

Сравнительная оценка заживления кожной раны в зависимости от вида медикаментозной коррекции экспериментального гипогонадизма у крыс-самцов

С.В. Айсеева, В.В. Салухов[✉], vlasaluk@yandex.ru, Е.В. Крюков, С.Э. Русакова, И.А. Одинцова, А.А. Ховпачев, В.А. Башарин, А.А. Минаков

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система играет ключевую роль в адаптационных процессах организма. Тяжелые травматические повреждения вызывают комплекс эндокринных нарушений, включающий снижение уровня андрогенных гормонов. Учитывая мощный анаболический потенциал андрогенов, своевременная коррекция их снижения способствует оптимизации клинического статуса пациента и улучшению репаративных процессов.

Цель. Оценить влияние различных схем лекарственной терапии препаратами тестостерона и гонадотропинов на заживления кожной раны на стадии формирования грануляционной ткани.

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование заживления раны кожи крыс на стадии формирования грануляционной ткани в условиях предварительно смоделированного гипогонадотропного гипогонадизма. В итоговый анализ вошли 62 крысы-самца линии Sprague Dawley, разделенные на группы, получающие препараты тестостерона в физиологической и супрафизиологической дозировках, препараты дигидротестостерона и хорионического гонадотропина.

Результаты. Физиологические дозы тестостерона оказывали неблагоприятное воздействие на регенерацию за счет отека тканей, тромбозов сосудов, пролонгирования фазы воспаления (состоялось межфазное увеличение плотности популяции тучных клеток в 21,5 раза), тогда как дигидротестостерон и супрафизиологические концентрации тестостерона способствовали ускорению созревания грануляционной ткани к 14-м сут. и уменьшению популяционной плотности тучных клеток на 89,5 и 13,8% соответственно. Хорионический гонадотропин продемонстрировал позитивное влияние на созревание грануляционной ткани и ангиопротекцию с одновременным пролонгированием воспалительной фазы, сопоставимой с группой гипогонадных крыс без терапии (увеличение популяции тучных клеток в 2,7 раза при параллельном увеличении индекса дегрануляции тучных клеток на 24,7% по сравнению с 7-ми сут.).

Заключение. Результаты проведенного исследования могут быть учтены при разработке методов стимуляции репаративных процессов, поскольку в условиях гипогонадотропного гипогонадизма позволяют выделить более эффективные подходы в зависимости от исходного состояния раневого дефекта, препарата тестостерона и его дозы.

Ключевые слова: вторичный гипогонадизм, рана, регенерация, тестостерон, дигидротестостерон

Для цитирования: Айсеева СВ, Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Русакова СЭ, Одинцова ИА, Ховпачев АА, Башарин ВА, Минаков АА. Сравнительная оценка заживления кожной раны в зависимости от вида медикаментозной коррекции экспериментально-го гипогонадизма у крыс-самцов. *Медицинский совет.* 2025;19(6):75–85. <https://doi.org/10.21518/ms2025-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of skin wound healing depending on the type of medication correction of experimental hypogonadism in male rats

Svetlana V. Aysaeva, Vladimir V. Salukhov[✉], vlasaluk@yandex.ru, Evgeniy V. Kryukov, Svetlana E. Rusakova, Irina A. Odintsova, Aleksey A. Khovpachev, Vadim A. Basharin, Alexey A. Minakov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. The hypothalamic-pituitary-gonadal system plays a key role in the adaptive processes of the body. Severe traumatic injuries cause a complex of endocrine disorders, including a decrease in androgens. Given the powerful anabolic potential of androgens, timely correction of their reduction contributes to optimizing the clinical status of the patient and improving reparative processes.

Aim. To evaluate the effect of various therapeutic regimens using testosterone and gonadotropin preparations on skin wound healing during the granulation tissue formation stage.

Materials and methods. An experimental study was conducted on skin wound healing in rats at the granulation tissue formation stage under pre-modeled hypogonadotropic hypogonadism conditions. A total of 62 male Sprague Dawley rats were included in the final analysis, divided into groups receiving testosterone in physiological and supraphysiological doses, dihydrotestosterone, and chorionic gonadotropin.

Results. Physiological doses of testosterone had an adverse effect on regeneration due to tissue edema, vascular thrombosis, and prolonged inflammation phase (with an interphase increase in mast cell population density by 21.5 times), whereas dihydrotestosterone and suprphysiological concentrations of testosterone contributed to accelerated maturation of granulation tissue by day 14 and a reduction in mast cell population density by 89.5% and 13.8%, respectively. Chorionic gonadotropin demonstrated a positive effect on granulation tissue maturation and angioprotection while simultaneously prolonging the inflammatory phase, comparable to the hypogonadal rat group without therapy (with a 2.7-fold increase in mast cell population and a concurrent 24.7% increase in mast cell degranulation index compared to day 7).

Conclusion. The results of this study can be considered in the development of methods for stimulating reparative processes, as under hypogonadotropic hypogonadism conditions, they allow for the identification of more effective approaches depending on the initial state of the wound defect, testosterone preparation, and its dosage.

Keywords: secondary hypogonadism, wound, regeneration, testosterone, dihydrotestosterone

For citation: Aysaeva SV, Salukhov VV, Kryukov EV, Rusakova SE, Odintsova IA, Khovpachev AA, Basharin VA, Minakov AA. Comparative evaluation of skin wound healing depending on the type of medication correction of experimental hypogonadism in male rats. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):75–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-161>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Регенерация кожных повреждений представляет собой многофакторный патофизиологический процесс, требующий целого комплекса оптимальных условий, достижение которых приведет к улучшению клинических исходов [1]. Современные медико-биологические исследования ставят целью не только поиск инновационных терапевтических мишеней, способствующих стимуляции репаративных процессов в поврежденных тканях, но и изучение оптимальных режимов применения перспективных фармакологических препаратов.

Одной из приоритетных задач современной военной медицины является улучшение исходов у раненых с обширными кожно-мышечными дефектами, что предполагает совершенствование существующих и разработку инновационных методов медикаментозной коррекции функционального гипогонадизма, который встречается у большинства пациентов [2].

В условиях хронического стресса, интенсивных физических нагрузок, энергетического дефицита и недостаточного сна у военнослужащих в период интенсивной боевой подготовки наблюдается дисрегуляция адаптационных механизмов [3]. Одну из ключевых ролей в реализации адаптационных процессов отводят гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе [4]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при тяжелых травматических повреждениях развивается комплекс нарушений, характеризующийся снижением концентрации андрогенных гормонов, которые в настоящее время трактуются как функциональный гипогонадизм (в большинстве случаев гипогонадотропный по механизму формирования) [5, 6]. Принимая во внимание выраженные анаболические эффекты андрогенов, их адекватная коррекция представляется необходимой для оптимизации общего клинического статуса и улучшения репаративных процессов.

Несмотря на многочисленные исследования в данном направлении, консенсус относительно механизмов действия андрогенной терапии и ее клинической эффективности к настоящему времени не достигнут, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

В целях углубленного анализа патофизиологических механизмов действия, а также проведения сравнительной оценки эффективности различных препаратов тестостерона и гонадотропинов в контексте их влияния на динамику репаративных процессов было осуществлено экспериментальное исследование на модели обширной длительно незаживающей раны кожи спины у крыс с моделированным вторичным гипогонадизмом.

