

Разработка модели хронической лимфедемы у крыс и оценка ее морфофункциональных характеристик

Максаев Д.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Черданцева Т.М., Гузаиров Д.В., Павлов А.В.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (РязГМУ Минздрава России), 390026, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Аннотация

Цель исследования: разработать минимально инвазивную модель хронической лимфедемы тазовой конечности у крыс путем введения раствора детергента в лимфатические узлы без выполнения лимфодиссекции и оценить ее морфофункциональные характеристики.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 14 самцах аутбредных крыс Wistar, разделенных на опытную ($n = 7$) и контрольную ($n = 7$) группы. Животным опытной группы в левую тазовую конечность вводили по 0,3 мл 3% лауромакрогола 400 в подколенный и паховые лимфатические узлы через небольшие разрезы кожи без удаления лимфоузлов. Правая конечность служила внутрииндивидуальным контролем. Оценку проводили через 60 сут: измеряли окружность конечности в 7 точках и выполняли гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону).

Результаты. Через 60 сут в опытной группе зафиксировано достоверное увеличение окружности левой конечности по сравнению с правой (суммарный прирост: $2,4 \pm 0,7$ см; $p = 0,000074$) и с левой конечностью контрольной группы ($p < 0,05$ во всех точках). Гистологически выявлены признаки хронической лимфедемы II–III стадии: утолщение эпидермиса, интерстициальный отек, разволокнение коллагена, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, гипертрофия адипоцитов и начальный фиброз. В правой конечности опытной группы и в обеих конечностях контрольной группы морфология оставалась интактной.

Заключение. Разработана новая минимально инвазивная модель хронической лимфедемы тазовой конечности у крыс с высокой воспроизводимостью, морфологической достоверностью и технологической доступностью. Она может использоваться при изучении патогенеза фиброза и адипогенеза при лимфедеме, разработке и оценке новых фармакологических подходов.

Ключевые слова:	лимфедема; модель хронической лимфедемы; лауромакрогол 400; полидоканол; фиброз; лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация.
Финансирование:	работа выполнялась в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.
Для цитирования:	Максаев Д.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Черданцева Т.М., Гузаиров Д.В., Павлов А.В. Разработка модели хронической лимфедемы у крыс и оценка ее морфофункциональных характеристик. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(2):184–192. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-2-184-192

Development of a rat model of chronic lymphedema and evaluation of its morphofunctional characteristics

Maksaev D.A., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Cherdantseva T.M., Guzairov D.V., Pavlov A.V.

Ryazan State Medical University (RSMU), 9, Vysokovolt'naya str., Ryazan, 390026, Russian Federation

Abstract

Aim: To develop a minimally invasive model of chronic lymphedema in the hind limb of rats by injecting a detergent solution into lymph nodes without performing lymph node dissection and to evaluate its morphofunctional characteristics.

Material and Methods. The experiment was conducted on 14 male outbred Wistar rats divided into experimental ($n = 7$) and control ($n = 7$) groups. In the experimental group, 0.3 mL of 3% lauromacrogol 400 was injected into the popliteal and inguinal lymph nodes of the left hind limb through small skin incisions without lymph node removal. The right limb served as an internal control. Assessment was performed on day 60: limb circumference was measured at 7 points, and histological examination was carried out (hematoxylin and eosin staining, Van Gieson staining).

Results. On day 60, the experimental group showed a statistically significant increase in the circumference of the left limb compared to the right limb (total increase: 2.4 ± 0.7 cm; $p = 0.000074$) and compared to the left limb of the control group ($p < 0.05$ at all measurement points). Histologically, signs of stage II–III chronic lymphedema were observed: epidermal thickening, interstitial edema, collagen fiber disorganization, lymphocyte-macrophage infiltration, adipocyte hypertrophy, and early fibrosis. The right limb of the experimental group and both limbs of the control group retained intact morphology.

Conclusion. A new minimally invasive model of chronic lymphedema in the rat hind limb has been developed with high reproducibility, morphological validity, and technical accessibility. It can be used to study the pathogenesis of fibrosis and adipogenesis in lymphedema, as well as to develop and evaluate new pharmacological approaches.

Keywords:	lymphedema; chronic lymphedema model; lauromacrogol 400; polidocanol; fibrosis; lymphocyte-macrophage infiltration.
Funding:	the study was carried out in accordance with the Research Work Plan of Ryazan State Medical University. The authors received no financial support from pharmaceutical or medical equipment manufacturers.
For citation:	Maksaev D.A., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Cherdantseva T.M., Guzairov D.V., Pavlov A.V. Development of a rat model of chronic lymphedema and evaluation of its morphofunctional characteristics. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(2):184–192. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-2-184-192

Лимфедема – хроническое, полиэтиологическое, врожденное или приобретенное заболевание, характеризующееся стойким прогрессирующим отеком за счет скопления жидкости с высоким содержанием белка в интерстициальном пространстве подкожно-жировой клетчатки вследствие нарушения лимфооттока [1]. Следует подчеркнуть, что лимфедема подразделяется на первичную (обусловленную врожденными генетическими дефектами, такими как мутации в генах VEGFR3, FOXC2, CELSR1 и др.) и вторичную (возникающую вследствие приобретенного повреждения лимфатической системы, например, после вмешательств при онкологической патологии) [2]. Вторичная лимфедема – одно из наиболее тяжелых и стойких осложнений онкологических вмешательств, сопровождающихся повреждением или удалением регионарных лимфатических коллекторов. По современным оценкам, ежегодно в мире более 10 млн человек страдают от хронической лимфедемы, причем до 70–80% случаев приходится именно на онкологических пациентов [3]. Наиболее высокий риск наблюдается у пациентов, перенесших лимфаденэктомию при раке молочной железы, гинекологических опухолях, меланоме и саркомах [4, 5].

Клинически лимфедема проявляется прогрессирующим отеком, уплотнением тканей, нарушением подвижности конечности, рецидивирующими инфекциями, а также значительным снижением качества жизни [6].

