

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-4-40-49>

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ОМНИК НА ИНТЕНСИВНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В ОЧАГЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Семинский И.Ж.¹, Серебренникова С.Н.¹, Ткачук Е.А.^{1, 2, 3}, Васильев Ю.В.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

³ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, Микрорайон 12а, 3, Россия)

⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Препарат Омник (Тамсулозин) снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры, улучшает отток мочи, уменьшает симптомы обструкции и раздражения мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии простаты. Однако данные о его противовоспалительном действии противоречивы и неконкретны.

Цель. Определить механизмы противовоспалительного действия препарата Омник на модели гнойного воспаления у крыс.

Материал и методы. Исследование проведено на 50 беспородных белых крысах-самцах, распределённых на две серии: 1-я серия – контрольная (животным имплантировали под кожу бедра диффузионные камеры, заполненные водной взвесью однодневной культуры *Staphylococcus aureus*); 2-я серия – опытная (животным этой серии моделировалось гнойное воспаление аналогично контролю, но с 1-х суток воспаления крысам внутримышечно вводили 0,02 мл препарата Омник в течение 10 дней). Забор материала проводили через 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30 и 60 суток после имплантации. Материал фиксировали в 10-процентном растворе нейтрального формалина. Морфометрическими методами оценивали интенсивность воспалительной реакции вокруг камеры. В периферической зоне очага воспаления качественно оценивали состояние микрососудов, подсчитывали концентрацию тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов, мононуклеаров и малодифференцированных фибробластов в 1000 мкм².

Результаты. В опытной группе, получавшей препарат Омник, через 48 часов после начала воспаления вокруг стенки камер наблюдается клеточный вал толщиной $313,18 \pm 30,19$ мкм. Через 3 суток после введения камер толщина лейкоцитарного вала сохраняется и составляет $334,38 \pm 25,69$ мкм. Через 5 суток после начала воспаления толщина лейкоцитарного вала резко уменьшается по сравнению с предыдущим сроком и составляет $157,86 \pm 46,08$ мкм. Через 7 суток после введения камер толщина клеточного вала увеличивается до $220 \pm 29,67$ мкм. На 10-е сутки от начала воспаления происходит уменьшение толщины вала до $129,52 \pm 21,01$ мкм. На 15-е сутки воспаления толщина и состояние лейкоцитарного вала не меняются. На 20–30–60-е сутки с момента имплантации камер вокруг них наблюдались остатки лейкоцитарного вала толщиной $117,86 \pm 29,6$ мкм.

Заключение. Введение препарата Омник на динамику клеточных реакций в очаге воспаления усиливает миграционные способности лейкоцитов, концентрирует фибробласты вокруг лейкоцитарного вала. При этом синтез фибробластами коллагена не соответствует толщине соединительнотканной капсулы, что нарушает процесс созревания капсулы. Предположительно действие препарата Омник связано с влиянием препарата на тонус капилляров и венул.

Ключевые слова: Омник, воспаление, противовоспалительное действие

Для цитирования: Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Ткачук Е.А., Васильев Ю.В. Влияние препарата Омник на интенсивность клеточных реакций в очаге экспериментального воспаления. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(4): 40-49. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-4-40-49

THE EFFECT OF THE DRUG OMNIC ON THE INTENSITY OF CELLULAR REACTIONS IN THE FOCUS OF EXPERIMENTAL INFLAMMATION

Igor Zh. Seminsky ¹, Svetlana N. Serebrennikova ¹, Elena A. Tkachuk ^{1, 2, 3}, Yuri V. Vasiliev ⁴

¹ Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

² Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation)

³ East Siberian Institute of Medical and Environmental Research (665826, Angarsk, Microdistrict 12a, 3, Russian Federation)

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. The effect of the drug Omnic (Tamsulosin) reduces the tone of the smooth muscles of the prostate gland, bladder neck, prostatic part of the urethra, improves urine flow, reduces the symptoms of obstruction and irritation of the urinary tract in benign prostate hyperplasia. However, there is no data on its anti-inflammatory effect.

Aim. To determine the mechanisms of the anti-inflammatory effect of the drug Omnic on the model of purulent inflammation in rats.

Material and methods. The study was conducted on 50 outbred white male rats divided into two series: Series 1 – control (the animals were implanted with diffusion chambers filled with an aqueous suspension of a one-day culture of *Staphylococcus aureus* under the skin of the thigh); Series 2 – experimental (the animals were modeled with purulent inflammation similar to the control, but from the first day of inflammation, the rats were injected intramuscularly with 0.02 ml of the Omnic for 10 days). The materials were collected on days 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, and 60 after implantation. The material was fixed in a 10 % solution of neutral formalin. In the peripheral zone of the inflammation focus, the state of the microvessels was qualitatively assessed, the concentration of mast cells, eosinophils, neutrophils, mononuclear cells and poorly differentiated fibroblasts was counted.

Results. In the experimental group 48 hours after the onset of inflammation, a cellular wall with a thickness of $313.18 \pm 30.19 \mu\text{m}$ is observed around the chamber wall. Three days after the introduction of the chambers, the thickness of the leukocyte wall remains the same and is $334.38 \pm 25.69 \mu\text{m}$. Five days after the onset of inflammation, the thickness of the leukocyte wall decreases sharply compared to the previous period and is $157.86 \pm 46.08 \mu\text{m}$. Seven days after the introduction of the chambers, the thickness of the cellular wall increases to $220 \pm 29.67 \mu\text{m}$. On day 10 from the onset of inflammation, the thickness of the wall decreases to $129.52 \pm 21.01 \mu\text{m}$. On day 15 of inflammation, the thickness and condition of the leukocyte wall do not change. On days 20–30–60 from the moment of implantation of the chambers, the remains of the leukocyte shaft with a thickness of $117.86 \pm 29.6 \mu\text{m}$ were observed around them.