Целью настоящего исследования являлась оценка заживления раны кожи на стадии формирования грануляционной ткани при использовании различных схем лекарственной терапии препаратами андрогенов и гонадотропинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

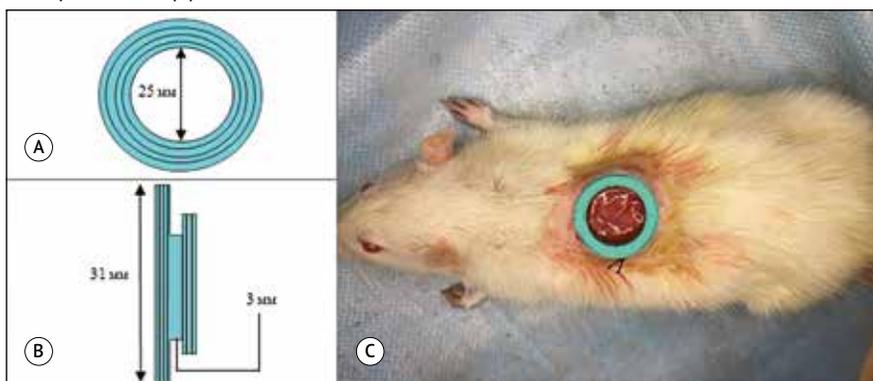
Тест-объектами в исследовании служили 160 крыс линии Sprague Dawley. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России (протокол от 20 декабря 2022 г. №273). Общие условия содержания включали 12-часовой режим освещенности, температурный диапазон 20–22 °С, влажность воздуха не более 75% в соответствии с кратностью воздухообмена. Крысы имели неограниченный доступ к стандартному полнорационному комбикорму и фильтрованной водопроводной воде.

Учитывая необходимость моделирования гипогонадотропной формы гипогонадизма, крысам-самцам (n = 100) на 3-й день постнатального периода выполняли интраперитонеальную одностороннюю левостороннюю орхэктомия с последующим ушиванием лапаротомной раны [7]. Для создания контрольной группы ложнооперированных крыс 15 крысам-самцам после индукции ингаляционной анестезии выполняли лапаротомию с последующим ушиванием раны без удаления гонады. В возрасте 21 сут. прооперированных крыс отлучали от матери, отсаживали

в группы по 3 особи и переводили на питание комбикормом. Прооперированных крыс содержали в стандартных условиях до достижения половозрелого возраста (4 мес.). Валидность экспериментальной модели подтвердили контрольными измерениями уровня общего тестостерона, взятого из хвостовой вены на 4-м мес. постнатального периода. На следующем этапе с целью оценки динамики раневого процесса в условиях гипогонадизма и различных схем терапии группе крыс-самцов с моделированным гипогонадизмом ($n = 52$) и группе ложнооперированных крыс ($n = 10$) наносили ранение. У исследуемых животных индуцировали основной наркоз путем внутривенного введения препарата Zoletil 100 (Virbac, Франция) в дозе 0,5 мг/кг массы тела животного. Крыс неподвижно фиксировали в положении лежа на животе, освобождали область спины от волосяного покрова. Операционное поле обрабатывали по схеме: повидон-йод 10% – сухо – хлоргексидина биглюконат водный 0,5% – сухо. Путем иссечения предварительно натянутой кожи наносили кожно-мышечную рану. С целью предотвращения раневой контракции и моделирования заживления путем задержанного первичного и вторичного натяжения фиксировали кольцо-ограничитель диаметром 2,5 см, изготовленное на 3D-принтере по технологии FDM из акрилонитрил-бутадиен-стирола, с помощью наложения кисетного шва. Технические характеристики кольца-ограничителя и пример его установки представлены на рис. 1.

С целью сравнительной оценки скорости контракции раны на фоне фармакологической коррекции гипогонадизма группе крыс с моделированным гипогонадизмом ($n = 30$) и ложнооперированным крысам ($n = 5$) выполнялось нанесение раны размером 1×1 см без имплантации ограничителей в условиях вышеописанного анестезиологического пособия.

- **Рисунок 1.** Макет кольца-ограничителя для крысы: вид сверху (А), вид сбоку (В), пример имплантации (С)
- **Figure 1.** Layout of the limiting ring in a rat: top view (A), side view (B), example of implantation (C)



- **Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп
- **Table 1.** Characteristics of the studied groups

Название группы	Характеристика андрогенного статуса в группе	Характеристика препарата	Режим дозирования	Кол-во особей, n
K2	Ложнооперированные (нормогонадные)	-	-	15
K1	Гипогонадные	-	-	17
T	Гипогонадные	Омнадрен 250, 250 мг/мл	Однократно на 2-й день послеоперационного периода, в/м эквивалентные дозы из расчета 250 мг для человека	15
T×10	Гипогонадные	Омнадрен 250, 250 мг/мл	Однократно на 2-й день послеоперационного периода, в/м эквивалентные дозы из расчета 2 500 мг для человека	15
S	Гипогонадные	Станозолол, 50 мг/мл	Ежедневно, в/м эквивалентные дозы из расчета 100 мг для человека	15
ХГЧ	Гипогонадные	Гонадотропин хорионический, 1 500 МЕ/мл	2 раза в неделю, в/м эквивалентные дозы из расчета 2 000 МЕ для человека	15

Примечание. K2 – ложнооперированные; K1 – гипогонадные без терапии; T – гипогонадные на терапии Омнадреном в физиологической дозировке; T×10 – гипогонадные на терапии Омнадреном в супрафизиологической дозировке; S – гипогонадные на терапии станозололом; ХГЧ – гипогонадные на терапии лютеинизирующими средствами.

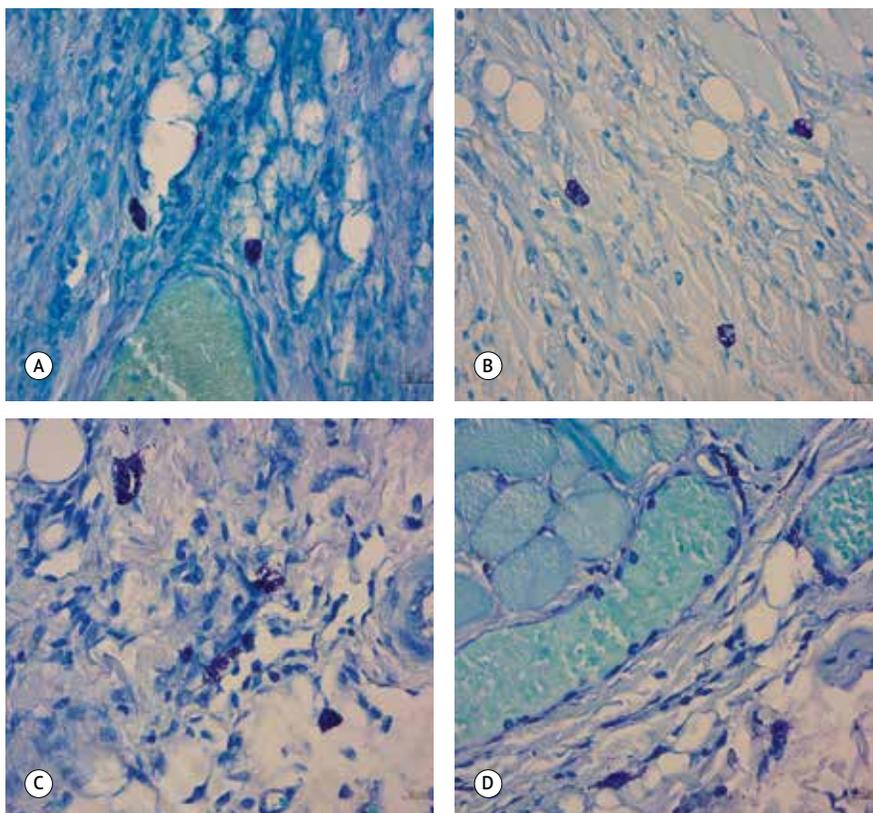
Для гистологического исследования ран крыс с имплантированными кольцами-ограничителями материал брали на 7-е и 14-е сут. после повреждения. Животные выводились из эксперимента путем передозировки наркоза. Кусочки кожи диаметром 2,5 см иссекались таким образом, чтобы исследуемый материал содержал регенерат и прилегающую к нему перинекротическую область.

Материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, затем после обезвоживания в Изопрепе заливали в парафиновую среду Гистомикс (BioVitrum, Россия). Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на ротационном микротоме Sakura Accu-Cut SRM 200 (Япония). После депарафинирования гистологические срезы окрашивали по Романовскому – Гимзе и гематоксилином и эозином.

На гистологических препаратах, окрашенных по Романовскому – Гимзе, оценивали количество тучных клеток (ТК) подсчетом не менее чем в 25 полях зрения микроскопа при увеличении объектива 40, окуляра 10, при этом исследуемые площади не перекрывались. ТК идентифицировали по их тинкториальным свойствам – интенсивному метахроматическому окрашиванию гранул. Плотность популяции высчитывали как отношение общего количества ТК к 25 (исследованные поля зрения). Подсчет ТК производили с учетом гистотопографии регенерата, отдельно считали в грануляционной ткани и жировой ткани глубоких слоев регенерата, для этого использовали световой микроскоп Zeiss Scope A1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенный камерой AxioCam ERc 5s.

Для оценки функциональной активности ТК при подсчете отдельно выделяли клетки недегранулированные и дегранулированные. При этом недегранулированными считали: 1-й тип – клетки, цитоплазма которых заполнена плотно упакованными метахроматическими гранулами, экранирующими ядро (рис. 2А); 2-й тип – клетки, у которых отчетливо выявляется голубое ядро, окруженное гранулами цитоплазмы (рис. 2В). Дегранулированными клетками считали: 3-й тип – клетки, цитоплазма которых частично заполнена гранулами, а последние в большом количестве определяются в экстрацеллюлярном матриксе (рис. 2С); 4-й тип – клетки, цитоплазма которых полностью лишена гранул, которые определяются за пределами клетки и даже на значительном расстоянии от нее (рис. 2D). Индекс дегрануляции ТК рассчитывали путем определения соотношения между количеством ТК, находящихся в состоянии дегрануляции, и общим числом идентифицированных ТК в исследуемом препарате.

● **Рисунок 2.** Типы тучных клеток в зависимости от активности дегрануляции
● **Figure 2.** Types of mast cells based on degranulation activity



Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение объектива 40, окуляра 10.

Для характеристики регенерата измеряли отдельно толщину грануляционной и жировой ткани, исследовали гистотопографию и размер (диаметр) сосудов микроциркуляторного русла грануляционной ткани, а именно ее поверхностных слоев на границе с «влажным» струпом.

Получение и обработку изображений, измерение гистологических структур регенерата осуществляли в программе Zen 2.3.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием персонального компьютера и программы IBM SPSS Statistics v. 26 (IBM, США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и ошибки среднего арифметического (m). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю было проведено с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке эффективности методики моделирования гипогонадизма было установлено снижение концентрации тестостерона в опытной группе по сравнению с контрольной группой в различные сроки жизни. На 120-е сут. постнатального периода особый уровень тестостерона после неонатальной орхэктомии составлял 3,22 нг/мл [2,44; 4,18] и был значимо ниже по сравнению с показателем в группе ложноперирированных особей – 7,88 нг/мл [7,05; 12,23] ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе репаративных процессов у крыс в отсутствие имплантируемого ограничительно-го кольца были установлены статистически достоверные различия между исследуемыми группами. В группе крыс с индуцированным гипогонадизмом процесс контракции краев раны фиксировался на 15-е сут., что демонстрировало более поздние сроки по сравнению с группой ложноперирированных животных (*табл. 2*).

При исследовании терапевтического воздействия различных режимов лечения гипогонадизма на репаративные процессы в раневой поверхности было установлено, что наиболее выраженные положительные эффекты продемонстрировали десятикратная концентрация тестостерона и препарат дигидротестостерона (ДГТ). Примечательно, что применение супрафизиологических доз тестостерона обеспечивало более эффективную регенерацию тканей по сравнению с группой ложноперирированных животных. В то же время стандартная терапия тестостероном показала наименее благоприятные результаты среди всех исследуемых групп.

Изучение посттравматического регенерата на 7-е и 14-е сут. после повреждения показало сходную картину морфологических изменений. После удаления лоскута кожи размером 2,5 см и вшивания кольца, предотвращающего контракцию раны, на месте удаленного участка кожи образовывалась грануляционная ткань, сверху которой располагался «влажный» струп. К этому сроку эксперимента кольцо у всех животных самостоятельно отпадало. В краях предсуществующей кожи, прилегающей к своеобразному «раневому каналу» – перинекротической области – также разворачивались регенерационные явления. Они были представлены грануляционной тканью, глубокие слои которой были образованы жировой тканью, а поверхностные отделены от «влажного» струпа лейкоцитарным валом, размеры которого

варьировались в зависимости от терапии. Ведущим клеточным диффероном лейкоцитарного вала являлись нейтрофильные гранулоциты и мононуклеарные форменные элементы крови.

Анализ показал, что во всех исследуемых группах животных на 7-е и 14-е сут. регенерационного гистогенеза ТК обнаруживались в регенерате: преимущественно в глубоких слоях грануляционной ткани и в прослойках соединительной ткани среди адипоцитов жировой подложки. Грануляционная ткань имела типичное строение: гистотопография многочисленных сосудов микроциркуляторного русла характеризовалась наличием слоя вертикальных сосудов и слоя сосудистых петель, последний располагался на границе с влажным струпом.

Для оценки эффективности влияния фармакологических препаратов на регенерационный гистогенез кожи нами была проведена количественная и качественная оценка реактивности дифферона ТК в изучаемые сроки, при этом подсчет клеточной популяции производился с учетом гистотопографии последних (*табл. 3*).

При морфологическом исследовании препаратов проводилось комплексное изучение сосудистого компонента грануляционной ткани. Особое внимание уделялось архитектонике микроциркуляторного русла в поверхностных слоях, включая ориентацию и калибр новообразованных сосудов, а также структурным характеристикам самой грануляционной ткани.