Несмотря на современные исследования в области лимфологии, противоотечная терапия остается симптоматической, а профилактика на ранних этапах требует доклинической верификации. Для этого необходимы надежные экспериментальные модели, воспроизводящие морфофункциональные изменения, характерные для хронической фазы заболевания. Экспериментальные модели лимфедемы у лабораторных животных являются неотъемлемым этапом трансляционных исследований. Экспериментальная модель заболевания должна отвечать следующим критериям:

- 1) клиническая релевантность – воспроизводить морфофункциональные изменения, характерные для хронической стадии у человека;
- 2) воспроизводимость – обеспечивать стабильный фенотип у более чем 90% животных;
- 3) этичность – минимизировать боль и страдания (принципы 3R);

4) технологическая доступность – не требовать дорогостоящего оборудования¹.

В настоящее время используются различные способы моделирования лимфатических отеков у лабораторных животных, однако все они имеют существенные ограничения и недостатки. Наиболее ранние модели основаны на механическом удалении регионарных лимфатических узлов и повреждении лимфатических сосудов [7]. Такой подход обеспечивает блокаду лимфооттока, но сопряжен с высокой травматичностью, значительной вариабельностью объема вмешательства, риском послеоперационных осложнений и летальностью.

Для преодоления этих недостатков была предложена комбинированная радиационно-хирургическая модель: сначала выполняется удаление лимфатических узлов, а затем локальное рентгеновское облучение конечности [8]. Облучение подавляет формирование коллатерального лимфооттока, но требует специализированного оборудования, вызывает неспецифическое повреждение тканей. Альтернативный вариант – предварительное рентгеновское облучение с последующей лимфаденэктомией [9]. Эта модель также сохраняет все недостатки, связанные с ионизирующим излучением, и увеличивает продолжительность эксперимента. Распространенные существующие модели характеризуются высокой травматичностью и/или токсичностью, необходимостью в дорогостоящем оборудовании, недостаточной воспроизводимостью, отсутствием внутрииндивидуального контроля.

В сосудистой хирургии активно используется лекарственный препарат Лауромакрогол 400 (полидоканол), относящийся к группе неионогенных детергентов, вызывающий склероз вен за счет повреждения эндотелия, что делает его перспективным агентом для химического моделирования лимфедемы [10].

Таким образом, существует потребность в создании минимально инвазивной, воспроизводимой и морфологически достоверной модели хронической лимфедемы. Нами выдвинута гипотеза о том, что двухуровневое введение 3% лауромакрогола 400 в подколенный и паховые лимфатические узлы без лимфодиссекции вызовет воспроизводимую хроническую лимфедему II–III стадии у крыс к 60-м сут.

Цель исследования: разработать минимально инвазивную модель хронической лимфедемы тазовой конечности у крыс путем введения раствора детергента в лимфатические узлы без выполнения лимфодиссекции и оценить ее морфофункциональные характеристики.

Материал и методы

Экспериментальные животные

Объектом эксперимента послужили самцы аутбредных крыс Wistar ($n = 14$) в возрасте 3 мес., полученные из питомника лабораторных животных (Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России).

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в соответствии с соблюдением этических норм и стандартов, включая требования ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 «Медицинские изделия.

Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными», руководства ARRIVE (Animal Research: Reporting of in Vivo Experiments), Хельсинкскую декларацию, «Правила по уходу и использованию лабораторных животных», а также Директивы ЕС 86/609/ЕЕС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Животные размещались группами по 3 особи в стандартных поликарбонатных клетках с решетчатым верхом. Питание и водоснабжение обеспечивали в соответствии с установленными нормами: свободный доступ к пище (комбикорм «ЧАРА» для содержания лабораторных конвенциональных мелких грызунов, ООО «Фаворит») и фильтрованной воде, очищенной мембранной системой. Режим содержания включал регулируемый совмещенный световой цикл (12/12 ч) и температуру 20–22 °С. В ходе проведения эксперимента было обеспечено гуманное отношение к животным. Протокол исследования был одобрен комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 93 от 08.06.2024 г.).

Дизайн исследования

Работа отнесена к рандомизированному исследованию. Оперативные вмешательства, введение лекарственных препаратов и забор биологического материала осуществлялись в условиях вивария. Выполнение лабораторного этапа проводилось на базе кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Объем выборки

Объектом эксперимента послужили самцы аутбредных крыс Wistar ($n = 14$). Животные были разделены на 2 группы. Животные контрольной группы ($n = 7$) не подвергались никакому хирургическому и фармакологическому воздействию и содержались в стандартных условиях. Животным опытной группы ($n = 7$) индуцировали лимфедему тазовой конечности.

Критерии соответствия

Критерии включения: в исследование включались самцы крыс Wistar в возрасте 3 мес., без видимых патологий в физическом развитии и травмах.

Критерии невключения: Крысы Wistar в возрасте менее и более 3 мес., самки, крысы с видимыми патологиями в физическом развитии, травмами, проявлениями кожных заболеваний.

Критерии исключения: гибель животного в ходе проведения оперативного вмешательства, дальнейшего проведения процедур и наблюдения.

Рандомизация

В соответствии с критериями включения было отобрано 14 животных: 7 животных составили опытную группу, 7 животных – группу контроля. Включение крыс в группы исследования осуществлялось с помощью рандомизации методом случайных чисел.

Обеспечение анонимности данных

Информацией о распределении животных на группы

¹ Russell W.M.S., Burch R.L. The principles of humane experimental technique. Wheathampstead (UK): Universities Federation for Animal Welfare. 1959. (reprinted 1992). <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1960.tb73127.x>

располагал Д.А. Максаев. Оценка результатов и анализ полученных данных проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговым показателем исследования явилась оценка морфометрических показателей тазовых конечностей крыс и морфофункциональных характеристик кожи.

Экспериментальные процедуры

После анестезиологического пособия, выполненного внутримышечным введением комбинации тилетамина / золезапама (Золетил, Вирбак, Франция) в дозе 30 мг/кг и ксилазина (Ксила, Интерхеми, Нидерланды) в дозе 5 мг/кг, проводили механическое удаление шерсти в области оперативного доступа с помощью триммера непосредственно перед вмешательством. Затем выполняли морфометрические измерения окружности обеих тазовых конечностей. На левой тазовой конечности крыс опытной группы выполняют следующие манипуляции: в подколенной области выполняют разрез кожи, выделяют подколенный лимфатический узел и вводят в него 0,3 мл раствора лауромакрогол 400 30 мг/мл (Этоксисклерол, Хамелн Фармасьютикалс ГмбХ, Германия) с помощью инсулинового шприца. В паховой области той же конечности выполняют разрез кожи, выделяют паховые лимфатические узлы, подкожно-жировую клетчатку и вводят 0,3 мл раствора лауромакрогол 400 30 мг/мл. Лимфодиссекция не выполнялась – все лимфатические узлы сохранялись *in situ*. Раны ушивали узловым швом.