Conclusion. The effect of Omnic on the dynamics of cellular reactions in the inflammation focus enhances the migration capacity of leukocytes, concentrating fibroblasts around the leukocyte shaft. At the same time, the synthesis of collagen by fibroblasts does not correspond to the thickness of the connective tissue capsule, which disrupts the maturation process of the capsule. Presumably, the action of Omnic is associated with the effect of the drug on the tone of capillaries and venules.

Key words: Omnic, inflammation, anti-inflammatory effect

For citation: Seminsky I.Zh., Serebrennikova S.N., Tkachuk E.A., Vasiliev Yu.V. The effect of the drug Omnic on the intensity of cellular reactions in the **focus** of experimental inflammation. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(4): 40-49. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-4-40-49

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным ряда авторов, препарат Омник (Тамсулозин) снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры, улучшает отток мочи, уменьшает симптомы обструкции и раздражения мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии простаты [1–3]. Это достигается за счёт селективной блокады постсинаптических α_{1A} -адренорецепторов гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры [4–6]. Способность препарата блокировать α_{1A} -АР в 20 раз больше по сравнению с действием на α_{1B} -АР гладкой мускулатуры сосудов [7–9].

В доступной литературе мы не нашли конкретных данных о влиянии препарата Омник на стадии воспалительного процесса, хотя клинические наблюдения свидетельствуют о снижении симптомов воспаления у больных, принимающих этот препарат. В связи с вышеизложенным в настоящем исследовании была поставлена цель – на модели гнойного воспаления у крыс определить механизмы противовоспалительного действия препарата Омник.

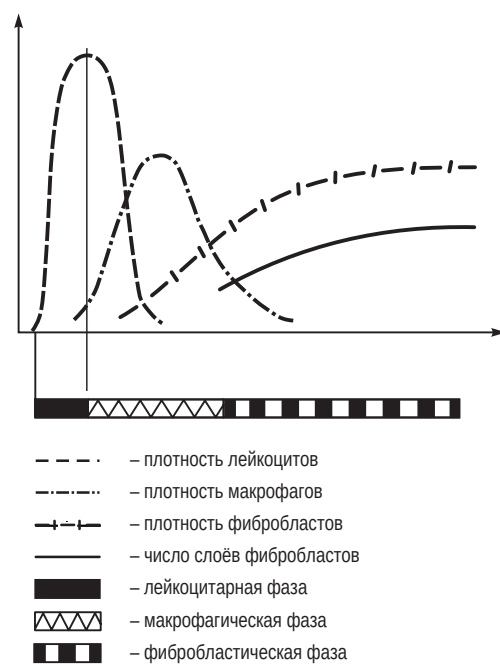
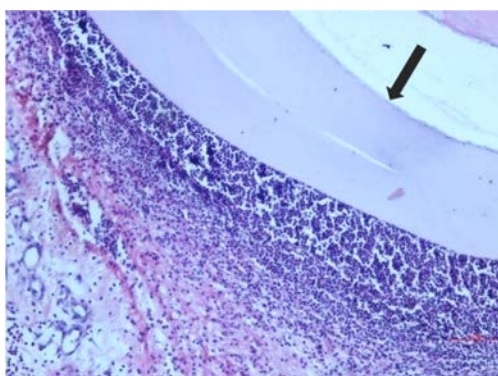
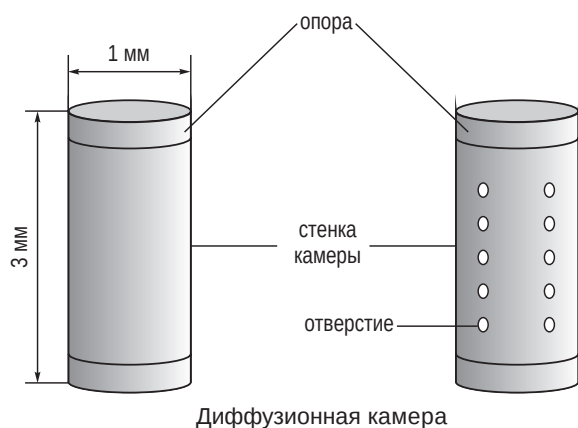
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 50 беспородных белых крысах-самцах массой 180–220 г в осенне-зимний

период. Содержание животных и постановка экспериментов проводилась в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, а также международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Контролю за проведением работ с использованием экспериментальных животных» (Приказы № 742 и № 48 Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.1984 и от 23.01.1985) и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18.03.1986). Животные содержались в условиях вивария, эксперимент проводился в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977). Все оперативные вмешательства проводились в асептических условиях.

Крыс распределили на две серии:

- 1-я серия – контрольная. Животным под лёгким эфирным наркозом для моделирования гнойного воспаления имплантировали под кожу бедра диффузионные камеры собственной конструкции (Патент № 5030684(010989) от 04.03.1992), заполненные водной взвесью однодневной культуры *Staphylococcus aureus* № 9198 в дозе 100 тыс. микробных тел на 1 камеру.



Метод оценки динамики и количественных показателей клеточных реакций в очаге воспаления

РИС. 1. Метод оценки клеточных реакций в очаге воспаления

• 2-я серия – опытная. Животным этой серии моделировалось гнойное воспаление аналогично контролю. С 1-х суток воспаления крысам внутримышечно вводили 0,02 мл препарата Омник в течение 10 дней. Доза препарата рассчитывалась как среднетерапевтическая: каждой крысе массой 180–220 г вводили Омник в дозе, равной 0,012 мг, что соответствовало 0,02 мл раствора данного препарата.

Забор кусочков ткани с камерами проводили через 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30 и 60 суток после имплантации. Материал фиксировали в 10-процентном растворе нейтрального формалина, подвергали стандартной гистологической обработке, кусочки заливали в парафин, срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

В очаге воспаления вокруг камер на светооптическом уровне по разработанной методике (Семинский И.Ж., Клейн К.Л., Дедюх А.В., 1991 г.) морфологически оценивали динамику клеточных реакций. Количественно регистрировали толщину лейкоцитарного вала вокруг стенки камеры, концентрацию клеток в вале, соотношение клеточных популяций, толщину фибробластической капсулы вокруг лейкоцитарного вала, число слоёв фибробластов, концентрацию фибробластов в капсуле (рис. 1).

