

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-831-005

Гиниатуллин Р.У., Осиков М.В., Кузьмин А.Н.

Патоморфология и патоморфоз ишемического инфаркта коры головного мозга у крыс после применения эритропоэтина и лазерного излучения

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
454091, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64

Актуальность. Инфаркт мозга ишемического генеза является наиболее частой формой (80% всех случаев) инсульта, характеризующейся высокой летальностью, обусловленной критическим уменьшением кровоснабжения мозга – до 20 мл/100 г/мин. Это приводит к нарушению функционирования нейронов при сохранении их жизнеспособности в зоне пенумбры (ишемической полутени), где апоптоз клеток происходит примерно через 80 минут. Таким образом, ишемический инсульт приводит к формированию центральной, необратимо поврежденной области инфаркта и потенциально обратимой периферической зоны ишемической полутени, являющейся мишенью для терапии. **Целью** настоящего исследования было изучение сочетанного действия эритропоэтина и низкоинтенсивного лазерного излучения на неврологический статус и морфологические характеристики очага поражения при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга.

Методика. Использовались гистологические и иммуногистохимические методы, а также статистический анализ. Морфометрические исследования включали подсчет количества поврежденных и неповрежденных нейронов, мелких кровеносных сосудов, эндотелиальных клеток с экспрессией FEGF, площади инфаркта, а также оценку неврологического статуса.

Результаты. Комбинированное применение эритропоэтина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга приводит к восстановлению неврологического статуса, более раннему по сравнению с монотерапией эритропоэтином или лазерным излучением восстановлению морфологии очага повреждения, увеличению экспрессии VEGF в эндотелиоцитах кровеносных сосудов.

Закключение. При использовании комбинированной терапии, включающей эритропоэтин в общей дозе 15000 МЕ/кг и инфракрасное лазерное излучение с длиной волны 970 нм и мощностью 1 Вт, в очаге инсульта при экспериментальной ИКГМ наблюдался положительный патоморфоз. На 7, 14 и 30 сутки отмечалось значительное уменьшение количества нейронов с признаками хроматолиза и клеток-теней, а также сокращение площади инфаркта, а также существенное увеличение интактных нейронов, эндотелиоцитов с экспрессией антител к VEGF и мелких кровеносных сосудов; полное восстановление интегрального показателя неврологического статуса с 14 суток по сравнению с аналогичными показателями у животных 2-й группы с применением эритропоэтина и 3-й группы опытов с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; эритропоэтин; лазерное излучение; морфология; неврологический статус

Для цитирования: Гиниатуллин Р.У., Осиков М.В., Кузьмин А.Н. Патоморфология и патоморфоз ишемического инфаркта коры головного мозга у крыс после применения эритропоэтина и лазерного излучения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 34–43.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.34-43

Участие авторов: концепция исследования, сбор материала, анализ и интерпретация данных, подготовка текста – Гиниатуллин Р.У., Осиков М.В., Кузьмин А.Н.

Для корреспонденции: Гиниатуллин Равиль Усманович, e-mail: gru54@mail.ru

Финансирование. Данное исследование не имело внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.07.2025

Принята к печати 08.10.2025

Опубликована 27.03.2026

Giniatullin R.U., Osikov M.V., Kuzmin A.N.

Pathomorphology and pathomorphosis of ischemic infarction of the cerebral cortex in rats after the use of erythropoietin and laser radiation

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454091, Russian Federation

Relevance. Ischemic stroke is the most common (80% of cases) type of cerebral infarction with a high mortality rate, resulting from a critical decrease in cerebral blood flow – up to 20 ml / 100 g / min. This leads to dysfunction of neurons with preserved viability – the penumbra area (half-shadow), where cell death by apoptosis occurs in about 80 minutes. Thus, as a result of ischemic stroke, a central, irreversibly damaged infarction core and a potentially reversible, peripheral zone of ischemic half-shadow are formed, which is a target for therapy. In this regard, the search for new methods of pathogenetic therapy of ischemic stroke is an urgent task. **Objective.** This work was to study the combined effect of EPO and NLI on the neurological status, morphology of the lesion in experimental ischemic infarction of the cerebral cortex (EICI).

Methods. Histological, immunohistochemical methods and statistical analysis were used. Morphometric studies included counting the number of damaged and intact neurons, small blood vessels, endothelial cells with FEGF expression, infarction area, and examined the neurological status.

Results. A positive effect of erythropoietin in combination with low-intensity infrared laser radiation on the morphology of the experimental cerebral ischemia focus and neurological status in rats was established. On days 7–14–30, therapeutic pathomorphosis is recorded in the ischemic infarction focus: the number of intact neurons and capillaries increases, VEGF expression increases, the number of damaged neurons and infarction area decreases, and on day 14, the integral indicator of neurological status is completely restored.