Таким образом, у животных опытной группы:

- левая тазовая конечность служит моделью лимфедемы;

- правая тазовая конечность выступает в качестве интактной (в качестве внутрииндивидуального контроля).

Оценку модели проводили через 60 сут, поскольку именно к этому сроку завершается формирование хронической стадии лимфедемы [11]. Всем лабораторным животным выполнялись морфометрические измерения окружности обеих тазовых конечностей. Измерение проводилось с помощью гибкой измерительной ленты (точность 0,1 мм) по следующим точкам: точка А размечалась на 1 см выше пяточной кости, точка В – на 1,5 см, точка С – на 2 см, точка D – на 2,5 см, точка E – на 3 см, точка F – на 3,5 см, точка G – на 4 см. Точки для измерения окружности тазовой конечности изображены на рисунке 1.

По завершении 60-дневного периода наблюдения животных эвтаназируют под общей анестезией, проводят механическое удаление шерсти в области оперативного доступа с помощью триммера. Затем выполняли забор биоптатов кожи, подкожной клетчатки и подлежащих мышц из области бедра: у контрольной группы – с левой и правой тазовых конечностей, у опытной группы – с левой (с лимфедемой) и правой (интактной) конечностей.

Отобранные образцы кожи, подкожной клетчатки и мышц помещали в промаркированные гистологические кассеты и фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч при комнатной температуре. Проводку материала осуществляли в автоматическом процессоре вакуумного типа по 16-часовой программе, включающей последовательную дегидратацию в изопропиловом спирте восходящей концентрации (8 ступеней) и пропитку парафином (3 ступени). Заливку образцов

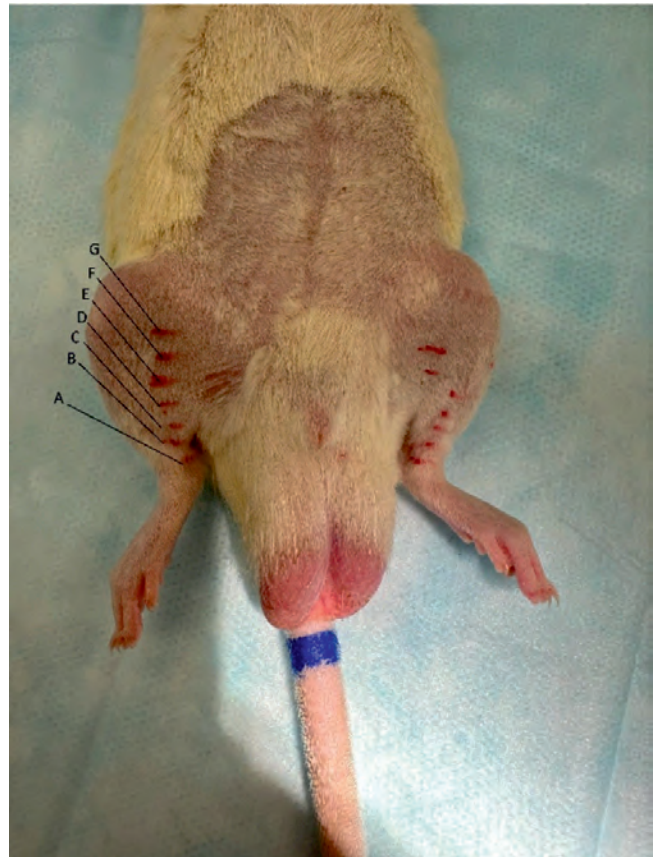


Рис. 1. Точки для измерения окружности тазовых конечностей
Fig. 1. Points for measuring the circumference of the pelvic limbs

производили на модульной станции для гистологической проводки с использованием парафина с температурой плавления 54–56 °С в пластиковые формы, полученные блоки остужали на охлаждающем столике при температуре –10 °С в течение 20 мин. Серийные срезы толщиной 4–5 мкм изготавливали на ротационном микротоме. Срезы расправляли на водяной бане, заполненной дистиллированной водой (температура 40 °С), и монтировали на предметные стекла. Высушивание стекол проводили в термостате при температуре 54 °С в течение 2 ч.

Окрашивание осуществляли двумя методиками. Стандартное окрашивание гематоксилином и эозином выполняли автоматизированным способом в аппарате для окраски микропрепаратов. Депарафинизацию проводили в ксилоле (3 смены по 4 мин), после чего выполняли гидратацию в этиловом спирте нисходящей концентрации (3 смены по 4 мин). После промывания в водопроводной воде (2 смены по 4 мин) срезы окрашивали гематоксилином (10 мин), промывали водой (2 смены по 5 мин), докрашивали водным раствором эозина (30 с) и вновь промывали водой (2 смены по 2 мин). Специальное окрашивание по методу Ван-Гизона выполняли вручную: гематоксилином (5 мин), промывкой в воде, окраской пикрофуксином Ван-Гизона (10 мин), дифференцировкой в 1% уксусной кислоте. После обезвоживания в спирте восходящей концентрации (3 смены по 20 с) и просветления в ксилоле (3 смены по 4 мин) препараты заключали в среду «Витрогель».

Уход за животными и мониторинг

Животные содержались в условиях вивария со сво-

бодным доступом к пище и воде, после оперативного вмешательства животные опытной группы содержались по одному животному в клетке в течение 72 ч для предотвращения травмирования раны, далее по 3 особи в клетке. По окончании исследования крыс из эксперимента выводили под общей анестезией с применением препаратов тилетамина / золезапама (Золетил) в дозировке 60 мг/кг и ксилазина (Ксила) – 6 мг/кг внутримышечно.

Статистические процедуры

Размер выборки был рассчитан на основе данных предварительных пилотных исследований и литературных источников по вариабельности морфометрических измерений окружности конечностей у крыс Wistar. Исходя из ожидаемой разницы в окружности конечности между опытной и контрольной группами ($\Delta = 0,5$ см) при стандартном отклонении $SD = 0,2$ см, мощности t -критерия 80% ($\beta = 0,2$) и уровне значимости $\alpha = 0,05$, минимальный необходимый объем группы составил 6 животных. С учетом возможной технической потери (до 15%) и необходимости обеспечения надежной гистологической верификации был установлен окончательный размер каждой группы ($n = 7$).

