

УДК 615.273.2:547.992

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-114-120>

Эффекты плазменной кислоты на ткани матки крыс *in vitro*

Салмин В.В.¹, Перевертов Т.А.¹, Мурадян Г.А.¹, Гудкова Е.С.², Эпова А.С.¹,
Кутяков В.А.^{1,3}, Лычковская Е.В.¹, Чекишева Т.Н.¹, Семичев Е.В.¹, Малиновская Н.А.¹,
Медведева Н.Н.¹, Макаренко Т.А.¹, Салмина А.Б.^{1,4}

¹ Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

³ Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы
Россия, 660049, г. Красноярск, пр. Мира, 35

⁴ Научный центр неврологии
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

РЕЗЮМЕ

Целью исследования является оценка влияния плазменной кислоты на ткани матки лабораторных животных *in vitro*.

Материалы и методы. Обработка раствора диметилсульфоксида в воде и воды для инъекций искомым раствором в атмосфере приводила к снижению pH, что соответствовало формированию в растворах плазменной кислоты. Мы инкубировали ткани матки *in vitro* в плазменной кислоте при комнатной температуре в течение 30 мин. Обработанные ткани исследовались гистологически и иммуногистохимически.

Результаты. Нами показано, что плазменная кислота обладает выраженной биологической активностью. Иммуногистохимическим методом мы зарегистрировали, что, в зависимости от типа раствора, плазменная кислота изменяет в клетках формирование продуктов нитрозативного повреждения белков (3-NT) и окислительного повреждения ДНК (8-OHdG), модулирует количество клеток с высоким пролиферативным потенциалом (в том числе CD133+ клеток), продукцию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), что соответствует суммарному цитотоксическому эффекту вида раствора плазменной кислоты.

Заключение. Плазменная кислота, приготовленная на основе воды и диметилсульфоксида, проявляет различные биологические эффекты в образцах ткани матки экспериментальных животных при 30-минутной экспозиции *in vitro*. Вода, обработанная плазмой, реализует цитотоксический потенциал, связанный с окислительным повреждением ДНК, а также способствует индукции проангиогенной активности в ткани. Диметилсульфоксид, обработанный плазмой, не вызывает цитотоксического действия, подавляет пролиферацию клеток, снижая популяцию CD133+ клеток, а также продукцию VEGF в ткани.

Ключевые слова: ткани матки, плазменная кислота, цитотоксичность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта ККФПНиНТД (договор № 1/20 от 15.05.2020).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено представителями биоэтической комиссии по работе с лабораторными животными при локальном этическом комитете и локальным этическим комитетом КрасГМУ.

✉ Салмин Владимир Валерьевич, vsalmin@gmail.com

Для цитирования: Салмин В.В., Перевертов Т.А., Мурадян Г.А., Гудкова Е.С., Эпова А.С., Кутяков В.А., Лычковская Е.В., Чекишева Т.Н., Семичев Е.В., Малиновская Н.А., Медведева Н.Н., Макаренко Т.А., Салмина А.Б. Эффекты плазменной кислоты на ткани матки крыс *in vitro*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):114–120. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-114-120>.

Effects of plasma acid on rat uterine tissue *in vitro*

Salmin V.V.¹, Perevertov T.A.¹, Muradyan G.A.¹, Gudkova E.S.², Epova A.S.¹,
Kutyakov V.A.^{1,3}, Lychkovskaya E.V.¹, Chekischeva T.N.¹, Semichev E.V.¹,
Malinovskaya N.A.¹, Medvedeva N.N.¹, Makarenko T.A.¹, Salmina A.B.^{1,4}

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation

³ Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination
25, Mira Av., Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation

⁴ Scientific Center of Neurology
80, Volokolamskoe Highway, Moscow, 125367, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the effect of plasma acid on the uterine tissue of laboratory animals *in vitro*.

Materials and methods. Treatment of dimethyl sulfoxide – water solution and water for injections with a spark discharge in air resulted in a decrease in pH, which contributed to generation of plasma acid in the solutions. We incubated uterine tissues *in vitro* in plasma acid at room temperature for 30 minutes. The treated tissues were examined histologically and immunohistochemically.

