

СТАН СУДИННОГО РУСЛА ТА ПАРЕНХИМИ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ

©І. В. Пилипко

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. В експерименті на щурах проведено моделювання портальної гіпертензії за оригінальним способом з наступним вивченням особливостей морфофункціональної перебудови судинного русла і паренхіматозних елементів статевих залоз у самців як прояву порушення системної гемодинаміки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: портальна гіпертензія, яєчка, сім'яні канальці, спазм, стеноз.

Вступ. В економічно розвинених країнах цироз печінки входить до числа шести основних причин смертності у віці 35–60 років і становить від 14 до 30 на 100000 населення. У світі від цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми, що розвивається на тлі носіння вірусу гепатиту В, щорічно вмирають близько 40 млн. чоловік. Щодо України, то рівень захворювання інфекційними гепатитами у 1997–1999 роках складав 16,7–20,0 на 100 тис. населення. Мільйони носіїв вірусу гепатиту у найближче десятиріччя стануть тяжкими хворими, що обумовить подальше збільшення смертності від патології печінки [Левитан Б. Н., Харченко Н. В.].

Разом з тим відомо, що одним із основних проявів цирозу печінки буває портальна гіпертензія. Портальна гіпертензія (ПГ) – це стан, для якого характерне стійке підвищення тиску у басейні ворітної вени на 25–30 мм рт. ст. і більше (в нормі – 7–10 мм рт. ст.), зумовлене анатомічною або функціональною обструкцією кровотоку у системах ворітної вени, печінкових вен, а також нижньої порожнистої вени [Харченко Н.В., Хухліна О.С.]. Навіть тиск понад 12–20 мм рт. ст. вже може призводити до розширення ворітної вени. Основними клінічними ознаками портальної гіпертензії є варикозне розширення вен стравоходу, шлунка і передньої черевної стінки, стравохідні і шлунково-кишкові кровотечі, спленомегалія, асцит [Кушнір І.Э., Гарбузенко Д.В., Бюрроуз Э.]. Також важливим критерієм ПГ є зниження лінійної швидкості ворітного кровотоку до рівня, меншого за 15 см/с, що є характерним, зокрема, для цирозу печінки (ЦП), згідно з даними ряду авторів [Conn H.O., Sherlock S.].

На сьогоднішній день також встановлено, що прогресування портальної гіпертензії при цирозі печінки супроводжується значними порушеннями системної гемодинаміки та розвитком низки тяжких ускладнень – ентеропатії, гепаторенального та гепатопульмонального синдрому, енцефалопатії, які виникають більш, ніж у 90 % хворих на ЦП і сприяють розвитку функціональної недостатності практично всіх органів та нерідко є причиною летального кінця [Волошин О. І., Присяжнюк В. П., Пентюк Н. А.].

Що стосується впливу гемодинамічної перебудови кровоносного русла на морфофункціональний стан зокрема яєчок, то ця проблема має виражений соціальний відтінок, бо за останні роки зростає кількість безплідних шлюбів, при цьому 30–60 % з них зумовлені розладами запліднювальної здатності чоловіка. Нерідко причиною зниження сперматогенної та ендокринної функцій яєчка і є якраз гострі та хронічні розлади кровообігу в ньому [Грицуляк Б. В.]. Тому проблема чоловічого безпліддя є постійно актуальною, що зумовлено високою чутливістю дозріваючих статевих клітин до впливу різних факторів зовнішнього середовища. Особливо чутливі структури яєчка до циркуляторної гіпоксії, яка якраз і має місце за умов портальної гіпертензії.

Водночас, як відомо, до регуляції руху крові, зокрема, по артеріях має відношення в першу чергу тонус гладкої мускулатури їх стінок [Александрин В. В.], а також різноманітні замикальні структури, скорочення і розслаблення яких позначається на пропускній здатності судин [Новиков Ю. В., Яльцев А. В.]. Тому встановлення характеру перебудови та особливостей ремоделювання судин за умов порушення гемоциркуляції є одним із пріоритетних завдань сучасної морфології [Шорманов І. С., Шорманов С. В.].

Проте слід зауважити, що в наявних наукових роботах основна увага приділяється вивченню морфофункціональних змін у органах черевної порожнини при ПГ, не беручи до уваги морфологічні прояви, зокрема судинні зміни та їх динаміку в органах сечостатевої системи, а саме – в яєчках.

