

6. Shuvaeva OB. Recidivirujushhie pojasnichno-krestcovye radikulopatii v mikronejrohirurgii diskogennyh porazhenij: Dissert. 14.00.13, 14.00.28. Moskva, RF; 2005. 259 s.

7. Olizarovich MV, Remov PS. Mikrohirurgicheskie vmeshatel'stva na pozvonochnike s ispol'zovaniem komp'yuternogo rascheta i graficheskoy vizualizacii. *Novosti hirurgii*. 2016;24(6):592–600. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.592.

8. Remov PS, Olizarovich MV. Ispol'zovanie rentgenoanatomicheskikh parametrov zadnego opornogo kompleksa pozvonochnika pri planirovanii hirurgicheskogo dostupa. *Zdravoohranenie*. 2017;11:53–59.

9. Comparison of outcomes between conventional lumbar fenestration discectomy and minimally invasive lumbar discectomy: an observational study with a minimum 2-year follow [Electronic resource]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*; 2013 [data обращения: 2018 Сентябрь 10]. Available from: <http://www.josr-online.com/content/8/1/34>.

10. Hou T. Repeated microendoscopic discectomy for recurrent lumbar disk herniation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Feb; 70(2):120–125. doi: 10.6061/clinics/2015(02)09.

11. Zachary S. Biomechanical Effects of a Unilateral Approach to Minimally Invasive Lumbar Decompression [Electronic resource]. U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2018 Sept 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962436/>.

12. Haddadi K, Qazvini H. Outcome after Surgery of Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Comparison of Bilateral Laminotomy, Trumpet Laminectomy, and Conventional Laminectomy [Electronic resource]. *Front in Surgery*; 2016. [cited 2018 Oct 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824790/>.

#### Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,  
г. Гомель, ул. Ланге, 5,  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом медицин-  
ской реабилитации,  
Тел. сот.: +375 44 597 04 76  
e-mail: neuro\_ugokb2013@mail.ru  
Ремов Павел Сергеевич

#### Сведения об авторах

Ремов Павел Сергеевич, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь.

#### Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,  
Gomel, Lange Str., 5,  
Gomel State Medical University,  
Department of Neurology and Neurosurgery With the Course  
of Medical Rehabilitation  
Mob. tel.: +375 44 597 04 76  
E-mail: neuro\_ugokb2013@mail.ru  
Pavel S. Remov

#### Information about the authors

Remov Pavel S., Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery with the Course of Medical Rehabilitation, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.

Поступила 10.05.2019

УДК 616.24-008.444-074:577.112.6+616.329-002

## ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА НА УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ю. Я. Шелкович

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь

**Цель:** оценить взаимосвязь плазменного уровня трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1), растворимых в плазме ICAM-1 и Е-селектина (sICAM-1 и sЕ-селектина) с особенностями поражения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ГЭРБ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

**Материалы и методы.** Обследовано 120 пациентов, которым выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией нижней трети пищевода и последующим гистологическим исследованием, сомнологическое исследование, у 80 пациентов был выполнен иммуноферментный анализ с определением изучаемых цитокинов в плазме крови.

**Результаты.** У пациентов с ГЭРБ и СОАГС выявлены высокие плазменные концентрации ТФР-β1 ( $p = 0,002$ ), sICAM-1 ( $p = 0,009$ ) и sЕ-селектина ( $p = 0,041$ ) при сопоставлении с группой сравнения. Установлена положительная корреляция между индексом апноэ/гипопноэ и содержанием ТФР-β1 ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), sICAM-1 ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) и sЕ-селектина ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ) в плазме крови.

**Заключение.** Пациенты с ГЭРБ и СОАГС характеризуются высокими уровнями ТФР-β1, sICAM-1 и sЕ-селектина в плазме крови, что может сопровождаться развитием склеротических изменений и микроангиопатии в слизистой пищевода у данной категории лиц.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, цитокины, трансформирующий фактор роста-β1, sICAM-1, sЕ-селектин.

**Objective:** to evaluate the connection between plasma levels of transforming growth factor-β1 (TGF-β1), soluble ICAM-1 and E-selectin (sICAM-1 and sE-selectin) and features of esophageal mucosa damage in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS).