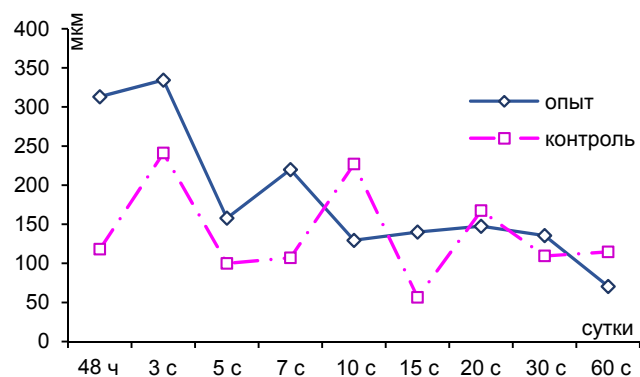


РИС. 2. Динамика толщины лейкоцитарного вала вокруг камеры

В периферической зоне очага воспаления качественно оценивали состояние микрососудов, подсчитывали концентрацию тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов, мононуклеаров и малодифференцированных фибробластов.

На 2-е и 15-е сутки после начала воспаления определяли фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) лейкоцитов, находящихся внутри камеры. Для этого дно камеры вскрывалось, изготавливался мазок, который фиксировали смесью Никифорова, высушивали на воздухе и окрашивали по методу Романовского – Гимзы. Цифровые данные обработаны стандартными методами вариационной статистики и считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Динамика воспалительного процесса у контрольных животных

Через 48 ч после повреждения толщина клеточного вала вокруг камеры составляет $118,2 \pm 18$ мкм, происходит массовая гибель нейтрофилов в вале, которая сопровождается фагоцитированием их макрофагами (рис. 2–4).

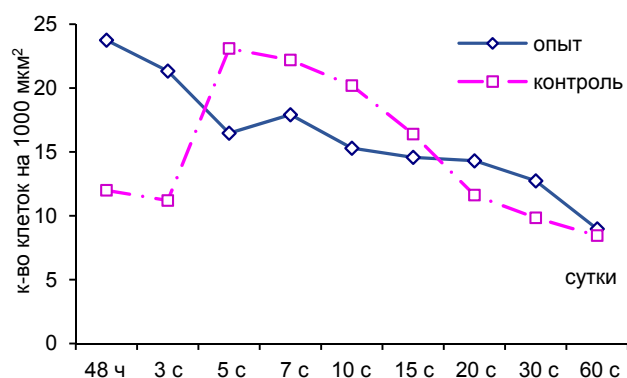
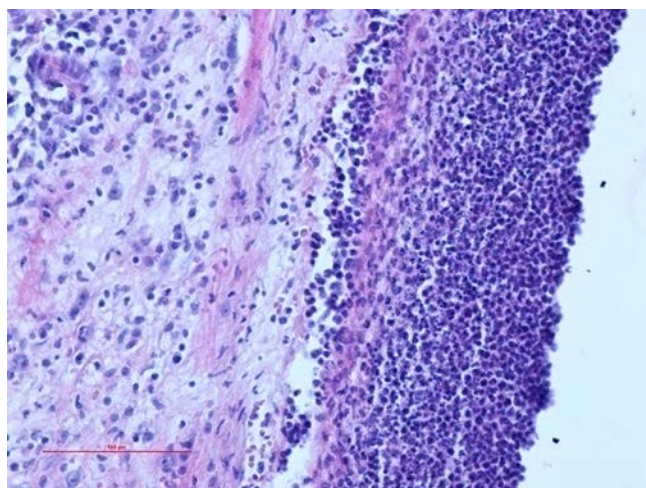
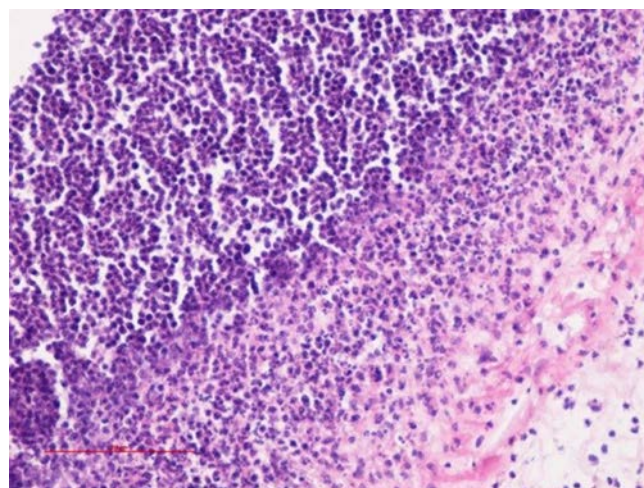


РИС. 3. Динамика плотности лейкоцитов в очаге воспаления



а



б

РИС. 4. Лейкоцитарный вал вокруг стенки камеры у контрольных (а) и опытных (б) животных (48 ч от начала воспаления)

Соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:1. Состояние фагоцитоза лейкоцитов: ФИ – 49 ± 3 %, ФЧ – $4,59 \pm 0,3$ микробных тела (рис. 5, 6).