Статистические методы

План статистического анализа был разработан и утвержден до начала лабораторного этапа исследования. Изначально была определена разница в суммарной окружности тазовой конечности (сумма измерений в точках А–G) между левой (оперированной) и правой (интактной) конечностями у животных опытной группы на 60-е сут.

Вторичными исходами являлись гистологические признаки хронической лимфедемы (утолщение эпидермиса, интерстициальный отек, фиброз, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, гипертрофия адипоцитов).

Были запланированы следующие статистические сравнения: внутригрупповое: левая vs правая конечность в опытной группе (парный t -критерий); межгрупповое: левая конечность опытной группы vs левая конечность контрольной группы (t -критерий).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного пакета STATISTICA версии 13.0 (StatSoft, Inc.). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), $M \pm SD$. Сравнение количественных показателей выполнялось при помощи парного t -критерия (внутри группы) и t -критерия для двух независимых групп.

Результаты

В ходе исследования не было зарегистрировано гибели животных или других оснований для исключения из исследования. Все 14 крыс успешно завершили эксперимент, что обеспечило 100% сохранность выборки, все данные были подвергнуты статистическому анализу.

Через 60 сут в опытной группе зафиксировано статистически значимое увеличение окружности левой тазовой конечности во всех точках (табл. 1). Наибольший прирост зарегистрирован в проксимальных отделах (А: +0,59 см; +23,2%; $p = 0,0004$). Суммарный средний прирост длины окружности – $2,4 \pm 0,7$ см ($+6,0 \pm 1,7\%$; $p = 0,000074$).

Таблица 1. Окружность левой и правой тазовых конечностей у животных опытной группы на 60-е сутки ($M \pm SD$)

Table 1. Circumference of the left and right pelvic limbs in animals of the experimental group on the 60th day ($M \pm SD$)

Точка	Левая конечность, см	Правая конечность, см	Δ , см	p -уровень
A	$3,14 \pm 0,18$	$2,56 \pm 0,11$	+0,58	0,0004
B	$4,06 \pm 0,21$	$3,51 \pm 0,14$	+0,55	0,0015
C	$5,96 \pm 0,24$	$5,83 \pm 0,19$	+0,13	0,0006
D	$6,63 \pm 0,27$	$6,51 \pm 0,21$	+0,12	0,041
E	$6,89 \pm 0,25$	$6,61 \pm 0,20$	+0,28	0,009
F	$6,94 \pm 0,26$	$6,71 \pm 0,22$	+0,23	< 0,0001
G	$7,44 \pm 0,28$	$7,01 \pm 0,23$	+0,43	0,0003

Дополнительно проведено межгрупповое сравнение: окружность левой конечности в опытной группе статистически значимо превышала окружность левой конечности в контрольной группе во всех измеряемых точках (табл. 2). Это подтверждает тот факт, что выявленные изменения обусловлены именно введением лауромакрогола 400, а не неспецифическим влиянием хирургического доступа или анестезии.

Таблица 2. Окружность левой тазовой конечности у животных контрольной и опытной групп на 60-е сутки ($M \pm SD$)

Table 2. Circumference of the left pelvic limb in animals of the control and experimental groups on the 60th day ($M \pm SD$)

Точка	Опытная группа (левая конечность), см	Контрольная группа (левая конечность), см	Δ , см	p -уровень
A	$3,14 \pm 0,18$	$2,55 \pm 0,12$	+0,59	0,0003
B	$4,06 \pm 0,21$	$3,50 \pm 0,15$	+0,56	0,0012
C	$5,96 \pm 0,24$	$5,82 \pm 0,20$	+0,14	0,0004
D	$6,63 \pm 0,27$	$6,50 \pm 0,22$	+0,13	0,035
E	$6,89 \pm 0,25$	$6,60 \pm 0,21$	+0,29	0,008
F	$6,94 \pm 0,26$	$6,70 \pm 0,23$	+0,24	< 0,0001
G	$7,44 \pm 0,28$	$7,00 \pm 0,24$	+0,44	0,0002

Через 60 сут после индукции предложенной нами модели у животных опытной группы было проведено комплексное морфологическое исследование кожи тазовых конечностей. Все изменения сравнивали с контрольной группой и с интактной (правой) конечностью опытной группы.

Морфология кожи крыс контрольной группы

Гистологическая картина кожи контрольных животных соответствовала нормальной анатомической структуре без признаков воспаления, отека или фиброза. Эпидермис тонкий, с четкой слоистостью. Сосочковый слой дермы состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Сетчатый слой дермы представлен плотной неоформленной соединительной тканью, содержащей разнонаправленные пучки коллагеновых волокон, единичные лимфоциты (рис. 2).

Морфология кожи бедра левой тазовой конечности опытной группы (с лимфедемой)

На 60-й день эксперимента в левой конечности животных опытной группы (конечность с лимфедемой) выявляются следующие изменения. В утолщенном эпидермисе наблюдались гиперкератоз, фигуры митоза в базальном

слое, перинуклеарный отек во всех слоях, увеличение числа клеточных рядов в шиповатом (3–4) и зернистом (2–3) слоях (рис. 3). Во всех слоях дермы отмечалось утолщение преимущественно однонаправленных коллагеновых волокон, а также расширение межфибрилярного пространства за счет интерстициального отека (рис. 4), выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация и кровенаполнение сосудов (см. рис. 3, 4). В гиподерме наблюдалось разрастание жировой ткани и утолщение пучков коллагеновых волокон.

Морфология кожи бедра правой тазовой конечности опытной группы (интактная, внутрииндивидуальный контроль)

В правой (интактной) конечности животных опытной группы структура кожи практически не отличалась от таковой у животных контрольной группы, у которых вмешательство не проводилось. Эпидермис тонкий, с нормальной слоистостью; сетчатый слой дермы – компактный, с неупорядоченными коллагеновыми волокнами; подкожная жировая – клетчатка не изменена (рис. 5). В дерме встречаются единичные лимфоциты и макрофаги. Таким образом, интактная конечность у животных опытной группы демонстрировала морфологическую картину, идентичную контрольной группе, что подтверждает локальный характер воздействия Лауромакрогол 400 и отсутствие системного влияния.