**Materials and methods.** 120 patients have been examined. Patients were undergone esophagogastroduodenoscopy with biopsy of the lower third of the esophagus with further histological study, somnological investigation. Enzyme linked immunosorbent assay was provided in 80 patients for detection of studied cytokines in blood plasma.

**Results.** High concentrations of TGF-β1 ( $p = 0,002$ ), sICAM-1 ( $p = 0,009$ ) and sE-selectin ( $p = 0,041$ ) were obtained in patients with GERD and OSAHS in contrast with comparison group. Positive correlation between apnea/hypopnea index and plasma levels TGF-β1 ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), sICAM-1 ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) and sE-selectin ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ) were revealed.

**Conclusion.** Patients with GERD and OSAHS are characterized by high levels of TGF- $\beta$ 1, sICAM-1 и sE-selectin in plasma, which may accompanied by the development of sclerotic changes and microangiopathy in esophageal mucosa in this group of patients.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, cytokines, transforming growth factor- $\beta$ 1, sICAM-1, sE-selectin.

**Y. Y. Shaikovich**

**The Influence of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome on the Levels of Proinflammatory and Profibrotic Cytokines in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease**  
**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 64–70**

### **Введение**

В последние годы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) все чаще рассматриваются в качестве коморбидных заболеваний [1, 2]. Однако особенности поражения пищевода у пациентов с ГЭРБ, протекающей на фоне СОАГС, в настоящее время мало изучены. Установлено, что СОАГС негативно сказывается на течении ГЭРБ, поскольку способствует увеличению частоты и продолжительности рефлюксов из желудка в пищевод и снижает пищеводный клиренс [3]. Ситуация усугубляется тем, что нередко ГЭРБ у пациентов с СОАГС характеризуется низкой выраженностью типичной клинической симптоматики, что может приводить к затруднениям в своевременной диагностике заболевания [4].

В литературных источниках имеются указания на то, что СОАГС способствует развитию фиброза слизистых верхних дыхательных путей за счет повышения провоспалительных и профибротических цитокинов [5]. Стоит полагать, что данное явление может иметь не только местный, но и системный характер и патогенетические основы формирования малосимптомного течения ГЭРБ на фоне СОАГС могут быть связаны с дисбалансом провоспалительных и профибротических цитокинов.

Одним из наиболее известных профибротических цитокинов является трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1). Установлено, что данная молекула синтезируется в организме в неактивном состоянии и существует множество путей ее активации. Изучение вопроса о влиянии СОАГС на течение ГЭРБ дает основание считать, что наиболее значимыми путями активации данного цитокина представляются активация посредством матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММП-2 и ММП-9) и активными формами кислорода. ТФР- $\beta$ 1 является стимулятором роста фибробластов и индуктором синтеза коллагена I и III типов, кроме того, он участвует в процессах модулирования воспалительных реакций [6, 7, 8].

Исследования последних лет показали, что СОАГС может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, микроангиопатии,

атеросклерозу сосудов и быть причиной кардиоваскулярных осложнений у страдающих им пациентов. Одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе данных нарушений, является активация некоторых молекул клеточной адгезии, участвующих в реализации воспалительных реакций. К таким молекулам относятся ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), E-селектин и L-селектин [9, 10, 11].

Однако в экспериментальном исследовании P. Rafiee et al. по выделению и изучению микрососудов пищевода было установлено, что ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин экспрессируются и на эндотелиальных клетках сосудов пищевода [12]. Таким образом, изучение данных молекул клеточной адгезии и их роли в развитии микроангиопатии у пациентов с ГЭРБ представляется вполне обоснованным.

### **Цель исследования**

Оценить взаимосвязь плазменного уровня ТФР- $\beta$ 1, растворимых в плазме ICAM-1 и E-селектина (sICAM-1 и sE-селектина) с особенностями поражения слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАГС.

### **Материалы и методы**

На базе УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» было обследовано 120 пациентов (73 мужчины и 47 женщин), среди которых 29 человек — пациенты с ГЭРБ (группа 1), 35 пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (группа 2), 30 пациентов с СОАГС (группа 3) и 26 пациентов без ГЭРБ и СОАГС составили группу 4 — сравнения. Средний возраст обследуемых лиц был равен 48 (42; 54) годам.