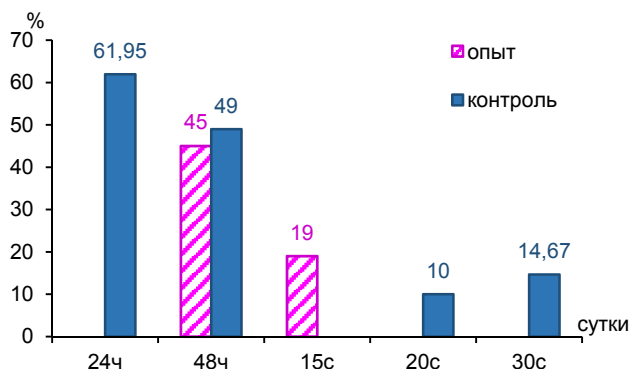


РИС. 5. Динамика фагоцитарного индекса лейкоцитов внутри камеры

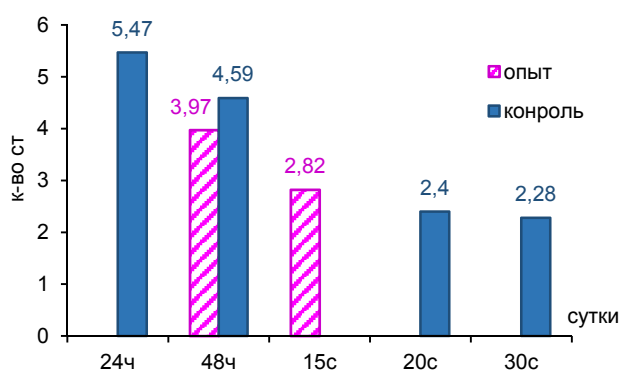


РИС. 6. Динамика фагоцитарного числа лейкоцитов внутри камеры

В отдалённой зоне на этом сроке концентрация лейкоцитов составляет $8 \pm 1,1$ на 1000 мкм^2 , 50 % представлено нейтрофилами, 50 % – мононуклеарами. Наблюдается расширение и полнокровие сосудов, начинают появляться малодифференцированные фибробласты (рис. 7).

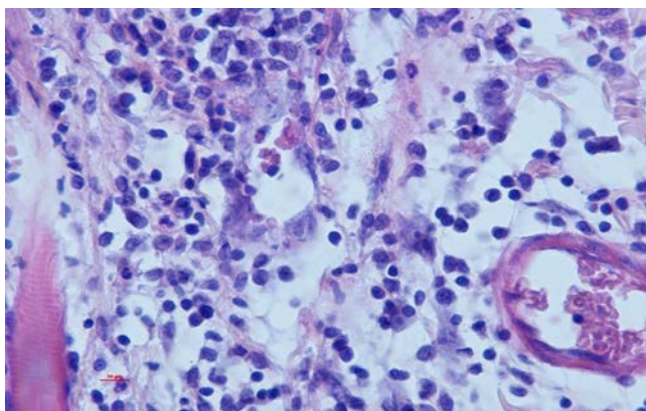


РИС. 7. Отдалённая зона очага воспаления у опытных животных (48 ч от начала воспаления)

Через 3 суток после введения камеры непосредственно около её стенки продолжается накопление лейкоцитов, плотность которых составляет $11,2 \pm 2,2$ на 1000 мкм^2 , толщина клеточного вала – $241,2 \pm 16 \text{ мкм}$, в нём преобладают моноциты и макрофаги – 75 %, нейтрофилы составляют 25 %. Продолжается интенсивный аутолиз нейтрофилов и фагоцитоз их фрагментов макрофагами. По периферии лейкоцитарного вала появляется тонкая фибробластическая капсула, состоящая из 1–2 параллельно ориентированных слоёв клеток (рис. 8, 9).

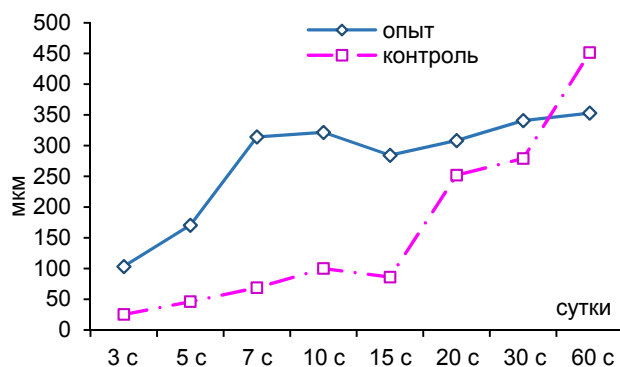
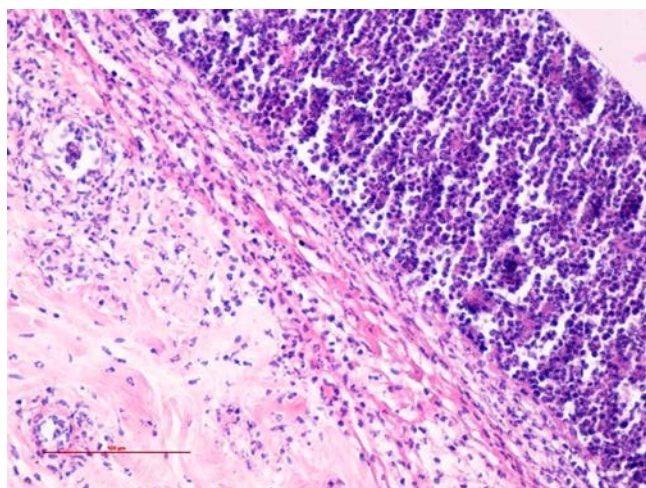


РИС. 8. Динамика толщины фибробластической капсулы вокруг камеры

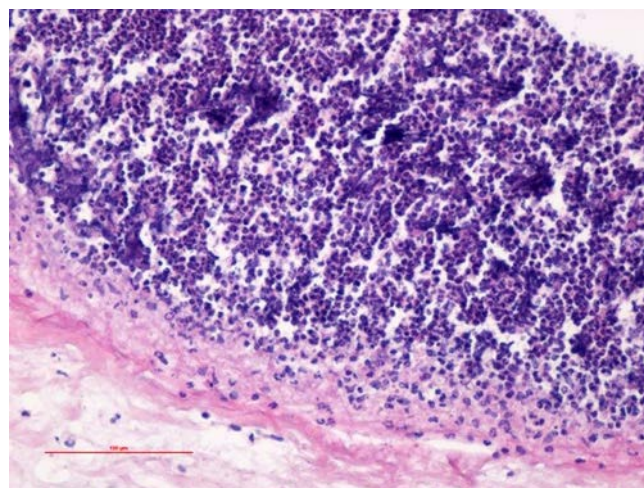
В отдалённой зоне часть микрососудов запустевает, регистрируется небольшое количество моноцитов и лимфоцитов, плотность которых составляет $6,4 \pm 1,8$ на 1000 мкм^2 . Наблюдается миграция в очаг воспаления малодифференцированных фибробластов, плотность которых на этот срок составляет $3,3 \pm 0,6$ на 1000 мкм^2 (рис. 10).