Обсуждение

Предложенная модель хронической лимфедемы у крыс демонстрирует высокую воспроизводимость, клиническую релевантность и соответствие принципам гуманного обращения с лабораторными животными. Через 60 сут после одновременного введения 3% лауромакрогола 400 в подколенный и паховые лимфатические узлы одной тазовой конечности удалось довольно точно воспроизвести морфофункциональные изменения, характерные для хронической лимфедемы II–III стадии у человека [12].

Ключевым преимуществом нашей модели является отказ от лимфодиссекции и ионизирующего излучения. В отличие от классических моделей, описанных J. Rysznyak и соавт. (1967) [7], L. Lee-Donaldson и соавт. (1999) [8], M. Kanter и соавт. (1990) [9], требующих дорогостоящего оборудования, вызывающих неспецифическое повреждение тканей и увеличивающих продолжительность эксперимента, наша модель лишена этих недостатков, что делает ее более этичной и технологически доступной. Наш подход исключает высокую травматичность и вариабельность объема вмешательства. Это особенно важно в контексте принципов 3R, где Refinement (совершенствование методов) выходит на первый план².

Выбор лекарственного средства – лауромакрогола 400 в качестве индуктора лимфедемы обоснован его механизмом действия: неионогенный детергент вызывает селективное повреждение эндотелия сосудов, что приводит к их склерозу. Этот механизм действия хорошо изучен в флебологии и применяется при склеротерапии варикозных вен [10]. В настоящем исследовании мы использовали этот же механизм для целенаправленного повреждения лимфатических сосудов с целью блокады лимфооттока и накопления богатой белком лимфы в интерстициальном пространстве. Этот процесс запускает каскад патофизиологических реакций, приводящих к морфологическим изменениям в коже, подкожно-жировой клетчатке [13].

Гистологическая картина левой конечности опытной группы (утолщение эпидермиса, интерстициальный отек, разволокнение коллагена, макрофагальная и лимфоцитарная инфильтрация, гипертрофия адипоцитов) полностью соответствует современным представлениям о патоморфогенезе хронической лимфедемы. Как показали в подробном обзоре С.У. Ли и соавт. (2020), именно эти гистопатологические признаки отражают активный воспалительный и фиброгенный процесс, лежащий в основе хронической лимфедемы [12]. Выявленные нами гисто-

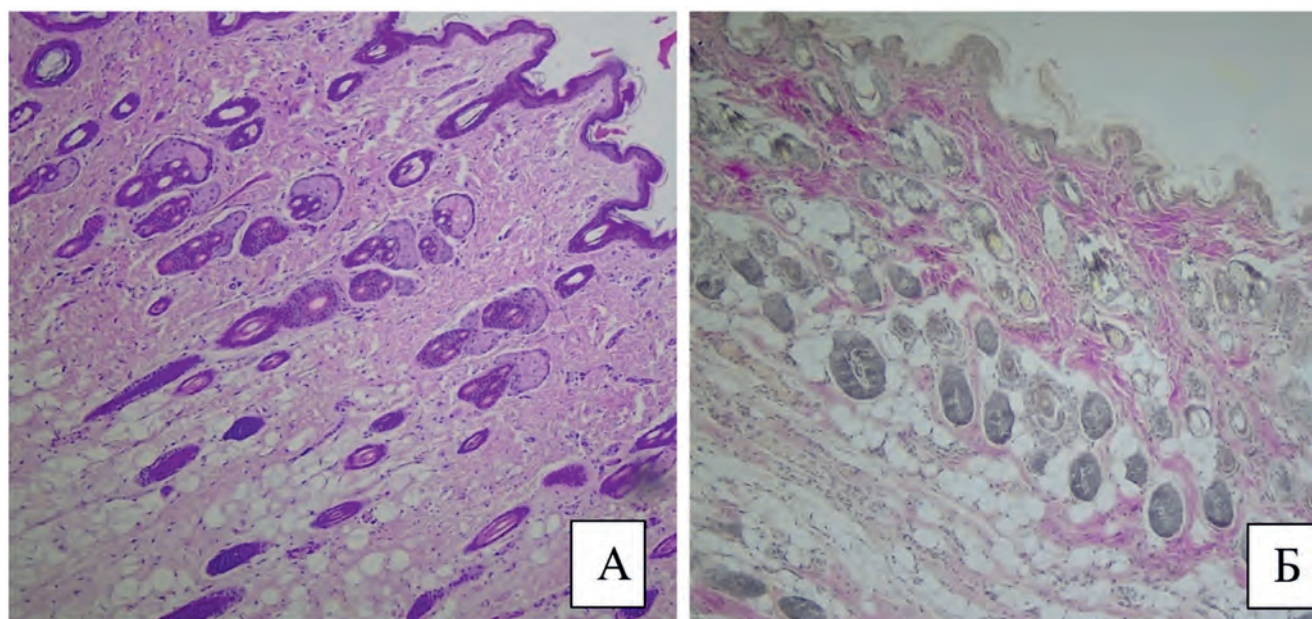


Рис. 2. Морфологическая картина кожи бедра крыс контрольной группы. Окр. гематоксилин и эозин (А), Окр. Ван-Гизон (Б), ув. × 100
Fig. 2. Morphological picture of the thigh skin of rats in the control group. Hematoxylin and eosin stain (A), Van Gieson stain (B), magnification × 100

² Russell W.M.S., Burch R.L. The principles of humane experimental technique. Wheathampstead (UK): Universities Federation for Animal Welfare. 1959. (reprinted 1992). <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1960.tb73127.x>

