

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ОРГАНІЗАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА МАТКИ У КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ВІЦІ ПРИ ОЖИРІННІ

*Розглянуто актуальну проблему дисфункціональних маткових кровотеч у жінок клімактеричного віку, які страждають від надлишкової маси тіла або ожиріння. Проведено експериментальне дослідження морфологічного стану артерій матки як одного з визначальних факторів гемостазу. В ході експерименту було з'ясовано особливості реакції інтра- та екстраорганних маткових артерій, які на тлі гормональної дисфункції, а саме гіперестрогенемії, можуть стати причиною виникнення та суттєвого подовження маткової кровотечі.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ожиріння, артерії, матка.

**ВСТУП.** Роль метаболічних порушень у патогенезі ендокринних гінекологічних захворювань на сучасному етапі не викликає жодних сумнівів [1, 2, 7]. Особливої уваги заслуговує проблема виникнення порушень менструальної функції, а саме надмірних маткових кровотеч, при надлишковій масі тіла та при ожирінні у жінок менопаузального віку. За даними ВООЗ, від 64 до 86 % жінок цієї вікової категорії населення мають проблеми з надлишковою масою, а надмірні кровотечі клімактерію зустрічаються з частотою 10–25 % [4, 8]. Відомо, що з віком м'язова та кісткова маса зменшується і, паралельно, збільшуються жирові відкладення. На фоні поступового згасання функції яєчників деяке накопичення жирової тканини при вихідній низькій або нормальній масі тіла, очевидно, має компенсаторно-захисне значення, оскільки вона містить ферменти, які перетворюють андрогенні попередники в естрогени, і, таким чином, "згладжує" симптоми естрогенного дефіциту [3, 5, 6]. На сьогодні доведеним є той факт, що естрогени здійснюють протекторний вплив на судинний тонус і сприяють нормалізації артеріального тиску в жінок у менопаузальний період. Однак судинний фактор, поряд із коагуляційними механізмами і тромбоутворенням у поверхневих кровоносних судинах, має одне з ключових значень у гемостазі матки [4, 8]. Тому відсутність координації механізмів гемостазу на тлі гормонального

© С. М. Геряк, 2013.

дисбалансу може призводити до нерегулярних і часто надмірних маткових кровотеч. Визначення зв'язку і можливої ролі ожиріння в патогенезі розвитку надмірних маткових кровотеч у жінок менопаузального віку дозволить ефективніше попереджувати і лікувати маткові кровотечі в цей період жінки.

Тому метою даного дослідження було з'ясувати морфологічні особливості ремоделювання інтра- та екстраорганних артерій матки при ожирінні.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Було обстежено 43 жінки клімактеричного віку з надлишковою масою тіла і надмірними матковими кровотечами, які склали основну групу. Контрольну групу становили 30 здорових жінок менопаузального віку. Головними критеріями для відбору пацієнток до основної групи спостереження були: вік пацієнток від 45 до 53, наявність маткових кровотеч, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології (декомпенсованих серцево-судинних захворювань, ниркової і печінкової недостатності, тяжкого цукрового діабету, гострого тромбофлебиту та ін.), відсутність гормональної терапії протягом не менше як півроку до моменту обстеження. Основним показником при оцінюванні об'єктивного статусу пацієнток був індекс маси тіла (ІМТ), при визначенні якого до уваги брали значення росту та маси тіла і який вираховували за формулою G. Brey (1978):

$$IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{м}^2)$$

Значення IMT від 18 до 25 кг/м<sup>2</sup> розцінювали, як показник нормальної маси тіла, більше 25 кг/м<sup>2</sup>, але менше 30 кг/м<sup>2</sup> – як надлишкову масу, IMT 30 кг/м<sup>2</sup> і більше – як ожиріння.

Ультразвукове дослідження матки проводили на сканері Aloka SSD 2000 трансабдомінальним та трансвагінальним датчиками з частотою 3,5 і 5 мГц у режимі сірої шкали, кольорового доплерівського картування і спектральної доплерографії з частотним фільтром 100 Гц. УЗД проводили в другу фазу менструального циклу. В процесі дослідження аналізували криві швидкості кровотоку (КШК) у маткових судинах із визначенням індексу резистентності (IP) і пульсаційного індексу (PI).

