

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЗАЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА И ДИСБАЛАНС ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

П.Е. Шмаевский, М.Г. Костяева, Я.И. Емец, Д.Ю. Тычинская, Д.М. Ежова, Е.М. Ежова, В.И. Попадюк, Н.В. Ермакова, Т.Д. Медведева, Н.Х.Э.к. Мирзаева, А.С. Нурисламова, М. А. Расулов, В. Рахманов, С.Г. Кашкаха, М.Г. Гаврилин

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

ПЕШ: <https://orcid.org/0000-0003-1330-1294>; [1032156496@rudn.ru](mailto:1032156496@rudn.ru); ТДМ: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7408>; [mdtanja@yandex.ru](mailto:mdtanja@yandex.ru); НХЭКМ: <https://orcid.org/0000-0001-7106-4157>; [mirzaeva.anora@inbox.ru](mailto:mirzaeva.anora@inbox.ru); АСН: <https://orcid.org/0000-0001-6122-4794>; [p.nurislamova@yandex.ru](mailto:p.nurislamova@yandex.ru); МАР: <https://orcid.org/0000-0002-2776-3425>; [rasulov251102@gmail.com](mailto:rasulov251102@gmail.com); ВР: <https://orcid.org/0000-0002-5583-1341>; [veps.rahmanov@mail.com](mailto:veps.rahmanov@mail.com)

## EXPERIMENTAL INFLAMMATION AFTER SURGICAL INJURY OF THE NOSE PARTITION AND VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IMBALANCE

P.E. Shmaevsky, M.G. Kostyaeva, Y.I. Emec, D.U. Tychinskaya, D.M. Ezhova, E.M. Ezhova, V.I. Popadyk, N.V. Ermakova, T.D. Medvedeva, N.H.E.k. Mirzaeva, A.S. Nurislamova, M.A. Rasulov, V. Rahmanov, S.G. Kashkakh, M.G. Gavrilin

RUDN University, Moscow, Russia

**Резюме.** Цель исследования - оценить связь экспериментального воспаления после хирургической травматизации перегородки носа и дисбаланса вегетативной нервной системы (ВНС). **Материалы и методы.** Исследование было проведено на 12 половозрелых крысах-самцах породы Wistar массой 185-250 г. Для оценки состояния ВНС проводили анализ variability сердечного ритма (BCP) (LF, HF, LF/HF) у крыс до операции (контрольные данные) и на 2, 4, 6 сутки после операции. Операция проводилась путем 2-сторонней зигзагообразной скарификации слизистой оболочки перегородки носа остроконечным зондом под общей анестезией раствором Золетил 100. **Заключение.** Экспериментальное воспаление в полости носа, являющееся следствием проведенной септопластики, приводит к значительному усилению влияния высших вегетативных центров на другие уровни регуляции сердечно-сосудистой деятельности, стойкому возрастанию активности вазомоторного центра и барорефлекторной регуляции — преобладание регуляторных влияний симпатической нервной системы над парасимпатической, резкому снижению влияния парасимпатической нервной системы (ПНС) на сердечную деятельность. В целом можно считать, что баланс симпатической нервной системы (СНС) и ПНС возвращается в физиологичное состояние к концу первой недели после оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** variability сердечного ритма, воспаление, перегородка носа.

DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.S2.141-144

**Для цитирования:** Шмаевский П.Е., Костяева М.Г., Емец Я.И., Тычинская Д.Ю., Ежова Д.М., Ежова Е.М., Попадюк В.И., Ермакова Н.В., Медведева Т.Д., Мирзаева Н.Х.Э.к., Нурисламова А.С., Расулов М.А., Рахманов В., Кашкаха С.Г.,

Гаврилин М.Г. Экспериментальное воспаление после хирургической травматизации перегородки носа и дисбаланс вегетативной нервной системы. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10 (2, Прил. 2): 141-144