Мета дослідження: встановити особливості динаміки морфофункціональних змін в паренхімі та кровоносних судинах яєчок щура при експериментальній портальній гіпертензії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведено на 36 білих статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г, з яких 6 склали контрольну групу. Іншим 30 щурам під кетаміновим знеболюванням моделювали портальну гіпертензію, шляхом звуження ворітної вени, дещо нижче від її біфуркації на 50 % за запропонова-

ним нами способом [Герасимюк, Пилипко, 2011]. З експерименту тварин виводили внутрішньоплевральним введенням великих доз концентровано-го тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводили з дотриманням «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

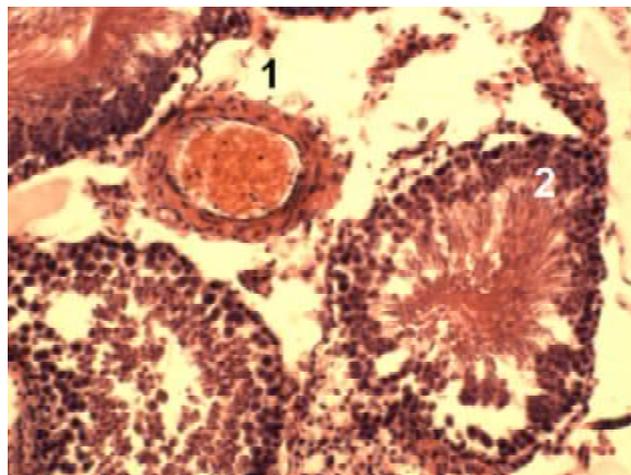
Забір морфологічного матеріалу проводили на 1, 3, 7, 14, 28 доби експерименту. Отримані шматочки з обох яєчок фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксилином та еозином, пікрофуксином за Вейгертом та за Ван-Гізона. Морфометричну оцінку інтраорганних судин здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15Ч. Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом вирахування індексу Вогенворта (ІВ) [Автандилов, 1990].

Для морфометричного вивчення внутрішньорганних галузень яєчкові артерії за калібром і топографічним розміщенням були поділені на три групи: артерії білкової оболонки (АБО), середні артерії (СА) та дрібні артерії (ДА). Подібні градації судинних русел ми знаходимо і в інших авторів [Шорманов, 2004].

Отриманий при проведенні морфологічних і функціональних досліджень цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з використанням Microsoft Excel for Windows 98 із визначенням середніх величин та їх стандартних похибок.

Результати й обговорення. За умов експериментальної портальної гіпертензії нами були встановлені певні особливості морфологічної перебудови та морфометричних змін внутрішньорганних яєчкових судин. Причому ступінь цих змін залежав від тривалості експерименту. Так, на 1-шу добу моделювання портальної гіпертензії морфологічна перебудова в судинному руслі яєчок проявлялася помірним розширенням та повнокров'ям артерій білкової оболонки з одночасним незначним спазмом артерій дрібного калібру. Щодо артерій більшого калібру, то вони були дещо розтягнутими та виповненими еритроцитами, в судинах середнього розміру, крім наявності в їх просвіті скупчень еритроцитів, інших суттєвих

змін виявити не вдалося (рис. 1). Разом з тим, дрібні артерії мали помітно звужений просвіт за рахунок підвищення тону гладком'язових клітин середньої оболонки та відповідного потовщення стінки. Виявлені структурні зміни розвивалися на тлі досить вираженого венозного повнокров'я і підтверджувалися даними морфометричного дослідження (табл. 1, 2, 3).



Інтраорганна гілка яєчкової артерії, заповнена еритроцитами – 1, сім'яний каналець.

Рис. 1. Гістологічний зріз тканини яєчка щура через 1 добу після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 240.

На 1-шу добу моделювання портальної гіпертензії для артерій білкової оболонки було характерним деяке зменшення товщини медії (ТМ) із одночасним збільшенням внутрішнього діаметра (ВД) на 5 % та відповідним зниженням на 7 % індексу Вогенворта. У той же час індекс Вогенворта для середніх артерій залишався на рівні контрольних величин, а в дрібних артеріях спостерігалось його достовірне збільшення (на 12 % у порівнянні з контролем), що й було першим підтвердженням реакції яєчкових судин на гемодинамічні зрушення. Виявленні судинні зміни за своїм характером свідчать про посилення артеріального притоку по яєчкових артеріях з одночасним зниженням пропускної здатності та посиленням судинного опору

Таблиця 1. Морфометричні показники артерій білкової оболонки яєчка щура при портальній гіпертензії (M±m)