Експериментальну частину дослідження було проведено на 18 самках білих щурів, у яких ожиріння моделювали шляхом застосування натрієвої солі глютамінової амінокислоти. З метою контролю сформованого гормонального фону тварин використовували методику гормональної кольоцитоскопії.

Щодня, протягом 18 днів о 12 год, проводили забір вагінального вмісту з наступним виготовленням мазків, які забарвлювали за методом Романовського–Гімзе. На основі даних, отриманих при мікроскопії мазків, встановлювали середню тривалість естральних циклів за період спостереження та вираховували коефіцієнти кожної стадії естрального циклу.

З експерименту тварин виводили шляхом парентерального введення концентрованого розчину тіопенталу натрію.

Шматочки тканини для гістологічного дослідження експериментального матеріалу фіксували в 10 % розчині формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином, а також за методом Вейгерта і вивчали під світловим мікроскопом. Функціональний стан судини оцінювали шляхом обчислення індексу Вогенворта за формулою:

$$IB = SM / SPr \times 100 \%,$$

де IB – індекс Вогенворта, %; SM – площа медії, мкм<sup>2</sup>; SPr – площа просвіту, мкм<sup>2</sup>.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel.

Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (d) та похибку середнього (m).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік в основній групі складав (48,82±0,40) року. В контрольній групі досліджуваних жінок середній вік становив (47,38±0,40) року, що вірогідно не відрізнялося (p>0,05, n=64). За результатами об'єктивного обстеження, було встановлено, що серед пацієнток основної групи кількість жінок із надмірною масою тіла була у 3,27 раза вищою, ніж жінок контрольної групи (85 проти 26 %). Індекс маси тіла у практично здорових жінок контрольної групи становив 25,36±0,20, тоді як середній IMT у жінок із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального генезу складав 28,55±0,34, що на 9,16 % більше (p<0,001, n=64).

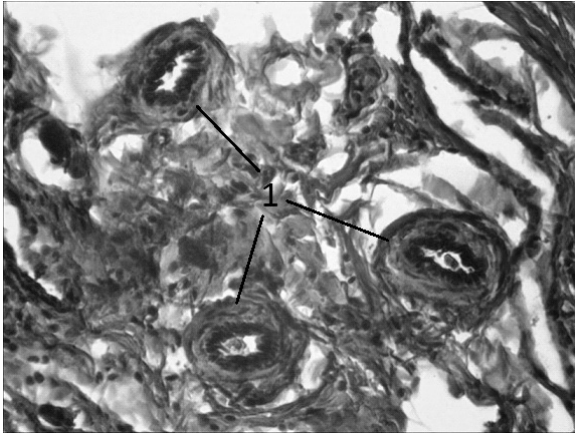
При аналізі КШК в обох групах відмічено зниження кутовонезалежних індексів, які відображають периферичний судинний опір із зменшенням калібру судин у пацієнток основної групи (табл. 1). Проте ці індекси мали вищі значення порівняно з контрольною групою, про що свідчив високий показник пульсаційного індексу. Очевидно, збільшення периферичного судинного опору зумовлене порушенням мікроциркуляції з розвитком мембраногенного набряку строми та гемодинамічних порушень маткового кровотоку внаслідок тромбозу і стазу.

Підвищення кровонаповнення судинного русла підтверджувалось частішою реєстрацією венозного кровотоку в міометрії з ознаками порушення венозного відтоку (збільшення діаметра вен, двофазний характер КШК) у пацієнток основної групи порівняно з контрольною, в якій венозний кровотік завжди мав монофазний характер із низьким значенням максимальної швидкості. Такі порушення стали основою для проведення глибших експериментальних досліджень.

У ході експериментальних досліджень на тваринах при світловій мікроскопії гістологічних мікропрепаратів матки щурів з ожирінням було встановлено переважання ознак підвищеного тону судинної стінки, що супроводжувалося помірним набряком периваскулярних просторів навколо судин змішаного типу, розміщених екстраорганно (рис. 1).

