

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(32)

2024 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

## Журнал включен в

Перечень научных изданий  
Республики Беларусь  
для опубликования  
диссертационных исследований  
по медицинской и биологической  
отраслям науки  
(31.12.2009, протокол 25/1)

## Журнал зарегистрирован

Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 27.09.24  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 120 экз.  
Усл. печ. л. 21,25. Уч.-изд. л. 12,94.  
Зак. 524.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в  
КУП «Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор,

### председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

### Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н.,  
профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,  
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),  
И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв.  
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко  
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),  
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),  
А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор),  
А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор),  
В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н.,  
доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н.,  
профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица  
(к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),  
И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин  
(к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома  
(д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец  
(к.м.н., доцент)

### Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова  
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,  
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),  
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),  
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов  
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),  
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов  
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н.,  
доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),  
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск),  
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс  
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,  
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

### Технический редактор

С.Н. Никонович

### Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 2(32)

2024

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

**А.В. Рожко, С.В. Зыблева, А.В. Жарикова,  
В.М. Мицура, Н.Н. Багинская**

Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе здравоохранения и перспективы его развития

7

**Э.В. Вист, А.В. Бойко, М.М. Селицкий**

Воспаление как движущая сила нейродегенерации. Основы персонализированной диагностики и лечения (обзор литературы)

15

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.Н. Климович,  
Т.В. Руденкова, С.А. Костюк,  
Н.В. Сердюкова**

Новые подходы в диагностике и терапии множественной миеломы (обзор литературы)

23

**Н.И. Тимофеева, Е.Г. Жук**

Оценка жесткости паренхимы почечного аллотрансплантата сдвиговой волновой соноэластографией (обзор литературы)

29

**Медико-биологические проблемы**

**Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,  
А.М. Устемчук**

Оценка эндотелиального апоптоза в легочных артериях крыс с монокроталин-индуцированной легочной артериальной гипертензией

37

**Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Л.Н. Эвентова,  
А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова,  
Д.Б. Куликович**

Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений

44

**Д.Б. Куликович**

Сравнительный анализ методов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на радиоактивно-загрязненной территории

50

**Reviews and problem articles**

**A.V. Rozhko, S.V. Zybleva, A.V. Zharikova,  
V.M. Mitsura, N.N. Baginskaya**

The role of state institution «Republican research center for radiation medicine and human ecology» in the healthcare system and its development prospects

**E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski**

Inflammation as a driving force of neurodegeneration. Fundamentals of personalized diagnostics and treatment

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimovich,  
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,  
N.V. Serdyukova**

New approaches in the diagnosis and treatment of multiple myeloma (review)

**N.I. Timofeeva, E.G. Zhuk**

Shear wave ultrasound elastography in assessing the stiffness of the renal allograft parenchyma (literature review)

**Medical-biological problems**

**T.Ye. Vladimirskaja, I.Ye. Adzeriho,  
A.M. Ustemchuk**

Assessment of endothelial apoptosis in the pulmonary arteries of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension

**N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, L.N. Eventova,  
A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova,  
D.B. Kulikovich**

Reconstruction of individualized radiation doses under conditions of uncertainty and incomplete of whole-body  $\gamma$ -spectrum analyzer measurement data

**D.B. Kulikovich**

Comparative analysis of methods for reconstruction of individualized external exposure doses to population living in a radioactively contaminated territory

- Е.В. Мартищенко, Н.Д. Пузан, Г.З. Гутцева, И.А. Чешик**  
 Результаты опроса респондентов Гомельской и Витебской областей относительно наиболее часто используемых в повседневной жизни устройств (видов связи) 58
- Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин**  
 Методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории 65
- Т.В. Переволоцкая, А.Н. Переволоцкий**  
 Оценка радиационной обстановки и внешнего облучения работников лесного хозяйства при проведении работ в I и II зонах радиоактивного загрязнения 73
- Д.В. Чарнаштан, Ю.В. Бондарева, Ф.Н. Карпенко, М.П. Потапнев, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, Н.Г. Мальцева, Э.А. Надыров, Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев**  
 Доклиническая оценка эффективности интрамедуллярной биокompозитной костной пластики в ранние сроки после имплантации бесцементного бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс 79
- Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев, Е.А. Щурова, И.А. Чешик**  
 Антиоксидантная система печени крыс-самцов на разных этапах онтогенеза в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 87