Conclusion. When using combination therapy including erythropoietin at a total dose of 15,000 IU/kg and infrared laser radiation with a wavelength of 970 nm and a power of 1 W, positive pathomorphism was observed in the stroke focus during experimental IKGM. On days 7, 14 and 30, a significant decrease in the number of neurons with signs of chromatolysis and shadow cells was noted, as well as a decrease in the infarction area, as well as a significant increase in intact neurons, endothelial cells with the expression of antibodies to VEGF and small blood vessels; complete restoration of the integral indicator of the neurological status from day 14 compared with similar indicators in animals of the 2nd group using EPO and the 3rd group of experiments using NLI.

Keywords: cerebral ischemia; erythropoietin; laser radiation; morphology; neurological status

For citation: Giniatullin R.U., Osikov M.V., Kuzmin A.N. Pathomorphology and pathomorphosis of ischemic infarction of the cerebral cortex in rats after the use of erythropoietin and laser radiation. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2026; 70(1): 34–43. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.34-43

Authors' participation: study design, material collection, data analysis and interpretation, text writing – Giniatullin R.U., Osikov M.V., Kuzmin A.N.

For correspondence: *Giniatullin Ravil Usmanovich*, e-mail: gru54@mail.ru

Informacion about the authors:

Giniatullin R.U., <https://orcid.org/0009-0004-1017-8328>

Osikov M.V., <https://orcid.org/0000-0002-4395-3798>

Kuzmin A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4251-9153>

Funding. The study was conducted without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13.07.2025

Accepted 08.10.2025

Published 27.03.2026

Введение

В настоящее время особое внимание привлекают нейротропные эффекты эритропоэтина [1, 2]. Открытие рецепторов для эритропоэтина (ЭПО) на нейронах и эндотелиоцитах позволило рассматривать его в качестве эндо-

генного нейротропного агента при ишемическом инсульте (ИИ) [3, 4]. Наряду с этим, установлено, что в зонах, подвергшихся воздействию низкоинтенсивного лазерного излучения (НЛИ), увеличивается экспрессия роста эндотелия (VEGF), что приводит к увеличению количества ка-

пилляров и восстановлению тканей, в частности при ИИ [5, 6]. В связи с этим поиск новых подходов к патогенетической терапии ИИ является актуальной задачей экспериментальной и клинической неврологии.

Методика

Исследование было проведено в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС от 22 сентября 2010 года, касающейся защиты животных, используемых в научных целях. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №23 от 22.09.2010 г.).

В эксперименте были использованы белые нелинейные крысы обоих полов ($n = 120$) весом 220–250 г, которые были разделены на пять групп: 1-я ($n = 30$), которым под анестезией («Золетил», тилетамина гидрохлорид, золазепам гидрохлорид, Франция) создавалась модель ИКГМ путем трепанации черепа, вскрытия твердой мозговой оболочки и диатермокоагуляции пиальных сосудов коры головного мозга в сенсомоторной зоне; 2-я ($n = 30$) – животные с ИКГМ, которым через 3, 24, 48 часов после индукции ИКГМ внутрибрюшинно вводили ЭПО в составе препарата «Эпокрин» (МНН: эпозетин альфа, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА, Россия) в разовой дозе 5 000 МЕ/кг; 3-я ($n = 30$) – животные, которым через 2 часа после индукции ИКГМ однократно воздействовали на область ишемического очага лазерным излучением с длиной волны 970 нм аппаратом «ИРЭ-Полус» (ООО НТО «ИРЭ-Полус», Россия); 4-я ($n = 30$) – животные с ИКГМ, которым через 2 часа после индукции ИКГМ проводили дистанционное нажное облучение лазером, как в группе 4, а через 3, 24 и 48 часов вводили ЭПО, как в группе 3. Исследования проводили на 3, 7, 14, 30 сутки после индукции ИКГМ.

Головной мозг фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, изготавливали парафиновые блоки, с которых делали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином, по методам Бильшовского, Шпильмейера, Ниссля. Морфологическое исследование очага инфаркта проводилось на 7, 14 и 30 сутки после индукции ИИ и эвтаназии животных.

Оценка экспрессии VEGF в эндотелиоцитах кровеносных сосудов выполнялась с использованием иммуногистохимической реакции на иммуногистостейнере Bench Mark XT (Ventana, USA). Для визуализации использовалась универсальная система ultraVIEW Universal DAB (Ventana, USA) со вторичными антителами и хромогеном DAB, срезы докрашивали Hematoxylin 2 (Ventana, USA). Применялся набор первичных антител VEGF:

клон SP 28, тип Rabbit /Antirat (Spring Bio, USA). На микроскопе Leica DMRXA (Германия) с использованием компьютерной программы анализа изображений Image ScopeM (Россия) подсчитывали количество интактных и поврежденных нейронов, мелких кровеносных сосудов, эндотелиоцитов с экспрессией VEGF на площади среза 1 мм², а также площадь инфаркта (в мкм²) при увеличении $\times 400$. При этом же увеличении проводилась фотосъемка микропрепаратов с помощью фотокамеры Leica Camera AG (Германия).