**Abstract.** The purpose of the study was to evaluate the connection between experimental inflammation after surgical trauma to the nasal septum and imbalance of the autonomic nervous system (ANS). Materials and methods. The study was performed on 12 male Wistar rats weighing 185-250 g. To assess the state of the ANS, was performed the analysis of heart rate variability (HRV) (LF, HF, LF / HF) in rats before surgery (control data) and at 2, 4, 6 days after surgery. The operation was performed by 2-side zigzag scarification of the nasal mucosa with a pointed probe under general anesthesia with Zoletil 100. **Conclusion.** Experimental inflammation in the nasal cavity, which is a consequence of septoplasty, leads to a significant increase in the influence of higher autonomic centers on other levels of regulation of cardiovascular activity, persistent increase in vasomotor center activity and baroreflex regulation, parasympathetic nervous system (PNS) on cardiac activity. In general, the balance of the sympathetic nervous system (SNA) and PNS can be considered to return to physiological state by the end of the first week after surgery.

**Key words:** heart rate variability, inflammation, nasal septum.

**For citations:** Shmaevsky P.E., Kostyaeva M.G., Emec Y.I., Tychinskaya D.U., Ezhova D.M., Ezhova E.M., Popadyk V.I., Ermakova N.V., Medvedeva T.D., Mirzaeva N.H.E.k., Nurislamova A.S., Rasulov M.A., Rahmanov V., Kashkakh S.G., Gavrilin M.G. Experimental inflammation after surgical injury of the nose partition and vegetative nervous system imbalance. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10 (2, Suppl. 2): 141-144 (In Russian).

**Введение.** Хирургические вмешательства в полости носа, а именно септопластика, приводят к возникновению воспаления в месте операции [1] с последующим развитием стрессовых реакций [2-4]. Известно, что моделирование септопластики приводит не только к дисбалансу ВНС [5, 6], но и к морфофункциональным изменениям пирамидного слоя субполей гиппокампа, а также в зубчатой извилине [7]. Насколько известно, исследований, определяющих взаимосвязь между явлениями местного воспаления в полости носа и изменениями в балансе ВНС у крыс, ранее не проводилось.

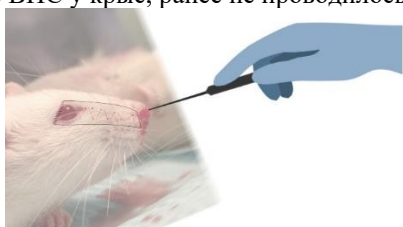


Рисунок 1. Схема зигзагообразной скарификации слизистой оболочки носа остроконечным зондом.

**Материалы и методы.** *Оценка ВСР.* Для записи ЭКГ за трое суток до операции подкожно имплантировались стальные циркуляры (рис. 2). Обезболивание манипуляции проводилось Золетилом. На время записи ЭКГ к циркулярам подключались электроды. Запись проводилась при помощи прибора ВЮРАС МР30В-СЕ. Интерпретировались 30 секундные фрагменты записей, содержащих в среднем 189 RR интервалов без артефактов. Выделение 30 секундного фрагмента выполнялось в программе Вюрас Student Lab 4.1. После этого проводился расчёт показателей частотного анализа в программе Kubios HRV.

Оценивались следующие абсолютные показатели частотного анализа ВСР. LFav (Absolut powers Low Frequency – низкочастотный компонент), мс<sup>2</sup> – этот показатель характеризует состояние симпатического отдела вегетативной нервной системы, в частности, системы регуляции сосудистого тонуса сосудодвигательного центра продолговатого мозга [6, 8]. HFav (Absolut powers High Frequency – высокочастотный компонент), мс<sup>2</sup> – отражает вагусную активность в регуляции сердечно-сосудистой деятельности, мощность дыхательных волн сердечного ритма [6, 8]. LF/HF – соотношение влияний на сердечную деятельность симпатического и парасимпатического (ПНС) отдела ВНС [6, 8]. Чем больше соотношение, тем более выражено симпатическое влияние, а чем меньше соотношение – тем больше выражено парасимпатическое влияние [6, 8].

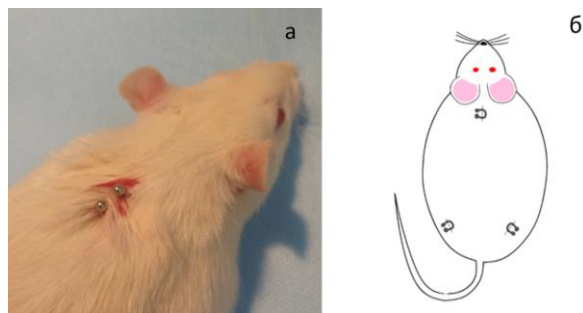


Рисунок. 2. А - имплантированный стальной циркуляр для регистрации ЭКГ; Б - схема расположения циркуляров на теле крысы.