В группе ложноперирированных крыс выявлена типичная последовательность репаративных изменений [9]. На ранних сроках (7-е сут.) отмечалась интенсивная васкуляризация с формированием вертикально ориентированных микрососудов, сопровождающаяся стазом и единичными экстравазатами в поверхностных отделах грануляционной ткани. К 14-м сут. наблюдалась трансформация микроциркуляторного русла: редукция признаков стаза и геморрагий, созревание микрососудов и дифференцировка крупных проводящих сосудов. Параллельно происходило снижение плотности популяции ТК на 5% относительно раннего периода. Говоря о диффероне ТК, на 14-й день отмечалось уменьшение количества дегранулирующих клеток, а следовательно, индекса дегрануляции на 22,2% по сравнению с 7-ми сут. Морфологические изменения свидетельствовали о прогрессирующем созревании грануляционной ткани с нормализацией микроциркуляции и оптимизацией структурно-функциональной организации репаративного процесса.

- **Таблица 2.** Сроки заживления кожной раны крыс в группах сравнения
- **Table 2.** Wound healing time of skin wounds in rat comparison groups

Показатель	Группа						p
	K2	K1	T	T×10	S	ХГЧ	
Сроки контракции краев раны, сут., Me [IQR]	10,00 [9,50; 10,50]	15,00 [14,00; 16,00]	18,00 [17,00; 19,00]	8,00 [7,00; 10,00]	10,00 [10,00; 12,00]	15,00 [12,00; 16,00]	<0,001
Min сроки контракции краев, сут.	8	13	15	7	7	10	
Max сроки контракции краев, сут.	12	22	20	12	12	20	

Примечание. K2 – ложноперирированные; K1 – гипогонадные без терапии; T – гипогонадные на терапии Омнадреном в физиологической дозировке; T×10 – гипогонадные на терапии Омнадреном в супрафизиологической дозировке; S – гипогонадные на терапии станозололом; ХГЧ – гипогонадные на терапии лютеинизирующими средствами.

● **Таблица 3.** Количественные характеристики дифферона тучных клеток, грануляционной и жировой тканей раны крыс
 ● **Table 3.** Quantitative characteristics of mast cell differential, granulation, and adipose tissues in rat wounds

		Грануляционная ткань			Жировая ткань	
		Толщина, мкм	Микрокапилляры, мкм	Плотность популяции ТК	Толщина, мкм	Плотность популяции ТК
K2	7	861,15 ± 37,55	6,34 [4,45; 8,49]	4,04	958,88 [902,21; 963,47]	3,52
	14	576,49 [539,07; 613,90]	3,52 [2,60; 4,41]	3,84	651,306 [634,67; 678,45]	5,9
K1	7	569,52 ± 98,48	6,78 [4,51; 8,94]	1,72	599,96 [437,08; 668,24]	4,96
	14	233,93 [221,37; 287,71]	4,52 [3,41; 7,45]	4,6	636,84 [621,94; 646,89]	9,22
Т	7	957,60 ± 80,71	5,17 [3,80; 7,90]	0,34	241,79 [241,79; 241,79]	3,96
	14	557,55 [541,82; 573,28]	4,99 [4,12; 6,15]	7,32	874,48 [874,48; 874,48]	6,12
Т×10	7	586,80 ± 17,66	7,83 [6,17; 10,44]	2,76	178,729 [168,25; 203,37]	4,04
	14	693,78 [687,58; 699,97]	10,52 [9,35; 12,45]	2,38	92,59 [92,59; 92,59]	3,96
S	7	312,77 ± 40,01	9,07 [5,40; 13,70]	0,76	1108,629 [997,81; 1112,37]	5,5
	14	350,83 [342,92; 365,80]	7,44 [5,18; 10,50]	0,08	983,64 [957,57; 1009,86]	7,52
ХГЧ	7	439,73 ± 130,42	15,63 [9,05; 27,49]	1,16	1855,89 [1855,89; 1855,89]	1,64
	14	617,77 [603,87; 618,52]	10,81 [6,57; 12,84]	3,16	867,87 [828,83; 959,12]	5,24
p		<0,001	<0,001	14	14	324

Примечание. ТК – тучные клетки; K2 – ложнопериоперированные; K1 – гипогонадные без терапии; Т – гипогонадные на терапии Омнадреном в физиологической дозировке; Т×10 – гипогонадные на терапии Омнадреном в супрафизиологической дозировке; S – гипогонадные на терапии станозололом; ХГЧ – гипогонадные на терапии лютеинизирующими средствами.

Гипогонадные крысы без терапии

При микроскопическом исследовании ран в группе гипогонадных крыс, которым не проводилась коррекция андрогенного статуса, на 7-е сут. послеоперационного периода определялась меньшая по сравнению с группой K2 толщина грануляционной ткани – 569,52 ± 98,48 мкм по сравнению с 861,15 ± 37,55 мкм ($p < 0,001$), при этом были выявлены признаки геморрагического пропитывания в поверхностных слоях и выраженная дизъюнктивная ангиоархитектоника: сосуды демонстрировали хаотичную ориентацию. К 14-м сут. зафиксировано уменьшение размера грануляционной ткани и персистирование воспалительного процесса: увеличение толщины лейкоцитарного вала и статистически значимое повышение плотности популяции ТК в 2,7 раза относительно 7-го дня наблюдений ($p < 0,001$). При этом наблюдалось возрастание количества микрососудов с малым просветом, что можно интерпретировать как компенсаторно-приспособительную реакцию на воспалительный процесс в раневой зоне.

Применение тестостерона в физиологической дозировке у гипогонадных крыс

На ранних стадиях раневого процесса было зафиксировано максимальное среди всех исследуемых групп значение толщины грануляционной ткани, что было обусловлено увеличением экстрацеллюлярного матрикса и выраженной экстравазацией компонентов крови. Также к 7-м сут. после травмы выявлены выраженные нарушения ангиогенеза: формирование микрососудов с минимальным калибром (сопоставимым с диаметром эритроцита) и дизъюнктивной ориентацией, сопровождающееся выраженными геморрагическими проявлениями. При этом ТК демонстрировали селективную локализацию исключительно в глубоких слоях грануляционной ткани, а индекс дегрануляции на 7-е сут.

был больше на 12%, чем в группе гипогонадных крыс, и не уменьшался к 14-м сут. наблюдений.

К 14-м сут. зафиксировано прогрессирование патологических изменений: максимальная среди всех групп сравнения интенсивность дифференцировки адипоцитов, запоздалая для этой фазы, множественные тромботические поражения в дилатированных сосудах на фоне общей микроангиопатии (рис. 3). В исследуемой группе наблюдалось прогрессивное увеличение плотности популяции ТК в 21,5 раза по сравнению с ранним периодом. Дополнительным неблагоприятным предиктором явилось появление апоптотических телец, вероятно, свидетельствующих о клеточной гибели на фоне оксидативного стресса.

Особого внимания заслуживает выявленное 21,5-кратное – максимальное из всех анализируемых групп – увеличение плотности клеточной популяции к 14-м сут., что указывает на выраженное нарушение процессов ремоделирования ткани и персистирование воспалительных компонентов.

