

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>



© И.Е. Берест, Т.П. Тананакина, О.В. Телешова, Е.В. Бургело, Р.А. Паринов, А.В. Корецкий, 2023

ОЦЕНКА РАЗРАБОТАННОЙ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РИНИТА У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.Е. Берест¹, Т.П. Тананакина¹, О.В. Телешова¹, Е.В. Бургело¹, Р.А. Паринов¹, А.В. Корецкий²

¹ Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Диагностический центр “Луганская диагностическая лаборатория”», кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91034, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Среди повреждающих факторов, воздействующих на мукоцилиарную систему полости носа, особую актуальность в практике оториноларинголога имеет операционная травма. Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации мукоцилиарной системы, так как применение прижизненного морфологического исследования слизистой оболочки носа у пациентов травматично. Поэтому весьма актуальным для изучения патоморфологических изменений мукоцилиарной системы в динамике, оценки регенерации эпителия остается разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных.

Цель исследования: оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторной крысы путем изучения клинических, морфологических и биохимических изменений при воспалительном процессе. **Методы.** Модель экспериментального ринита была разработана и апробирована на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Все животные были рандомизированы в две группы: экспериментальная группа 1 ($n = 30$) — крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и группа 2 ($n = 30$) контрольная, интактные животные. В ходе эксперимента в обеих группах для оценки динамики воспалительной реакции у крыс исследовали содержание СРБ в крови, оценивали лейкоформулу, проводили морфологическое исследование слизистой оболочки перегородки носа на 2, 5, 10-й дни после травмы. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). **Результаты.** После травмы у крыс в экспериментальной группе 1 развивается острый ринит, который клинически проявляется выделением из ноздрей слизистого или слизисто-гнояного секрета, чиханием с расчесыванием носа. В крови в сравнении с контрольной группой отмечается повышение уровня СРБ, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение лимфоцитов. Микроскопическая характеристика изменений слизистой оболочки носовой перегородки показала, что острая фаза экссудативного воспаления развивается на вторые сутки: на фоне очагов некроза эпителия наблюдается полнокровие сосудов, отек, нейтрофильная воспалительная инфильтрация подслизистого слоя. К пятым суткам в воспалительном инфильтрате возрастает доля лимфоцитов и макрофагов, к десятым наблюдаются начальные признаки восстановления целостности эпителиальной ткани — появление недифференцированного регенерирующего эпителия. **Заключение.** Результаты исследования показали, что была получена адекватная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных. Клинические проявления и изменения в показателях крови характерны для острого воспалительного процесса. У экспериментальных животных после нанесения хирургической травмы в слизистой оболочке перегородки носа развиваются характерные деструктивные и репаративно-пролиферативные изменения.

Ключевые слова: травма, экспериментальный ринит, мукоцилиарная система, слизистая оболочка, воспаление

Для цитирования: Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. Оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторных крыс: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(1): 78–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (ул. Новопромышленная, д. 10 г, Луганск, Россия), протокол № 3 от 09.06.2021 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

Вклад авторов: Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. — разработка концепции и дизайна исследования; Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Корецкий А. В. — ресурсное обеспечение исследования; Берест И. Е., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. — сбор данных; Берест И. Е., Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., — анализ и интерпретация результатов; Берест И. Е. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Берест И. Е. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Тананакина Т. П., Телешова О. В., Бургело Е. В., Паринов Р. А., Корецкий А. В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие

нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Берест Ирина Евгеньевна, e-mail: i_berest@mail.ru; тел.: +7 959 1799400; ул. Былинная, д. 17, г. Луганск, 91045, Россия

Поступила в редакцию 23.03.2022/ Принята к публикации 20.09.2022/ Опубликовано 28.02.2023

EVALUATING THE DEVELOPED MODEL OF EXPERIMENTAL RHINITIS IN LABORATORY RATS: PRE-CLINICAL EXPERIMENTAL RANDOMIZED STUDY

Iryna Ye. Berest¹, Tatyana P. Tananakina¹, Olga V. Teleshova¹, Elena V. Burgelo¹, Ruslan A. Parinov¹, Anatoly V. Koretsky²

¹St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic, 50-Letiya Oborony Luganska sq., 1G, Lugansk, 91045, Russia

²Lugansk Diagnostic Laboratory, Novopromyshlennaya str., 10, Lugansk, 91034, Russia

ABSTRACT

Background. Among the damaging factors affecting the mucociliary system of the nasal cavity, surgical wound is of particular relevance in the practice of an otorhinolaryngologist. The clinical assessment of regeneration of the mucociliary system is associated with certain difficulties, since the intravital morphological examination of the nasal mucosa in patients is traumatic. Therefore, the development of animal models of experimental rhinitis is considered to be highly relevant in order to study the dynamics of mucociliary pathomorphological changes and assess the epithelium regeneration. **Objectives.** To evaluate the developed model of experimental rhinitis in laboratory rats by studying clinical, morphological and biochemical changes in the inflammatory process. **Methods.** The experimental rhinitis model was developed and tested on 60 mature male Wistar rats. All animals were randomized into two groups: experimental group #1 ($n = 30$) — rats in which experimental rhinitis modeling was performed and group #2 ($n = 30$) — control, intact animals. In the course of the experiment, the authors examined the content of CRP in blood, evaluated the differential blood cell count, and studied a morphology of the nasal septum mucosa in 2, 5, 10 days after the injury to assess the dynamics of the inflammatory process in rats of both groups. Statistical analysis of the study results was carried out by means of Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). **Results.** After injury, the rats from group #1 developed acute rhinitis, which was clinically manifested by the release of mucous or mucopurulent secretion from the nostrils, sneezing and scratching the nose. An increase in CRP, band and segmented neutrophils, and a decrease in lymphocytes were observed in blood of the rats from group #1 in comparison with the control group. Microscopic analysis of changes in the nasal septum mucosa showed that the acute phase of exudative inflammation developed on the second day: vascular congestion, edema, neutrophilic inflammatory infiltration of the submucosal membrane were observed against the background of foci of epithelial necrosis. The proportion of lymphocytes and macrophages in the inflammatory infiltrate increased by the fifth day, initial signs of restoration of epithelial tissue — the formation of an undifferentiated regenerating epithelium — appeared by the tenth day. **Conclusion.** The results of the study show that an adequate experimental model of acute rhinitis in laboratory animals have been obtained. An acute inflammatory process is characterized by clinical manifestations and changes in blood parameters. Particular destructive and reparative-proliferative changes develop in the mucous membrane of the nasal septum of experimental animals as a result of a surgical wound.