*Морфологическая оценка повреждения тканей.* После проведения моделирования септопластики всем крысам на 2, 4 и 6 сутки после операции проводили забор лицевого скелета. Забранные ткани помещались в декальцинирующий раствор на период 30 дней. Далее проводилась вырезка перегородки носа во фронтальной плоскости, заливались в парафиновые блоки. После осуществлялась нарезка препаратов на микротоме с последующей стандартной их окраской растворами гематоксилина и эозина. Оценивали отек тканей посредством измерения толщины слизистой оболочки в местах скарификации слизисто-надхрящичного листка перегородки носа, выраженность лейкоцитарной инфильтрации и гиперемии тканей.

*Статистическая обработка данных.* Данные обрабатывались посредством программ Microsoft Excel 2016, JASP 0.14.1. Оценивался частотный компонент ВСР с помощью критерия для связанных выборок Вилкоксона при  $p < 0.01$ .

**Результаты.** *Морфологические изменения перегородки носа после моделирования септопластики у крыс.* Моделирование септопластики путем скарификации слизистой оболочки полости носа привела к очевидным морфологическим изменениям поврежденных участков слизистой (рис.3.1). Так, по сравнению с толщиной слизистой у контрольных животных ( $27,37 \pm 2,94$  мкм), повреждение привело к ее увеличению на всех исследуемых сроках ( $p < 0,001$ ). Отек, который охватывал участки, прилежащие к зоне повреждения перегородки носа, привел также к последующему уменьшению общих носовых ходов на всех исследуемых сроках ( $p < 0,001$ ).

При оценке гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, на 2-6 дни после повреждения слизистой оболочки перегородки носа у крыс наблюдались отек, гиперемия и диапедзные кровоизлияния в подслизистой основе. Кроме того, у некоторых животных были определены очаговые перидуктальные мононуклеарные инфильтраты в области слизистых желез. (рис. 3.1).

На второй день после операции экспериментальной группе, согласно критерию Манн-Уитни, в местах скарификации перегородки носа толщина слизистой оболочки перегородки носа вместе с лейкоцитарным валом составляла  $45,43 \pm 1,07$  мкм, на 4й сутки после операции эта величина достоверно увеличилась до  $49,55 \pm 3,24$  мкм ( $p < 0,01$ ). По сравнению с 4-ми сутками, на 6-й день после операции толщина слизистой достоверно снизилась до  $44,99 \pm 2,54$  мкм ( $p < 0,01$ ) (рис.3.2).

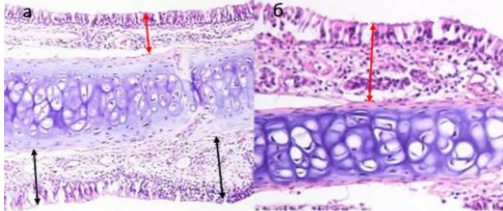


Рисунок 3.1. Фронтальный срез перегородки носа крыс после эксперимента на 4-й день после хирургического вмешательства (а, ув. x200) и группы контроля (б, ув. x400). Примечание: красными стрелами показана толщина слизистой оболочки неповрежденных участков, черными – зона повреждения. Окр. гем.-эоз.

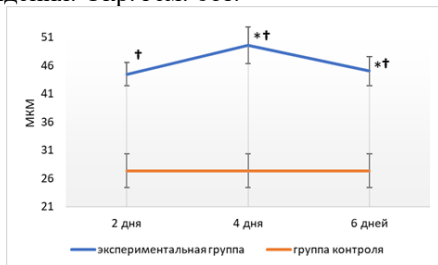


Рисунок 3.2. Динамика изменений толщины слизистой оболочки в области поврежденных участков перегородки носа после моделирования септопластики. Примечание: \* – достоверное отличие между контрольными животными и животными экспериментальной группы ( $p < 0,01$ ); † – достоверное отличие данных на разных сроках после моделирования септопластики ( $p < 0,01$ ).

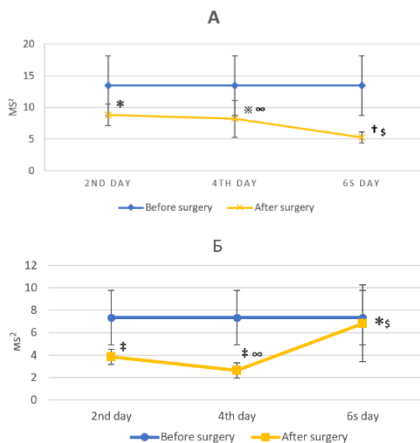


Рисунок 4. Спектральный анализ ВРС у крыс в периоперационном периоде. А – LF, Б – HF, В – LF/HF ratio. \* – достоверные различия между данными контроля и данными после операции при  $p > 0,05$ ; \* – достоверные различия между данными контроля и данными после операции при  $p < 0,05$ ; † – достоверные различия между данными контроля и данными после операции при  $p < 0,005$ ; ‡ – достоверные различия между данными контроля и данными после операции при  $p < 0,001$ ; \$ – достоверные различия между данными различными сроками внутри групп после операции при  $p < 0,001$ ; ∞ – достоверные различия между данными различными сроками внутри групп после операции при  $p < 0,01$ .

**Изменения ВСП.** На вторые сутки после операции LFav достоверно снизился до нижней границы значений, полученных в контрольной группе до операции ( $8,83 \pm 1,68$  мс<sup>2</sup>) ( $p > 0,05$ ) (рис. 4А). На четвертые — LFav остался значимо ниже контрольных показателей ( $8,22 \pm 2,95$  мс<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4А), а на шестые сутки LFav достоверно понизился ещё значительно ( $5,22 \pm 0,87$  мс<sup>2</sup>) ( $p < 0,005$ ) (рис. 4А). На вторые сутки HFav достоверно снизился ( $3,85 \pm 0,68$  мс<sup>2</sup>) ( $p < 0,001$ ) (рис. 4Б). На четвертые сутки HFav ещё значимо уменьшился ( $2,61 \pm 0,43$  мс<sup>2</sup>) ( $p < 0,001$ ) (рис. 4Б). На шестые сутки HFav вернулся к значениям, полученным в контрольной группе ( $6,83 \pm 3,43$  мс<sup>2</sup>) ( $p > 0,05$ ) (рис. 4Б). На вторые сутки после операции соотношение LF/HF значимо увеличилось ( $2,96 \pm 0,4$ ) ( $p < 0,005$ ) (рис. 4В). На четвертые сутки соотношение LF/HF осталось неизменным ( $2,95 \pm 0,39$ ) ( $p < 0,005$ ) (рис. 4В). На шестые сутки соотношение LF/HF достоверно нормализовалось ( $2,13 \pm 0,36$ ) ( $p > 0,05$ ) (рис. 4В).

**Обсуждение результатов.** Гипоксия и отек слизистой оболочки полости носа. Септопластика есть хирургическое вмешательство, сопровождающееся механическим повреждением слизистой оболочки носа [4]. Повреждение активирует местные защитные и иммунные механизмы, сопровождается нарушением локальной микроциркуляции, что приводит к отеку слизистой носовых пазух [1]. Отек данной локализации сопровождается частичной посттравматической обструкцией верхнего отдела дыхательных путей за счет сужения их просвета [5]. Обструкция приводит к гипоксии и гипокальнии в организме крыс [9]. Известно, что гипоксия и гиперкапния оказывают существенное влияние на активацию СНС и ПНС за

счет афферентной импульсации от хеморецепторов каротидных телец в дыхательный и сосудодвигательный центр продолговатого мозга крыс [10]. Исследование показало, что данное состояние начинает развиваться сразу же после оперативного вмешательства и достигает своего максимума на 4-е сутки. (рис. 3.2).