Results. We showed that plasma acid had pronounced biological activity. Immunohistochemistry was used to show that, depending on the type of a solution, plasma acid altered generation of nitrosative damage products (3-NT) and oxidative DNA damage (8-OHdG) and modulated the number of cells with high proliferative potential (including CD133⁺ cells) and production of vascular endothelial growth factor (VEGF). These effects contributed to the general cytotoxicity of plasma acid solutions.

Conclusion. During 30-minute exposure *in vitro*, plasma acid prepared from the dimethyl sulfoxide (DMSO) – water mixture exhibits various biological effects in uterine tissue samples obtained from experimental animals. Plasma-treated water exerts cytotoxic effects associated with oxidative DNA damage and promotes induction of pro-angiogenic activity in the uterine tissue. Plasma-treated DMSO does not have a cytotoxic effect. It inhibits cell proliferation, reducing the population of CD133⁺ cells and VEGF production in the tissue.

Keywords: uterine tissue, plasma acid, cytotoxicity

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the grant of Krasnoyarsk regional foundation of scientific and scientific – technical support (agreement No. 1/20 of 15.05.2020).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Commission on the Use of Laboratory Animals at the local Ethics Committee and by the local Ethics Committee at V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

For citation: Salmin V.V., Perevertov T.A., Muradyan G.A., Gudkova E.S., Epova A.S., Kutyakov V.A., Lychkovskaya E.V., Chekischeva T.N., Semichev E.V., Malinovskaya N.A., Medvedeva N.N., Makarenko T.A., Salmina A.B. Effects of plasma acid on rat uterine tissue *in vitro*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):114–120. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-114-120>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы возрастает интерес к использованию газоразрядной плазмы при выполнении хирургического вмешательства в гинекологической практике. Лидирующим технологическим решением являются аргоноплазменные системы для коагуляции и абляции [1, 2]. Воздействие холодного воздушно-плазменного потока на завершающем этапе операции (непосредственно на область швов) при реконструктивно-пластических операциях на матке способствует улучшению репарации миометрия и, следовательно, формированию полноценного рубца [3]. Взаимодействие плазменной струи с воздухом, увлекаемым ламинарным потоком, создает повышенную концентрацию активных частиц, многие из которых, обладая хорошей растворимостью, повышают концентрацию активных форм кислорода и азота в ткани [4].

Для штатных режимов коагуляции и абляции нельзя исключать накопление тканями активных форм кислорода и азота и формированию так называемой плазменной кислоты, а при длительном воздействии – к существенному снижению pH [5, 6]. Значимое увеличение концентрации активных форм азота в медицинских плазменных установках достигается за счет замены аргона воздухом, применяемой в системе «Плазон» [7] или kINPen MED® [8]. Результаты оценки возможности использования аппарата «Плазон» при проведении операций на матке и ее придатках были продемонстрированы в работах [3, 9–13]. Однако молекулярно-клеточные процессы, происходящие в тканях матки под действием плазмы, не были изучены. Описано влияние плазменной кислоты на модификацию белков и липидов [6], но данные о влиянии на клетки репродуктивной системы, в том числе матки, в литературе отсутствуют. Это существенно затрудняет формирование научно-обоснованного представления о безопасности и эффективности использования плазменной кислоты в клинической практике.

Целью исследования является оценка влияния плазменной кислоты на ткани матки лабораторных животных *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на самках крыс линии Wistar возрастом 3 мес ($n = 16$), массой 180–200 г. Отбор самок осуществлялся в конце проэструса – начале эструса (путем осмотра раскрытия влагалища и оценки влагалищных мазков). Далее проводилось оперативное вмешательство, через 1 сут у животных после эвтаназии забирались матка. Образцы матки после обработки в плазменной кислоте фиксировали

в 4%-м растворе забуференного параформальдегида, после чего выполняли приготовление и нарезку срезов из парафиновых блоков.