Критерии включения в исследование: возраст от 30 до 60 лет, наличие жалоб на изжогу и/или регургитацию, жалобы на храп и/или остановки дыхания во сне, наличие клинических маркеров СОАГС (абдоминальное ожирение, увеличение окружности шеи больше 43 см у мужчин и 37 см — у женщин, микро- и/или ретрогнатия), письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии, недостаточность кровообращения выше IIIA, некоронарогенные за-

болевания миокарда и поражение клапанов сердца, язва желудка и/или 12-перстной кишки, медикаментозное поражение желудка и 12-перстной кишки, тяжелая эндокринная патология, хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких, лор-патология, требующая хирургической коррекции, постоянный прием психотропных средств, миорелаксантов, других препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне.

Для подтверждения диагноза ГЭРБ выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором биопсийного материала из нижней трети пищевода. В основу морфологической верификации ГЭРБ легли рекомендации Лионского консенсуса [13].

Отбор лиц, страдающих СОАГС, осуществлялся с учетом характерных жалоб на храп, указаний на остановки дыхания во сне и клинических маркеров заболевания: абдоминальное ожирение, увеличение окружности шеи больше 43 см у мужчин и 37 см — у женщин, особенности строения лицевого скелета (микро- и/или ретрогнатия). На следующем этапе работы с пациентами выполнялся респираторный мониторинг с использованием прибора SOMNOcheck micro (Weinmann): осуществлялась регистрация носового дыхательного потока и пульсоксиметрия для оценки насыщения артериальной крови кислородом. Оценивались следующие показатели: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации, индекс вегетативных пробуждений, связанных с респираторными событиями, уровни насыщения крови кислородом за период сна, связь эпизодов апноэ с храпом и десатурацией.

Определение ТФР-β1, sICAM-1 и sE-селектина в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа (Wuhan Fine Biotech Co., Китай) у 80 пациентов. Из них концентрация ТФР-β1 была измерена в

группе 1 у 21 человека (5 с эрозивной ГЭРБ и 16 с неэрозивной ГЭРБ), в группе 2 — у 25 человек, в группе 3 — у 17 человек, в группе 4 — у 17 человек. Содержание молекул клеточной адгезии было определено в группе 1 у 20 человек (из них 5 — с эрозивной ГЭРБ), в группе 2 — у 25 человек, в группе 3 — у 17 человек, в группе 4 — у 18 человек.

Данные обрабатывались непараметрическими методами программы «Statistica», 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXHAR207F394425FA-Q. Для установления различий между группами при множественных сравнениях использовался критерий Краскела — Уоллиса с дальнейшим апостериорным анализом по методу Данна — Бонферрони [14]. При сравнении двух независимых групп использовался тест Манна — Уитни. Различия признавались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные представлены в виде медианы, 25 % и 75 % квартилей.

#### Результаты и обсуждение

Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

При множественных сравнениях исследуемых групп были обнаружены значимые различия ( $H = 15,747$ ,  $p = 0,0013$ ) между группой 2 и 4 ( $p = 0,002$ ), 3 и 4 ( $p = 0,01$ ) по уровню ТФР-β1 в плазме крови. Показатели концентрации ТФР-β1 представлены в таблице 1.

Далее было проведено парное сравнение между группами. Группа 1 статистически значимо не отличалась от группы 4 ( $p = 0,07$ ), несмотря на тенденцию к увеличению плазменной концентрации ТФР-β1. Однако были обнаружены статистически значимые различия в показателях концентрации ТФР-β1 в плазме крови пациентов с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ в группе 1 (таблица 2), а также значимые различия между пациентами с эрозивной ГЭРБ и группой сравнения (таблица 3).