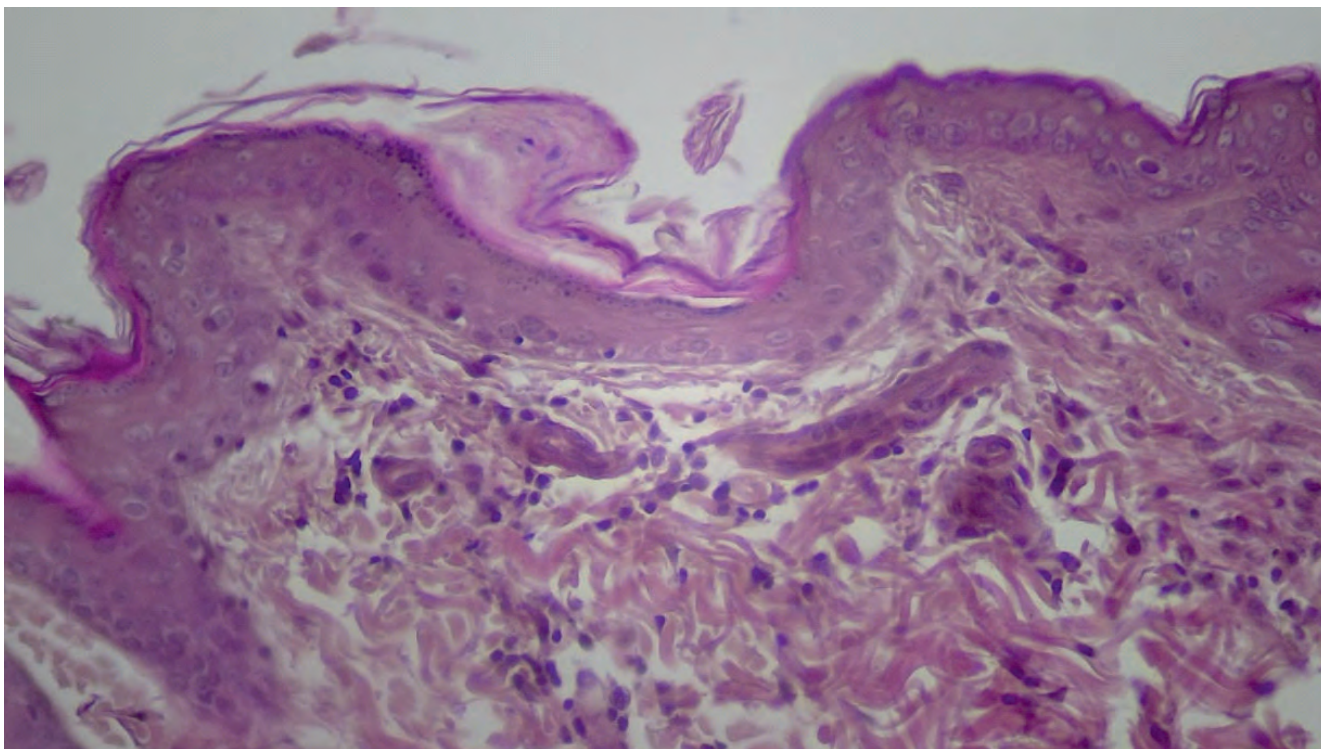


Рис. 3. Морфологическая картина утолщения эпидермиса, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация и кровенаполнение сосудов в сосочковом слое дермы кожи конечности опытной группы с лимфедемой. Окр. гематоксилин и эозин, ув. $\times 400$
Fig. 3. Morphological picture of epidermal thickening, lymphocyte-macrophage infiltration and vascular congestion in the papillary dermis of the limb skin of the experimental group with lymphedema. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

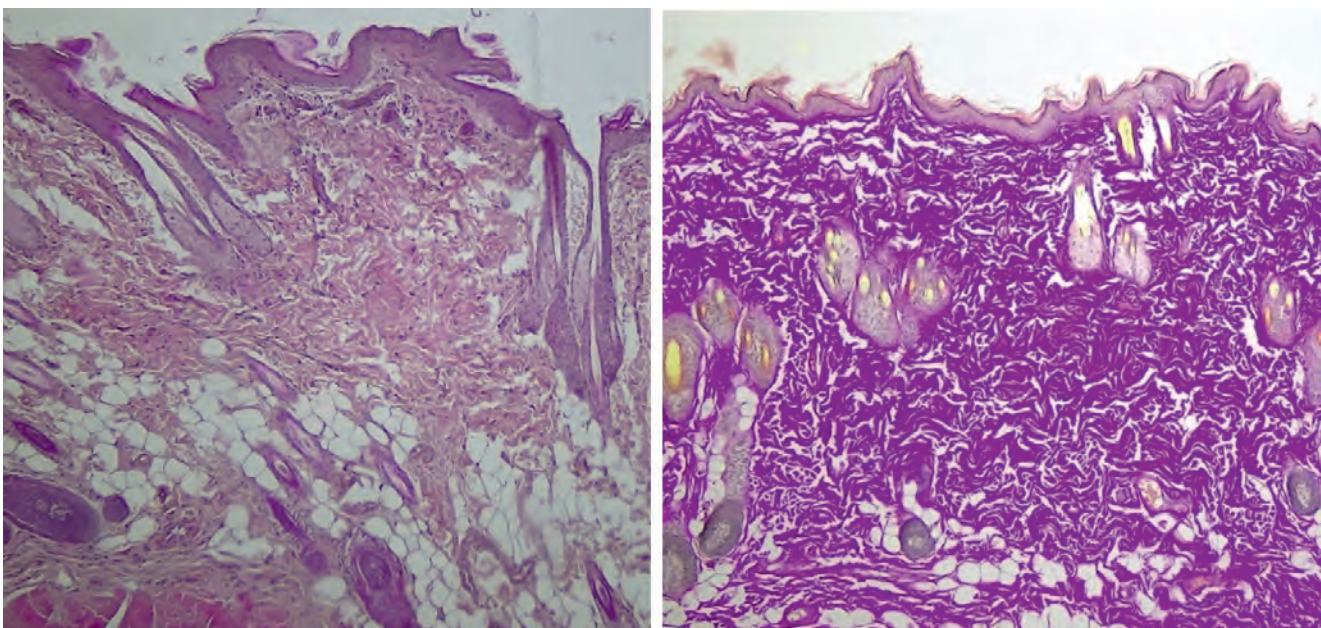


Рис. 4. Морфологическая картина утолщения эпидермиса, пучков коллагеновых волокон и интерстициальный отек в дерме, разрастание жировой ткани и утолщение пучков коллагеновых волокон в гиподерме кожи бедра конечности опытной группы с лимфедемой. Окр. гематоксилин и эозин (А), окр. Ван-Гизон (Б), ув. $\times 100$
Fig. 4. Morphological picture of epidermal thickening, collagen fiber bundles and interstitial edema in the dermis, adipose tissue proliferation and thickening of collagen fiber bundles in the hypodermis of the thigh skin of the experimental group limb with lymphedema. Hematoxylin and eosin stain (A), Van Gieson stain (B), magnification $\times 100$

логические изменения (интерстициальный отек, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация и начальный фиброз) также согласуются с данными, представленными в работах по экспериментальной лимфологии, проводимых под руководством В.Ф. Байтингера и соавт. (2022), в которых описана аналогичная картина при хирургиче-

ской модели лимфедемы у белых крыс [14]. Наши данные подтверждают концепцию, впервые четко сформулированную R. Tabibiazar и соавт. (2006): лимфедема является не пассивным отеком, а хроническим воспалительным заболеванием, опосредованным иммунными клетками и цитокинами [15].