Плазменная кислота получалась облучением 5 мл воды для инъекций или 50%-го водного раствора диметилсульфоксида (DMSO) искровым наносекундным разрядом в емкости 50 мл с негерметичной крышкой. Искровой разряд с длиной разрядного промежутка 20 мм создавался наносекундным высоковольтным генератором импульсов с энергией импульса 0,2 Дж и напряжением 40 кВ. При достижении pH = 2 обработка прекращалась. Приготовленный раствор использовался для инкубирования свежесыведенных тканей матки лабораторных крыс в течение 30 мин.

Оценку экспрессии DAPI, VEGF, CD133, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, 3-нитротирозина, Ki67 в ткани проводили согласно стандартным протоколам прямого и непрямого методов иммуногистохимии (иммунофлуоресцентный вариант). При увеличении 175 на флуоресцентном микроскопе ZOETM Fluorescent Cell Imager (Bio-Rad, США) производилось микрофотографирование 10 различных полей. Обработка цифровых фотографий производилась в программе ImageJ. Каждое поле разбивалось на девять фреймов, после чего выполнялась ручная сортировка с выбраковкой пустых полей за пределами ткани. Далее производилось автоматическое распознавание и подсчет меток с помощью плагина [14] в программе ImageJ.

Мы оценивали медианное значение экспрессии и межквартильный размах числа меток в одном фрейме $Me (Q_1; Q_3)$. Статистическая обработка полученных данных по анализу экспрессии молекул осуществлялась методом непараметрической статистики – сравнение нескольких независимых групп (Краскела – Уоллиса) с последующим использованием модуля «сравнения средних рангов для всех групп» для попарного сравнения в пакете Statsoft Statistica 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по экспрессии применяемых маркеров приведены на диаграммах (рис.) и демонстрируют медианные значения с учетом межквартильного размаха в контрольной и двух экспериментальных группах с плазменной кислотой на различной основе (plasma DMSO, plasma water), использован метод Краскела – Уоллиса.

Анализ количества 4',6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI)-окрашенных (DAPI+) клеток был использован нами для оценки влияния плазменной кислоты на выживаемость клеток в образце ткани при экспозиции в тестируемых растворах.