### ***Клиническая медицина***

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**  
 Анализ случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP) в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» 95

### ***Clinical medicine***

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**  
 Analysis of cases of smooth muscle tumors of the uterus with uncertain malignant potential (STUMP) at the SI «Republican research center for radiation medicine and human ecology»

<b>С.Л. Зыблев, А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева, А.В. Величко, Б.О. Кабешев</b>		<b>S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev</b>	
Динамика уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата	100	Dynamics of tacrolimus levels in renal transplant recipients	
<b>С.А. Иванов, О.Г. Хоров, А.М. Юрковский, А.С. Богомаз</b>		<b>S.A. Ivanov, O.G. Khorov, A.M. Yurkovsky, A.S. Bogomaz</b>	
Замещение дефектов наружного носа с использованием хрящевых аллогraftов: послеоперационные осложнения и косметические результаты	105	Nasal defect reconstruction using cartilage allografts: postoperative complications and cosmetic outcomes	
<b>Т.Х. Нгуен, Д.Ш. Нгуен, В.Д. Чан, Ф.К. Дао, Т.Б.Л. Нгуен, М.Т. Нгуен</b>		<b>T.H. Nguen, D.Sh. Nguen, V.D. Chan, F.K. Dao, T.B.L. Nguen, M.T. Nguen</b>	
Распространенность респираторных симптомов у рабочих промышленных предприятий	111	Prevalence of respiratory symptoms in industrial workers	
<b>И.А. Новикова, К.С. Макеева, Е.Ф. Мицура</b>		<b>I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura</b>	
Параметры функциональной активности нейтрофилов у детей с наследственным сфероцитозом	121	Parameters of neutrophil functional activity in children with hereditary spherocytosis	
<b>Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.В. Доманцевич, А.А. Чулков, А.М. Шестерня, О.Г. Жариков</b>		<b>E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rohko, V.A. Domantsevich, A.V. Domantsevich, A.A. Chulkov, A.M. Shesternya, O.G. Zharikov</b>	
Хирургическое лечение андрогенитальных проявлений варикозной болезни малого таза	127	Surgical treatment of androgenital manifestations of pelvic vein disease	
<b>Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня</b>		<b>E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rozhko, V.A. Domantsevich, A.M. Shesternya</b>	
Микрохирургическая флебэктомия вен семенного канатика с использованием системы визуализации 3d NGENUITY	136	Microsurgical phlebectomy of the spermatic cord veins using the 3d NGENUITY visualization system	
<b>Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Н.Г. Кадочкина, С.Н. Коржева, Е.В. Семеняго, Е.П. Науменко</b>		<b>A.V. Rodzina, D.I. Haurlyenka, N.I. Karzhaneuskaya, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, N.G. Kadotchkina, S.N. Korzhava, Ye.V. Semeniah, A.P. Naumenka</b>	
Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов, перенесших ИНФЕКЦИЮ COVID-19	142	Structural and functional cardiac changes in patients with COVID-19 infection	
<b>А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, Б.О. Кабешев, Э.А. Повелица, Я.Л. Навменова, Ю.И. Ярец</b>		<b>A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev, E.A. Povelitsa, Ya.L. Navmenova, Yu.I. Yarets</b>	
Клинико-лабораторная оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов после унилатеральной адреналэктомии	148	Clinical and laboratory evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients after unilateral adrenalectomy	

**Обмен опытом****Experience exchange****А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**

Мультидисциплинарный подход — залог успешности лечения пациентов с хронической мигренью

154

**А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, В.Н. Калачев**

ACUM — редкая мюллеровая патология (клинический случай)

161

**Н.В. Холупко, Я.Л. Навменова, Е.С. Махлина, А.В. Коротаев, А.В. Рожко**

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: клинический случай

167

**A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova**

Multidisciplinary approach is the key to successful treatment of patients with chronic migraine

**A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko, O.V. Murashko, V.N. Kalachev**

ACUM — rare mullerian pathology (clinical case)