Keywords: wound, experimental rhinitis, mucociliary system, mucosa, inflammation

For citation: Berest I.Ye., Tananakina T.P., Teleshova O.V., Burgelo E.V., Parinov R.A., Koretsky A.V. Evaluating the Developed Model of Experimental Rhinitis in Laboratory Rats: Pre-Clinical Experimental Randomized Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(1): 78–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>

Funding: The authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: The present study is a part of the research *Diagnosis of abnormalities and opportunities to regulate tissue regeneration in inflammation*. Compliance with all the ethical standards of the experimental study was confirmed by the conclusion of the bioethics commission of St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic (10 Novopromyshlennaya st., Lugansk, Russia) protocol No. 3 dated 09.06.2021.

Author Contributions: I. E. Berest, T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo, R. A. Parinov, A. V. Koretsky — development of research concept and design; I. E. Berest, T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, A. V. Koretsky — resource provision of the study; I. E. Berest, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo, R. A. Parinov, A. V. Koretsky — data collection; I. E. Berest, T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo — analysis and interpretation of the results; I. E. Berest — literature review, statistical analysis; I. E. Berest — drafting the manuscript and preparing its final version; T. P. Tananakina, O. V. Teleshova, E. V. Burgelo, R. A. Parinov, A. V. Koretsky — critical revision of the manuscript draft with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the article before publication and assume responsibility for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Irina Evgenievna Berest e-mail: i_berest@mail.ru; тел.: +7 959 1799400; 17 Bylinnaya St., Lugansk, 91045, Russia

Received 23.03.2022/ Adopted after revision 20.09.2022/ Published 28.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление, возникающее в слизистой оболочке (СО) верхних дыхательных путей в ответ на воздействие разнообразных повреждающих факторов, является защитно-приспособительной реакцией организма, которая характеризуется развитием альтеративно-дистрофических, сосудисто-экссудативных и пролиферативных реакций. Среди повреждающих факторов, воздействующих на мукоцилиарную систему (МЦС) полости носа, особую актуальность в практике оториноларинголога (ЛОР-практике) имеют патогенная флора, травма, в частности операционная, и химический фактор (длительное бесконтрольное воздействие медикаментозных препаратов на СО носа) [1–5].

Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации МЦС, так как применение прижизненного морфологического исследования СО носа у пациентов травматично. Поэтому весьма актуальным для изучения состояния МЦС остается разработка моделей экспериментальных ринитов на лабораторных животных [6–10].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание, что в структуре факторов, вызывающих экспериментальный ринит, преобладает химический фактор с последующим введением патогенной флоры, что связано с тем, что одним из актуальных вопросов экспериментальной фармакологии в отношении дыхательной системы являются инфекционные (гнойные) заболевания. Экспериментальные риносинуситы вызывались введением в носовую полость и околоносовые пазухи носа растворов формалина, нашатырного спирта, взвеси вирусов и бактерий [11–17].

Однако в связи с интенсивным развитием малоинвазивной хирургии актуальным остается вопрос изучения основных звеньев патогенеза нарушений регенерации МЦС носа при воспалительной реакции СО после оперативных вмешательств. На сегодня недостаточно изучен характер патоморфологических изменений СО в процессе заживления, а также основные причины нарушения репарации, способствующие стойкой морфологической трансформации СО [18–25]. На наш взгляд, оптимальным решением данной проблемы может стать разработка и использование методик экспериментального ринита у лабораторных животных.

Цель исследования — разработать и оценить модель экспериментального ринита у лабораторной крысы путем изучения клинических, морфологических и биохимических изменений при воспалительном процессе.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, массой 250–300 г, полученных из вивария государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»).

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, стандартный пищевой и водный рацион, температурный режим 18–25 °С. Содержание и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.), Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.

Дизайн исследования

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование. Сравнивались две группы: экспериментальная группа ($n = 30$) — крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и контрольная группа ($n = 30$), интактные животные. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование выполнялось на базе лаборатории кафедры физиологии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки». Морфологические исследования были проведены в отделении патогистологии и иммуногистохимии общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Молекулярная диагностика плюс» г. Луганска.

Объем выборки

Было обследовано 70 крыс-самцов, из них 7 не соответствовали критериям включения. Оставшихся животных распределили на две группы: экспериментальная группа 1 ($n = 32$) — крысы, у которых выполнялось моделирование экспериментального ринита, и группа 2 ($n = 31$), контрольная, интактные животные. В экспериментальной группе 2 животных (из-за осложнений после наркоза) и 1 животное в контрольной группе (из-за нанесения себе случайной травмы) не закончили протокол исследования в полном объеме.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

В исследование включались только самцы крыс массой 250 ± 50 г в возрасте от 6 месяцев до года; без видимой патологии развития и признаков заболеваний.

Критерии невключения

В эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, возраст менее 6 месяцев и более 1 года, с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также не включались особи женского пола.

Критерии исключения

Развитие у животных осложнений после наркоза, нанесение себе дополнительной произвольной травмы и развитие гнойных осложнений нижних дыхательных путей после травмы носа.

Рандомизация

Рандомизация проводилась методом «конвертов».

Обеспечение анонимности данных

При оценке результатов и анализе полученных данных информацией о распределении животных на группы владеет только руководитель исследования.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями, позволившими провести оценку разработанной модели экспериментального ринита, явились изменения лейкоформулы крови, С-реактивного белка (СРБ), морфологическая верификация воспалительной реакции СО на макро- и микропрепаратах носовой перегородки.