Тривалість спостереження	Артерії білкової оболонки (126–250 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	179,83±2,77	110,16±2,17	34,83±0,35	166,59±2,68
1 доба	184,67±2,05	115,67±1,74	34,50±0,26	154,99±2,48*
3 доби	186,67±1,74	117,83±1,18*	34,42±0,34	150,97±1,33**
7 діб	179,50±1,96	110,17±1,77	34,67±0,15	165,61±2,86
14 діб	176,67±1,25	105,67±1,14	35,50±0,18	179,61±2,48*
28 діб	174,17±1,77	103,17±1,34*	35,50±0,26	185,07±2,04**

Примітки: 1.* – p < 0,05; 2.** – p < 0,01.

Таблиця 2. Морфометричні показники середніх артерій яєчка щура при портальній гіпертензії (M±m)

Тривалість спостереження	Середні артерії (51–125 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	96,50±2,24	57,83±1,61	19,33±0,35	178,63±3,39
1 доба	96,17±2,35	57,67±1,78	19,25±0,30	178,42±3,98
3 доби	97,17±2,35	58,17±1,61	19,50±0,41	179,24±3,32
7 діб	95,67±1,70	55,50±1,14	20,08±0,34	197,26±3,55*
14 діб	95,17±1,01	56,17±0,48	19,50±0,34	187,14±3,54
28 діб	96,00±1,32	58,17±1,01	18,92±0,27	172,69±3,84

Примітки: 1.* – p < 0,05; 2.** – p < 0,01.

Таблиця 3. Морфометричні показники дрібних артерій яєчка щура при портальній гіпертензії (M±m)

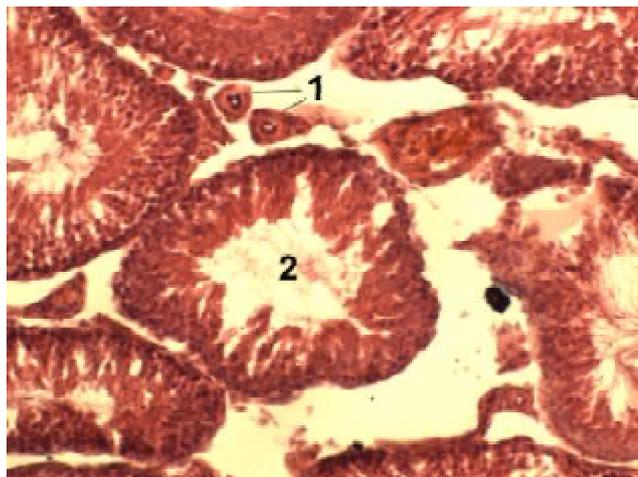
Тривалість спостереження	Дрібні артерії (26–51 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	35,83±1,95	16,67±0,94	9,58±0,53	371,98±8,66
1 доба	34,83±1,80	15,33±0,87	9,75±0,47	416,99±8,64*
3 доби	33,33±1,74	14,33±0,79	9,50±0,48	441,46±9,90**
7 діб	35,00±1,32	15,33±0,61	9,83±0,36	421,74±6,28**
14 діб	35,83±1,38	16,83±0,75	9,50±0,34	355,11±11,70
28 діб	35,50±1,26	17,00±0,63	9,25±0,34	336,76±9,10*

Примітки: 1.* – p < 0,05; 2.** – p < 0,01.

їх кінцевих гілок, яке може бути захисною реакцією, спрямованою на попередження гідродинамічного перевантаження гемомікроциркуляторного русла. Венозне русло яєчок при цьому також було помітно повнокровним, із одночасним помірним стазом у капілярах. Щодо паренхіматозних елементів яєчок, то просвіт їх сім'яних каналців був заповнений кількома шарами клітин сперматогенного епітелію. Власна ж оболонка сім'яних каналців та структура інших складових яєчка залишалися без істотних змін.

На 3-тю добу експерименту середні за калібром артерії продовжували зберігати свій попередній морфофункціональний стан. Водночас зберігалася і навіть дещо посилювалося звуження просвіту дрібних артерій (рис. 2) з наростанням тону м'язової мускулатури та одночасним набряком судинної стінки, що може в подальшому служити зниженню кровотоку і причиною ішемії тканини яєчок. Приріст індексу Вогенворта в дрібних артеріях на цей час вже складав 19 %. Для артерій білкової оболонки і далі характерним було зменшення цього показника на 9 %, що вказує на подальше розширення просвіту судин та зниження тону їх стінки. Зберігається і помірно венозне повнокров'я з розширенням просвіту вен та стоншенням їх стінок, що разом із численними капіляростазми може бути ще одним підтвердженням сповільнення кровотоку. Сім'яні каналці на цей термін експерименту були виповнені клітинами сперматогенного епітелію з дещо потовщеною власною оболонкою.