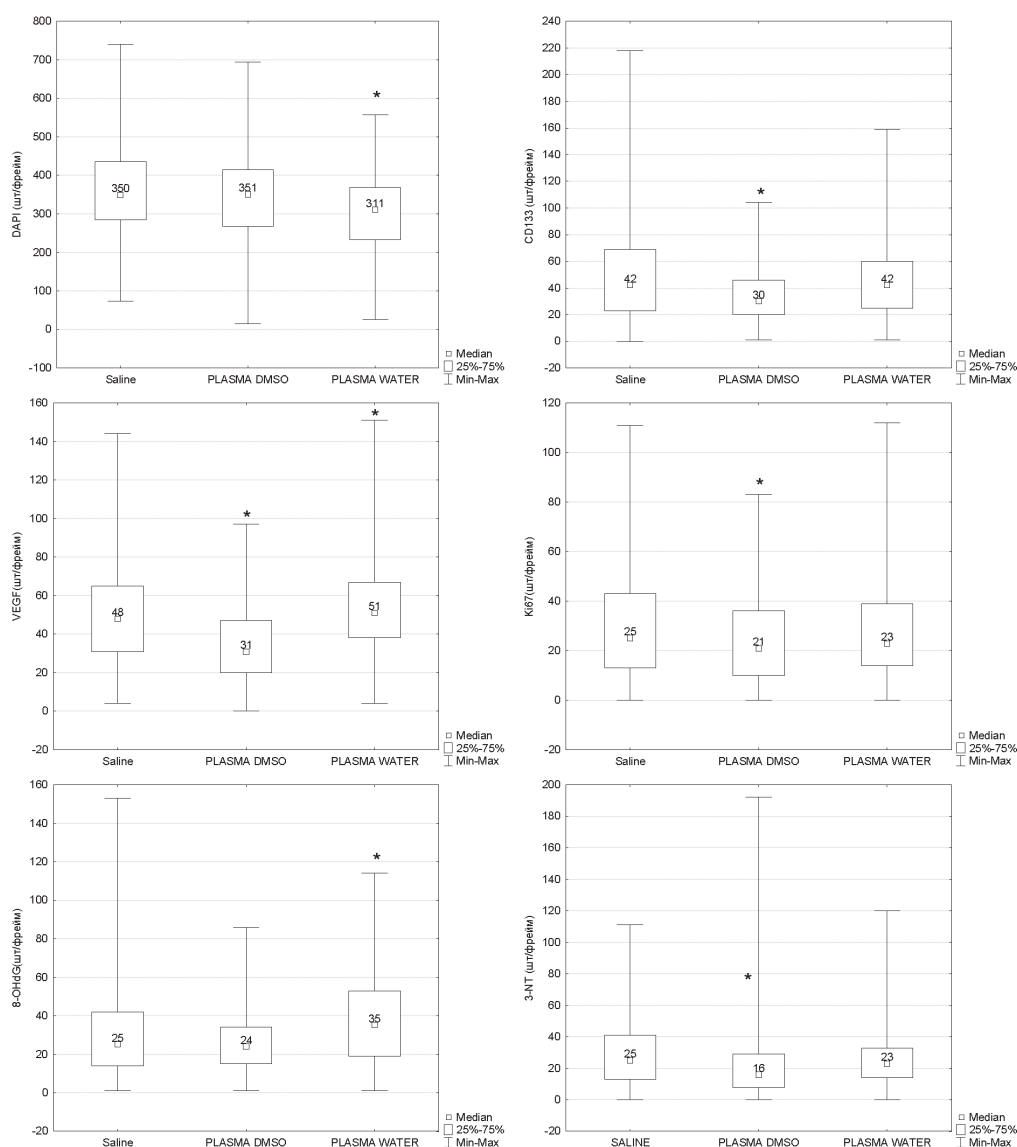


Рисунок. Результаты анализа количества DAPI+ клеток, экспрессии VEGF, Ki-67, CD133, 3-NT и 8-OHdG при инкубации образцов ткани матки крыс в растворах, обработанных плазмой искрового разряда, $Me (Q_1; Q_3)$: * – экспериментальные группы с $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; Plasma DMSO – 50%-й водный раствор, Plasma water – вода для инъекций) в сравнении с контролем (Saline – физиологический раствор)

Меньшее количество DAPI+ материала в образце ткани при этом расценивалось как результат гибели, отслоения и разрушения поврежденных клеток при экспозиции в тестируемых растворах. Мы обнаружили, что при применении обработанной плазмой воды медианное количество DAPI+ клеток значимо ниже $n_{DAPI+} = 311$ (233; 368) по сравнению с контрольной группой $n_{DAPI+} = 350$ (284; 435) ($z = 7,638$; $p < 0,001$), что доказывает наличие цитотоксического эффекта раствора. В образцах ткани, инкубированных в растворе DMSO, обработанном плазмой, медианное количество клеток $n_{DAPI+} = 351$ (267; 414) значимо не отличалось от контрольной группы ($z = 1,443$;

$p = 0,44$), поэтому цитотоксическую активность такого раствора следует считать недоказанной.

Мы зарегистрировали, что экспрессия 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (8-OHdG) как маркера окислительного повреждения ДНК под действием воды, обработанной плазмой, значительно выше $n_{8-OHdG} = 35$ (19; 53) ($z = 5,98$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой $n_{8-OHdG} = 25$ (14; 42). При этом в группе образцов, инкубированных в обработанном плазмой растворе DMSO, уровень экспрессии $n_{8-OHdG} = 24$ (15; 34) значимо не отличался от контрольной группы ($z = 2,16$; $p = 0,09$). В образцах ткани, инкубированных в растворе DMSO, обработанном плазмой,

экспрессия в ткани 3-нитротирозина (3-NT), маркирующего нитрозативное повреждение белков, было значимо ниже $n_{3-NT} = 16$ (8; 29) ($z = 8,35$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой $n_{3-NT} = 25$ (13; 41), тогда как вода, обработанная плазмой, таким эффектом не обладала $n_{3-NT} = 23$ (14; 33) ($z = 1,64$; $p = 0,29$). Примечательно, что указанные эффекты DMSO сопровождались более низким пролиферативным потенциалом клеток, судя по характеру экспрессии в них белка Ki-67, $n_{Ki67} = 21$ (10; 36) ($z = 3,47$; $p = 0,0015$) по сравнению с контролем $n_{Ki67} = 25$ (13; 43), тогда как цитотоксическое действие воды, обработанной плазмой, не было ассоциировано со значимыми изменениями пролиферации клеток $n_{Ki67} = 23$ (14; 39) ($z = 1,18$; $p = 0,71$).