Экспериментальные процедуры

Травма СО полости носа наносилась под эфирным наркозом (из расчета 3–5 мл на 1 кг веса) через маску в смеси с атмосферным воздухом. Для травмирования СО полости носа использовали крючок из набора для микроскопических операций на ухе.

Инструмент вводили в каждую ноздрю на глубину до 1,5–1,8 см, развернув крючком к носовой перегородке, и производили линейный разрез на перегородке носа поступательным движением кпереди.

Экспериментальное вмешательство на лабораторных животных проводилось в асептических условиях.

В ходе исследования проводился ежедневный внешний осмотр животных, регистрировались признаки ринита. Для подтверждения развития воспалительной реакции у животных контрольной и экспериментальной групп исследовали лейкоформулу и С-реактивный белок крови методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. Для изучения морфологических изменений производился забой животных, забор СО носовой перегородки. Полученные образцы фиксировали в 10% растворе формалина, осу-

ществляли проводку в спиртах с возрастающей концентрацией и заливку в парафин. С каждого блока с тканью СО носовой полости животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполнялось при увеличении $\times 100$, $\times 400$ с помощью микроскопа PrimoStar (CarlZeiss, ФРГ).

Забор крови, материала для гистоморфологического исследования проводили на 2, 5 и 10-е сутки. Подготовка и оценка микропрепаратов проводилась в течение двух недель.

Уход за животными и мониторинг

Наблюдение за состоянием животных после нанесения травмы носовой перегородки производилось в течение 10 дней. Во время проведения исследований животные имели свободный доступ к пище и воде. В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г. животных эвтаназировали помещением в СО₂-камеру, в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода. Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимумом боли, страдания и дистресса.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза нормальности распределения в выборках проверялась с помощью критерия W Шапиро — Уилка. Описание количественных данных отличного от нормального распределения проводили с помощью медианы (Me), интерквартильного размаха (25 перцентиль / 75 перцентиль). Различия между количественными параметрами независимых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, между зависимыми группами — критерия Вилкоксона. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

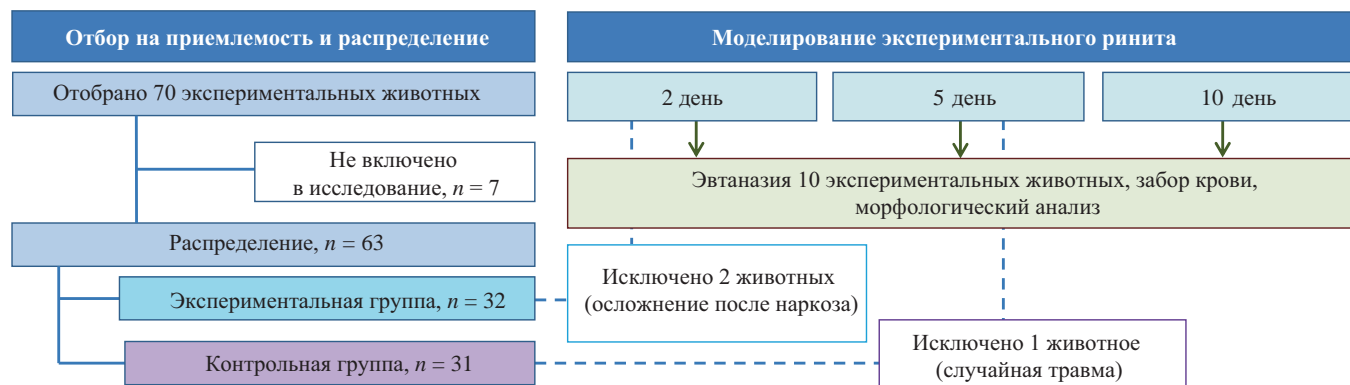


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: Блок-схема согласно рекомендациям ARRIVE заполнена авторами.

Fig. 1. Study schematic diagram.

Note: the flow-chart according to the recommendations of ARRIVE.

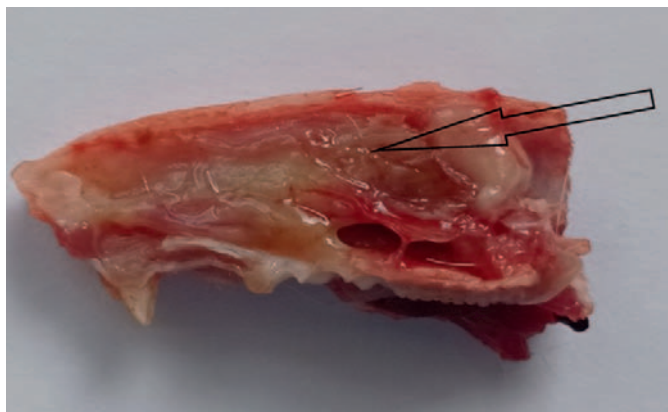


Рис. 2. Носовая перегородка у крысы контрольной группы: слизистая оболочка розовая, без отека, покрыта слизистым секретом (обозначено стрелкой).

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 2. Nasal septum of a control rat: pink mucous membrane, no edema, covered with mucosal secretion (arrow).

Note: photo taken by the authors.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе крыс при забое СО перегородки носа была розовая, без отека, влажная, покрыта прозрачным слизистым секретом (рис. 2).

При гистологическом исследовании также не отмечалось признаков ее воспаления, травмы: цельный реснитчатый эпителий на всем протяжении с четко визуализированными реснитчатыми, базальными и бокаловидными клетками, базальной мембраной и собственной соединительнотканной пластинкой (рис. 3).

Непосредственно после нанесения травмы у крыс экспериментальной группы отмечалось кратковременное необильное носовое кровотечение. На 2-е сутки после травмы при забое в полости носа крыс отмечалось мутное геморрагическое отделяемое, сгустки крови, СО перегородки носа с кровоизлияниями, выраженной инъекцией сосудов, отечна, покрыта геморрагическим экссудатом, определяется линейный дефект носовой перегородки (рис. 4).