**N.V. Kholupko, Ya.L. Navmenova, E.S. Makhlina, A.V. Korotaev, A.V. Rozhko**

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a clinical case

УДК 611.131:611.018.74:[576.32/.36+  
576.385]:616.131-008.331.1]-092.9  
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-2(32)-37-43

Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,  
А.М. Устемчук

## ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО АПОПТОЗА В ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЯХ КРЫС С МОНОКРОТАЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь*

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание. Апоптоз эндотелиальных клеток (ЭК) и их устойчивость к программированной гибели играют решающую роль в патогенезе ЛАГ. Предполагается, что соотношение белков Bcl-2 и Bax может быть главной детерминантой клеточной способности к апоптозу. В статье приведены результаты исследования апоптоза ЭК легочных артерий в динамике развития монокроталин-индуцированной ЛАГ.

Апоптоз — важный фактор ремоделирования артерий при ЛАГ. При развитии ЛАГ активация апоптотической гибели ЭК достигает максимальных значений через 1 месяц от начала эксперимента; через 2 месяца после введения крысам монокроталина (МКТ) наблюдается переход апоптоза в некроз и снижение апоптического индекса.

Ингибирование антиапоптотических механизмов на ранних стадиях ЛАГ ведет к нарушению проницаемости ЭК барьера и риску тромбообразования. Апоптоз ЭК характеризуется уменьшением экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 при достаточно высоком значении экспрессии проапоптотического белка Bax.

Таким образом, соотношение про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 играет значительную роль в развитии патологических изменений легочных артерий у крыс с ЛАГ.

**Ключевые слова:** апоптоз, легочная артериальная гипертензия, монокроталин, Bcl-2, Bax

### **Введение**

Легочная гипертензия — это синдром, при котором происходит постепенное повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии [1, 2], что приводит к гипертрофии правых отделов сердца и развитию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов.

Легочная гипертензия — тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание. Все формы ЛАГ на конечной стадии имеют общую гистологическую картину и обычно характеризуются появлением интимальных повреждений, таких как концентрический фиброз интимы и плексиформные поражения. В дальнейшем присоединяется развитие дилатации легочных артерий и некротизирующего артериита, после чего заболева-

ние носит тяжелый, необратимый, быстро прогрессирующий характер течения [3].

Возможные патологические механизмы заключаются во взаимодействии между генетической предрасположенностью и факторами риска, которые индуцируют изменения различных типов клеток (гладкомышечных, эндотелиальных, лейкоцитов и тромбоцитов), сосудов и экстрацеллюлярного матрикса. Дисбаланс между тромбогенными, митогенными, провоспалительными, вазоконстрикторными факторами и антикоагулянтными, антимиотическими, вазодилаторными механизмами может инициировать и поддерживать такие взаимодействующие процессы, как вазоконстрикция, пролиферация, тромбоз и воспаление в легочном сосудистом русле [4].

В соответствии с современными представлениями, наиболее ранним изменением, происходящим при развитии ЛАГ, является повреждение эндотелиальных клеток (ЭК), что приводит к эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция — прогрессирующее нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дисбалансом между факторами, обеспечивающими местные процессы регуляции тонуса сосудов, гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку [6]. ЭК, вследствие своего уникального положения на границе между циркулирующей кровью и тканями, отличаются особенной уязвимостью при действии разнообразных патогенных факторов, находящихся в системном и местном кровотоке. Именно эндотелиоциты первыми встречаются с продуктами обмена веществ и ксенобиотиками, которые вызывают повреждение внутренней выстилки сосудов [6, 7].

Предполагается, что апоптоз ЭК и их устойчивость к программированной гибели должны играть решающую роль в патогенезе ЛАГ. Дисбаланс между гибелью и пролиферацией клеток происходит на каждой стадии ремоделирования легочных капилляров, но не ограничивается только ЭК [5]. Несмотря на обширные исследования, не выяснено, когда адекватный защитный механизм апоптотической гибели переходит в неконтролируемый процесс, затрагивающий гладкомышечные и эндотелиальные клетки. [8].

Предполагается, что соотношение белков Bcl-2 и Bax может быть главной детерминантой клеточной способности к апоптозу. В здоровых клетках большая часть Bax находится в цитозоле, но при индукции апоптоза Bax становится связанным с митохондриальной мембраной [9]. Соотношение между антиапоптотическими (Bcl-2) и проапоптотическими (Bax) белками определяет, будет ли клетка жить или умрет [10, 11].