Неврологический статус крыс оценивали по шкале J.H. Garcia [7] по следующим параметрам: 1) спонтанная активность в клетке за 5 мин; 2) симметричность вытягивания передних конечностей; 3) симметричность движений; 4) способность за браться по стенке проволочной клетки; 5) реакция на прикосновение к каждой стороне туловища; 6) ответ на прикосновение к вибриссам. Максимальный неврологический дефицит составлял 3 балла, а его полное отсутствие – 18 баллов.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием прикладных программ IBM SPSS Statistics 19. Результаты были представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей [*Q1-Q3*]. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Крускала-Уоллиса и критерия Манна – Уитни (при $p < 0,05$).

Результаты

Результаты морфометрического исследования очага ишемии коры головного мозга показали (табл. 1), что количество интактных нейронов, мелких кровеносных сосудов и число сосудов с экспрессией FEGF было достоверно больше по сравнению с аналогичными показателями во второй группе опытов. В то же время количество нейронов с хроматолизом, клеток-теней и площадь инфаркта значительно уменьшались по отношению к соответствующим показателям второй группы эксперимента.

В динамике наблюдения с 7 по 30 сутки у животных первой группы с ишемическим инфарктом головного мозга (рис. 1) было выявлено прогрессивное снижение количества интактных нейронов, статистически значимое на 30 сутки, а также увеличение количества нейронов с хроматолизом и клеток-теней на 14 и 30 сутки по сравнению с показателями животных третьей группы (табл. 2; рис. 1, 2, 3).

При использовании ЭПО в сочетании с НЛИ у животных 4-й группы с ИКГМ, начиная с 7 суток, наблюдалось снижение числа нейронов с хроматолизом и клеток-теней в среднем в 19,3 и 39,2 раза соответственно по сравнению с животными второй группы. В то же время количество интактных нейронов возрастало на 7-е сут-

Таблица 1 / Table 1

Влияние эритропоэтина и низкоинтенсивной лазерной терапии на морфометрические параметры в зоне инсульта при ИКГМ (количество клеток/условная единица площади, Ме [Q1–Q3])

Effect of erythropoietin and low-intensity laser therapy on morphometric parameters in the stroke zone in ICG (cell count/unit area, Me [Q1–Q3])

Показатели/ Indicators	Группы наблюдения / Observation groups					
	Группа 2. ИКГМ+ЭПО/ Group 2. ICGM+EPO			Группа 3. ИКГМ+НЛИ/ Group 3. ICGM+NLI		
	7 сутки/ 7 day (n = 10)	14 сутки/ 14 day (n = 10)	30 сутки/ 30 day (n = 10)	7 сутки/ 7 day (n = 10)	14 сутки/ 14 day (n = 10)	30 сутки/ 30 day (n = 10)
Интактные нейроны, мм ² / Intact neurons, mm ²	63,4 (59,30–67,96) *	79,94 (67,64–81,65) *	81,26 (74,71–83,25) *	75,9 (71,35–76,51) *****	83,15 (80,34–86,51) *****	87,25 (84,34–88,67) *****
Нейроны с хроматолизом, мм ² / Neurons with chromatolysis, mm ²	15,45 (13,56–17,76) *	12,67 (10,98–14,45) *	9,89 (7,78–12,76) *	11,24 (9,96–13,65) *****	9,35 (7,78–12,73) *****	7,78 (5,99–9,18) *****
Клетки-тени, мм ² / Shadow cells, mm ²	16,28 (13,29–17,65) *	12,96 (10,15–14,64) *	9,30 (7,71–12,95) *	10,25 (7,56–13,67) *****	8,94 (6,89–12,76) *****	5,25 (3,98–7,89) *****
Мелкие кровеносные сосуды, мм ² / Small blood vessels, mm ²	16,27 (15,62–17,04) *	19,41 (18,52–20,42) *	25,63 (23,76–27,60) *	19,32 (18,63–20,38) *****	23,13 (21,95–25,73) *****	29,12 (27,12–30,65) *****
Площадь инфаркта, мкм ² / Infarction area, μm ²	450,78 (389,78–550,54) *	349,68 (235,67–487,98) *	245,65 (156,76–395,54) *	348,65 (232,45–353,56) *****	275,67 (165,34–287,98) *****	198,64 (187,35–232,67) *****
Экспрессия VEGF в кровеносных сосудах, мм ² / VEGF expression in blood vessels, mm ²	20,00 (17,75–21,25) *	30,00 (28,75–31,5) *	40,50 (39,0–42,25) *	29,0 (27,75–30,0) *****	40,50 (39,0–42,0) *****	54,00 (50,75–55,25) *****

Примечание: * – статистически значимые (p < 0,01) различия с группой 1 на 7–30 сутки, ** – с группой 2 на 7–30 сутки, *** – с группой 4 на 7–30 сутки по критерию Крускала-Уоллиса и критерию Манна-Уитни.

Note: * – statistically significant (p < 0.01) differences with group 1 on days 7–30, ** – with group 2 on days 7–30, *** – with group 4 on days 7–30 according to the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney test.