На микропрепаратах определяется десквамация и некроз эпителия, кровоизлияния, утолщение субэпителиального слоя за счет отека и нейтрофильной инфильтрации (рис. 5).

На вторые сутки после травмы в крови крыс отмечалось достоверное увеличение уровня СРБ — 0,67; 0,65/0,73 мг/дл в сравнении с контрольной группой — 0,35; 0,35/0,43 мг/дл, увеличение сегментоядерных нейтрофилов и уменьшение лимфоцитов в лейкоформуле (табл.).

Начиная с 3–4-х суток эксперимента у всех крыс в группе 1 наблюдались симптомы острого ринита в виде выделения из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чихания, хрюканья носом, что сопровождалось периодическим расчесыванием носа.

На 5-й день эксперимента в полости носа крыс определялся вязкий слизисто-гнойный секрет, слизистая оболочка перегородки носа гиперемирована, отечна (рис. 6).

При микроскопическом исследовании на 5-й день нарастают воспалительные изменения: десквамация рес-

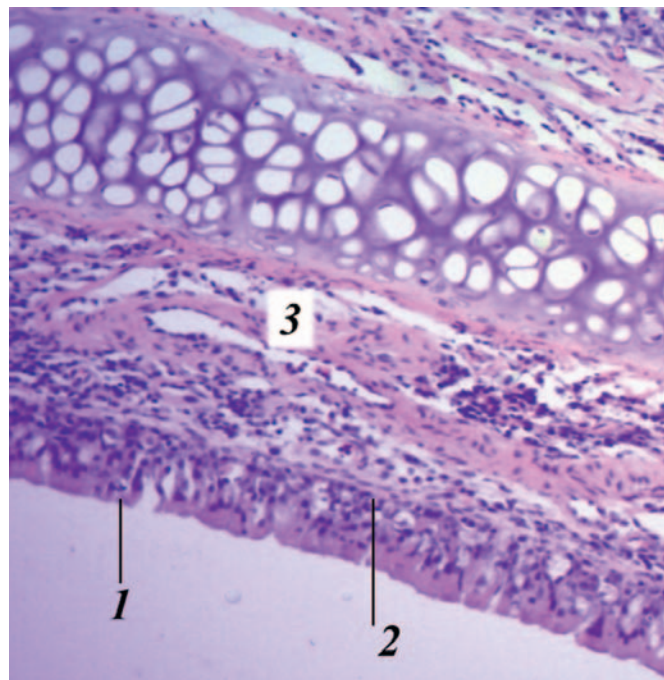


Рис. 3. Микропрепарат носовой перегородки у крысы контрольной группы, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция; увеличение $\times 100$: 1 — реснитчатый эпителий; 2 — базальная мембрана; 3 — собственная соединительнотканная пластинка.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 3. Nasal septum microslides from a control rat, hematoxylin-eosin staining, coronary projection; ($\times 100$): 1 — mucociliary epithelium; 2 — basement membrane; 3 — native connective lamina.

Note: photo taken by the authors.

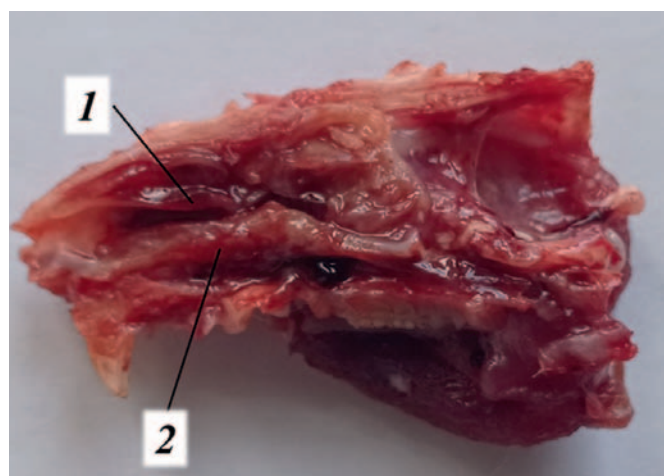


Рис. 4. Носовая перегородка у крысы экспериментальной группы на 2-й день: 1 — кровоизлияние; 2 — инъекция сосудов.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 4. Nasal septum in a rat of the experimental group on day 2: 1 — hemorrhage; 2 — vascular injection.

Note: photo taken by the authors.