Монокроталиновая модель ЛАГ сегодня наиболее полно дает представление о современных патогенетических механиз-

мах развития легочной гипертензии. По литературным данным описаны различные дозы используемого монокроталина (МКТ) (40–100 мг/кг) и период наблюдения (от 3 до 8 недель) в зависимости от целей исследования [12, 13, 14].

**Цель работы** — исследовать апоптоз ЭК легочных артерий в динамике развития МКТ ЛАГ.

### **Материалы и методы исследования**

Исследования проводили на 48 взрослых белых беспородных крысах-самцах одного возраста и массой 250–300 г с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и в соответствии с международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных (Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях).

Формирование модели ЛАГ проводили путем подкожно введения МКТ крысам в дозе 60 мг/кг.

Компоновку по группам наблюдения проводили в зависимости от массы тела. Индивидуальная идентификация животных: окраска различных участков шерстного покрова спиртовым раствором пикриновой кислоты.

Были сформированы следующие группы: I — срок наблюдения 2 недели, n=10; II — срок наблюдения 4 недели, n=10; III — срок наблюдения 6 недель, n=10; IV — срок наблюдения 8 недель, n=10; V — контрольная группа (n=8), животным этой группы вводили эквивалентный объем 0,9% раствора NaCl подкожно в область холки.

Раствор МКТ получали путем растворения кристаллов МКТ (Sigma, Германия) в подогретом до 30°C 0,9% растворе NaCl. МКТ вводили крысам в дозе 60 мг/кг массы тела подкожно в область холки в 1,0 мл раствора.

По истечении срока наблюдения животных (опытных и контрольных групп) выводили из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со

стандартами GLP) на фоне внутрибрюшинного тиопенталового наркоза из расчета 1 мл 5% тиопентала натрия на 100 грамм веса животного.

Развитие ЛАГ подтверждали гистопатологическими и морфометрическими исследованиями.

Для гистопатологического исследования у крыс забирали ткань легкого. Из готовых парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) уровней экспрессии молекулярно-биологических маркеров проведено с использованием моно- и поликлональных антител Bcl-2, Вах (Thermo Fisher Scientific, Abcam). Количественную оценку экспрессии биомаркеров выполняли с использованием алгоритма «positive pixel count» и программы для морфометрии Aperio Image Scope 12.3.3 (Leica, Германия).

Для выявления апоптоза клеток сосудов легких использовали коммерческий набор TACS XL DAB In Situ Apoptosis Detection Kit (Trevigen, США). Апоптотический индекс (АИ) вычислялся по TUNEL-позитивным эндотелиоцитам при увеличении 1000 (в 5 полях зрения).

Анализ данных выполняли с использованием пакета статистической программы «Statistica 10.0» (Version 10-Index, StatSoft Inc., США). Сравнительный анализ количественных данных проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Вывод о статистической значимости делали при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