Насколько выявленные эффекты соответствуют ответу клеток с проангиогенным потенциалом в ткани? При обработке фрагментов стенки матки раствором DMSO, обработанным плазмой, отмечается значимо меньшее медианное количество клеток, экспрессирующих CD133 $n_{CD133} = 30$ (20; 46) ($z = 5,78$; $p < 0,001$), по сравнению с контролем $n_{CD133} = 42$ (23; 68). В группе образцов, обработанных водой, обработанной плазмой, $n_{CD133} = 42$ (25; 60), значимых различий не обнаружено ($z = 1,30$; $p = 0,57$). CD133 – маркер стволовых и прогениторных клеток в ткани. Уровень экспрессии VEGF характеризует проангиогенный потенциал ткани, а также может отражать степень гипоксического повреждения клеток. Мы установили, что медианное значение экспрессии VEGF в клетках эндометрия и стромы матки под действием DMSO, обработанного плазмой, значимо меньше, $n_{VEGF} = 31$ (20; 47) ($z = 8,13$; $p < 0,001$), тогда как при обработке водой, обработанной плазмой – больше, $n_{VEGF} = 51$ (38; 67) ($z = 3,36$; $p = 0,003$), по сравнению с контролем $n_{VEGF} = 48$ (31; 65).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы обнаружили, что DMSO, обработанный плазмой, не оказывает выраженного цитотоксического действия, не индуцирует окислительного повреждения ДНК или нитрозативного повреждения клеточных белков, однако уменьшает пролиферативный потенциал (в том числе CD133+ клеток) и подавляет экспрессию VEGF, тем самым препятствуя пролиферативным и проангиогенным событиям в ткани. Напротив, вода, обработанная плазмой, демонстрирует выраженный цитотоксический эффект, обусловленный индукцией окислительного повреждения ДНК, индуцирует экспрессию VEGF в ткани. В целом это свидетельствует о том, что цитотоксическая активность воды, обработанной плазмой, в большей степени определяется действием активных форм

кислорода, но не азота. Интересно, что DMSO, обработанный плазмой, препятствует развитию физиологически обусловленного нитрозативного повреждения клеточных белков. Такие различия в эффектах растворов, вероятно, обусловлены их физико-химическими свойствами, определяющими способность к проникновению через клеточные мембраны и (или) «тушению» активных форм кислорода и азота в растворе.

CD133 (проминин) является маркером стволовых клеток, присутствующих в различных тканях, а также может регистрироваться в зрелых дифференцированных клетках. Считается, что его экспрессия высока в эндометрии [15, 16]. Известно, что снижение экспрессии CD133 является следствием увеличения активности белка mTOR (который, в свою очередь, активируется при окислительном стрессе) [17]. Однако снижение количества CD133+ клеток при действии DMSO, обработанного плазмой, не может быть вызвано окислительным стрессом (с учетом отсутствия признаков окислительного повреждения ДНК или общей цитотоксичности), а, вероятнее всего, ассоциировано со снижением экспрессии VEGF, так как известно, что CD133+ клетки весьма чувствительны к эффектам этого фактора роста в различных тканях, причем CD133 может контролировать секрецию VEGF [18]. Известно, что мощными триггерами экспрессии VEGF являются гипоксия [19] и окислительный стресс [20]. Повышенная экспрессия VEGF регистрируется при эндометриозе [21]. Помимо стимуляции ангиогенеза, VEGF в mTOR-зависимом режиме активирует в клетках программу митохондриального биогенеза, что является ответом на недостаточную активность митохондрий вследствие дефицита кислорода, повреждения митохондрий или формирование повышенного запроса клеток на образование АТФ [22]. Логично предположить, что увеличение экспрессии VEGF в клетках при действии воды, обработанной плазмой, связано с развитием в ткани митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и гипоксии. Действительно, вода, обработанная плазмой, вызывала цитотоксический эффект, сопровождающийся формированием 8-OHdG, поэтому увеличение под ее действием экспрессии VEGF логично и ожидаемо.