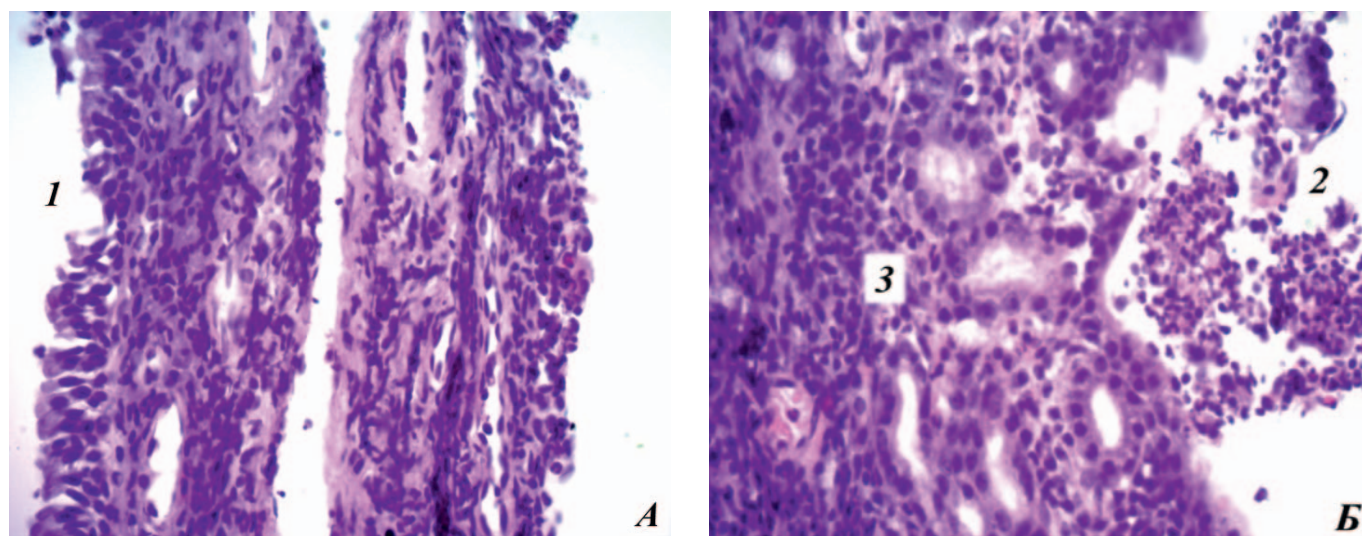


Рис. 5. Микропрепараты носовой перегородки у крысы экспериментальной группы после травмы на 2-й день, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция: А — увеличение $\times 100$: 1 — десквамация эпителия; Б — увеличение $\times 400$: 2 — диапедезное кровоизлияние; 3 — нейтрофильная инфильтрация.

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 5. Nasal septum microslides from an experimental rat on day 2 after injury, hematoxylin-eosin staining, coronary projection: А ($\times 100$): 1 — desquamation of epithelium; Б ($\times 400$): 2 — diapedetic hemorrhage; 3 — neutrophil infiltration.

Note: photo taken by the authors.

Таблица. Показатели крови у крыс
Table. Blood parameters in rats

Параметры	Группа 1 (экспериментальная) <i>n</i> = 30			Группа 2 (контрольная) <i>n</i> = 30		
	Сроки выведения из эксперимента (дни)					
	2-й	5-й	10-й	2-й	5-й	10-й
	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%	Me; 25/75%
СРБ (мг/дл)	0,675; 0,653/0,734*#	1,220; 1,150/1,230*#	1,900; 0,457/4,325*#	0,351; 0,345/0,426*	0,370; 0,345/0,426*	0,353; 0,236/0,431*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2; 2/4#	7; 7/7*#☼	4; 2/6*☼	1,5; 1/2	2; 1/2*	1,5; 1/2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	41; 33/42*#	42; 39/44*☼	54; 48/56*#☼	33,5; 33/36*	33; 32/33*	33; 32/34*
Эозинофилы, %	1; 1/2	2; 1/3	2; 2/2	2; 1/2	2; 1/2	2; 2/3
Лимфоциты, %	51; 49/60*#	45; 40/47*#	37,5; 29/45*#	60; 55/60*	59,5; 55/60*	60; 57/60*
Моноциты, %	4; 3/6	4,5; 3/8	2,5; 2/6	4; 3/5	5; 4/8	4,5; 4/5

Примечание: таблица составлена авторами; значками отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия: * — между экспериментальной группой 1 и контрольной группой 2 (критерий Манна — Уитни); # — между показателями на 2-й день травмы и другими сроками выведения (критерий Вилкоксона); ☼ — между показателями на 5-й день травмы с другими сроками выведения (критерий Вилкоксона). СРБ — С-реактивный белок.

Note. Symbols indicate statistically significant differences ($p < 0.05$): * — between experimental group #1 and control group #2 (Mann—Whitney test); # — between the parameters on day 2 after injury and other periods (Wilcoxon test);

☼ — between the parameters on day 5 after injury and other periods (Wilcoxon test). СРБ — C-reactive protein.

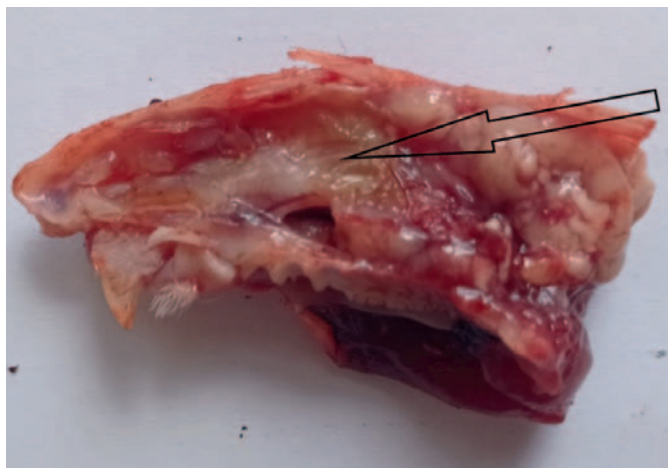


Рис. 6. Носовая перегородка у крысы экспериментальной группы на 5-й день: стрелкой указан слизистогнойный секрет.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 6. Nasal septum in a rat of the experimental group on day 5: the arrow indicates a mucopurulent secret.

Note: photo taken by the authors.

нитчатого эпителия и инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами с примесью макрофагов отмечается на более обширных участках. Базальная мембрана отечна, наблюдается диффузное утолщение субэпителиального слоя за счет нейтрофильной инфильтрации клеток (рис. 7).

В крови крыс экспериментальной группы на 5-й день эксперимента продолжает нарастать уровень СРБ — до 1,220; 1,150/1,230 мг/дл ($p < 0,05$). Также отмечается повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов до 7; 7/7%, сохраняется повышенный уровень сегментоядерных нейтрофилов (42; 39/44%) в сравнении с контрольной группой 33; 32/33%, отмечается снижение лимфоцитов до 45; 40/47% (контроль — 59,5; 55/60%).

К 10-му дню у крыс после травмы дефект на перегородке носа за счет уменьшения отека выглядит более четко, слизистая оболочка в сравнении со 2-м днем более бледная, дефект очищается от детрита. Отделяемое из носа слизистого или слизисто-гнойного характера (рис. 8).

На микропрепаратах отмечаются признаки пролиферации (участки недифференцированного регенерирующего эпителия) на фоне субэпителиальной воспалительной инфильтрации нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами. Базальная мембрана отечна, отмечается полнокровие сосудов (рис. 9).