*Гипоксия и ВСП.* Одним из многих механизмов адаптации сердечной деятельности к условиям гипоксии является изменение вегетативной регуляции сердечного ритма [11-12]. Гипоксия приводит к усилению симпатического и ослаблению парасимпатического влияния на сердечно-сосудистую деятельность, что сопровождается значительным повышением частоты сердечных сокращений и снижением вариабельности сердечного ритма [5-6, 11-13]. В проведенном исследовании, оцененные частотные показатели ВСП говорят о том, что гипоксия [1, 5, 9] и хирургический стресс [2], возникающий вследствие повреждения тканей и болевой импульсации [4], в послеоперационном периоде приводят к усилению влияния СНС, в том числе к достоверному росту активности вазомоторного центра и барорефлекторной регуляции, а также к снижению влияния на сердечную деятельность ПНС. К шестым суткам после хирургического вмешательства баланс СНС и ПНС частично приходит в норму, но тем не менее достоверно сохраняется пусть и менее выраженное преобладание симпатической регуляции сердечно-сосудистой деятельности (рис. 4).

**Выводы.** Экспериментальное воспаление в полости носа, являющееся следствием проведенной септопластики, приводит к значительному усилению влияния высших вегетативных центров на другие уровни регуляции сердечно-сосудистой деятельности, стойкому возрастанию активности вазомоторного центра и барорефлекторной регуляции — преобладание регуляторных влияний симпатической нервной системы над парасимпатической, резкому снижению влияния ПНС на сердечную деятельность. В целом можно считать, что баланс СНС и ПНС возвращается в физиологическое состояние к концу первой недели после оперативного вмешательства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kastyro I., Kostyaeva M. Nasal septum histological changes in modelling septoplasty at rats. *Virchows Archiv* (2020) 477 (Suppl 1): S317-S318
2. Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics. *Vestn Otorinolaringol.* 2016; 81(3): 7-11.
3. Glushko A.V., Drobyshev A.Y. Evaluation of the ultrasound osteotomy effectiveness in rhinoplasty.

*Golova i sheya. Rossijskij zhurnal Head and neck. Russian Journal.* 2020;8(1):55–62 (in Russian).

4. Kastyro I.V., Torshin V.I., Drozdova G.A., Popadyuk V.I. Acute pain intensity in men and women after septoplasty. *Russian Open Medical Journal.* 2017. 6 (3): 1-6.
5. Kastyro I.V., Inozemtsev A.N., Shmaevsky P.E., G Khamidullin.V., Torshin V.I., Kovalenko A.N., Pryanikov P.D., Guseinov I.I. The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study). *J. Phys.: Conf. Ser.* 2020; 1611 (012054)
6. Celiker M.M., Cicek Y., Tezi S.M., Ozgur A., Polat H.B., Dursun E. Effect of Septoplasty on the Heart Rate Variability in Patients With Nasal Septum Deviation. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2018; 29 (2): 445-448.
7. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., Shilin S.S., Torshin V.I., Kostyaeva M.G., Popadyuk V.I., Yunusov T.Y., Shmaevsky P.E., Shalimov K.P., Kupryakova A.D., Doroginskaya E.S., Sedelnikova A.D. Influence of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Expression of p53 Protein in the Hippocampus of Rats. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2021; 497: 99–103.
8. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии.* 2001; 24 (6): 86
9. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Popadyuk V.I., Torshin V.I., Ermakova N.V., Karpukhina O.V., Inozemtsev A.N., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E., Sardarov G.G., Gordeev D.V., Scopich A.A. Studying the physiological effects of a new model of septoplasty in rats. *Head and neck. Russian Journal.* 2020;8(2):33–38 (in Russian).
10. Olsen K.D., Kern E.B., Westbrook P.R. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1981;89:804–10.
11. Nesterov S.V. Autonomic regulation of the heart rate in humans under conditions of acute experimental hypoxia. *Human Physiology.* 2005; 31 (1): 70-74.
12. Irzhak L.I., Boiko E. R. Spectral parameters of heart rate variability in man under the acute normobaric hypoxia conditions. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal Imeni IM Sechenova.* 2015; 101(1): 108-113.
13. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E., Karpukhina O.V., Inozemtsev A.N., Torshin V.I., Ermakova N.V., Popadyuk V.I. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of Rats *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2020; 492: 121–123.