14 *Terrizzi A.R., Conti M.I., Martínez M.P., Fernández-Solari J.* The process of acclimation to chronic hypoxia leads to submandibular gland and periodontal alterations: an insight on the role of inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 6794508. <https://doi.org/10.1155/2018/6794508>. PMID: 30622434


ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Наталия Сергеевна, канд. мед. наук, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Мамедов Адиль Аскерович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7257-0991>

Лакомова Дарья Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-6915>

Мальцева Лариса Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>


Морозова Ольга Леонидовна , д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Natalya S. Morozova, Cand. of Sci. (Medicine), Professor, Pediatric Dentistry and Orthodontics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Adil M. Mamedov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Pediatric Dentistry and Orthodontics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7257-0991>

Darya Y. Lakomova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-6915>

Larisa D. Maltseva, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

Olga L. Morozova , Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author