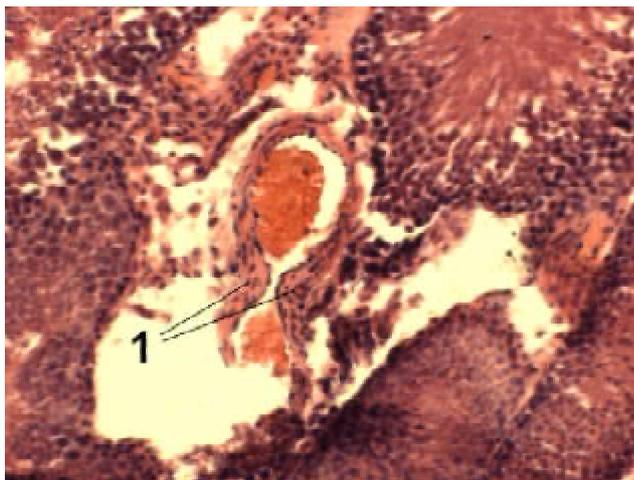
Через тиждень експериментальних досліджень морфофункціональна картина продовжува-



Артерії малого калібру з потовщеними стінками і звуженим просвітом – 1, сім'яний каналець – 2.

Рис. 2. Гістологічний зріз тканини яєчка щура через 3 доби після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 280.

ла змінюватися. До виявлених попередньо змін приєднувалося наростання звуження просвіту середніх артерій з приростом в них ІВ на 10 % за рахунок потовщення середньої оболонки і посилення тону її гладком'язових елементів, на що вказувала виражена складчастість внутрішніх еластичних мембран. Про регуляторні реакції судинного русла свідчило порівняно частіше, ніж у контрольних тварин, виявлення підвищеного тону м'язово-еластичних сфінктерів в устях бокових відгалужень артерій (рис. 3). Для дрібних артерій індекс Вогенворта, порівняно з 3-ю добою експе-



Підвищення тону м'язово-еластичного сфінктера в усій боковій відгалуженні внутрішньоорганної гілки яєчкової артерії – 1.

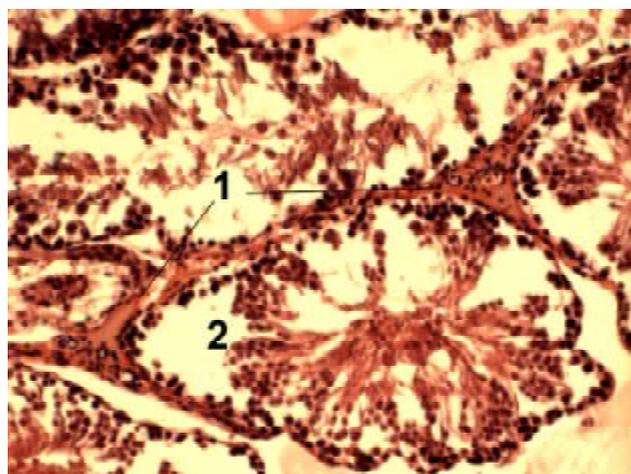
Рис. 3. Гістологічний зріз тканини яєчка шура через 7 діб після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 240.

риму, дещо знизився і його приріст становив лише 13 %. Щодо артерій білкової оболонки, то для них характерним було повернення показників ІВ до вихідних значень. Венозне ж повнокров'я і надалі продовжувало посилюватися, з одночасним розширенням зон капіляростазів. Крім того, в сім'яних канальцях на цей термін спостереження виявлялася частина клітин з ознаками каріопікнозу, каріорексису, вакуолізації і гіперхромності цитоплазми, відбувалося злушення клітин в просвіт канальців, виникав набряк їх власної оболонки, що вказує на розвиток дистрофічних змін.