Таблица 1 — Уровни содержания ТФР-β1 в плазме крови исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 25)	Группа 3 (n = 17)	Группа 4 (n = 17)
Концентрация ТФР-β1 в плазме крови, нг/мл	31,6 (12,1; 734,04)	160,9 (39,1; 2080,7)*	111,3 (53,3; 549,3)#	12,1 (10,8; 52,2)

\* — статистически значимое отличие группы 2 от группы 4; # — статистически значимое отличие группы 3 от группы 4,  $p \leq 0,05$

Таблица 2 — Сравнительная характеристика пациентов с неэрозивной и эрозивной ГЭРБ по содержанию в плазме крови ТФР-β1

Параметр	Неэрозивная ГЭРБ	Эрозивная ГЭРБ	p
Концентрация ТФР-β1 в плазме крови, нг/мл	15,1 (11,5; 221,1)	914,6 (245,3; 1928,5)*	0,015

\* — статистически значимые различия между группами,  $p \leq 0,05$

Таблица 3 — Сравнительная характеристика пациентов с эрозивной ГЭРБ и группы 4 по содержанию ТФР-β1 в плазме крови.

Параметр	Эрозивная ГЭРБ	Группа 4	p
Концентрация ТФР-β1 в плазме крови, нг/мл	914,6 (245,3; 1928,5)*	12,1 (10,8; 52,2)*	0,000

\* — статистически значимые различия между группами,  $p \leq 0,05$

Вероятно, наблюдаемое повышение концентрации ТФР-β1 может быть связано с еще одним механизмом его активации — активацией в ответ на повреждение, что может сопровождаться усилением фиброгенеза. Этот механизм описан в литературных источниках [7].

При парном сопоставлении концентраций ТФР-β1 в плазме крови лиц с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАГС пациенты группы 2 характеризовались значимо более высоким содержанием ТФР-β1 в плазме крови ( $p = 0,05$ ).

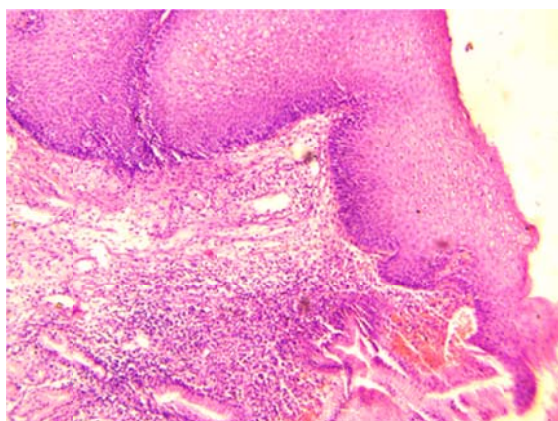
При установлении корреляционных связей была обнаружена положительная корреляция между концентрацией ТФР-β1 в плазме крови и ИАГ ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), отрицательная — между плазменным уровнем ТФР-β1 и средней сатурацией за период сна ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Избыточная активация ТФР-β1 у пациентов с СОАГС может приводить к развитию фиброзных и склеротических изменений в сли-

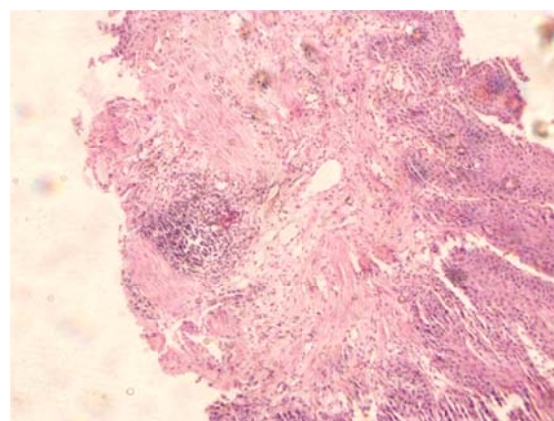
зистой оболочке пищевода при ГЭРБ, что подтверждается данными гистологического исследования (рисунки 1 и 2).

Повышенная коллагенизация, развивающаяся в слизистой пищевода, может способствовать преобладанию малосимптомных форм ГЭРБ у пациентов с СОАГС, что согласуется с литературными данными [15].