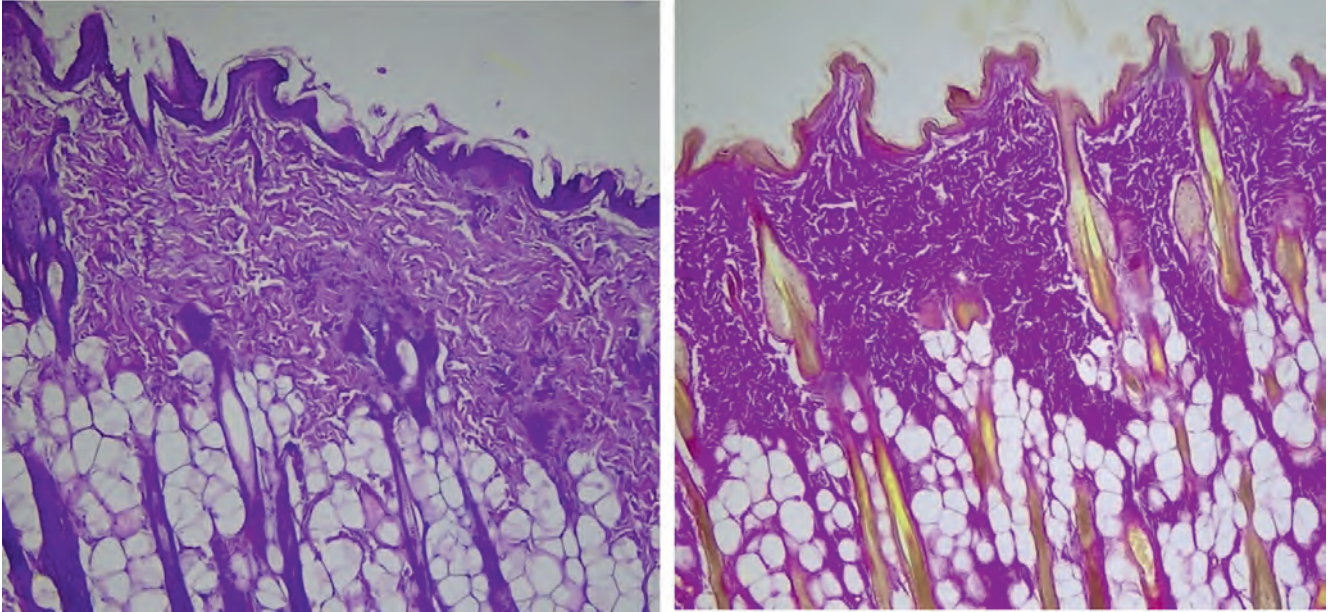


Рис. 5. Морфологическая картина кожи бедра интактной конечности опытной группы. Окр. гематоксилин и эозин, ув. $\times 100$
 Fig. 5. Morphological picture of the thigh skin of the intact limb of the experimental group. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$

Особую ценность представляет разрастание жировой ткани и утолщение пучков коллагеновых волокон в гиподерме. Наши гистологические данные согласуются с работами, демонстрирующими ключевую роль адипогенеза в ремоделировании тканей при лимфедеме [13]. Более того, J.C. Zampell и соавт. (2012) показали, что $CD4^+$ Т-лимфоциты играют центральную роль в развитии фиброза через TGF- β -зависимый путь, что объясняет наблюдаемую у нас лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию и начало фиброза к 60-м сут [16].

Срок оценки, составляющий 60 сут, выбран на основании данных о динамике патологического процесса. Согласно обзору S.H. Azhar и соавт. (2020), хроническая лимфедема проходит две ключевые фазы: раннюю воспалительную (до 4 нед.) и позднюю фибролипоматозную (после 6–8 нед.), характеризующуюся необратимыми структурными изменениями [11]. Именно к 60-м сут формируется зрелая морфологическая картина, соответствующая III стадии заболевания у человека, что согласуется с данными C. Bowman и S.G. Rockson (2024) и делает этот срок оптимальным для оценки терапевтических и профилактических стратегий [17].

Ограничения исследования

В настоящем исследовании не анализировалась функция лимфатической системы (лимфангиография, лимфосцинтиграфия), что ограничивает количественную оценку нарушения лимфооттока.

Обобщаемость / экстраполяция

Результаты настоящего исследования могут быть обобщены на экспериментальные модели вторичной лимфедемы у грызунов, вызванной многоуровневым повреждением лимфатической системы. Модель воспроизводит ключевые морфофункциональные признаки хронической лимфедемы II–III стадии у человека, включая отек, воспаление, фиброз и липоматоз, и поэтому может быть использована для доклинического тестирования профилактических и терапевтических стратегий (компрессион-

ная противоотечная терапия, компрессионный трикотаж, кинезиотейпы, фармакологические агенты). Однако прямая экстраполяция на клиническую практику у человека требует осторожности, поскольку патогенез лимфедемы у пациентов может включать дополнительные факторы: лучевую терапию, химиотерапию, ожирение, сопутствующие заболевания и индивидуальные особенности иммунного ответа. Тем не менее модель демонстрирует высокую трансляционную ценность как платформа для изучения универсальных механизмов ремоделирования тканей при хронической лимфатической недостаточности и способах ее коррекции.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования разработана новая минимально инвазивная модель хронической лимфедемы тазовой конечности у крыс с высокой воспроизводимостью, морфологической достоверностью и технологической доступностью. Она может использоваться при изучении патогенеза фиброза и адипогенеза при лимфедеме, разработке и оценке новых фармакологических подходов.