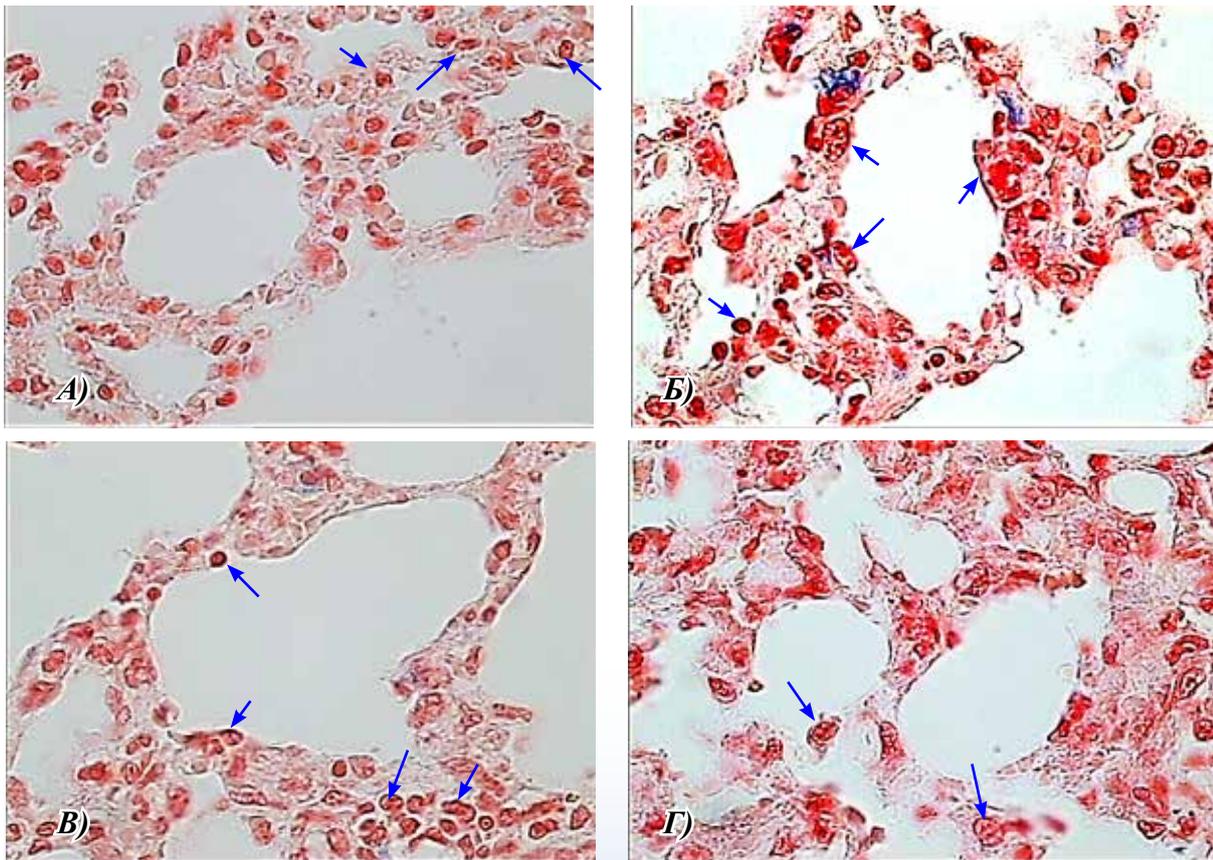
TUNEL — окрашивание выявило незначительное количество ЭК с признаками апоптотической гибели в сосудах легких I группы крыс (рисунок 1А). Пик активации данного процесса наблюдался у животных II группы (4 недели эксперимента). Апоптотический индекс клеток увеличивался в 5 раз (таблица 1, рисунок

1Б). После резкого подъема начиналось интенсивное ( $p \leq 0,05$ ) снижение значений апоптотического индекса. В III группе крыс уровень апоптоза уменьшался в 1,6 раз по сравнению со II (рисунок 1 В, таблица 1), а в IV группе — в 2,3 раз относительно III (рисунок 1 Г, таблица 1).

При анализе уровня экспрессии Bcl-2 и Вах в микропрепаратах легких крыс с индуцированной МКТ гипертензией на ранних стадиях ЛАГ в цитоплазме ЭК клеток легочных артерий отмечалось выраженное гомогенное окрашивание с антителами к Вах (рисунок 2А). Неравномерное прокрашивание цитоплазмы ЭК с антителами к Вах отмечалось в интима крупной легочной артерии на поздней стадии развития ЛАГ. Окраска варьировала от умеренной до выраженной. Интенсивная экспрессия Вах наблюдалась в легочных капиллярах животных всех групп (рисунок 2Б). Активно экспрессировали Вах клетки воспалительного инфильтрата на ранних стадиях ЛАГ (рисунок 2В). Очагово отмечалась экспрессия Вах альвеолярными макрофагами. В гипертрофированной меди только единичные гладкомышечные клетки имели позитивно окрашенную цитоплазму с антителами к Bcl-2, в большинстве сосудов позитивно окрашивались гладкомышечные клетки интимы артериол с дилатацией и гипоплазией меди (рисунок 2Г). В артериолах с медиальной гипертрофией окрашивание с антителами к Bcl-2 в ЭК было слабо позитивным или негативным — окраши-

**Таблица 1** — Выраженность апоптоза ЭК сосудов легких крыс с индуцированной МКТ легочной гипертензией (Ме (25-й; 75-й процентиль))

Группа	Кол-во (n)	АИ, %	Уровень p
I	10	1,84 (0,00; 3,25)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$
II	10	5,26 (3,64; 7,28)	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
III	10	3,23 (2,38; 5,26)	$p_{3-4} < 0,05$
IV	10	1,39 (0,00; 1,74)	



А) — группа I; Б) — группа II; В) — группа III; Г) — группа IV.