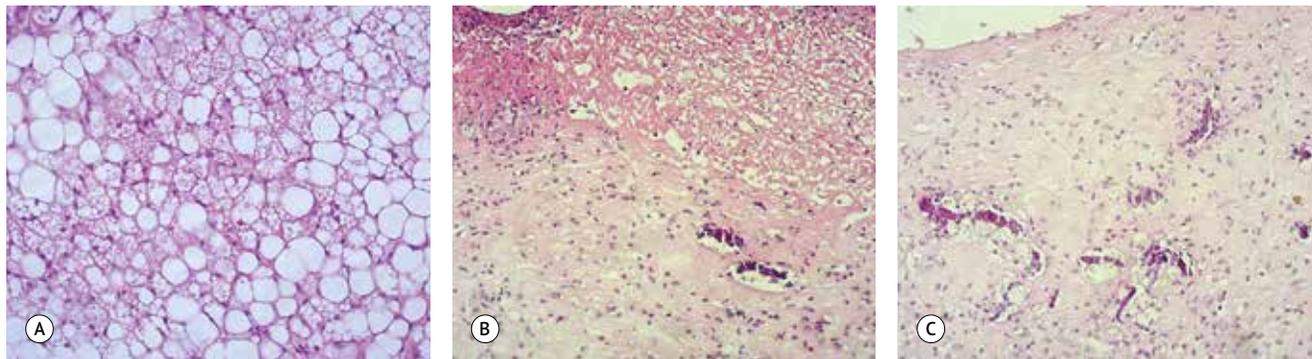
Применение тестостерона в супрафизиологической дозировке у гипогонадных крыс

При анализе морфологической картины выявлено, что увеличение дозировки тестостерона в 10 раз привело к выраженной модификации репаративных процессов. В раннем посттравматическом периоде – на 7-й день – наблюдалась интенсивная пролиферация грануляционной ткани с формированием крупнокалиберных сосудов вертикального типа ориентации без геморрагических проявлений.

Количественный анализ продемонстрировал, что плотность популяции ТК в начальном периоде превышала показатели группы K1, однако была статистически значимо ниже значений группы нормогонадных крыс ($p < 0,001$). К 14-м сут. зафиксировано снижение данного показателя

● **Рисунок 3.** Гистологическая картина раневого процесса на 14-е сут. в группе гипогонадных крыс на фоне терапии Омнадреном в физиологической дозировке

● **Figure 3.** Histological picture of the wound process on day 14 in the hypogonadal rat group following therapy with Omnadren at a physiological dosage



Окраска гематоксилином и эозином. А – увеличение объектива 20, окуляра 10; В, С – увеличение объектива 5, окуляра 10.

до уровня, сопоставимого с группой ложнопериорванных животных (на 13,8%). Индекс дегрануляции на 14-е сут. демонстрировал более выраженную динамику в исследуемой группе по сравнению с нормогонадными крысами: 7,7% против 5% соответственно. Микроциркуляторные нарушения в виде геморрагий или тромбозов не были выявлены на 7-е и 14-е сут. наблюдения в исследуемой группе. Признаков микроциркуляторных нарушений в виде геморрагий или тромбозов на 7-е и 14-е сут. в исследуемой группе выявлено не было.

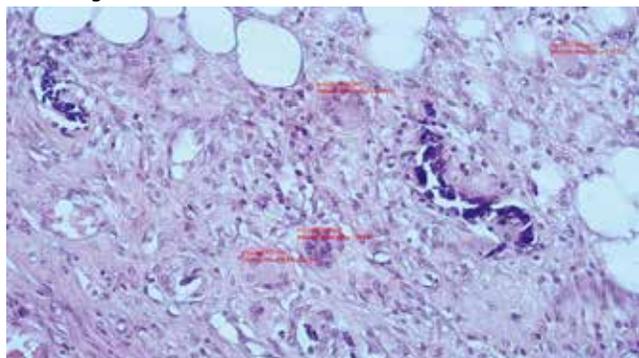
Таким образом, применение супрафизиологических концентраций тестостерона способствовало оптимизации репаративных процессов, что подтверждается нормализацией ангиоархитектоники, редукцией воспалительных компонентов, благоприятной динамикой тканевой реорганизации и минимальными сроками контракции краев раны.

Применение дигидротестостерона у гипогонадных крыс

Морфологическая картина исследуемых препаратов демонстрировала значительное сходство с таковыми у ложнопериорванных животных, однако имела ряд характерных особенностей. В раннем посттравматическом периоде выявлены вертикально ориентированные сосуды крупного калибра с единичными пристеночными

● **Рисунок 4.** Молодые мышечные волокна глубоких слоев грануляционной ткани на 7-й день после ранения в группе гипогонадных крыс на фоне применения Станозолола

● **Figure 4.** Young muscle fibers of the deep layers of granulation tissue on day 7 post-injury in the hypogonadal rat group following the administration of Stanozolol



Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение объектива 20, окуляра 10.

тромботическими массами без признаков нарушения гемоциркуляции. Отличительной особенностью этой группы являлось выявление на 7-е сут. наблюдения ранней дифференцировки миофибробластов с формированием первичных мышечных волокон (рис. 4).

Морфометрический анализ продемонстрировал редукцию плотности клеточной популяции к 14-м сут. после ранения на 89,5% – максимальную по сравнению с другими группами исследования, включая контрольную группу ложнопериорванных нормогонадных крыс.

Во втором периоде наблюдения сохранялась стабильная сосудистая архитектура с формированием макрососудов и максимальной по сравнению с другими группами макрофагальной реакцией, представленной гемосидерофагами.

Таким образом, наблюдаемые изменения отражали последовательную смену фаз раневого процесса с формированием зрелой грануляционной ткани, обладающей оптимальной структурной организацией и функциональной полноценностью.

Применение лютеинизирующих средств у гипогонадных крыс

При проведении морфологического анализа группы гипогонадных крыс на фоне применения хорионического гонадотропина выявлена специфическая картина репаративных процессов, индуцированных хорионическим гонадотропином: в ранние сроки после повреждения зафиксировано значительное расширение терминальных сосудистых структур микроциркуляторного русла, что свидетельствовало о выраженной вазодилатации (рис. 5). Максимальный выявленный диаметр сосуда составил 175,198 мкм по сравнению с 22,318 мкм в группе гипогонадных крыс, не получавших лечения. Параллельно отмечалась максимальная плотность адипоцитов среди всех исследуемых групп с признаками активной дифференцировки. Толщина жировой ткани в ране составила 1855,89 [1855,89; 1855,89] мкм, что в 1,9 раза больше, чем в группе К2, и в 3,1 раза, чем в группе гипогонадных крыс без терапии.