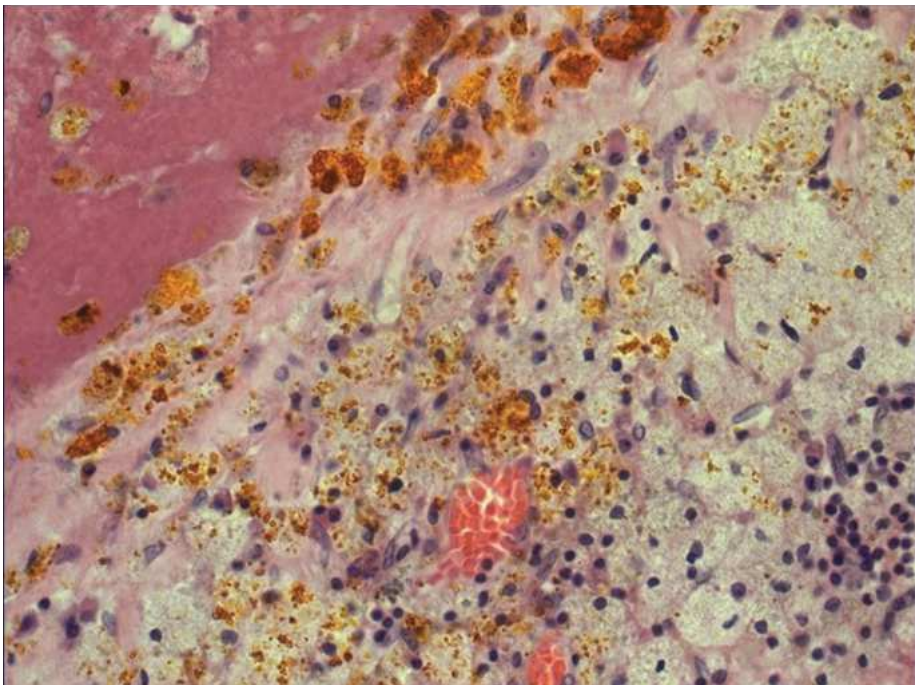


Рис. 1. Ишемический (белый) инфаркт головного мозга (слева в верхнем углу), справа – незрелая грануляционная ткань с многочисленными капиллярами и сохранная мозговая ткань (2 группа, 7 сутки). Окраска гематоксилином и эозином. x400.

Fig. 1. Ischemic (white) cerebral infarction (left in the upper corner), on the right – immature granulation tissue with numerous capillaries and preserved brain tissue (group 2, day 7). Hematoxylin and eosin staining. x400.

ки в 2,5 раза, а на 14-е сутки – в 3,2 раза по сравнению с животными первой группы, а на 30-е сутки число нейронов с хроматолизом, клеток-теней и площадь инфаркта уменьшались в 10, 31,2 и 4,6 раза, количество интактных нейронов и мелких кровеносных сосудов – в 2 и 4 раза соответственно (**табл. 2**).

Наряду с этим, у животных с моделью ишемии головного мозга в условиях эритропоэтина и низкоинтенсивного лазерного излучения в очаге инфаркта увеличение количества сосудов с экспрессией в их эндотелиоцитах и число кровеносных сосудов по с группой животных с ишемией коры головного мозга (**табл. 2; рис. 4**).

Таблица 2 / Table 2

Влияние эритропоэтина в сочетании с низкоинтенсивной лазерной терапией на морфометрические параметры в зоне инсульта при ИКГМ (количество клеток/условная единица площади, Ме [Q1–Q3])

The effect of erythropoietin in combination low-intensity laser therapy on morphometric parameters in the stroke zone in IICGM (number of cells/conventional unit of area, Me [Q1–Q3])

Показатели/ Indicators	Группы наблюдения/ Observation groups					
	Группа 1. ИКГМ/ Group 1. ICGM			Группа 4. ИКГМ+ЭПО+НЛИ/ Group 4. ICGM+ЕРО+NLI		
	7 сутки/ 7 day (n = 10)	14 сутки/ 14 day (n = 10)	30 сутки/ 30 day (n = 10)	7 сутки/ 7 day (n = 10)	14 сутки/ 14 day (n = 10)	30 сутки/ 30 day (n = 10)
Интактные нейроны, мм ² / Intact neurons, mm ²	36,50 [30,87–42,77]	30,38 [23,08–36,39]	25,21 [15,96–32,29]	92,95 [91,34–3,85]*	95,71 [90,40–6,67]*	99,67 [95,12–103,01]*