В крови крыс экспериментальной группы 1 на 10-й день сохраняются признаки воспалительного процесса: повышен уровень СРБ (1,900; 0,457/4,325 мг/дл), сдвиг лейкоформулы влево: повышен уровень палочкоядерных нейтрофилов — 4; 2/6% (в контрольной группе — 1,5; 1/2%), статистически значимо в сравнении с 5-м днем эксперимента продолжается повышение сегментоядерных нейтрофилов до 54; 48/56%.

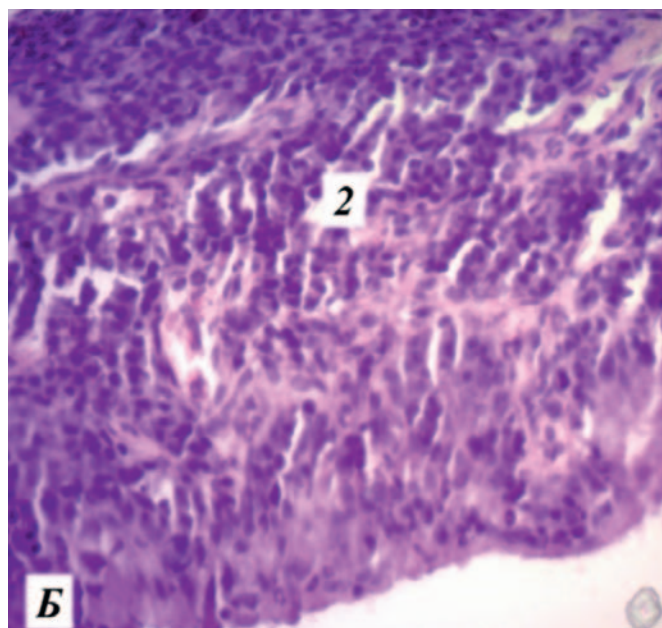
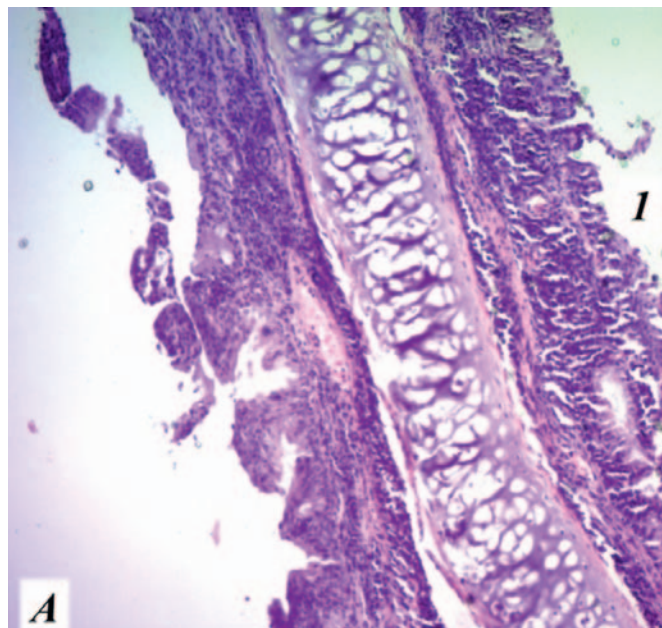


Рис. 7. Микропрепараты носовой перегородки у крысы экспериментальной группы после травмы на 5-й день, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция: А — увеличение $\times 100$; Б — увеличение $\times 400$: 1 — десквамация реснитчатого эпителия; 2 — инфильтрация клетками субэпителиального слоя.

Примечание: фотографии сделаны авторами.

Fig. 7. Nasal septum microslides from an experimental rat on day 5 after injury, hematoxylin-eosin staining, coronary projection; а ($\times 100$); Б ($\times 400$): 1 — desquamation of the mucociliary epithelium; 2 — infiltration of the subepithelial layer.

Note: photo taken by the authors.

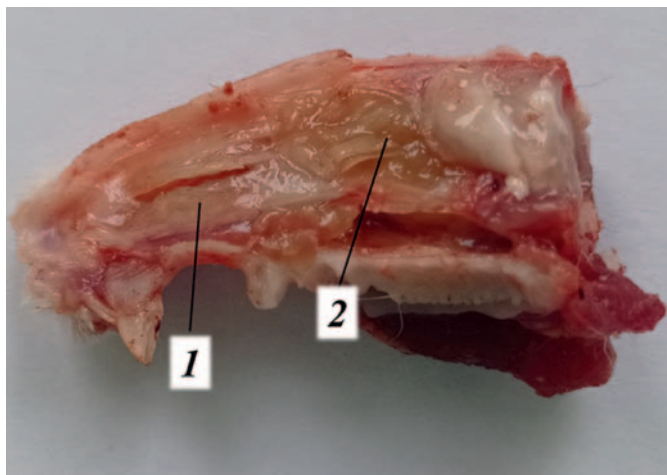


Рис. 8. Носовая перегородка у крысы экспериментальной группы на 10-й день: слизистая оболочка бледная (1), отделяемое слизисто-гнойного характера (2).

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 8. Nasal septum of an experimental rat on day 10: pale mucous membrane (1), mucopurulent detachments (2).

Note: photo taken by the authors.

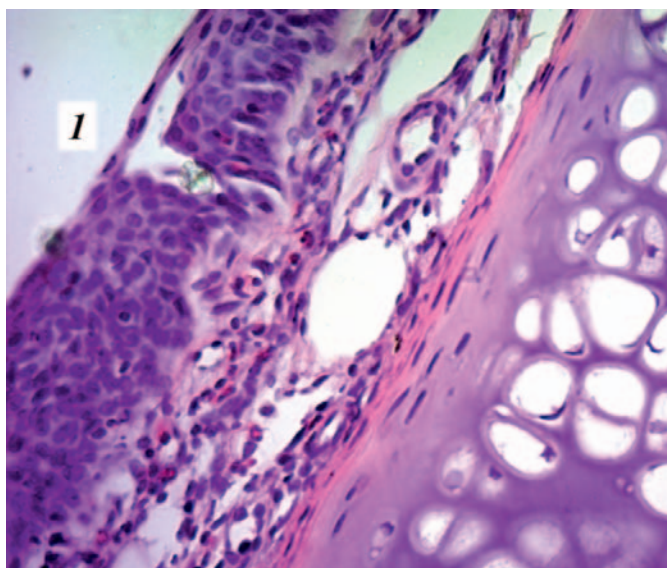


Рис. 9. Микропрепарат носовой перегородки у крысы экспериментальной группы на 10-й день после травмы, окраска гематоксилин-эозином, коронарная проекция ($\times 400$): 1 — недифференцированный регенерирующий эпителий.