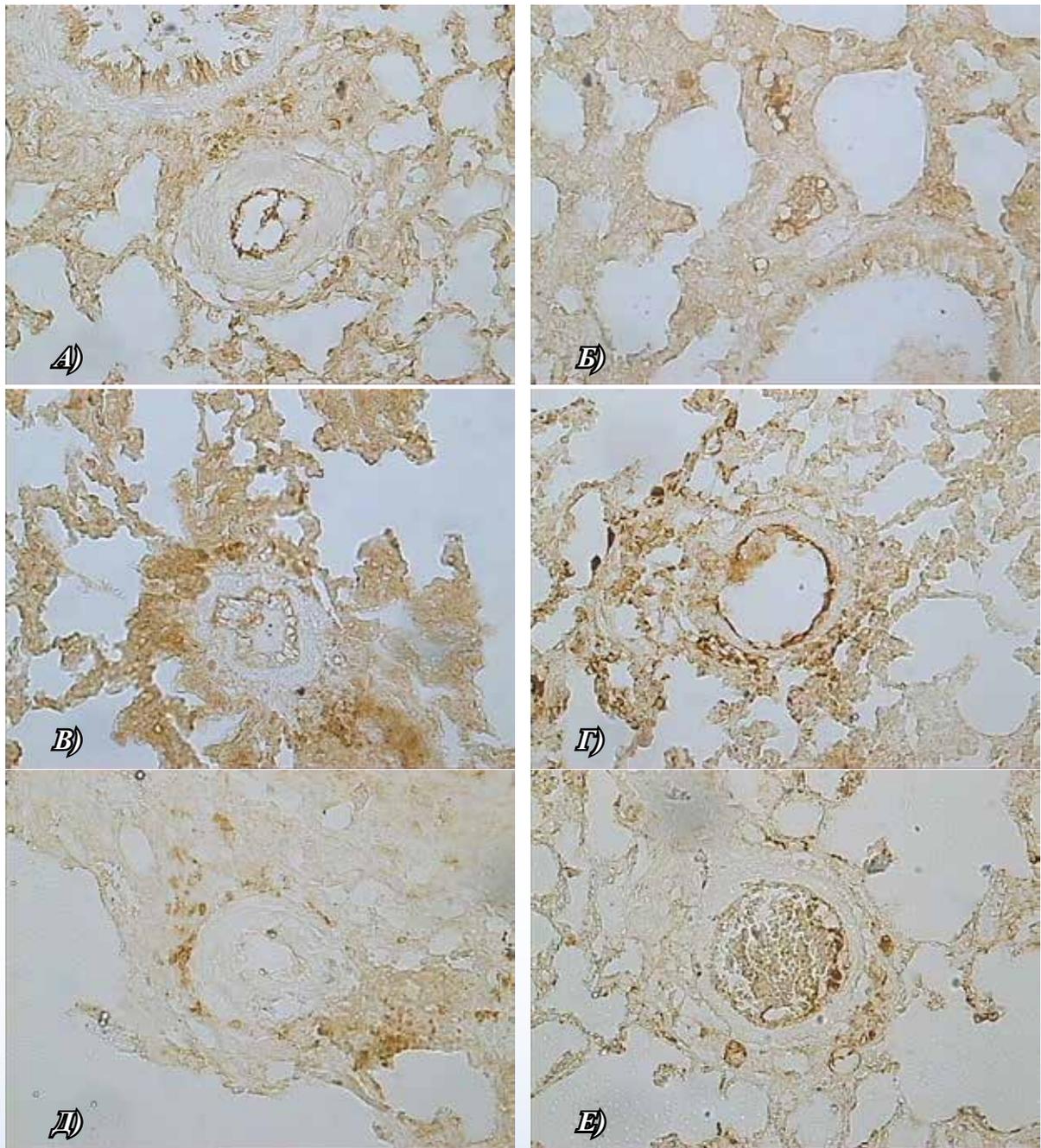
**Рисунок 1** — Апоптоз в легких крыс с индуцированной монокроталином легочной гипертензией. TUNEL-окрашивание,  $\times 1000$

вались, в основном, адвентициальные и гладкомышечные клетки (рисунок 2Д). Отмечались Vcl-2+ лейкоциты артериальных тромбов (рисунок 2Е).