Розширення крупних судин яєчок, характерне для 1 та 3 доби експерименту, на 14 добу змінювалось звуженням просвіту цих судин з деяким потовщенням стінок, на що, знову ж таки, вказує збільшення показника ІВ на 8 % в порівнянні з контролем, а також посилення складчастості аж до гофрованості внутрішніх еластичних мембран. Для середніх артерій було характерним часткове відновлення вихідного стану, на що вказує перевищення ІВ контрольних величин лише на 5 %. Дрібні ж артерії за індексом Вогенворта повністю повернулися до рівня, зафіксованого перед початком експерименту. Значне розширення яєчкових вен з вираженим повнокров'ям та капіляростазом в цей час поєднувалося з помітною гістолімфоцитарною інфільтрацією периваскулярної локалізації. Зберігалися і дистрофічні зміни в сім'яних канальцях, на що вказували каріопікноз, каріорексис, точкові вкраплення в цитоплазмі епітеліоцитів. Власна оболонка сім'яних канальців була нерівномірно потовщена, розшарована і на різну глибину проникала в щілини між клітинами. Частина клітин сперматогенного епітелію відрізнялася явищами

дегенерації та відшаруванням від власної оболонки канальців, місцями була порушена їх цілісність.

На 28 добу експерименту в артеріях білкової оболонки зростання індексу Вогенворта продовжувалося, і він вже достовірно на 11 % перевищував контрольний рівень, що вказує на прогресуюче звуження просвіту і зниження пропускної здатності судин даної градації галузження. В середніх артеріях яєчок ІВ за своїм цифровим значенням був близьким до вихідних даних, а от для дрібних артерій характерним було його достовірне зниження на 9 %, що вказувало на наростаюче розширення просвіту даних судин. Щодо системи венозного дренажу, то тут венозне кровонаповнення судин помітно знижувалося. Водночас периваскулярна поліморфноклітинна інфільтрація зберігалася на рівні попереднього терміну експерименту. Разом з тим, спостерігалось посилення розвитку сполучної тканини, що підтверджувалося виявленням вогнищ периваскулярного фіброзу. Дистрофічні зміни в сім'яних канальцях також помітно наростали (рис. 4). Власна оболонка сім'яних канальців при цьому була потовщена, між самими канальцями були добре виражені прошарки сполучної тканини. Значна гістолімфоцитарна інфільтрація виявлялася в місцях найбільших дистрофічних змін паренхіми і нерідко переходила в фібробластичну реакцію та склероз інтерстицію. Розростання сполучної тканини спостерігалися разом з атрофією та спустошенням сім'яних канальців яєчок.



Сполучнотканинні прошарки між сім'яними канальцями – 1, дистрофія і злушення сперматогенного епітелію – 2. Рис. 4. Гістологічний зріз тканини яєчка шура через 28 діб після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 240.

Результати проведеного дослідження дозволяють прийти до висновку, що при портальній гіпертензії яєчка страждають від суттєвих розладів як центральної, так і обумовленої її станом органної гемодинаміки. Однак, ступінь ушкодження судин і паренхіми яєчок неоднаковий у різні періоди

ди експерименту. Порушення органного яєчкового кровообігу на фоні ПГ спочатку призводить до звуження дрібних артерій та одночасної вазодилатації крупних судин з наступним переходом до поступової вазоконстрикції артерій білкової оболонки та вазодилатації середніх та дрібних артерій, починаючи з 14 доби експерименту. Звуження артерій білкової оболонки починається на 14 та 28 добу експерименту. Розширення середніх артерій починається з 28 доби, а дрібних артерій з 14 доби експериментального спостереження. Така динаміка судинних змін може бути обумовлена тим, що перша хвиля посилення притоку крові до яєчка з одночасним зниженням інтенсивності відтоку від нього за умов портальної гіпертензії викликає адаптаційне зниження пропускної здатності дрібних судин, як прояву відомої вено-артеріальної реакції з одночасним компенсаторним збільшенням ємності судин більшого калібру з метою попередження гемодинамічного перевантаження кровоносного мікроциркуляторного русла. У другій частині експерименту ситуація може дещо вирівнюватися за рахунок розвитку порто-кавальних анастомозів і часткової стабілізації центральної гемодинаміки. Однак повної компенсації не відбувається про що свідчить збереження підвищеного тону в артеріях білкової оболонки. Водночас поряд з цим відбувається гіпоксична вазодилатація артеріол і артерій малого калібру.

В сім'яних каналцях в результаті описаного ремоделювання судинного русла яєчок і розвитку у зв'язку з цим гіпоксії спочатку виникають дистрофічні зміни, які супроводжуються гістіолейкоцитарною інфільтрацією, а потім поступово переходять у фібробласичну перебудову та склероз інтерстицію. Причому розростання сполучної тканини спо-

стерігалися разом з атрофією та спустошенням сім'яних каналців яєчок. Найбільш виражені склеротичні зміни відмічаються на 28-му добу експерименту.