При множественном сравнении групп испытуемых по уровням молекул клеточной адгезии в плазме крови были получены значимые различия и для sICAM-1 ( $H = 15,528$ ,  $p = 0,001$ ), и для sE-селектина ( $H = 8,521$ ,  $p = 0,036$ ), значения представлены в таблице 4. В группах 2 и 3 были зафиксированы значимо более высокие показатели sICAM-1 по сравнению с группой 4 ( $p_{2-4} = 0,009$ ,  $p_{3-4} = 0,019$ ). В группе 2 наблюдалась более высокая концентрация sE-селектина по сравнению с группой 4 ( $p_{2-4} = 0,041$ ).



**Рисунок 1 — Хронический эзофагит пациента с ГЭРБ. Выраженная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация в подслизистом слое пищевода с мелкими геморрагиями. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$**



**Рисунок 2 — Склеротические изменения в эпителии пищевода пациента с ГЭРБ и СОАГС. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$**

Таблица 4 — Уровни содержания sICAM-1 и sE-селектина в плазме крови исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 25)	Группа 3 (n = 17)	Группа 4 (n = 18)
Концентрация sICAM-1, нг/мл	47 (44,7; 52,2)	54,4 (49,9; 69,3)*	58,3 (53; 63)#	47,4 (43; 50,2)
Концентрация sE-селектина, нг/мл	4,542 (4,072; 4,922)	4,672 (4,413; 5,407)*	4,764 (4,224; 5,305)	4,302 (3,769; 4,585)

\* — статистически значимое отличие группы 2 от группы 4; # — статистически значимое отличие группы 3 от группы 4,  $p \leq 0,05$



При парном сравнении групп 1 и 4 по уровню молекул клеточной адгезии наблюдалась тенденция к увеличению концентрации sE-селектина в плазме крови пациентов с ГЭРБ, хотя значимых различий получено не было ( $p = 0,093$ ).

У пациентов с эрозивной ГЭРБ по сравнению с неэрозивной отмечалась тенденция к более высоким показателям концентрации молекул клеточной адгезии, хотя значимых различий получено не было. Значимые различия были получены между значениями концентрации sE-селектина у пациентов с эрозивным эзофагитом и группой сравнения (таблица 5).

Далее было проведено парное сравнение концентраций молекул клеточной адгезии у пациентов группы 1 и группы 2. Пациенты группы 2 характеризовались статистически значимо более высокой концентрацией sICAM-1 в

плазме крови ( $p = 0,015$ ) и тенденцией к увеличению концентрации sE-селектина ( $p = 0,25$ ).

Увеличение sICAM-1 в плазме крови пациентов с СОАГС может способствовать развитию микроангиопатии у пациентов с ГЭРБ.

Так, действительно, при сравнении морфологических изменений в слизистой пищевода у пациентов группы 1 и 2, у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС высокие соединительнотканые сосочки, вдающиеся в эпителий, были с расширенными на верхушках кровеносными капиллярами — симптом «сосудистых озер». На рисунке 3 представлен эпителий пищевода пациента группы сравнения, на рисунке 4 — эпителий пищевода пациента с ГЭРБ.

На рисунке 5 и 6 представлены фотографии увеличенных соединительнотканых сосочков пациентов с ГЭРБ и СОАГС с полнокровными сосудами на верхушках.

Таблица 5 — Сравнительная характеристика пациентов с эрозивной ГЭРБ и группы 4 по содержанию в плазме крови sICAM-1 и sE-селектина

Параметр	Эрозивная ГЭРБ	Группа 4	p
Концентрация sICAM-1, нг/мл	49,7 (45,5; 52,2)	47,4 (43; 50,2)	0,412
Концентрация sE-селектина, нг/мл	4,984 (4,700; 5,071)	4,302 (3,769; 4,585)*	0,011

\* — статистически значимые различия между группами,  $p \leq 0,05$

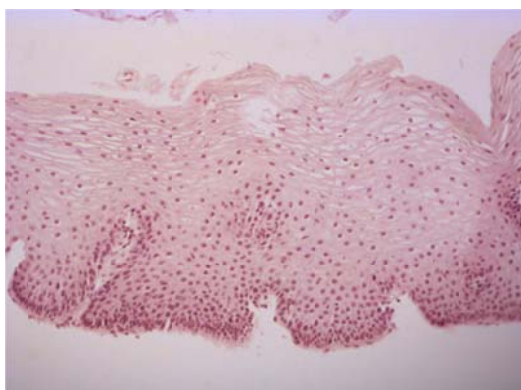


Рисунок 3 — Общий вид эпителия пищевода пациента группы сравнения. Соединительнотканые сосочки невысокие, образуют мелкие углубления в базальной части эпителия.

Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение  $\times 100$

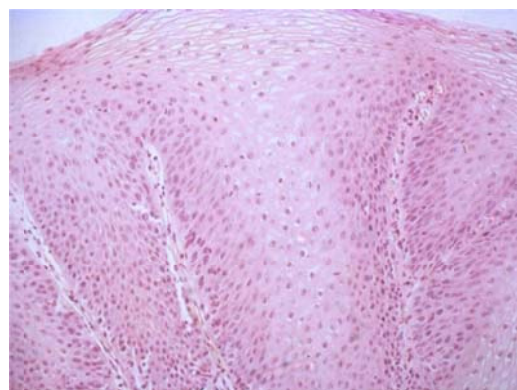
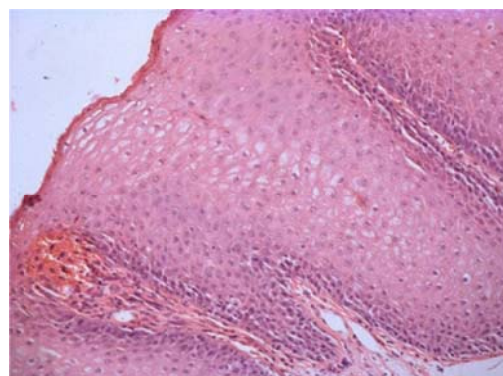
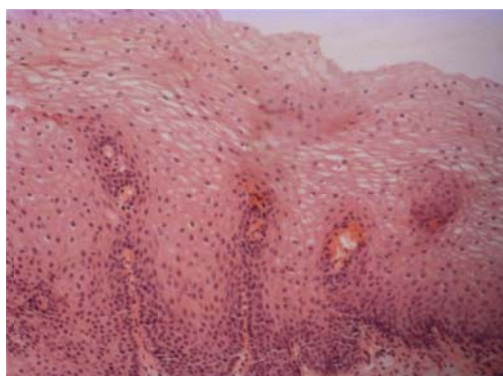


Рисунок 4 — Высокие соединительнотканые сосочки пациента с ГЭРБ без ярко выраженного полнокровия сосудов на верхушках. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение  $\times 100$



Рисунки 5, 6 — Увеличенные соединительнотканые сосочки с полнокровными сосудами на верхушках в слизистой пищевода пациентов с ГЭРБ и СОАГС.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$

Уровень sICAM-1 положительно коррелировал с ИАГ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), с индексом десатурации ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), индексом пробуждений, связанных с респираторными событиями ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ), отрицательно коррелировал со средней сатурацией ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ).

Концентрация sE-селектина в плазме крови положительно коррелировала с ИАГ ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), индексом десатурации ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ), индексом пробуждений, связанных с респираторными событиями ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, концентрация sICAM в плазме крови пациентов с ГЭРБ в большей степени связана с тяжестью СОАГС, чем с наличием эрозивного поражения пищевода. Плазменный уровень sE-селектина, напротив, статистически значимо повышается у пациентов с эрозивным эзофагитом, что может говорить о его взаимосвязи с характером поражения слизистой оболочки пищевода, и несколько в меньшей степени зависит от тяжести респираторных нарушений у лиц с СОАГС.

### Заключение

Пациенты с ГЭРБ и СОАГС характеризуются высоким содержанием ТФР- $\beta$ 1 в плазме крови, что может способствовать развитию склеротических изменений в слизистой оболочке пищевода у данной категории лиц.

У пациентов с ГЭРБ наличие СОАГС сопровождается высокими уровнями sICAM-1 и sE-селектина в плазме крови, что может способствовать развитию микроангиопатии в слизистой оболочке пищевода.

Пациенты с эрозивным поражением пищевода имеют более высокие концентрации ТФР- $\beta$ 1 и sE-селектина в плазме крови в отличие от группы сравнения.