Через 5 суток после начала воспалительного процесса толщина лейкоцитарного вала с плотностью клеток $23,1 \pm 2,8$ на 1000 мкм^2 снижается и составляет $100,1 \pm 14 \text{ мкм}$. В вале соотношение мононуклеар : нейтрофил составляет 9:1. Макрофаги активно фагоцитируют нейтрофильный детрит. Вокруг лейкоцитарного вала формируется фибробластическая капсула, состоящая из 3–4 слоёв параллельно ориентированных фибробластов, толщиной $46,1 \pm 3,2 \text{ мкм}$. Между фибробластами находятся макрофаги, имеются слабые признаки синтеза коллагена. Периферическая зона очага воспаления соответствует предыдущему сроку (рис. 11).

Через 7 суток после введения камер к их стенке прилежит клеточный инфильтрат, толщина которого составляет $107,2 \pm 19 \text{ мкм}$, плотность клеток – $22,2 \pm 5,2$ на 1000 мкм^2 . Наблюдается обновление состава инфильтрата за счёт нейтрофилов, соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:1. Толщина фибробластической капсулы вокруг вала составляет $68,9 \pm 7,2 \text{ мкм}$, число параллельно ориентированных слоёв фибробластов – $6,3 \pm 1,2$, имеется незначительное количество вновь синтезированного коллагена.



а



б

РИС. 9. Лейкоцитарный вал и формирующаяся фибробластическая капсула вокруг стенки камеры у контрольных (а) и опытных (б) животных (3-и сутки от начала воспаления)

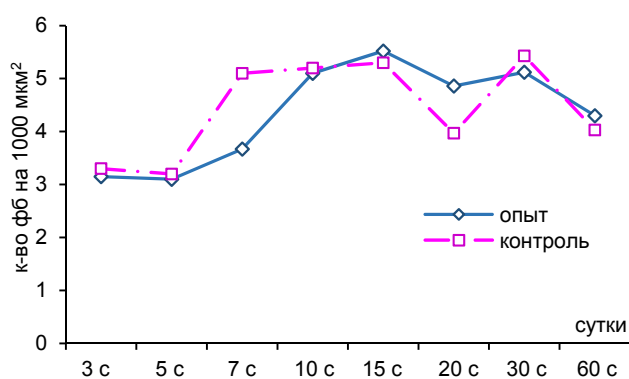


РИС. 10. Динамика плотности фибробластов в очаге воспаления

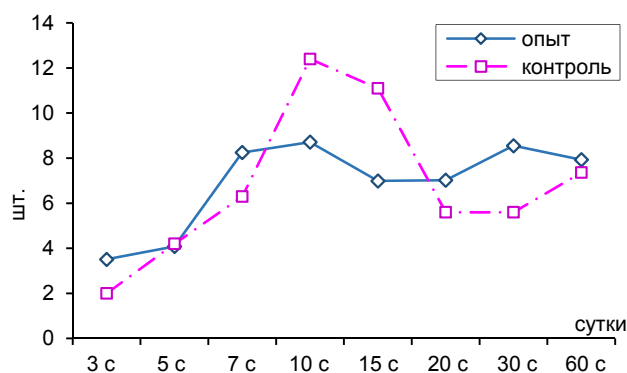


РИС. 11. Динамика рядов фибробластов вокруг камеры

В отдалённой зоне количество расширенных микрососудов увеличивается по сравнению с предыдущим сроком, плотность лейкоцитов составляет $4,5 \pm 1,2$ на 1000 мкм^2 , плотность малодифференцированных фибробластов – $5,1 \pm 0,8$ на 1000 мкм^2 .

На 10-е сутки от начала воспаления толщина лейкоцитарного вала вокруг камеры увеличивается и составляет $227,2 \pm 16 \text{ мкм}$, качественный состав инфильтрата соответствует предыдущему сроку.

Фибробластическая капсула вокруг лейкоцитарного вала толщиной $100,1 \pm 18,2 \text{ мкм}$, состоит из $12,4 \pm 1,6$ слоёв фибробластов. Она незначительно уплотняется по сравнению с предыдущим сроком, хотя остаётся рыхлой. Количество коллагена не соответствует числу фибробластов, между нитями коллагена продолжают сохраняться лейкоциты и макрофаги. Морфологическая картина отдалённой зоны по сравнению с предыдущим сроком не изменилась.

Через 15 суток от начала воспаления состояние клеточного вала вокруг камер практически не изменилось. Показатели фагоцитоза лейкоцитов составили: ФЧ – $6,1 \pm 1,1$ микробных тела; ФИ – $72 \pm 4 \%$. Фибробластическая капсула сохранила прежнюю толщину, число слоёв фибробластов – $11,1 \pm 3,2$, нити коллагена лежат рыхло.

В отдалённой зоне продолжает регистрироваться незначительное полнокровие сосудов, плотность лейкоцитов – $3,1 \pm 0,7$ на 1000 мкм^2 , плотность малодифференцированных фибробластов – $5,3 \pm 0,7$ на 1000 мкм^2 .