Все це збігається з сучасними уявленнями про вплив гемодинамічних змін на перебудову структурних елементів органів і тканин. На даний час встановлено, що погіршення яєчкового кровообігу внаслідок підвищення тиску в системі ворітної вени призводить до виражених дистрофічних змін в сім'яних каналцях та склерозу інтерстицію. При ПГ були також встановлені значні дистрофічні зміни сім'яних каналців, фібробласична реакція, склероз інтерстицію та його гістіолімфоцитарна інфільтрація.

Висновки.

1. Портальна гіпертензія викликає зміни центральної гемодинаміки, які приводять до структурно-функціональної перебудови судин чоловічих статевих органів у вигляді висхідної вазоконстрикції і венодилатації, спрямованих на збереження оптимального кровообігу на рівні обмінної ланки судинного русла.

2. Тривала гіпоксія, яка виникає в результаті зниження артеріального притоку, сприяє розвитку дистрофічних і склеротичних процесів у паренхімі і стромі яєчок.

3. При розвитку порто-кавальних анастомозів можливе часткове відновлення кровообігу в чоловічих статевих залозах, однак збереження підвищеного тону судин білкової оболонки сприяє хронізації процесу гіпоксії і може проявити своє негативне значення у віддалені терміни.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати можуть бути використані для розробки та оцінки нових методів корекції портальної гіпертензії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 382 с.
2. Александрин В. В. Возможности линейной зависимости между напряжением сосудистой стенки и объемом кровотоком на уровне прекоортальных артериол / В. В. Александрин, П. Н. Александров // Бюл. экспер. биол. – 2002. – Т. 133, Вып. 4. – С. 399–401.
3. Бюрроуз Э. Портальная гипертензия / Э. Бюрроуз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11 – № 4. – С. 74–75.
4. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевт. арх. – 2007. – № 2. – С. 73–77.
5. Грицуляк Б. В. Вплив гострої та хронічної механічної травми сім'яників на сперматогенез / Б. В. Грицуляк, В. Б. Грицуляк., І. Й. Івасюк // Галицький лікарський вісник. – 2003. – № 2. – С. 76–79.
6. Кушнір І. Э. Портальная гипертензия: от патофизиологии к лечению / И. Э. Кушнір // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1. – С. 86–92.

7. Левитан Б. Н. 50-летний опыт клинического изучения цирроза печени / Б. Н. Левитан, А. В. Дедов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 1. – С. 76–79.
8. Новиков Ю. В. Регуляторные структуры артерий головного мозга и почек при экспериментальной гипотензии / Ю. В. Новиков, А. В. Яльцев // Бюл. эксперим. биол. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 219–221.
9. Пат. 58427 Україна, МПК 2011,01 Пристрій для дозованого звуження судин / Н. І. Герасимюк, І. В. Пилипко, Л. О. Островська; заявник і власник патенту Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u 201011700; заявл. 01.10.10; опубл. 11.04.11, Бюл. № 7.
10. Харченко Н. В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы / Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 50–54.
11. Хухліна О. С. Портальная гипертензия / О. С. Хухліна // Гастроэнтерология. – 2008. – № 3/1.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення

12. Шорманов И. С. Сосудистая система почек при стенозе легочного ствола с различным уровнем компенсации кровообращения / И. С. Шорманов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 3. – С. 332–335.
13. Шорманов С. В. Полипвидные подушки артериального русла и их роль в регуляции регионального кровообращения / С. В. Шорманов, А. В. Яльцев, И. С. Шорманов и др. // Морфология. – 2007. – Т.131, № 1. – С. 44–49.
14. Conn H. O. Portal hypertension, varices and transjugular intrahepatic portosystemic shunts / H. O. Conn // Clin. Liver Dis. – 2000. – Vol. 4. – № 1. – P. 133–150.
15. Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary System / S. Sherlock, J. Dooley / Oxford, UK: Blackwell Science, 2002. – 864 p.

STATE OF GONADS' VASCULAR CHANNEL AND PARENCHYMA AT SIMULATION PORTAL HYPERTENSION IN RATS

©**I. V. Pylypko**

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

SUMMARY. In the experiment on rats there was conducted simulation of portal hypertension by the original method with the following study characteristics of morphofunctional restructuring vascular and parenchymal elements of the gonads in males as a manifestation of systemic hemodynamics violation.

KEY WORDS: portal hypertension, testicular, seminiferous tubules, spasm, stenosis.