### ЛИТЕРАТУРА

- Oh JH. Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Sep;1380(1):195-203. doi: 10.1111/nyas.13143.
- Jung H, Choung RS, Talley N. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jan;16(1):22-29. doi: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
- Wu ZH, Yang XP, Niu X, Xiao XY, Chen X. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
- Шелкович ЮЯ, Шишко ВИ. Особенности клинического течения эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. *Лечебное дело*. 2018;61(3):22-27.
- Kimoff RJ, Hamid Q, Divangahi M, Hussain S, Bao W, Naor N, Payne RJ, Ariyaratna A, Mulrain K, Petrof BJ. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoe. *Eur Respir J*. 2011 Jul;38(1):89-97. doi: 10.1183/09031936.00048610.
- Рудой АС. Синдромные и «семейные» аневризмы грудной аорты (наследственные аортопатии): монография. Минск, РБ: НиктаграфиксПлюс; 2016. 140 с.
- Поплавец ЕВ, Немцов ЛМ. Значение трансформирующего фактора роста  $\beta$  при заболевании желудочно-кишечного тракта. *Вестник ВГМУ*. 2010;9(1):56-63.
- Москалёв АВ, Рудой АС, Апчел АВ, Зуева ВО, Казымова ОЭ. Особенности биологии трансформирующего ростового

фактора  $\beta$  и иммунопатология. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;54(2):206-216.

9. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Pulm Med*. 2014 Nov. doi: 10.1155/2014/930535.

10. Cofta S, Wysocka E, Dziegielewska-Gesiak S, Michalak S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Torlinski L. Plasma selectins in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:113-9. doi: 10.1007/978-94-007-4549-0\_15.

11. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9(10):1003-12. doi: 10.5664/jcs.3070.

12. Rafiee P, Ogawa H, Heidemann J, Li MS, Aslam M, Lamirand TH, Fisher PJ, Graewin SJ, Dwinell MB, Johnson CP, Shaker R, Binion DG. Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: mechanisms of inflammatory activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Dec;285(6):1277-92.

13. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):665-676. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.

14. Гржибовский АМ. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека*. 2008(3):50-58.

15. Скударнов ЕВ, Смирнова ЕВ, Лобанов ЮФ. Дисплазия соединительной ткани и ее роль в формировании эрозий верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. *Вестник алтайской науки*. 2008;1(1):43-47.

### REFERENCES

- Oh JH. Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Sep;1380(1):195-203. doi: 10.1111/nyas.13143.
- Jung H, Choung RS, Talley N. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jan;16(1):22-29. doi: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
- Wu ZH, Yang XP, Niu X, Xiao XY, Chen X. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
- Shelkovich JuJa, Shishko VI. Osobennosti klinicheskogo techeniya jendoskopicheski pozitivnoj gastroezofageal'noj refljusknoj bolezni u pacientov s sindromom obstruktivnogo apnoe/gipopnoe sna. *Lechebnoe delo*. 2018;61(3):22-27.
- Kimoff RJ, Hamid Q, Divangahi M, Hussain S, Bao W, Naor N, Payne RJ, Ariyaratna A, Mulrain K, Petrof BJ. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoe. *Eur Respir J*. 2011 Jul;38(1):89-97. doi: 10.1183/09031936.00048610.
- Rudoy AS. Sindromnye i «semejnye» anevrizmy grudnoj aorty (nasledstvennye aortopatii): monografija. Minsk, RB: NiktagrafiksPljus; 2016. 140 s.
- Poplavcev EV, Nemcov LM. Znachenie transformirujushhego faktora rosta  $\beta$  pri zabojevanija zheludochno-kishechnogo trakta. *Vestnik VGMU*. 2010;9(1):56-63.
- Moskaljev AV, Rudoy AS, Apchel AV, Zueva VO, Kazymova OJ. Osobennosti biologii transformirujushhego rostovogo faktora  $\beta$  i immunopatologija. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2016;54(2):206-216.9
- Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Pulm Med*. 2014 Nov. doi: 10.1155/2014/930535.
- Cofta S, Wysocka E, Dziegielewska-Gesiak S, Michalak S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Torlinski L. Plasma selectins in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:113-9. doi: 10.1007/978-94-007-4549-0\_15.
- Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9(10):1003-12. doi: 10.5664/jcs.3070.
- Rafiee P, Ogawa H, Heidemann J, Li MS, Aslam M, Lamirand TH, Fisher PJ, Graewin SJ, Dwinell MB, Johnson CP, Shaker R, Binion DG. Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: mechanisms of inflammatory activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Dec;285(6):1277-92.

13. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):665-676. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.

14. Grzhibovskij AM. Analiz treh i bolee nezavisimyh grupp kolichestvennyh dannyh. *Jekologija cheloveka*. 2008(3):50-58.

15. Skudarnov EV, Smirnova EV, Lobanov JuF. Displazija soedinitel'noj tkani i ee rol' v formirovanii jerozij verhnego otdela pishhevaritel'nogo trakta u detej. *Vestnik altajskoj nauki*. 2008;1(1):43-47.

**Адрес для корреспонденции**

230009, Республика Беларусь,  
г. Гродно, ул. Горького, 80,  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
2-я кафедра внутренних болезней,  
тел. моб.: +375 29 8878780,  
e-mail: [Lazarilin@mail.ru](mailto:Lazarilin@mail.ru)

Шелкович Юлия Яновна

**Сведения об авторах**

Шелкович Ю.Я., ассистент 2-й кафедры внутренних болезней  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Address for correspondence**

230009, Republic of Belarus,  
Grodno, Gorkogo Str., 80,  
Grodno State Medical University,  
2<sup>nd</sup> Department of Internal Diseases  
Mob.tel.: +375 29 8878780,  
e-mail: [Lazarilin@mail.ru](mailto:Lazarilin@mail.ru)  
Yuliya Shaukovich

**Information about the authors**

Yuliya Shaukovich, assistant of the 2<sup>nd</sup> Department of Internal Diseases, EE «Grodno State Medical University»

Поступила 14.05.2019

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.681-018-092.18/-092.19-092.9

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННИКАХ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

*Е. К. Солодова, К. А. Кидун, Т. С. Угольник*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

В эксперименте на крысах-самцах линии Вистар было установлено, что воздействие моделированного хронического стресса в течение 10 дней вызывает в семенниках крыс нарушение процессов сперматогенеза, а также оказывает влияние на снижение относительного количества клеток Лейдига. Установлено, что через 10 суток после моделирования хронического стресса по Ortiz J. в интерстициальной ткани семенников крыс линии Вистар снижается количество активных форм клеток Лейдига и увеличивается количество неактивных форм стероидпродуцирующих клеток.

**Ключевые слова:** крысы, хронический стресс, семенники, извитые семенные каналы, индекс сперматогенеза, клетки Лейдига.

The experiment on male Wistar rats has demonstrated that the exposure to modelled chronic stress for 10 days causes disturbances of spermatogenesis processes and exerts influence on the decrease of the relative number of Leydig cells in the rats' testis. It has been found that after 10 days of the chronic stress modelling by Ortiz J., the number of active forms of the Leydig cells decreases and the number of non-active forms of steroid-producing cells increases in the interstitial tissue of the testis of the Wistar rats.

**Key words:** rats, chronic stress, testes, seminiferous tubules, index of spermatogenesis, Leydig cells.

**E. K. Solodova, K. A. Kidun, T. S. Ugnik**

**Morphological Changes in the Testis of Wistar Rats Under the Influence of Non-Specific Chronic Stress**  
**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 70–74**

**Введение**

В настоящее время увеличение состояния infertility у мужчин подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями [1, 2, 3]. Рост значимости мужской infertility в патогенезе супружеского бесплодия может быть обусловлен различными факторами: органическими патологическими процессами органов мужской половой системы, а также раз-

личными неблагоприятными воздействиями эндогенного и экзогенного характера [4, 5]. Однако роль стресса в механизмах нарушения мужской fertilityности изучена недостаточно.

Известно, что образующиеся при стрессе свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов оказывают негативное влияние на морфологические характеристики различных тканей и органов, включая семенники.