Через 20 суток после введения камер вокруг них наблюдается следующая картина: сохраняется клеточный инфильтрат толщиной $167,5 \pm 46,18 \text{ мкм}$ с плотностью клеток $11,62 \pm 0,51$ на 1000 мкм^2 , соотношение нейтрофил : мононуклеар – 1:3. Макрофаги активно фагоцитируют аутолизированные нейтрофилы. Вокруг клеточного вала сформировалась рыхлая фибробластическая капсула толщиной $252,08 \pm 46,21 \text{ мкм}$, число слоёв фибробластов – $5,6 \pm 0,74$. Фибробласты недостаточно интенсивно синтезируют коллаген, часть его фагоцитируется макрофагами. В периферической зоне очага воспаления увеличивается плотность фибробластов – $2,2 \pm 0,45$ на 1000 мкм^2 , и уменьшается плотность лейкоцитов.

Через 30–60 суток после начала воспаления в очаге вокруг камер наблюдается следующая картина: толщина лейкоцитарного вала значительно снижается до $112,18 \pm 22,22 \text{ мкм}$, в нём преоблада-

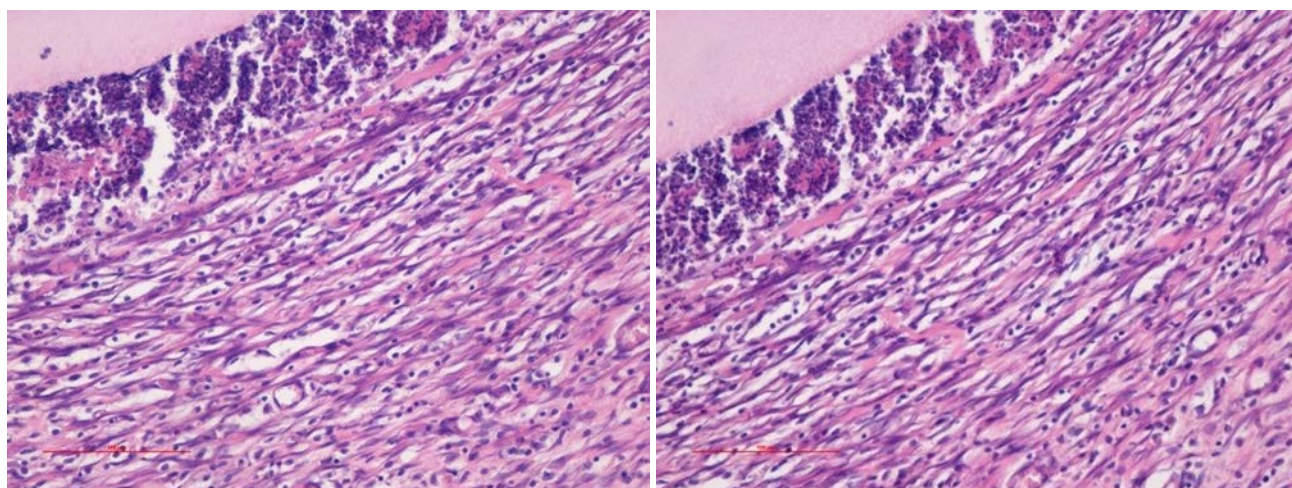
**а****б**

РИС. 12. Фибробластическая капсула вокруг стенки камеры у контрольных (а) и опытных (б) животных (60-е сутки от начала воспаления)

ют макрофаги, соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:9. Толщина фибробластической капсулы увеличивается до $365,34 \pm 54,71$ мкм, число слоёв фибробластов – $6,48 \pm 0,96$, продолжается синтез коллагена. Соединительная ткань капсулы созревает, уплотняется, в ней значительно уменьшается содержание лейкоцитов (рис. 12). Периферическая зона очага воспаления соответствует норме.

Динамика воспалительного процесса у опытных животных

Через 48 ч после начала воспаления вокруг стенки камер наблюдается клеточный вал толщиной $313,18 \pm 30,19$ мкм с плотностью лейкоцитов $23,76 \pm 2,22$ на 1000 мкм². Соотношение нейтрофил : макрофаг – 2:1. Лейкоциты активно фагоцитируют стафилококк, ФЧ – $3,97 \pm 0,7$ микробных тела, ФИ – $60 \pm 7,07$ %.

В отдалённой зоне на этот срок концентрация лейкоцитов составляет $10,7 \pm 2,6$ на 1000 мкм², соотношение нейтрофил : мононуклеар – 1:1, появляются отдельные малодифференцированные фибробласты. Большинство микрососудов полнокровно и расширено.

Через 3 суток после введения камер толщина лейкоцитарного вала сохраняется и составляет $334,38 \pm 25,69$ мкм, плотность клеток – $21,34 \pm 1,88$ на 1000 мкм², соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:1. Лейкоциты интенсивно захватывают стафилококк, наблюдаются фигуры незавершённого фагоцитоза, происходит массовая гибель нейтрофилов в вале. По периферии лейкоцитарного инфильтрата появляются 3–4 слоя параллельно ориентированных фибробластов.

В периферической зоне очага воспаления микрососуды остаются расширенными, регистрируется небольшое количество дегранулированных тучных клеток и эозинофилов. Плотность мононуклеаров и нейтрофилов – $9,4 \pm 1,8$ на 1000 мкм². Повышает-

ся концентрация малодифференцированных фибробластов, которая составляет $3,15 \pm 0,78$ на 1000 мкм².

Через 5 суток после начала воспаления толщина лейкоцитарного вала резко уменьшается по сравнению с предыдущим сроком и составляет $157,86 \pm 46,08$ мкм. Большинство нейтрофилов находятся в стадии аутолиза и дегрануляции, макрофаги активно фагоцитируют нейтрофильный детрит. Соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:3. Вокруг лейкоцитарного вала формируется фибробластическая капсула толщиной $170,5 \pm 52,11$ мкм, число слоёв фибробластов – $4,08 \pm 1,59$, признаков синтеза коллагена не наблюдается.