Два тестируемых раствора по-разному влияли на пролиферативный статус клеток: вода, обработанная плазмой, не оказывала значимого эффекта, но DMSO, обработанный плазмой, тормозил экспрессию Ki-67 в образцах ткани. Этот эффект мог бы быть связан с преимущественной гибелью активно пролиферирующих клеток при действии DMSO, обработанного плазмой. Однако с учетом того,

что DMSO в целом не проявлял цитотоксического эффекта, мы можем предположить, что снижение количества Ki-67+ клеток в ткани сопряжено с уменьшением числа CD133+ клеток и подавлением экспрессии VEGF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плазменная кислота, приготовленная на основе воды и диметилсульфоксида, проявляет различные биологические эффекты в образцах ткани матки экспериментальных животных при 30-минутной экспозиции *in vitro*. Вода, обработанная плазмой, реализует цитотоксический потенциал, связанный с окислительным повреждением ДНК, а также способствует индукции проангиогенной активности в ткани. Диметилсульфоксид, обработанный плазмой, не вызывает цитотоксического действия, подавляет пролиферацию клеток, снижая популяцию CD133+ клеток, а также продукцию VEGF в ткани. Растворы плазменной кислоты могут рассматриваться как перспективная фармакологическая форма для локального применения при гинекологической патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Bafort C., Beebejeun Y., Tomassetti C., Bosteels J., Duffy J. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(10):CD011031. DOI: 10.1002/14651858.CD011031.pub2.
- Grund K.E., Storek D., Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endoscopic Surgery and Allied Technologies*. 1994;2(1):42–46.
- Давыдов А.И., Чакветадзе Л., Клиндухов И.А., Бахтияров К.Р., Вороной С.В. Оценка морфологической структуры миометрия и миомы матки после контактного воздействия воздушно-плазменного потока: Материалы I Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их разрешения». М.: 2007:17–18.
- Оловяникова Р., Макаренко Т., Лычковская Е., Гудкова Е., Мурадян Г., Медведева Н. и др. Химические механизмы действия холодной плазмы на клетки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(4):104–116. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-104-115.
- Иванова И., Трофимова С., Аристов Н., Архипова Е., Бурхина О., Сысоева В. и др. Анализ активных продуктов излучения плазмы искрового разряда, определяющих биологические эффекты в клетках. *Современные технологии в медицине*. 2012;(2):20–30.
- Иванова И., Трофимова С., Пискарев И., Ичеткина А., Бурхина О., Сысоева В. Влияние излучения плазмы искрового разряда на модификацию белков и липидов. *Фундаментальные исследования*. 2013;3(1):572–575.
- Achkasov E., Esipov A., Pekshev A., Musailov V. Use of an exogenous nitric oxide generator for treatment of peritonitis. *Biomedical Engineering*. 2018;52(1):64–67. DOI: 10.1007/s10527-018-9783-2.
- Schönebeck R. *kINPen MED®*. *Comprehensive Clinical Plasma Medicine*: Springer; 2018:485–494.
- Давыдов А., Стрижаков А., Пекшев А., Кучухидзе С., Клиндухов И. Возможности и перспективы плазменной эндхирургии с генерацией монооксида азота при операциях на матке и ее придатках. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2002;1(2):57–60.
- Давыдов А., Стрижаков А., Чакветадзе Л., Шехтер А., Пекшев А., Клиндухов И. Клинико-морфологический анализ влияния на ткани матки и яичников плазматронов нового поколения при лапароскопических операциях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007;6(5):5–10.
- Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;11(6):74–81.
- Давыдов А.И., Кучухидзе С., Шехтер А., Ханин А., Пекшев А., Панкратов В. Клиническая оценка интраоперационного применения воздушно-плазменного потока, обогащенного монооксидом азота, при операциях на матке и ее придатках. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004;3(4):12–17.
- Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Чабан О.В., Пирогова М.Н. Высокие хирургические энергии в оперативной гинекологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;12(5):75–85.
- Салмин В.В., Салмина А.Б., Моргун А.В. Плагин для программы ImageJ для подсчета флуоресцентных меток на микрофотографиях: RU 2020612777. 2020.
- Friel A.M., Zhang L., Curley M.D., Therrien V.A., Sergeant P.A., Belden S.E. et al. Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133 positive and negative endometrial cancer cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8(1):147. DOI: 10.1186/1477-7827-8-147.
- Sun Y., Yoshida T., Okabe M., Zhou K., Wang F., Soko C. et al. Isolation of stem-like cancer cells in primary endometrial cancer using cell surface markers CD133 and CXCR4. *Translational Oncology*. 2017;10(6):976–987. DOI: 10.1016/j.tranon.2017.07.007.
- Li Z. CD133: a stem cell biomarker and beyond. *Experimental Hematology & Oncology*. 2013;2(1):17. DOI: 10.1186/2162-3619-2-17.
- Qiu Y., Chen C., Zhang J., Chen M., Gong H., Gong L. et al. VEGF attenuates lung injury by inducing homing of CD133+ progenitors via VEGFR1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;511(3):650–657. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.02.071.
- Sharkey A.M., Day K., McPherson A., Malik S., Licence D., Smith S.K. et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(1):402–409. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6229.
- Kim Y.-W., Byzova T.V. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. *Blood*. 2014;123(5):625–631. DOI: 10.1182/blood-2013-09-512749.
- Ren Q.Z., Qian Z.H., Jia S.H., Xu Z.Z. Vascular endothelial growth factor expression up-regulated by endometrial ischemia in secretory phase plays an important role in endome-