Предложенная модель подана на регистрацию Патента на изобретение РФ (заявка № 2026102337 от 30.01.2026 г.).

Литература / References

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):283–293. <https://doi.org/10.23888/HMJ201972283-293>
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и методы ее коррекции (литературный обзор). *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):283–293. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ201972283-293>
3. Филина Ю.В., Фейсханов А.К., Ибрагимова А.Р. и др. Роль белка-организатора системы планарной клеточной полярности (CELSR1) в развитии первичной лимфедемы. *Флебология*. 2024;18(2):163–172. <https://doi.org/10.17116/lebo202418021163>

Filina Yu.V., Feyskhanov A.K., Ibragimova A.R. et al. Cadherin EGF LAG

- Seven-Pass G-type Receptor 1 (CELSR1) in Primary Lymphedema. *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(2):163–172. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/lebo202418021163>
- Rockson S.G. Lymphedema after breast cancer treatment. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1937–1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1803290>
 - Hayes S.C., Janda M., Ward L.C. et al. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol*. 2017;146(3):623–629. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.004>
 - Decorte T., Cerckel M., Kheir G.B. et al. Risk factors for lower limb lymphedema after gynecological cancer treatment: a systematic review. *Front Oncol*. 2025;15:1561836. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1561836>
 - Grada A.A., Phillips T.J. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1009–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.022>
 - Rusznayk I., Földi M., Szabó G. Lymphatics and Lymph Circulation. 2nd ed. Oxford: Pergamon Press, 1967:704. eBook ISBN: 9781483185972
 - Lee-Donaldson L., Witte M.H., Bernas M. et al. Refinement of a rodent model of peripheral lymphedema. *Lymphology*. 1999;32(3):111–117. PMID: 10494523.
 - Kanter M., Slavin S., Kaplan W. An experimental model for chronic lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85(4):573–580. <https://doi.org/10.1097/00006534-199004000-00006>
 - Держачев С.Н., Кобзарь И.Г., Селимов Ш.В. и др. Эволюция методов хирургического лечения пациентов с варикозной болезнью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2025;33(4):599–610. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ686883>. EDN: ZKNKAM
 - Держачев С.Н., Кобзарь И.Г., Селимов Ш.В. et al. Evolution of Surgical Treatment Methods for Patients with Varicose Veins. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2025;33(4):599–610. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ686883>. EDN: ZKNKAM
 - Azhar S.H., Lim H.Y., Tan B.K., Angeli V. The unresolved pathophysiology of lymphedema. *Front Physiol*. 2020;11:137. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00137>
 - Li C.Y., Kataru R.P., Mehrara B.J. Histopathologic features of lymphedema: a molecular review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2546. <https://doi.org/10.3390/ijms21072546>
 - Sano M., Hirakawa S., Sasaki T. et al. Role of Subcutaneous Adipose Tissues in the Pathophysiology of Secondary Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2022;20(6):593–599. <https://doi.org/10.1089/lrb.2021.0054>
 - Байтингер В.Ф., Суходоло И.В., Курочкина О.С. и др. Морфологические изменения в коже и подкожной клетчатке при создании экспериментальной модели лимфедемы на задней конечности белой крысы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2022;25(1):40–52. <https://doi.org/10.52581/1814-1471/80/05>
 - Baytinger V.F., Sukhodolo I.V., Kurochkina O.S. et al. Morphological changes in the skin and subcutaneous tissue during the creation of an experimental model of lymphedema on the hind limb of a white rat. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(1):40–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.52581/1814-1471/80/05>
 - Tabibiazar R., Cheung L., Han J. et al. Inflammatory manifestations of experimental lymphatic insufficiency. *PLoS Med*. 2006;3(7):e254. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030254>
 - Zampell J.C., Yan A., Elhadad S. et al. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>
 - Bowman C., Rockson S.G. The Role of Inflammation in Lymphedema: A Narrative Review of Pathogenesis and Opportunities for Therapeutic Intervention. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(7):3907. <https://doi.org/10.3390/ijms25073907>

Информация о вкладе авторов

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А., Павлов А.В. – разработка концепции; Черданцева Т.М., Гузайров Д.В. – визуализация; Максаев Д.А. – проведение статистического анализа; Максаев Д.А., Гузайров Д.В. – проведение исследования; Максаев Д.А., Черданцева Т.М., Гузайров Д.В. – подготовка и редактирование текста; Сучков И.А., Калинин Р.Е. – утверждение окончательного варианта.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Максаев Денис Алексеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, e-mail: Denma1804@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>.

Калинин Роман Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, e-mail: kalinin-re@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

Сучков Игорь Александрович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, e-mail: suchkov_med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

Черданцева Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, e-mail: t.cherdantseva@rzgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7292-4996>.

Гузайров Дмитрий Владиславович, ассистент, кафедра гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, e-mail: ya.dima120199@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1943-2244>.

Павлов Артем Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии, РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, e-mail: av.pavlov-rzgmu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8224-824X>.

Information on author contributions

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Maksaev D.A., Pavlov A.V. – concept development; Cherdantseva T.M., Guzairov D.V. – visualization; Maksaev D.A. – statistical analysis; Maksaev D.A., Guzairov D.V. – study execution; Maksaev D.A., Cherdantseva T.M., Guzairov D.V. – text preparation and editing; Suchkov I.A., Kalinin R.E. – approval of the final version.

All authors have given final consent for the submission of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

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

Information about the authors

Denis A. Maksaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, RSMU, Ryazan, Russia, e-mail: Denma1804@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>.

Roman E. Kalinin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, RSMU, e-mail: kalinin-re@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

Igor A. Suchkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, RSMU, e-mail: suchkov_med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

Tatyana M. Cherdantseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Pathological Anatomy, and Medical Genetics, RSMU, e-mail: t.cherdantseva@rzgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7292-4996>.

Dmitriy V. Guzairov, Assistant, Department of Histology, Pathological Anatomy, and Medical Genetics, RSMU, e-mail: ya.dima120199@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1943-2244>.

Artem V. Pavlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anatomy, RSMU, e-mail: av.pavlov-rzgmu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8224-824X>

Received 06.02.2026;
review received 20.02.2026;
accepted for publication 01.04.2026.

Поступила 06.02.2026;
рецензия получена 20.02.2026;
принята к публикации 01.04.2026.