При этом к 14-м сут. наблюдения выявлены признаки иммуносупрессивного действия препарата, манифестировавшие сохранением воспалительного компонента: персистенция лейкоцитарного вала и статистически значимое увеличение популяции ТК, сопоставимое с группой

гипогонадных крыс, не находящихся на терапии – в 2,7 раза относительно исходных показателей. Однако, в отличие от группы гипогонадных крыс без терапии, происходило увеличение индекса дегрануляции ТК на 24,7% по сравнению с ранним периодом после нанесения ранения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило статистически значимые гистоморфологические различия в критических стадиях репарации раневого дефекта у лабораторных крыс при использовании различных фармакологических препаратов. Динамика раневого процесса в контрольной группе (ложнооперированные крысы) соответствовала литературным данным. Для начальной стадии репаративного процесса характерно формирование вертикально ориентированных микрососудов в супрафициальных отделах грануляционной ткани [9]. К 14-м сут. наблюдается трансформация микроциркуляторного русла с образованием крупных сосудов преимущественно в глубоких слоях, а также редукция признаков стаза и отсутствие кровоизлияний.

При анализе клеточного дифферона в физиологических условиях с 7-х сут. отмечается снижение плотности популяции ТК в раневой зоне с уменьшением индекса дегрануляции, что свидетельствует о переходе воспалительной стадии в пролиферативную [10]. Активация ТК выражается интенсивной дегрануляцией, что сопровождается высвобождением комплекса биологически активных молекул, включая гистамин, серотонин, протеазные ферменты, интерлейкины, лизосомальные гидролазы, простагландины, лейкотриены, компоненты кининовой системы плазмы, фактор Хагемана, медленно реагирующие субстанции и целый ряд других, в том числе и неизученных, факторов [11]. Медиаторы воспаления выполняют широкий спектр функций: повышение проницаемости сосудистой стенки, обеспечение межклеточных взаимодействий в ходе воспалительной реакции, стимуляцию пролиферации и дифференцировки клеточных форм из популяции стволовых клеток в зависимости от этапа воспалительного процесса и активацию фагоцитоза [10]. Таким образом, ТК поддерживают локальный воспалительный ответ, при этом их высокая плотность распределения

в поврежденных тканях на поздних стадиях заживления является индикатором неблагоприятного течения репаративных процессов. В условиях интенсивной воспалительной реакции процесс может прогрессировать до развития гнойного воспаления с деструкцией пораженных тканей.

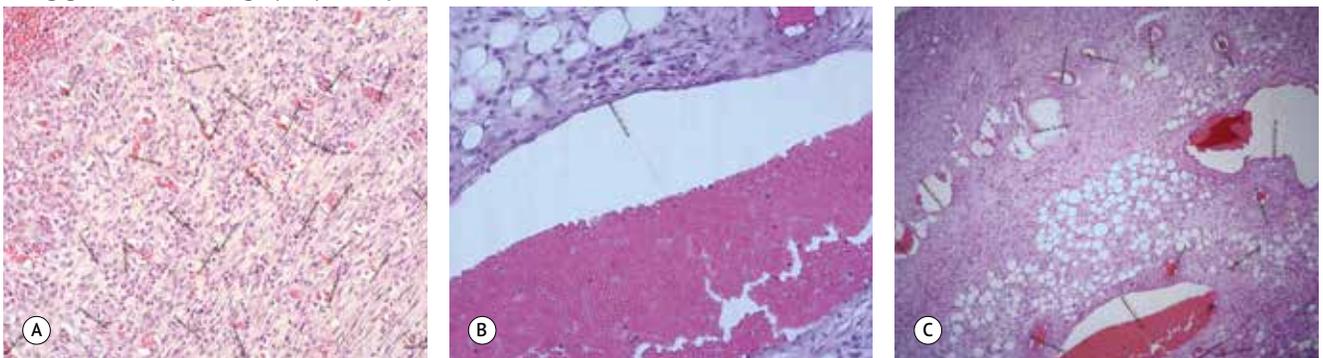
Несмотря на опубликованные данные о лучшем заживлении ран у кастрированных крыс-самцов, нами получены противоположные результаты [12]. Учитывая ключевую роль тестостерона в формировании иммунной системы полученные противоречивые результаты могут быть обусловлены особенностями моделирования гипогонадотропного гипогонадизма в нашем исследовании. Учитывая проведение орхэктомии в раннем постнатальном периоде, исследуемые крысы находились в условиях гипоандрогении на протяжении всего постнатального периода, что потенциально могло повлиять на иммунный статус экспериментальных животных. Следует отметить, что в доступной литературе отсутствуют данные об исследовании иммунологических параметров на данной экспериментальной модели.

В связи с вышеизложенным дальнейший анализ терапевтических эффектов проводился преимущественно в сравнении с группой гипогонадотропных животных, не получающих терапию препаратами андрогенов и гонадотропинов. Данная группа характеризовалась пролонгированным течением воспалительной фазы репаративного процесса с признаками нарушения ангиоархитектоники микроциркуляторного русла.

Применение препаратов тестостерона в нашем исследовании показало дозозависимый эффект. Несмотря на известные анаболические свойства андрогенов, в ходе исследования выявлены неблагоприятные морфологические предикторы раневого процесса при применении препаратов тестостерона в физиологической концентрации и противоположный эффект – в супрафизиологической. В первом случае раневой процесс характеризовался выраженной реакцией дифферона ТК среди всех групп сравнения, увеличением экстрацеллюлярного матрикса и выраженной экстравазацией компонентов крови, в том числе в отдаленном послеоперационном периоде в связи с тромбозами капилляров, нарушением оттока крови в связи с большим отеком тканей, нарушением в системе гемостаза и гиперактивацией и пролонгированием воспалительного

● **Рисунок 5.** Сравнительная характеристика микроциркуляторного русла гипогонадных крыс без терапии (А) и при лечении препаратами гонадотропинов (В, С) на 7-е сут.

● **Figure 5.** Comparative characteristics of the microcirculatory bed in hypogonadal rats without therapy (A) and with treatment using gonadotropin drugs (B, C) on day 7



Окраска гематоксилином и эозином. А, В – увеличение объектива 20, окуляра 10; С – увеличение объектива 5, окуляра 10.

процесса в ране, усиливающими проницаемость сосудов. Маркером неблагоприятного течения раневого процесса и выраженной гипоксии тканей было появление апоптотических телец на 14-й день наблюдения, что является нехарактерным для поздних стадий заживления. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что андрогенные гормоны непосредственно индуцируют дифференцировку нейтрофилов из миелоидных предшественников, одновременно оказывая ингибирующее влияние на воспалительный потенциал более зрелых клеточных форм [13]. При этом препараты тестостерона подавляют синтез коллагена I и III типов через TGF- β 1-зависимые механизмы [14, 15], уменьшают ангиогенез вследствие снижения экспрессии эндотелиального фактора роста и снижают миграционную активность фибробластов [16]. Следует отметить, что терапия препаратами тестостерона индуцирует повышение гематокрита, что в условиях воспалительного процесса, сопровождающегося отеком тканей и стазом крови в микроциркуляторном русле, может потенцировать риск тромбообразования и нарушения трофики раневой зоны [17].

Полученные в ходе исследования данные однозначно демонстрируют негативное влияние физиологических концентраций тестостерона на ключевые фазы раневого процесса, что вызывает серьезные сомнения относительно как терапевтической эффективности, так и безопасности его использования в качестве анаболического агента при лечении раневой патологии.