triosis. *Fertil. Steril.* 2011;95(8):2687–2689. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.001.
22. Guo D., Wang Q., Li C., Wang Y., Chen X. VEGF stimulated

the angiogenesis by promoting the mitochondrial functions. *Oncotarget.* 2017;8(44):77020–77027. DOI: 10.18632/oncotarget.20331.

Благодарности

Работа была выполнена с использованием ресурсной базы ЦКП МКТ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Вклад авторов

Салмин В.В., Макаренко Т.А., Салмина А.Б. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Перевертов Т.А., Мурадян Г.А., Гудкова Е.С., Эпова А.С., Кутяков В.А., Лычковская Е.В., Чекишева Т.Н., Семичев Е.В., Малиновская Н.А., Медведева Н.Н. – выполнение экспериментов.

Информация об авторах

Салмин Владимир Валерьевич – д-р физ.-мат. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической физики, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, vsalmin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

Перевертов Тимофей Андреевич – студент, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, dmchernov26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6280-9233>

Мурадян Гоар Амадуновна – лаборант, лаборатория медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, muradyan.goar1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5656-4636>

Гудкова Елизавета Сергеевна – врач-ординатор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, miss.gudcova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7540-4144>

Эпова Анна Сергеевна – аспирант, кафедра оперативной гинекологии ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, annaerova23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9969-9808>

Кутяков Виктор Андреевич – канд. биол. наук, эксперт, Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы; доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, victor-koutjakov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-4176>

Лычковская Елена Викторовна – ст. преподаватель, кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, lychk-elena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4017-1125>

Чекишева Татьяна Николаевна – ассистент, кафедра анатомии человека, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, maks1726@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6905-980X>

Семичев Евгений Васильевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, evsemichev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2386-5798>

Малиновская Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, malinovskaya-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0033-3804>

Медведева Надежда Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии человека, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, medvenad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7757-6628>

Макаренко Татьяна Александровна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой оперативной гинекологии ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, makarenko7777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2899-8103>

Салмина Алла Борисовна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, руководитель лаборатории экспериментальной нейрцитологии, отдел исследований мозга, Научный центр неврологии, г. Москва; гл. науч. сотрудник, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, allasalmina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

✉ Салмин Владимир Валерьевич, vsalmin@gmail.com

Поступила в редакцию 01.11.2021;
одобрена после рецензирования 07.03.2022;
принята к публикации 09.06.2022