В отдалённой зоне состояние микрососудов соответствует предыдущему сроку. Наблюдается миграция в очаг воспаления лейкоцитов, плотность которых равна $7,9 \pm 2,2$ на 1000 мкм², соотношение нейтрофил : мононуклеар – 1:1, увеличивается концентрация малодифференцированных фибробластов до $5,5 \pm 0,9$ на 1000 мкм².

Через 7 суток после введения камер толщина клеточного вала увеличивается до $220 \pm 29,67$ мкм, плотность лейкоцитов в вале – $17,92 \pm 1,82$ на 1000 мкм², соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:3, продолжается фагоцитоз аутолизированных нейтрофилов и стафилококка. Увеличивается толщина фибробластической капсулы до $314,17 \pm 44,88$ мкм, число слоёв фибробластов составляет $8,25 \pm 0,54$. Фибробласты слабо ориентированы в параллельные ряды, между ними регистрируется небольшое количество вновь синтезированного коллагена, имеются макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы. Состояние отдалённой зоны соответствует предыдущему сроку, однако концентрация малодифференцированных фибробластов увеличивается до $7,2 \pm 2$ на 1000 мкм².

На 10-е сутки от начала воспаления происходит уменьшение толщины вала до $129,52 \pm 21,01$ мкм, плотность клеток в вале составляет $15,3 \pm 1,15$

на 1000 мкм², преобладают макрофаги, которые активно фагоцитируют. Соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:5. Соединительнотканная капсула вокруг вала уплотняется, толщина её равна $321,57 \pm 39,72$ мкм, число слоёв фибробластов – $8,71 \pm 2,41$. Увеличивается синтез коллагена, хотя его количества недостаточно для надёжной изоляции очага воспаления от здоровых тканей. Состояние периферической зоны очага воспаления по сравнению с предыдущим сроком не изменилось.

На 15-е сутки воспаления толщина и состояние лейкоцитарного вала не меняются. Состояние фагоцитоза соответствует следующим показателям: ФЧ – $2,82 \pm 0,42$ микробных тела, ФИ – 19 ± 1 %. Продолжается созревание фибробластической капсулы, толщина её равна $284,35 \pm 49,06$ мкм, число слоёв фибробластов – $6,99 \pm 1,57$. Увеличивается количество фибрилл коллагена.

В отдалённой зоне регистрируется незначительное увеличение диаметра микрососудов, имеется небольшое число малодифференцированных фибробластов, концентрация которых составляет $5,1 \pm 0,7$ на 1000 мкм².

На 20–30–60-е сутки с момента имплантации камер вокруг них наблюдается следующая картина: непосредственно вокруг стенок камер сохраняются остатки лейкоцитарного вала толщиной $117,86 \pm 29,6$ мкм, плотность лейкоцитов составляет $12,01 \pm 1,89$ на 1000 мкм². В инфильтрате преобладают макрофаги, соотношение нейтрофил : макрофаг – 1:9. Вокруг лейкоцитарного вала образуется фибробластическая капсула толщиной $334,07 \pm 100,4$ мкм, число слоёв фибробластов – $7,83 \pm 2,3$. Фибробласты интенсивно синтезируют коллаген, однако между пучками коллагена наблюдаются макрофаги, капсула остаётся рыхлой. Отдалённая зона очага воспаления практически соответствует норме, хотя часть микрососудов полнокровна и расширена. Около сосудов имеются единичные малодифференцированные фибробласты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 48 ч от начала воспаления у контрольных животных происходит миграция лейкоцитов из микрососудов в очаг повреждения, они накапливаются вокруг стенки камеры. Толщина лейкоцитарного вала через 2 суток составляет $118,2 \pm 18$ мкм, через 3 суток достигает максимума – $241,2 \pm 16$ мкм. Под влиянием препарата Омник процесс миграции лейкоцитов усиливается, через 2 суток толщина лейкоцитарного вала составляет $313,18 \pm 30,19$ мкм, через 3 суток – $334,38 \pm 25,69$ мкм. Затем происходят закономерные колебания толщины лейкоцитарного вала, достоверных отличий между контролем и опытом не наблюдается.

Интенсивность фагоцитоза по показателям фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса у жи-

вотных, получавших препарат Омник, не имеет достоверных различий по сравнению с контрольными.

Начиная с 3–5-х суток от начала воспаления, у контрольных животных вокруг лейкоцитарного вала формируется фибробластическая капсула, толщина которой постепенно увеличивается и к 30-м суткам достигает $279,17 \pm 35,56$ мкм, число слоёв фибробластов в ней – $5,6 \pm 0,87$. У животных, получавших препарат Омник, толщина фибробластической капсулы на протяжении всего эксперимента достоверно выше, чем в контроле. К 30-м суткам она составляет $340,83 \pm 137,31$ мкм, число слоёв фибробластов в ней – $8,545 \pm 2,54$.

Влияние препарата Омник на динамику клеточных реакций в очаге воспаления заключается в следующем:

1. Усиливаются миграционные способности лейкоцитов. Они быстрее чем в контроле накапливаются в очаге воспаления, однако фагоцитарная реакция клеток под влиянием препарата Омник не изменяется.

2. Фибробласты интенсивно концентрируются вокруг лейкоцитарного вала, скорость образования фибробластической капсулы увеличивается. При этом синтез фибробластами коллагена не соответствует толщине соединительнотканной капсулы, что нарушает процесс созревания капсулы.