В отличие от физиологической, десятикратная дозировка тестостерона в нашем исследовании показала стимулирующий эффект на репаративные процессы в ране. Имеющиеся публикации свидетельствуют о способности тестостерона в супрафизиологических концентрациях индуцировать быструю (в течение 2 мин) реакцию в клетках скелетных мышц за счет повышения внутриклеточного кальция [18–20]. При этом стероиды взаимодействуют с неклассическими андрогенными рецепторами, локализованными в микродоменах липидной мембраны клеток-мишеней, в том числе ТК, либо с G-белок-связанными рецепторами плазматической мембраны, минуя традиционный путь цитоплазматического рецептора с последующей ядерной транслокацией [21, 22].

ДГТ – биологически более активная форма тестостерона, образующаяся из него под воздействием фермента 5 альфа-редуктазы. Нами получены данные о благоприятном влиянии станозолола на заживление ран при вторичном гипогонадизме. Отсутствие кровоизлияний в межклеточное пространство свидетельствовало о достаточной механической резистентности формирующейся ткани, что является характерным признаком зрелой грануляционной ткани во второй фазе репаративного процесса. Этот процесс обеспечивается нормализованным коллагенообразованием и стабилизацией базальной мембраны сосудов за счет воздействия ДГТ на фибробласты и миофибробласты [23]. Ранняя дифференцировка миофибробластов и формирование первичных мышечных волокон свидетельствуют о запуске механизмов контрактивности раны, что способствует сближению краев дефекта и оптимизации репаративного процесса. В группе S было выявлено максимальное количество гемосидерофагов. Они, в свою

очередь, отражали процессы утилизации продуктов гемолиза и резорбции геморрагического компонента, что являлось признаком нормального течения репаративных процессов и адекватного очищения раны. Несмотря на то что и тестостерон, и ДГТ являются лигандом одного рецептора, оказываемые эффекты могут отличаться. Аффинность к рецептору андрогена примерно в 3–10 раз выше, чем у тестостерона, и в 15–30 раз выше, чем у андрогенов надпочечников, а скорость диссоциации ДГТ из андрогенового рецептора (АР) в 5 раз ниже, чем у тестостерона [24]. При этом стоит учитывать, что при проведении эксперимента используются синтетические молекулы ДГТ с селективно скорректированными анаболическими свойствами и нивелированными побочными эффектами андрогенов. Так, анаболическая активность применяемого в нашем исследовании станозолола в 30 раз превышает анаболические свойства тестостерона, что в условиях высокой аффинности АР и сниженной диссоциации делает этот препарат перспективным для дальнейшего изучения.

Исследование демонстрирует многогранное влияние гонадотропинов на процессы репарации тканей. Терапевтическое применение препаратов данной группы обуславливает интенсификацию формирования и созревания грануляционной ткани, а также активизацию адипогенеза в раннем периоде регенерации. При этом жировая ткань играет важную роль в процессах заживления, поскольку выступает как энергетический субстрат и как источник прекурсоров для дифференцировки фибробластов и миофибробластов. Ангиотропный эффект гонадотропинов проявляется в формировании альтернативного сосудистого русла с преобладанием крупных сосудов, что обеспечивает адекватную микроциркуляцию и трофику регенерирующих тканей [25]. Примечательно, что, несмотря на статус препарата первой линии в коррекции андрогенного дефицита при вторичном гипогонадизме, хорионический гонадотропин не демонстрирует быстрого анаболического эффекта через тестостерон-индуцирующие механизмы ввиду отсроченного действия (несколько месяцев). Таким образом, хорионический гонадотропин оказывает комплексное воздействие на репаративные процессы, реализуемое через механизмы стимуляции вазодилатации и активации адипогенеза, что в совокупности способствует оптимизации трофики тканей в зоне раневого дефекта.

Учитывая малую популяционную плотность ТК на ранних этапах послеоперационного периода в группе S и гонадотропина хорионического (ХГЧ) как проявление незначительной воспалительной реакции, стоит отметить возможные необходимые условия применения этой группы препаратов в клинической практике. Необходимость воспаления в интересах адекватного очищения раны от флогенов не вызывает сомнений. Дефицит воспалительной реакции может способствовать развитию локальных гнойных осложнений и замедлению репаративных процессов. Следовательно, применение препаратов ДГТ и гонадотропинов представляется рациональным и безопасным для оптимизации заживления асептических послеоперационных ран, а при определенных условиях – потенциально применимым при свежеинфицированных раневых дефектах во второй фазе раневого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование выявило разнонаправленное влияние андрогенных препаратов на процессы репарации тканей при экспериментальном моделировании гипогонадизма у экспериментальных животных. Применение тестостерона в физиологических дозировках продемонстрировало неблагоприятное воздействие на процесс заживления. В то же время использование ДГТ и тестостерона в супрафизиологических дозах способствовало интенсификации созревания грануляционной ткани, оптимизации течения раневого процесса и уменьшению сроков контракции краев раны. Терапия хорионическим гонадотропином характеризовалась амбивалентным эффектом:

наряду с позитивным влиянием на созревание грануляционной ткани и выраженным ангиопротективным действием наблюдалось удлинение воспалительной фазы. Полученные данные подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к терапии препаратами тестостерона или гонадотропинами при ранениях, учитывающего не только дозу лекарственного средства, но и состояние раневого дефекта. Эти результаты имеют существенный потенциал для разработки инновационных методов стимуляции репаративных процессов в клиническом применении.



Поступила / Received 10.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2025