Показатели/ Indicators	Группы наблюдения/ Observation groups					
	Группа 1. ИКГМ/ Group 1. ICGM			Группа 4. ИКГМ+ЭПО+НЛИ/ Group 4. ICGM+ЕРО+NLI		
	7 сутки/ 7 day (n = 10)	14 сутки/ 14 day (n = 10)	30 сутки/ 30 day (n = 10)	7 сутки/ 7 day (n = 10)	14 сутки/ 14 day (n = 10)	30 сутки/ 30 day (n = 10)
Нейроны с хро- матоллизом, мм ² / Neurons with chromatolysis mm ²	25,94 [25,21–26,73]	34,10 [32,03–35,09]	42,10 [40,45–43,10]	8,13 [7,57–8,69]*	6,17 [6,00–7,12]*	5,23 [5,64–7,40]*
Клетки-тени, мм ² / Shadow cells, mm ²	62,25 [58,08–66,84]	70,75 [67,04–72,68]	76,35 [70,77–78,01]	7,23 [6,18–7,66]*	3,84 [3,60–4,75]*	2,05 [1,87–2,39]*
Мелкие кровенос- ные сосуды, мм ² / Small blood vessels, mm ²	7,13 [6,41–3,87]	8,84 [7,73–10,14]	14,26 [11,93–16,01]	25,40 (24,85–26,10)*	31,28 (30,36–33,83)*	34,88 (33,10–36,51)*
Площадь инфар- кта, мкм ² / Infarction area, μm ²	604,06 [593,48–625,80]	680,64 [670,34–758,87]	734,66 [718,89–744,00]	240,91 [230,83–255,10]*	164,65 [168,38–195,85]*	134,55 [148,58–179,04]*
Экспрессия VEGF в кровеносных со- судах, мм ² / VEGF expression in blood vessels, mm ²	19,50 [18,0–20,25]	30,00 [28,75–31,00]	39,50 [38,00–41,25]	41,00 [39,0–22,0]*	49,00 [47,75–50,25] *	66,50 [59,75–69,25]*

Примечание: *– статистически ($p < 0,01$) различия с группой 1 на 7–30 сутки по критерию Крускала-Уоллиса и критерию Манна-Уитни.

Note: *– statistically significant ($p < 0.01$) differences with group 1 on days 7–30 to the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney test.

Клиническим отражением морфологических изменений, наблюдаемых в очаге инсульта при ИИКГМ, является наличие у крыс неврологического дефицита, проявляющегося в нарушениях моторики и чувствительности, снижении интегрального показателя неврологического статуса с последующим неполным восстановлением на 30-е сутки; с полным восстановлением на 30-е сутки после монотерапии ЭПО и НЛИ; с полным восстановлением на 14-е сутки после комбинированного применения ЭПО и НЛИ (табл. 3).

Обсуждение

Результаты нашего исследования, а также данные литературы, указывающие на нейропротекторное и вазотропное действие ЭПО и НЛИ в ишемизированных тканях, могут быть обусловлены несколькими механизмами, способствующими развитию лечебного патоморфоза [8] в зоне инфаркта:

Во-первых, вазотропный эффект ЭПО улучшает кровоснабжение ишемизированного участка. В эндотелиальных клетках в условиях гипоксии комплекс рецептора ЭПО и β CR связывается с рецептором фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулируя ангиогенез, особенно в постишемическом периоде [9];

Во-вторых, нейротропные эффекты ЭПО предотвращают апоптоз нейронов в условиях кислородного голодания. ЭПО стимулирует функцию нейронов через активацию кальциевых каналов, повышает активность антиоксидантных ферментов, оказывает антиапоптотическое действие на клетки микроглии, способствует регенерации выживших нейронов и уменьшает отек и некроз тканей [2, 3, 4];

В-третьих, влияние НЛИ. Лазерное воздействие на ишемизированные ткани приводит к стимуляции кальций-зависимых реакций: увеличению количества и диаметра сосудов, активизации микроциркуляции, уменьшению отека и зоны некроза [5, 6, 10].

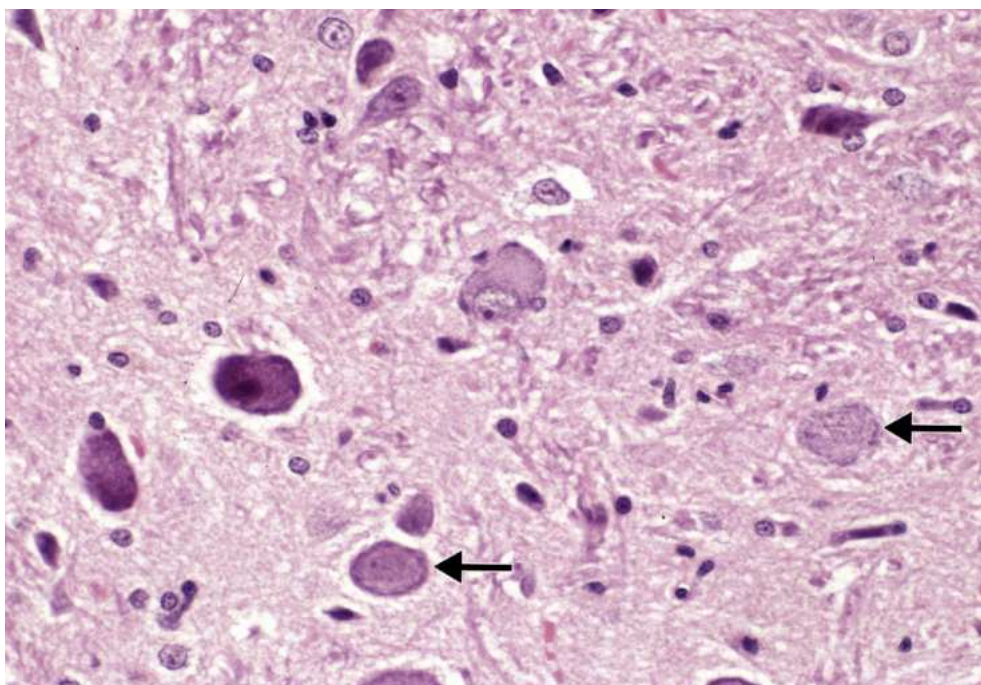


Рис. 2. Клетки – тени (указаны стрелками) в зоне ИКГМ (2 группа, 7 сутки). Окраска гематоксилином и эозином. X 600.

Fig. 2. Cells – shadows (indicated by arrows) in the area of ICGM (group 2, Day 7). Hematoxylin and eosin staining. X 600.

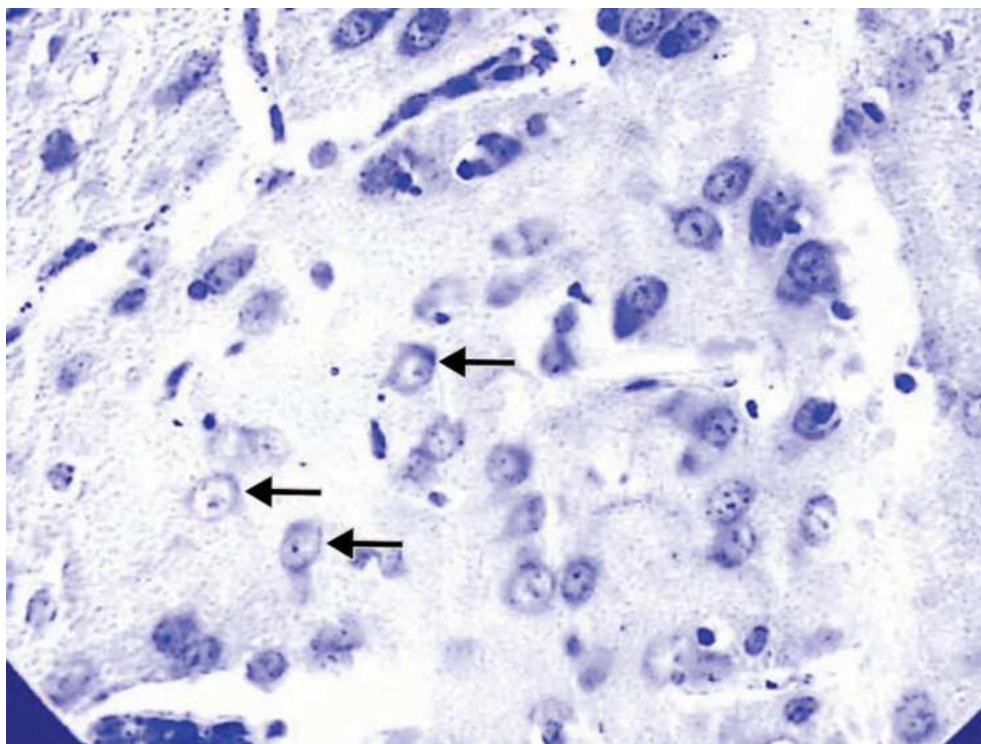


Рис. 3. Хроматолиз нейронов, клетки-тени (указаны стрелками) в зоне ИКГМ (2 группа, 7 сутки). Окраска по методу Ниссля. X 400.

Fig. 3. Chromatolysis of neurons, shadow cells (indicated by arrows) in the area of ICGM (group 2, day 7). Staining using the Nissl method. X 400.

Таблица 3 / Table 3

Показатели неврологического статуса по шкале J.H. Garcia у крыс после применения ЭПО, НЛИ и их комбинированного использования (баллы, Ме [Q1-Q3])

Neurological status according to the J.H. Garcia scale indices of rats after the use of EPO, NLI and their combined use (oints, Me [Q1-Q3])

Группы животных / Animal groups	7 сутки / Day 7	14-е сутки / Day 14	30 сутки / Day 30
1.ИКГМ / ICGM (n = 30)	6 [5,00–7,25]	8 [8,00–10,5]	13 [12,0–14,0]
2.ИКГМ+ЭПО / ICGM+EPO (n = 30)	8 [7,12–9,23]*^	12 [11,13–13,34]*^	15 [14,0–16,25]*^
3.ИКГМ+НЛИ / ICGM+NLI (n = 30)	10 [9,23–11,13]**	14 [13,15–15,34]**	16,5 [16,01–17,32]**
4.ИКГМ+ЭПО+НЛИ / ICGM+EPO+NLI (n = 30)	15 [13,75–16]*** °•	16,5 [15,017,0]*** °•	17,5[16,75–18,0]***°•

Примечание: статистически ($p < 0,01$) различия * – между 1 и 2 группой, ** – 1 и 3 группой, *** – 1 и 4 группой, ^ – 2 и 3 группой, ° – 3 и 4 группой, • – 2 и 4 группой на 7–30 сутки наблюдения поведением животных по критерию Манна-Уитни и критерию Крускала-Уоллиса.

Note: statistically significant ($p < 0.01$) differences * – between groups 1 and 2, ** – 1 and 3, *** – 1 and 4, ^ – 2 and 3, ° – 3 and 4, • – 2 and 4 on days 7–30 of observation of animal behavior to the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney test.

В-четвертых, нами установлено, что комбинированное применение ЭРО и НЛИ при экспериментальной ИКГМ приводит к полному восстановлению неврологического статуса, более раннему по сравнению с монотерапией ЭРО и НЛИ восстановлению морфологии очага повреждения, увеличению экспрессии VEGF в эндотелиоцитах кровеносных сосудов.

Закключение

1. В динамике экспериментальной ИКГМ фиксируется очаговый неврологический дефицит, в очаге повреждения прогрессивно, от 7 к 30 суткам, снижается количество интактных нейронов, мелких кровеносных сосудов, увеличивается количе-

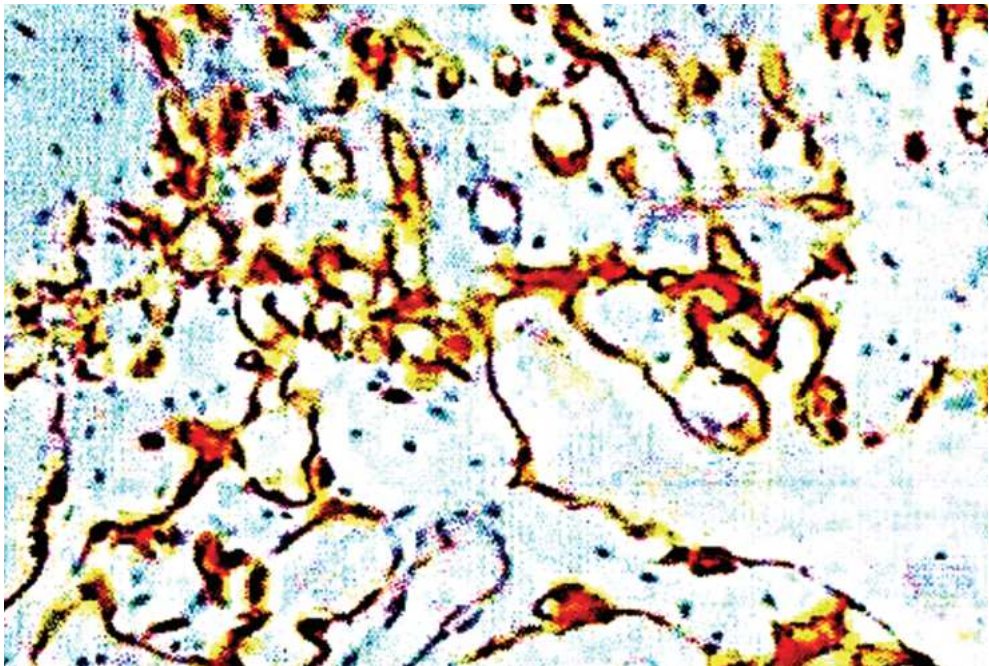


Рис. 4. Экспрессия VEGF в эндотелиоцитах кровеносных сосудов (оттенки коричневого цвета) в периферической зоне ИКГМ (3 группа, 7 сутки). Иммуногистохимическое окрашивание. x100.

Fig. 4. VEGF expression in endothelial cells of blood vessels (shades of brown) in the peripheral area of the ICGM (group 3, day 7). Immunohistochemical staining. x100.

- ство нейронов с хроматолизом, клеток-теней, площадь инфаркта, экспрессия VEGF на всех сроках наблюдения.
2. Применение ЭПО при экспериментальной ИКГМ приводит на 7 сутки к частичному, а на 14 и 30 сутки к полному восстановлению неврологического статуса; во все сроки наблюдения в очаге ишемического повреждения увеличивается число интактных нейронов, мелких кровеносных сосудов, экспрессия VEGF, снижается количество нейронов с хроматолизом, клеток-теней, площадь инфаркта.
 3. В условиях применения НЛИ при экспериментальной ИКГМ неврологический статус восстанавливается к 30 суткам. Морфологические изменения в очаге ишемии максимально выражены на 30 сутки, количество мелких кровеносных сосудов в очаге ишемического повреждения нарастает по мере увеличения экспрессии VEGF.
 4. При экспериментальной ИКГМ в условиях комбинированного применения ЭПО и НЛИ с 14 суток полностью восстанавливается неврологический статус; во все сроки наблюдения в очаге повышается количество интактных нейронов, мелких кровеносных сосудов, экспрессия VEGF, снижается площадь инфаркта, количество нейронов с хроматолизом и клеток-теней.
 5. При использовании комбинированной терапии, включающей эритропоэтин в общей дозе 15000 МЕ/кг и инфракрасное лазерное излучение с длиной волны 970 нм и мощностью 1 Вт, в очаге инсульта при экспериментальной ИКГМ наблюдался положительный патоморфоз. На 7, 14 и 30 сутки отмечалось значительное уменьшение количества нейронов с признаками хроматолиза и клеток-теней, а также сокращение площади инфаркта, а также существенное увеличение интактных нейронов, эндотелиоцитов с экспрессией антител к VEGF и мелких кровеносных сосудов; полное восстановление интегрального показателя неврологического статуса с 14 суток по сравнению с аналогичными показателями у животных 2-й группы с применением ЭПО и 3-й группы опытов с использованием НЛИ.

Литература

(п.п. 2–4; 7; 9 см. References)

1. Иванов И.М., Никифоров А.С., Н.Г., Перельгин В.В., Прошина Ю.А. Патогенетическое обоснование применения модифицированных форм и пептидных аналогов эритропоэтина как цитопротекторов. *Формула фармации*. 2020; 2 (1): 70–81. <https://doi.org/10.17816/phf21382>
5. Козлов В.И., Асташов В.В. Фотоактивирующее влияние лазерного излучения на микроциркуляцию и лимфоидные органы. *Лазерная медицина*. 2020; 24 (19): 9–17. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2020-24-1-9-17>
6. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б. Современные представления о механизмах лазерного воздействия. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8 (5): 7–12. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2015.8\(5\).7-12](https://doi.org/10.20969/VSKM.2015.8(5).7-12)
8. Хохлов Л.К. Патоморфоз в клинической практике. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023; 1 (4): 1–7. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0026>
10. Патент 2495688 Российская Федерация. Способ лечения ишемии головного мозга в эксперименте: №112092 заявл. 28.03.2012, опубл. 20.10.2013. А.И. Козель, Г.К. Попов, Р.У. Гиниятуллин и др., 3 с.

References

1. Ivanov I.M., Nikiforov A.S., Vengerovich N.G., Perelygin V.V., Proshina Yu.A. Pathogenic substantiation of application of erythropoietin modified forms and peptide analogues as cytotprotectors. *Pharmacy Formulas*. 2020; 2(1): 70–81. <https://doi.org/10.17816/phf21382> (in Russian)
2. Bongki Cho, Seung-Jun Yoo, So Yeon Kim et al. Second-generation non-hematopoietic erythropoietin-derived peptide for neuroprotection. *Redox Biol*. 2022; 49: 102223. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102223>
3. Bon-Wook Koo, Hyun-Jung Shin, Sooyoung Jeon et al. Neuroprotective effect of erythropoietin on anesthesia-induced neurotoxicity through modulation of autophagy in *Caenorhabditis elegans*. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2024; 77(3): 384–91. <https://doi.org/10.4097/kja.23789>
4. Hernández C.C., Burgos C.F., Gajardo A.H. et al. Neuroprotective effects of in neurodegenerative and ischemic of the brain: the role of the receptor. *Neural Regen Res*. 2017; 12(9): 1381–9. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.215240>
5. Kozlov V.I., Astashov V.V. Photoactivating effect of low-intensity laser radiation on the microcirculation system and lymphoid organs. *Lazerna medicina. (Laser Medicine)*. 2020; 24(19): 9–17. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2020-24-1-9-17> (in Russian)
6. Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B. Modern concepts on the mechanisms of low level laser therapy. *The bulletin of contemporary clinical medicine*. 2015; 8(5): 7–12. [https://doi.org/10.20969/vskm.2015.8\(5\).7-12](https://doi.org/10.20969/vskm.2015.8(5).7-12) (in Russian)

7. Garcia J.H. Early reperfusion as a rationale form of therapy in ischemic stroke. *Revista de Neurología. (Rev. Neurol)*. 1995; 23(123). 1067–73.
8. Khokhlov L.K. Pathomorphosis in clinical practice. *Pacientoorientirovannaya medicina i farmaciya. (Patient-oriented medicine and pharmacy)*. 2023; 1(4): 1–7. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0026> (in Russian)
9. Zhou Y., Zhu X., Cui H. et al. The role of the VEGF family in the development of coronary heart disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 8: 738325. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.738325>
10. Patent 2495688 Russian Federation, IPC A61 N5/06. Method for treating cerebral ischemia in an experiment: No. 112092; declared 28.03.2012, published 20.10.2013, A.I. Kozel, G.K. Popov, R.U. Giniatullin, et al. 3 p (in Russian)

Сведения об авторах:

Гиниатуллин Равиль Усманович, доктор мед. наук, проф., проф. каф. патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России

Осиков Михаил Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пат. физиологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России

Кузьмин Андрей Николаевич, канд. мед. наук, доцент каф. пат. физиологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России