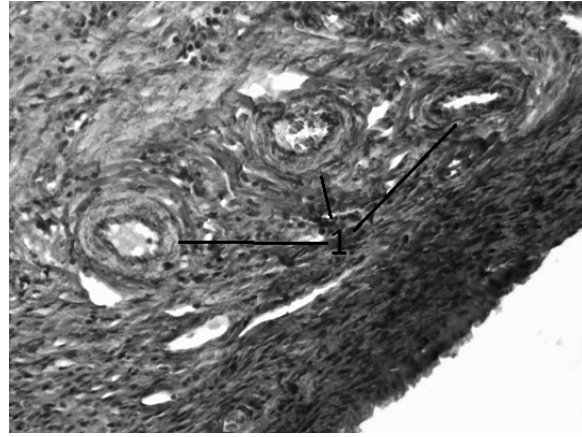
Таблиця 1 – Доплерометричні показники маткового кровотоку (M±m)

Група	IP маткових артерій	PI маткових артерій	Діаметр маткових вен	Максимальна швидкість кровотоку в маткових венах
Основна	0,88±0,03	2,66±0,14	6,42±1,12	7,63±1,56
Контрольна	0,78±0,01	2,26±0,05	5,3±0,82	9,8±3,6



1 – поперечний зріз артеріальних судин.

Рис. 1. “Тріади” екстраорганичних маткових артерій самки білого щура з експериментальним ожирінням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 200$ .



1 – поперечний зріз артеріальних судин.

Рис. 2. “Тріади” інтраорганичних маткових артерій самки білого щура з експериментальним ожирінням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 200$ .

Натомість у дрібних артеріях м'язового типу та артеріолах спостерігали розширення просвіту з явищами повнокров'я. Перераховані зміни підтверджувалися наростанням складчастості еластичних мембран в екстраорганичних судинах м'язово-еластичного типу і частковою втратою звивистості як внутрішньої, так і зовнішньої еластичних мембран в інтраорганичних відділах артерій, в яких вони набували помірно хвилястого вигляду (рис. 2).

Мікроскопічною особливістю інтраорганичних судин матки була також зміна форми їх поперечного перерізу, який переважно набував полігональних або овальних характеристик. Разом із тим, просвіт артерій був розширеним, що супроводжувалося зменшенням товщини судинної стінки інтраорганичних артерій. Виявлена ознака додатково підтверджувала зниження тонуусу судинної стінки. Як і в препаратах групи інтактних тварин, при експериментальному ожирінні було виявлено розміщення судин попарно або трійками, що визначалося особливістю галуження маткової артерії та входження її гілок в стінку матки щурів (рис. 2).

Результати, отримані після завершення дослідження групи тварин з експериментальним ожирінням, відрізнялися рядом особливостей кількісних морфометричних харак-

теристик судинного русла репродуктивних органів самок білих щурів. Як і в контрольній групі тварин, ІВ зі зменшенням калібру інтраорганичних артерій також знижувався (табл. 2). Однак кількісні показники вказували на певні особливості цього процесу.

Так, у судинах змішаного типу зростання ІВ на 53 % ( $p < 0,05$ ) супроводжувалося зменшенням площі судинного просвіту на 30 % ( $p < 0,05$ ), що вказувало на посилення судинного тонуусу, внаслідок чого спазм судин наростав. На противагу екстраорганичним, в інтраорганичних судинах ІВ знижувався. Так, зокрема, в артеріях м'язового типу ІВ зменшувався на 25 % ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалося розширенням площі просвіту на 38 % ( $p < 0,05$ ). Зміни аналогічного характеру було виявлено і в артеріолах, де ІВ знижувався на 30 % ( $p < 0,05$ ), а площа їх просвіту збільшувалась на 42 % ( $p < 0,05$ ). Перераховані явища в інтраорганичних судинах асоціювалися зі зникненням ознак підвищеного тонуусу судин, на зміну якому наставала вазодилатація. Мікроскопічно така картина характеризувалася зміною форми поперечного перерізу артерій з округлої на овальну і полігональну. При цьому еластичні волокна внутрішньої еластичної мембрани частково втрачали ознаки звивистості й набували помірно хвилястого вигляду.

Таблиця 2 – Рівень індексу Вогенворта судин матки щурів контрольної групи та при експериментальному ожирінні ( $M \pm m$ )

Група тварин	Індекс Вогенворта		
	екстраорганичні судини	інтраорганичні судини	артеріоли
КГ	712,00 $\pm$ 19,35	592,32 $\pm$ 35,64	437,43 $\pm$ 36,29
ЕО	1088,06 $\pm$ 139,67*	447,15 $\pm$ 31,45*	306,04 $\pm$ 20,48*

Примітки.

1. \* –  $p < 0,05$ .