Результаты количественного исследования экспрессии Vcl-2 и Вах в легочных сосудах при ЛАГ представлены в таблице 2.

Значительное уменьшение антиапоптотического белка Vcl-2 при достаточно высоком значении экспрессии проапоптотического белка Вах наблюдалось у крыс I группы. В этой же группе животных отмечался минимальный индекс выживаемости клеток (0,69 (0,36; 1,15)). В IV группе индекс выживаемости клетки приближался к единице (0,96 (0,72; 1,46)). Однако при прогрессировании поражений легочных артерий отмечалось увеличение экспрессии антиапоптотического белка Vcl-2, тогда как экспрессия проапоптотического фактора Вах достоверно не различалась у животных всех экспериментальных групп ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, соотношение про- и антиапоптотических белков семейства Vcl-2 играло значительную роль в развитии патологических изменений легочных артерий у крыс с ЛАГ. Преобладание Вах на ранних стадиях развития ЛАГ способствовало активации апоптотической гибели ЭК, вследствие чего повышалась уязвимость эндотелиальной выстилки для поражений воспалительного генеза. Высокая экспрессия антиапоптотического белка Vcl-2 на поздних стадиях развития ЛАГ (IV группа) в определенной мере способствовала работе компенсаторных механизмов, ограничивающих апоптоз, однако для ЭК это может являться неблагоприятным фактором, ведущим к прогрессированию фиброзных изменений интимы. При развитии ЛАГ ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза играет изменение синтеза антиапоптотического фактора Vcl-2 при относительно неизменном Вах. Уменьшение



А) — Выраженная экспрессия Вах в ЭК; Б) — Экспрессия Вах в ЭК капилляров; В) — Экспрессия Вах в клетках периваскулярного инфильтрата; Г) — Экспрессия Vcl-2 в интима и меди дилатированных артериол; Д) — Экспрессия Vcl-2 в адвентициальных клетках; Е) — Экспрессия Vcl-2 в лейкоцитах тромба. ИГХ-окрашивание с антителами к Вах (А, Б, В); Vcl-2 (Г, Д, Е), ×1000.

**Рисунок 2** — Экспрессия Вах и Vcl-2 в легких крыс

**Таблица 2** — Индексы экспрессии (%) Vcl-2 и Вах в легочных сосудах крыс с моделью ЛАГ (Ме (25%;75%))

	Группы				Уровень p
	I	II	III	IV	
VCL-2	18,38 (9,28; 23,85)	22,51 (15,09; 26,46)	20,28 (14,52; 29,02)	24,31 (20,87; 29,26)	$p_{1-4} \leq 0,01$ $p_{2-4} \leq 0,05$ $p_{3-4} \leq 0,05$
VAX	25,64 (18,2; 28,93)	24,14 (16,81; 30,77)	23,85 (18,3; 28,05)	25,7 (21,2; 34,66)	
VCL/VAX	0,69 (0,36; 1,15)	0,82 (0,58; 1,22)	0,78 (0,58; 1,15)	0,96 (0,72; 1,46)	$p_{1-4} \leq 0,05$

экспрессии Bcl-2 на ранних стадиях ЛАГ ведет к активации апоптотической гибели ЭК, нарушению проницаемости ЭК барьера и риску тромбообразования. На поздних стадиях увеличение экспрессии Bcl-2 в ЭК ограничивает механизмы, противодействующие гиперплазии интимы и фиброзу.

### **Заключение**

Апоптоз является важным фактором патологического ремоделирования артерий при ЛАГ. При развитии ЛАГ наблюдается активация апоптотической гибели ЭК, достигающая максимальных значений через 1 месяц после введения крысам МКТ; через 2 месяца эксперимента наблюдается переход апоптоза в некроз и снижение апоптотического индекса.