Примечание: фотография сделана авторами.

Fig. 9. Nasal septum microslides from an experimental rat on day 10 after injury, hematoxylin-eosin staining, coronary projection ($\times 400$): 1 — undifferentiated regenerating epithelium.

Note: photo taken by the authors.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

После травмы у крыс в экспериментальной группе 1 развивается острый ринит, который клинически проявляется выделением из ноздрей слизистого или слизисто-гнойного секрета, чиханием с расчесыванием носа. В крови в сравнении с контрольной группой отмечается повышение уровня СРБ, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение лимфоцитов. На макро- и микропрепаратах СО носовой перегородки на 2-е, 5-е сутки после травмы регистрируется выраженная воспалительная реакция.

Ограничения исследования

Ограничения исследования определены форматом эксперимента (мелкие лабораторные животные, модель посттравматического ринита, сроки выведения из эксперимента), что следует учитывать при воспроизведении аналогичных исследований для разработки методов лечения повреждения СО.

Обобщаемость / экстраполяция

На сегодня актуально изучение характера патоморфологических воспалительных изменений СО после хирургических вмешательств в полости носа, причины нарушения ее регенерации. Полученные нами экспериментальные данные коррелируют с результатами, полученными другими авторами при моделировании экспериментальных ринитов у лабораторных животных: на 2-е сутки отек и инфильтрация нейтрофилами субэпителиального слоя, появление на 5-й день инфильтрации СО моноцитами [19, 20]. На 10-е сутки нами установлено появление недифференцированного регенерирующего эпителия, в то время как те же авторы отмечают формирование грануляционной ткани уже с 5-го дня, с 10-го дня начало регенерации бокаловидных и мерцательных клеток. Недостатком моделей воспаления СО после применения химических веществ, по нашему мнению, является ее ожог, приводящий к сильным деструктивным изменениям, что не позволяет адекватно оценивать репаративные функции СО.

Данная разработанная модель экспериментального ринита у лабораторной крысы позволяет получить объективную характеристику последовательности функциональных и структурных нарушений на всех стадиях воспалительного процесса СО полости носа после хирургической травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что была получена адекватная экспериментальная модель острого ринита у лабораторных животных. Клинические проявления и изменения в показателях крови характерны для острого воспалительного процесса. У экспериментальных животных после нанесения хирургической травмы в СО перегородки носа развиваются характерные деструктивные и репаративно-пролиферативные процессы.

Микроскопическая характеристика изменений СО носовой перегородки показала, что острая фаза экссудативного воспаления развивается на 2-е сутки: на фоне очагов

некроза эпителия наблюдается полнокровие сосудов, отек, нейтрофильная воспалительная инфильтрация подслизистого слоя. К 5-м суткам в воспалительном инфильтрате возрастает доля лимфоцитов и макрофагов, к 10-м наблюдаются начальные признаки восстановления целостности эпителиальной ткани — появление недифференцированного регенерирующего эпителия.