2. КГ – контрольна група.

3. ЕО – група з експериментальним ожирінням.

Таким чином, на противагу екстраорганним судинам, в інтраорганичних артеріях ознаки підвищеного тону були відсутніми, індекс Вогенворта у них знижувався, що забезпечувало достатню перфузію гемомікроциркуляторного русла. Цьому також сприяла зміна щільності тканини матки, яка зменшилася в щурів з експериментальним ожирінням на 12 % порівняно з аналогічним показником контрольної групи тварин. Однак за таких умов усувається "фізіологічний" спазм інтраорганичних артеріальних судин, що знижує ефективність першого етапу гемостазу і створює умови для подальшого порушення гемомікроциркуляції та подовження кровотечі.

**ВИСНОВКИ.** 1. З'ясовано, що серед жінок менопаузального віку з дисфункціональними матковими кровотечами достовірно частіше зустрічаються пацієнтки з надмірною масою тіла та ожирінням.

2. У жінок з ожирінням відмічають порушення в кровотоці матки, які можуть бути достовірно верифіковані доплерометричним дослідженням та проявляються підвищенням периферичного судинного опору на рівні маткових артерій і порушенням венозного кровотоку, що проявляється утрудненням венозного відтоку на фоні гемокоагуляційних порушень.

3. У результаті проведеного комплексного експериментального дослідження було отримано нові дані про стан артеріального русла матки, а саме реакції її інтра- та екстраорганичних артерій у самок щурів на експериментальне ожиріння.

4. Результати, отримані в ході дослідження та експерименту, можуть певною мірою пояснювати можливість виникнення надмірних маткових кровотеч у жінок клімактеричного періоду з ожирінням як наслідок порушення судинного фактора гемостазу матки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антропометрические и гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении / А. А. Плохая, А. В. Воронцов, Ю. В. Новолодская [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2003. – **49**, № 4. – С. 18–22.
2. Бутрова С. А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10–16.
3. Геворкян М. А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины / М. А. Геворкян // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3. – С. 12–14.
4. Железов Д. М. Фізіологічні та патологічні маткові кровотечі / Д. М. Железов // Одес. мед. журн. – 2009. – № 2 (112). – С. 73–76.
5. Кан Н. Н. Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у жен-

щины с различными формами ожирения / Н. Н. Кан, Д. Ф. Каримова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 5. – С. 35–38.

6. Кобрин В. И. Механизмы действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / В. И. Кобрин, Е. Е. Порман // Вестник аритмологии. – 2000. – № 19. – С. 72–83.

7. Линева О. И. Восстановление менструальной и репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и ожирением путем коррекции нарушений углеводного обмена / О. И. Линева, М. В. Глухова // Пробл. репродукции. – 2008. – **14**, № 4. – С. 22–26.

8. Юзько О. М. Порушення обміну ліпідів при надмірних маткових кровотечах пременопаузального віку / О. М. Юзько, М. Д. Шипитко // Укр. мед. альманах. – 2008. – **11**, № 1. – С. 9–11.

**С. Н. Геряк**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА МАТКИ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ ОЖИРЕНИИ

#### Резюме

Рассмотрена актуальная проблема дисфункциональных маточных кровотечений у женщин климактерического возраста, страдающих избыточной массой тела или ожирением. Проведено экспериментальное

исследование морфологического состояния артерий матки как одного из определяющих факторов гемостаза. В ходе эксперимента было выяснено особенности реакции интра- и экстраорганных маточных артерий, которые на фоне гормональной дисфункции, а именно гиперэстрогемии, могут стать причиной возникновения и существенного длительного маточного кровотечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, артерии, матка.

**S. N. Heryak**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## EXPERIMENTAL MODEL OF ORGANIZATION ARTERIAL BED OF THE UTERUS IN CLIMACTERIC PERIOD IN OBESITY

### Summary

*Considered important problem of menopause age women with overweight or obesity - dysfunctional uterine bleeding. Was done an experimental study of the morphological condition of uterine arteries as one of the determining factors of haemostasis. During the experiment it was found peculiarities of intraorganic and extraorganic reaction of uterine arteries, as a result of hyperestrogenemia which can cause development and continuous of uterine bleeding.*

KEY WORDS: **obesity, artery, uterus.**

Отримано 1.10.13

Адреса для листування: С. М. Геряк, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.