Ингибирование антиапоптотических механизмов на ранних стадиях ЛАГ ведет к нарушению проницаемости ЭК барьера и риску тромбообразования. Апоптоз ЭК характеризуется уменьшением экспрессии антиапоптотического Bcl-2 при достаточно высоком значении экспрессии проапоптотического белка Вах.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке новых подходов к патогенетической терапии ЛАГ.

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

### **Библиографический список**

1. McLaughlin, V.V. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension / V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badash // Circulation. 2009. JACC. – 2009. – Vol. 53, No. – P.1573-619.
2. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я) // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 573-606.
3. Shunt Surgery, Right Heart Catheterization, and Vascular Morphometry in a Rat Model for Flow-

induced Pulmonary Arterial Hypertension / E. Diederik [et al.] // J Vis Exp. – 2017. – Vol. 120. – P. e55065.

4. Клименко, А.А. Легочная гипертензия: эволюция взглядов на классификацию и лечение / А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Твердова // Вестник РГМУ. – 2009. – №7. – С. 62-70.

5. The cancer paradigm of severe pulmonary arterial hypertension / P.R. Rai [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – Vol. 178 – P.558-564.

6. Афонасьева, Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т.М. Афонасьева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101-104.

7. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1(61). – С. 4-15.

8. Reed, J.C. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death / J.C. Reed // J.Cell Biol. – 1994. – Vol. 124 (1-2). – P.1-6.

9. Hsu, Y.T. Cytosol-to-membrane redistribution of Bax and Bcl-X(L) during apoptosis / Y.T. Hsu, K.G. Wolter, R.J. Youle // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1997. – Vol.94, N 8. – P. 3668-3672.

10. Jan, R. Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics / R. Jan, G.E. Chaudhry // Adv Pharm Bull. – 2019. – Vol. 9, N 2. – P. 205-218.

11. Kale, J. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death / J. Kale, E.J. Osterlund, D.W. Andrews // Cell Death Differ. – 2018. – Vol. 25, N 1. – P. 65-80.

12. Increased oxidative stress and severe arterial remodeling induced by permanent high-flow challenge in experimental pulmonary hypertension / P. Dorfmueller [et al.] // Respiratory Research. – 2011. – Vol. 12(1). – P. e119

13. Резкое увеличение плотности тучных клеток в легких и перикарде при индуцированной монокроталином легочной гипертензии у крыс / И.Л. Ерохина [и др.] // Цитология. – 2011. – Т. 53, №1. – С. 39-43.

14. Jae, C.L. Therapeutic effect of prostaglandin E1 in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension rats / C.L. Jae // Anat Cell Biol. – 2017. – Vol. 50. – P. 60-68.

15. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure / R. Kurt [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2009. – Vol. 297 (6). – P.1013-1032.

**T.Ye. Vladimirskaia, I.Ye. Adzeriho, A.M. Ustemchuk**

**ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL APOPTOSIS IN THE  
PULMONARY ARTERIES OF RATS WITH MONOCROTALINE-  
INDUCED PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe, rapidly progressing disease. Apoptosis of endothelial cells (EC) and their resistance to programmed death play a decisive role in the pathogenesis of PAH. It is assumed that the ratio of Bcl-2 and Bax proteins may be the main determinant of cellular ability to apoptosis. The article presents the results of a study of pulmonary artery EC apoptosis in the dynamics of monocrotaline-induced PAH development.

Apoptosis is an important factor in arterial remodeling in PAH. With the development of PAH, activation of apoptotic death of EC reaches its maximum values 1 month after the beginning of the experiment; 2 months after the introduction of monocrotaline (MCT) to rats, apoptosis transitions to necrosis and a decrease in the apoptotic index is observed.

Inhibition of anti-apoptotic mechanisms in the early stages of PAH leads to impaired permeability of the EC barrier and the risk of thrombosis. Apoptosis of EC is characterized by a decrease in the expression of the anti-apoptotic factor Bcl-2 with a fairly high expression value of the pro-apoptotic protein Bax.

Thus, the ratio of pro- and anti-apoptotic proteins of the Bcl-2 family plays a significant role in the development of pathological changes in the pulmonary arteries in rats with PAH.

**Key words.** *Apoptosis, pulmonary arterial hypertension, monocrotaline, Bcl-2, Bax.*

*Поступила 19.09.2024*