Предложенная нами экспериментальная модель ринита у крыс легко воспроизводима, патоморфологически верифицирована, дает возможность динамического наблюдения за состоянием МЦС после хирургического вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит — предотвратимое заболевание. *Медицинский Совет*. 2019; (20): 27–30. [Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B. Rhinitis medicamentosa — preventable disease. *Medical Council*. 2019; (20): 27–30 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-27-30
2. Свистушкин В.М., Щенникова Е.С., Синьков Э.В., Соболев В.П. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с хроническим ринитом. *Медицинский Совет*. 2020; 6: 127–131. [Svistushkin V.M., Shchennikova E.S., Sin'kov E.V., Sobolev V.P. Analysis of surgical treatment results of patients with chronic rhinitis. *Medical Council*. 2020; 6: 127–131 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-6-127-131
3. Вязников Д.А. Состояние мукоцилиарной активности слизистой оболочки остиомеатального комплекса в прогнозировании воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2018; 1: 38–40. [Vyaznikov D. A. The status of mucociliary activity of ostiomeatal complex mucous membrane in prediction of inflammatory diseases of paranasal sinuses. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018; 1: 38–40 (In Russ.)]. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-1-38-40
4. Beule A.G. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010; 9: Doc07. DOI: 10.3205/cto000071
5. Носуля Е.В. Медикаментозный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82(3): 84–90. [Nosulia E.V. Medically-induced rhinitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017; 82(3): 84–90 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino201782384-90
6. Lux C.A., Douglas R.G., Cho Do-Y., Taylor M.W., Biswas K. Animal models for inflammatory mucosal disease and their potential for studying the microbiome in chronic rhinosinusitis. *Rhinology Online*. 2019; 2: 69–80. DOI: 10.4193/RHINOL/19.015
7. Girkin J., Maltby S., Singanayagam A., Bartlett N., Mallia P. *In vivo experimental models of infection and disease*. In: Bartlett N., Wark P., Knight D. *Rhinovirus Infections. Rethinking the Impact on Human Health and Disease*. 2019; 195–238. DOI: 10.1016/b978-0-12-816417-4.00008-1
8. Al-Sayed A.A., Agu R.U., Massoud E. Models for the study of nasal and sinus physiology in health and disease: A review of the literature. *Laryngoscope. Invest. Otolaryngol.* 2017; 2(6): 398–409. DOI: 10.1002/lio2.117
9. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85(3): 75–82. [Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryzanova A.Yu. Rhinitis medicamentosa. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020; 85(3): 75–82 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/otorino20208503175
10. Крижна С.І., Київська Ю.О., Козар В.В. Стан імунологічної резистентності в умовах експериментального бактеріального риніту та його фармакологічної корекції. *Вестник проблем біології і медицини*. 2018; 2(1(143)): 137–140. [Kryzhna S.I., Kievskaya Yu.A., Kozar V.V. Status of immunological resistance in experimental bacterial rhinitis and its pharmacological correction. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2018; 2(1(143)): 137–140 (In Ukrainian)]. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-137-141
11. Day J.H., Ellis A.K., Rafeiro E., Ratz J.D., Briscoe M.P. Experimental models for the evaluation of treatment of allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2006; 96(2): 263–277; quiz 277–278, 315. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61235-5
12. Xu J., Zhang Q., Li Z., Gao Y., Pang Z., Wu Y., Li G., Lu D., Zhang L., Li D. Astragalus Polysaccharides Attenuate Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis in Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and NOD2-Mediated NF-κB Activation. *J. Med. Food*. 2021; 24(1): 1–9. DOI: 10.1089/jmf.2020.4750
13. Altuntaş E., Yener G., Doğan R., Aksoy F., ŞerifAyдын M., Karataş E. Effects of a Thermosensitive In Situ Gel Containing Mometasone Furoate on a Rat Allergic Rhinitis Model. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2018; 32(3): 132–138. DOI: 10.1177/1945892418764951
14. Chen S., Chen G., Shu S., Xu Y., Ma X. Metabolomics analysis of baicalin on ovalbumin-sensitized allergic rhinitis rats. *R. Soc. Open Sci.* 2019; 6(2): 181081. DOI: 10.1098/rsos.181081
15. Köse Ş., TatlıKış T., Diniz G., Akbulut İ., Gölserin B., Yılmaz C., Özyazıcı M., Arıcı M., Yurdasiper A., Yılmaz O. A New Experimental Allergic Rhinitis Model in Mice. *İzmir. Dr. Behçet. Uz. Çocuk. Hast. Dergisi*. 2021; 11(3): 233–239. DOI: 10.5222/buchd.2021.86658
16. Du Q., Wang R. Effects of Biminkang mixture on AQP5 level in allergic rhinitis rats. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021; 692(3): 032118. DOI: 10.1088/1755-1315/692/3/032118
17. Liu Z., Yang X., Liu X., Mu Y., Wang L., Song X., Zhang H. Analysis of expression of ILC2 cells in nasal mucosa based on animal model of allergic bacterial infection rhinitis. *J. Infect. Public. Health*. 2021; 14(1): 77–83. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.09.010
18. Selvarajah J., Saim A.B., BtHjIdrus R., Lokanathan Y. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 480. DOI: 10.3390/ijms21020480
19. Čoma M., Fröhlichová L., Urban L., Zajiček R., Urban T., Szabo P., Novák Š., Fetissova V., Dvořánková B., Smetana K. Jr, Gál P. Molecular Changes Underlying Hypertrophic Scarring Following Burns Involve Specific Deregulations at All Wound Healing Stages (Inflammation, Proliferation and Maturation). *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(2): 897. DOI: 10.3390/ijms22020897
20. Khalmuratova R., Jeon S.Y., Kim D.W., Kim J.P., Ahn S.K., Park J.J., Hur D.G. Wound healing of nasal mucosa in a rat. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23(6): e33–37. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3390
21. El-Anwar M.W., Abdelmonem S., Abdelsameea A.A., AlShawadfy M., El-Kashishy K. The Effect of Propolis in Healing Injured Nasal Mucosa: An Experimental Study. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 20(3): 222–225. DOI: 10.1055/s-0036-1579664
22. Choi K.Y., Cho S.W., Choi J.J., Zhang Y.L., Kim D.W., Han D.H., Kim H.J., Kim D.Y., Rhee C.S., Won T.B. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 3(1): 17–23. DOI: 10.1016/j.wjorl.2017.02.004
23. Kavaz E., Kurnaz S.Ç., Güvenç D., Yarım M., Aksoy A. Effects of Oral Propolis on Mucosal Wound Healing after Endoscopic Nasal Surgery in a Rabbit Model. *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 57(2): 68–74. DOI: 10.5152/tao.2019.4164
24. Ceylan S.M., Uysal E., Sokucu M., Sezgin E., Kanmaz M.A., Yurtseven D.G., Bilal N. The Effects of Halofuginone on Wound Healing in the Rat Nasal Mucosa. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2020; 34(1): 9–15. DOI: 10.1177/1945892419866312
25. Çakan D., Uşaklıoğlu S. The effect of locally administered phenytoin on wound healing in an experimental nasal septal perforation animal model. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022; 279(7): 3511–3517. DOI: 10.1007/s00405-022-07276-z

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Берест Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук; доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Iryna Ye. Berest — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Otorhinolaryngology, Ophthalmology and Urology, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

e-mail: i_berest@mail.ru

Тананакина Татьяна Павловна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой физиологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Tatyana P. Tananakina — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Physiology Department, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0002-0978-6009>

e-mail: tanaisl@mail.ru

Телешова Ольга Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой патологической анатомии и судебной медицины государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Olga V. Teleshova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Anatomy and Forensic Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0003-2818-8749>

e-mail: teleshovaolga@gmail.com

Бургело Елена Викторовна — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Elena V. Burgelo — Assistant, Department of Anatomy and Forensic Medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0001-9557-0468>

e-mail: burgeloe@mail.ru

Паринов Руслан Андреевич — ассистент кафедры физиологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Ruslan A. Parinov — Assistant, Physiology Department, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic.

<https://orcid.org/0000-0002-3723-5116>

e-mail: r_parinov@mail.ru

Корецкий Анатолий Васильевич — врач-стажер по клинической лабораторной диагностике общества с ограниченной ответственностью «Диагностический центр “Луганская диагностическая лаборатория”».

Anatoly V. Koretsky — Resident for clinical laboratory diagnostics of Lugansk Diagnostic Laboratory.

<https://orcid.org/0000-0003-0634-3701>

e-mail: B.koretzky.tolya@yandex.ua