По нашему мнению, точкой приложения действия препарата Омник является стенка микрососудов в очаге воспаления, которая становится более проницаемой для клеток на ранних стадиях процесса. Предположительно, механизм этого феномена может быть связан с влиянием препарата на тонус капилляров и венул. Данные литературы косвенно подтверждают наше мнение, т. к. известно, что альфа-адреноблокаторы могут вызывать расширение микрососудов кожи, увеличение межэндотелиальных щелей и другие реакции, приводящие к более интенсивной миграции лейкоцитов в зону воспаления [10–15].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Раснер П.И. Терапия альфа-адреноблокаторами – метод выбора в лечении обструктивного мочеиспускания у мужчин и женщин. *Фарматека*. 2002; 10(61). [Pushkar D.U., Loran O.B., Rasner P.I. Alpha-blocker therapy is the method of choice in the treatment of obstructive urination in men and women. *Farmateka*. 2002; 10(61). (In Russ.)].
2. Мазо Е.Б., Белковская М.Н. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии простаты. *Русский медицинский журнал*. 2001; 9(16): 672. [Mazo E.B., Belkovskaya M.N. Pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia. *Russian Medical Journal*. 2001; (16): 672. (In Russ.)].
3. Регистр лекарственных средств. URL: <http://www.rlsnet.ru/registration.html>
4. Данилов В.В., Елисеева Е.В. К вопросу механизма действия альфа1-адреноблокаторов. *Русский*

медицинский журнал. 2010; (2): 109-113. [Danilov V.V., Eliseeva E.V. On the mechanism of action of alpha1-adrenergic blockers. *Russian Medical Journal*. 2010; (2): 109-113. (In Russ.)]

5. Kortmann B.B.M., Floratos D.L., Kiemeny L.A., Wijkstra H., de la Rosette J.J. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: A review of clinical trials. *Urology*. 2003; 62(1): 1-9. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02113-1

6. Hu Z.W., Shi X.Y., Hoffman B.B. Doxazosin inhibits proliferation and migration of human vascular smooth-muscle cells independent of alpha1-adrenergic receptor antagonism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31(6): 833-839. doi: 10.1097/00005344-199806000-00006

7. Johnson R., Webb J.G., Newman W.H., Wang Z. Regulation of human vascular smooth muscle cell migration by beta-adrenergic receptors. *Am Surg*. 2006; 72(1): 51-54.

8. Xiao Q., Liu Q.M., Jiang R.C., Chen K.F., Zhu X., Ma L., et al. Piperazine-derived $\alpha_{1D/1A}$ antagonist 1- benzyl-N-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl) propyl)-1H-indole-2- carboxamide induces apoptosis in benign prostatic hyperplasia independently of α_1 -adrenoceptor blocking. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 594038. doi: 10.3389/fphar.2020.594038

9. Martin F.M., Harris A.M., Rowland R.G., Conner W., Lane M., Durbin E., et al. Decreased risk of bladder cancer in men treated with quinazoline-based α_1 -adrenoceptor antagonists. *Gene Ther Mol Biol*. 2008; 12(2): 253-258.

10. Yang X., Thomas D.P., Zhang X., Culver B.W., Alexander B.M., Murdoch W.J., et al. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima forma-

tion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(1): 85-90. doi: 10.1161/01.ATV.0000191635.00744.b6

11. Pukac L., Huangpu J., Karnovsky M.J. Platelet-derived growth factor-BB, insulin-like growth factor-I, and phorbol ester activate different signaling pathways for stimulation of vascular smooth muscle cell migration. *Exp Cell Res*. 1998; 242(2): 548-560. doi: 10.1006/excr.1998.4138

12. Boesch S.T., Corvin S., Zhang J., Rogatsch H., Bartsch G., Klocker H. Modulation of the differentiation status of cultured prostatic smooth muscle cells by an alpha1-adrenergic receptor antagonist. *Prostate*. 1999; 39(4): 226-233. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(19990601)39:4<226::aid-pros2>3.0.co;2-8

13. Liu Q.M., Xiao Q., Zhu X., Chen K.F., Liu X.W., Jiang R.C., et al. Inhibitory effect of $\alpha_{1D/1A}$ antagonist 2-(1H-indol-3-yl)-N-[3-(4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl) propyl] acetamide on estrogen/androgen-induced rat benign prostatic hyperplasia model in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2020; 870: 172817. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172817

14. Kappert K., Sparwel J., Sandin A., Seiler A., Siebolts U., Leppänen O., et al. Antioxidants relieve phosphatase inhibition and reduce PDGF signaling in cultured VSMCs and in restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(12): 2644-2651. doi: 10.1161/01.ATV.0000246777.30819.85

15. Kappert K., Paulsson J., Sparwel J., Leppänen O., Hellberg C., Ostman A., et al. Dynamic changes in the expression of DEP-1 and other PDGF receptor-antagonizing PTPs during onset and termination of neointima formation. *FASEB J*. 2007; 21(2): 523-534. doi: 10.1096/fj.06-6219com

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Содержание лабораторных животных соответствует правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований, с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Васильев Ю.В. участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании текста статьи; Ткачук Е.А. – в редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

Информация об авторах

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-5982-3875

Ethics approval

The study protocol was approved by the local ethics committee. The maintenance of laboratory animals complies with the rules of laboratory practice for preclinical studies, in compliance with the International Guidelines of the European Convention for the Protection of Animals Used in Experimental Research.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.

Seminsky I.Zh., Serebrennikova S.N., Vasiliev Yu.V. participated in developing the concept of the article, obtaining and analyzing the actual data, writing the manuscript; Tkachuk E.A. – in editing, checking and approving the text of the article.

Information about the authors

Igor Zh. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-5982-3875

Серебренникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-3328-4727

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, Микрорайон 12а, 3, Россия). ORCID: 0000-0001-7525-2657

Васильев Юрий Васильевич – д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-3328-4727

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation); Senior Researcher, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation); Leading Researcher, East Siberian Institute of Medical and Environmental Research (665826, Angarsk, Microdistrict 12a, 3, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7525-2657

Yuri V. Vasiliev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation).

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 12.11.2024
Принята 30.11.2024
Опубликована 10.12.2024

Received 12.11.2024
Accepted 30.11.2024
Published 10.12.2024