Принята в печать / Accepted 31.03.2025

Список литературы / References

- Охунов АО, Пулатов УИ, Охунова ДА. Клинико-лабораторная характеристика течения раневого процесса мягких тканей. *Вестник науки и образования*. 2018;(9):104–110. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xvq5uh>. Okhunov AO, Pulatov UI, Okhunova DA. Clinical and laboratory characteristics of the wound process soft tissue. *Vestnik Nauki i Obrazovaniya*. 2018;(9):104–110. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xvq5uh>.
- Салухов ВВ, Айсаяева СВ. Функциональный гипогонадизм у мужчин: основные причины и нейроэндокринные механизмы его развития. *Медицинский совет*. 2024;18(6):112–123. <https://doi.org/10.21518/ms2024-210>. Salukhov VV, Aysaeva SV. Functional hypogonadism in men: key causes and neuroendocrine mechanisms of its development. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):112–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-210>.
- Hackney AC. Hypogonadism in exercising males: Dysfunction or adaptive-regulatory adjustment? *Front Endocrinol*. 2020;11:11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00011>.
- Кубасов РВ. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(9-10):102–109. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>. Koubassov RV. Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(9-10):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>.
- Geddes RI, Kapoor A, Hayashi K, Rauh R, Wehber M, Bongers Q et al. Hypogonadism induced by surgical stress and brain trauma is reversed by human chorionic gonadotropin in male rats: A potential therapy for surgical and TBI-induced hypogonadism? *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00239. <https://doi.org/10.1002/edm2.239>.
- Салухов ВВ, Минаков АА, Айсаяева СВ. Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у военнослужащих. Обзор литературы. *Медицинский вестник МВД*. 2024;131(4):41–48. https://doi.org/10.52341/20738080_2024_131_4_41. Salukhov VV, Minakov AA, Aysaeva SV. Condition of hypothalamic-pituitary-gonadal system in military personnel. Literature review. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2024;131(4):41–48. (In Russ.) https://doi.org/10.52341/20738080_2024_131_4_41.
- Байрамов АА, Никитина ИЛ, Юшлина ЮН, Гринева ЕН, Шабанов ПД, Галагузда ММ и др. *Способ моделирования мужского гипогонадотропного гипогонадизма*. Патент RU 2749477 С1, 11.06.2021. Режим доступа: <https://elibrary.ru/gaydbo>.
- Шекунова ЕВ, Ковалева МА, Макарова МН, Макаров ВГ. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2020;10(1):19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
- Бирина ВВ, Одинцова ИА, Русакова СЭ. Сравнительная характеристика пролиферации фибробластов и функциональной активности тучных клеток в регенерационном гистогенезе после огнестрельного повреждения. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(1):42–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xifnvg>. Birina VV, Odintsova IA, Rusakova SE. Comparative characteristic of proliferation of fibroblasts and functional activity of mast cells in regeneration histogenesis after a gunshot wound. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(1):42–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xifnvg>.
- Алексеева НТ, Глухов АА. К вопросу о роли тучных клеток в процессе заживления ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011;4(4):864–870. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ovyqjf>. Alexeeva NT, Glukhov AA. The role of mast cells in wound healing. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(4):864–870. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ovyqjf>.
- Алексеева НТ, Клочкова СВ, Никитюк ДБ. Морфологическая характеристика тучных клеток при регенерации кожи. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016;4(3-1):13–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wmnmvyr>. Alexeeva NT, Klochkova SV, Nikitiuk DB. Morphological characteristics of mast cells in the regeneration of skin. *Orenburg Medical Bulletin*. 2016;4(3-1):13–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wmnmvyr>.
- Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.jclindermatol.2006.09.012>.
- Arazi H, Mohammadjafari H, Asadi A. Use of anabolic androgenic steroids produces greater oxidative stress responses to resistance exercise in strength-trained men. *Toxicol Rep*. 2017;4:282–286. <https://doi.org/10.1016/j.jtoxrep.2017.05.005>.
- Karavitakis M, Komninos C, Simaioforidis V, Kontos S, Lefakis G, Politis V et al. The relationship between androgens, regulators of collagen metabolism, and Peyronie's disease: a case control study. *J Sex Med*. 2010;7(12):4011–4017. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01915.x>.
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6):E1172–E1181. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172>.
- Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310–320. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.024>.
- Nackeeran S, Kohn T, Gonzalez D, White J, Ory J, Ramasamy R. The Effect of Route of Testosterone on Changes in Hematocrit: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Urol*. 2022;207(1):44–51. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002188>.
- Estrada M, Espinosa A, Müller M, Jaimovich E. Testosterone stimulates intracellular calcium release and mitogen-activated protein kinases via a G protein-coupled receptor in skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2003;144(8):3586–3597. <https://doi.org/10.1210/en.2002-0164>.
- Estrada M, Liberona JL, Miranda M, Jaimovich E. Aldosterone- and testosterone-mediated intracellular calcium response in skeletal muscle cell cultures. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(1):E132–E139. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.1.E132>.
- Hamdi M, Mutungi G. Dihydrotestosterone activates the MAPK pathway and modulates maximum isometric force through the EGF receptor in isolated intact mouse skeletal muscle fibres. *J Physiol*. 2010;588(Pt 3):511–525. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.182162>.
- Corti M, Lorenzetti S, Ubaldi A, Zilli R, Marcocchia D. Endocrine Disruptors and Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1216. <https://doi.org/10.3390/ijms23031216>.
- Zarif JC, Miranti CK. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*. 2016;28(5):348–356. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.01.013>.
- Cousins FL, Kirkwood PM, Murray AA, Collins F, Gibson DA, Saunders PT. Androgens regulate scarless repair of the endometrial "wound" in a mouse model of menstruation. *FASEB J*. 2016;30(8):2802–2811. <https://doi.org/10.1096/fj.201600078R>.
- Hemat RAS. *Principles of Orthomolecularism*. Urotext; 2004. 488 p. Available at: https://books.google.ru/books?id=ED_xl-CEzFYC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false.
- Détriché G, Gendron N, Philippe A, Gruet M, Billoir P, Rossi E et al. Gonadotropins as novel active partners in vascular diseases: Insight from angiogenic properties and thrombotic potential of endothelial colony-forming cells. *J Thromb Haemost*. 2022;20(1):230–237. <https://doi.org/10.1111/jth.15549>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Айсаева, В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов, С.В. Айсаева, Е.В. Крюков, А.А. Ховпачев, В.А. Башарин

Написание текста – В.В. Салухов, С.В. Айсаева

Сбор и обработка материала – С.В. Айсаева, С.Э. Русакова, А.А. Ховпачев

Обзор литературы – В.В. Салухов, С.В. Айсаева, А.А. Минаков

Анализ материала – С.В. Айсаева, В.В. Салухов, Е.В. Крюков, С.Э. Русакова, А.А. Ховпачев, И.А. Одинцова

Статистическая обработка – С.В. Айсаева

Редактирование – В.В. Салухов, Е.В. Крюков, И.А. Одинцова, В.А. Башарин

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Aysaeva, Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov

Study concept and design – Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aysaeva, Evgeniy V. Kryukov, Aleksey A. Khovpachev, Vadim A. Basharin

Text development – Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aysaeva

Collection and processing of material – Svetlana V. Aysaeva, Svetlana E. Rusakova, Aleksey A. Khovpachev

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aysaeva, Alexey A. Minakov

Material analysis – Svetlana V. Aysaeva, Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Svetlana E. Rusakova, Aleksey A. Khovpachev,

Irina A. Odintsova

Statistical processing – Svetlana V. Aysaeva

Editing – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Irina A. Odintsova, Vadim A. Basharin

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov

Информация об авторах:

Айсаева Светлана Витальевна, адъюнкт первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0006-5845-1674>; lana@ajsaeva.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, начальник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; vmeda-na@mail.ru

Русакова Светлана Эдуардовна, к.б.н., доцент кафедры гистологии (с курсом эмбриологии), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1574-6705>; rusakova-svetik@mail.ru

Одинцова Ирина Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гистологии (с курсом эмбриологии), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; odintsova-irina@mail.ru

Ховпачев Алексей Андреевич, к.м.н., преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0002-5780-1557>; vtmz@vmeda.org

Башарин Вадим Александрович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>; basharin1@mail.ru

Минаков Алексей Александрович, к.м.н., преподаватель первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Aysaeva, Adjunct of the 1st Department (Therapy for Advanced Medical Studies) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-5845-1674>; lana@ajsaeva.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Therapy for Advanced Medical Studies) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; vmeda-na@mail.ru

Svetlana E. Rusakova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Histology (with a Course in Embryology), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1574-6705>; rusakova-svetik@mail.ru

Irina A. Odintsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology (with a Course in Embryology), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; odintsova-irina@mail.ru

Aleksey A. Khovpachev, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Military Toxicology and Medical Protection, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-5780-1557>; vtmz@vmeda.org

Vadim A. Basharin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Military Toxicology and Medical Protection, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>; basharin1@mail.ru

Alexey A. Minakov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department (Therapy for Advanced Medical Studies) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru