

УДК 611.133.33-003.93-02:616.136.089.814]-092.9

Ю.М. Гавришук

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ТА СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ВІДНОВЛЕННІ ПРОХІДНОСТІ ЧЕРЕВНОЇ ЧАСТИНИ АОРТИ ПІСЛЯ ЇЇ ПОПЕРЕДНЬОГО ЗВУЖЕННЯ ТА ЇЇ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ

Резюме. В експерименті на щурах моделювали звуження черевної частини аорти безпосередньо над її біфуркацією. У двох експериментальних групах на третій день усували стеноз, причому в одній із них проводили медикаментозну корекцію реперфузійних змін актовегіном. У ранньому періоді за результатами гістологічних та морфометричних досліджень у судинах головного мозку тварин було встановлено розвиток суттєвих розладів органного кровотоку, що проявлялося збільшенням ємності артерій розподілу з одночасним зниженням пропускної здатності артерій опору. Наслідком гемодинамічних порушень були дистрофічні зміни у нейронах, причому для нейронів III-го шару більш характерною була гідропічна дистрофія, у той час як у нейронах V-го шару, навпаки, спостерігалася дегідратація із зморщенням ядер і зменшенням розмірів власне клітин. Реканалізація аорти призводила до поглиблення гемодинамічних розладів і дистрофічних змін як прояву реперфузійного синдрому. Встановлено позитивний вплив актовегіну на перебіг реперфузійного періоду, що є підтвердженням важливості судинного фактора у розвитку виявлених змін.

Ключові слова: стеноз аорти, артерії, нейрони, дистрофія, реперфузія.

Ураження термінального відділу аорти належать до поширених захворювань артерій [1, 2]. Завдяки розвитку серцево-судинної хірургії та анестезіології стала можливою реконструкція аорти навіть у осіб літнього та старечого віку, які страждають одним чи кількома супутніми захворюваннями [3-5]. Однак, незважаючи на досягнення сучасної ангіохірургії, на сьогоднішній день неможливо визнати цілком задовільними результати хірургічного лікування таких пацієнтів [6, 7]. За даними проспективних досліджень, летальність при шунтуючих операціях з приводу оклюзій аорти коливається від 3,1% до 7,2% [8-10].

Останніми роками увагу багатьох дослідників привертає до себе проблема постішемічного або реперфузійного синдрому, який часто виявляється в клінічній практиці і нерідко має місце після реконструктивних операцій на судинах [11, 12]. Встановлено, що при відновленні кровообігу попередньо ішемізованих тканин в організмі залучається цілий ряд механізмів, які викликають вторинне пошкодження органів і систем, оскільки після раптового відновлення кровообігу при оперативному лікуванні аорто-стенозних оклюзій серцево-судинна система перебуває в нових гемодинамічних умовах. При цьому тип центральної ге-

модинаміки змінюється, трансформуючись переважно у гіпокінетичному напрямі [13]. Унаслідок виникає порушення адаптації, яка встановилася в період роботи міокарда за умов попереднього порушеного периферійного кровообігу, що й призводить до зміни типу центральної гемодинаміки [14]. Тому, у зв'язку з високою летальністю такої категорії пацієнтів, цілком виправданим є пошук шляхів для усунення, чи хоча би пом'якшення патологічних проявів реперфузійного синдрому [12, 15].

Матеріал і методи. Експерименти виконано на 72 білих статевозрілих щурах, з яких 6 становили контрольну групу, 30 тваринам під кетаміновим знеболенням моделювали звуження черевної частини аорти безпосередньо над її біфуркацією на 2/3 діаметру, ще у двох експериментальних групах (по 18 тварин у кожній) на третій день усували стеноз, причому в одній із них проводили медикаментозну корекцію реперфузійних змін актовегіном. Актовегін вводили 1 раз на добу в дозі 0,4-0,5 мл/кг [16].

З експерименту тварин виводили шляхом внутрішньоплеврального введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводилися з дотри-

манням “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”.

Для гістологічного дослідження забирали фрагменти тканин із різних відділів головного мозку через 1, 3, 7, 14 і 28 діб від початку експерименту, фіксували їх у 10 %-му розчині нейтрального формаліну і в 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5-8 мкм фарбували гематоксиліном і еозинном, а також толудіновим блакитним за Нісслем та досліджували на світлооптичному рівні. Морфометричну оцінку даних здійснювали з використанням окуляр-мікрометра МОВ-1-15×, а також окуляра з вимірювальною сіткою. При цьому вимірювали площу клітини в цілому, площу перикаріону, діаметр та площу ядра пірамідних нейронів III та V шарів цереброкортексу півкуль головного мозку (розраховуючи водночас ядерно-цитоплазматичне співвідношення).

Для морфометричного вивчення внутрішньо-органних галузень внутрішньої сонної артерії вони були розподілені за діаметром на дві групи: середні (51-125 мкм) і дрібні (30-50 мкм). Подібні градації судинних русел наводять і інші автори [17].

Морфометричну оцінку гілок артерій здійснювали шляхом визначення величини зовнішнього (d) і внутрішнього (d_1) діаметрів, товщину м'язового шару (TM) розраховували за формулою [18]:

$$TM = (d - d_1)/2$$

Розраховували також індекс Вогенворта (IV) як відношення площі м'язової оболонки стінок артерій до площі їх просвіту у відсотках, що дає можливість сформулювати думку про функціональний стан судин:

$$IV = (Sm/Sp) \times 100.$$

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми “Microsoft Excel”. Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (δ) та похибку середнього (m).

Результати дослідження та їх обговорення.

Виявлена безпосередньо після стенозування черевної частини аорти динаміка судинних та тканинних змін свідчить про розвиток суттєвих розладів органного кровотоку. Внаслідок цього виникають дистрофічні зміни у нервових клітинах. Причому характер таких змін у клітинах різних шарів був неоднаковим. Якщо у клітинах III шару переважали явища гідропічної дистрофії, то для клітин V-го шару більш характерною була, навпаки, дегідратація, що мало своє гістологічне та морфометричне підтвердження. Максимального свого розвитку такі зміни досягали на 3-тю добу експериментального спостереження.

Починаючи з 7-ї доби експерименту, відбувся зворотній розвиток виявлених попередньо морфофункціональних змін: як у кровоносному руслі, так і у клітинних елементах кори головного мозку експериментальних тварин. Однак, вказані явища продовжували частково зберігатися навіть у віддалений термін експериментального спостереження.

Реканалізація черевної частини аорти через 3-и доби від початку експерименту на перших порах не призводила до покращення морфофункціонального стану досліджуваних структур і, навіть навпаки, виявлені попередньо зміни поглиблювалися.

Щодо судинного русла, то якщо на 7-му добу стенозу аорти без її реканалізації індекс Вогенворта набував тенденції до часткового відновлення вихідного рівня, будучи водночас у судинах середнього діаметра нижчим від контрольних цифр на 16%, а у судинах малого діаметра перевищуючи контрольний рівень на 15%, то у тварин з реканалізованою аортою така різниця становила 29% і 23% відповідно (у всіх випадках різниця порівняно з контрольними тваринами була вірогідною). У подальші терміни спостереження у тварин з реканалізацією аорти ці показники також набували позитивної динаміки, однак не досягали рівня не тільки контрольних тварин, але й навіть того рівня, що реєструвався у тварин із збереженим стенозом (рис. 1, 2). Так, на 28-му добу спостереження відмінність показників у тварин із збереженим стенозом становила 5% і 4% (різниця порівняно з контрольними тваринами вже не була вірогідною), а у тварин з реканалізацією – 15% і 16% (різниця порівняно з контрольними тваринами ще продовжувала залишатися вірогідною).

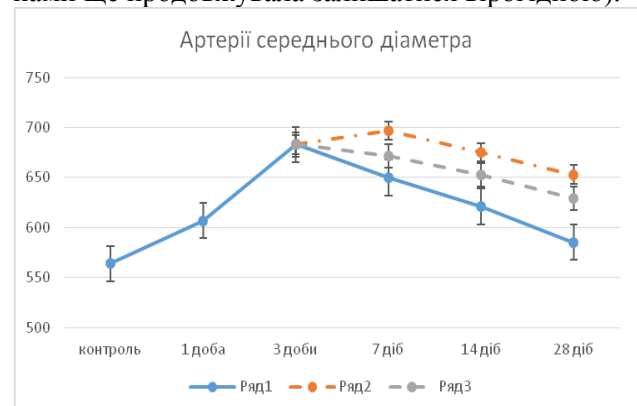


Рис. 1. Динаміка змін індекса Вогенворта в артеріях середнього діаметра у тварин різних експериментальних груп: ряд 1 – тварини із стенозом аорти, ряд 2 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією, ряд 3 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією на тлі медикаментозної корекції

Відповідною до цього була і динаміка морфометричних параметрів клітин кори головного мозку та їх структур. Так, площа клітин у тварин із стенозом аорти на 3-7 добу залишалася стабільною, вірогідно перевищуючи контрольні цифри у III-му шарі на 9-11% і водночас була меншою у клітин V-го шару на 8-9% (рис. 3, 4). У наступні терміни спостереження

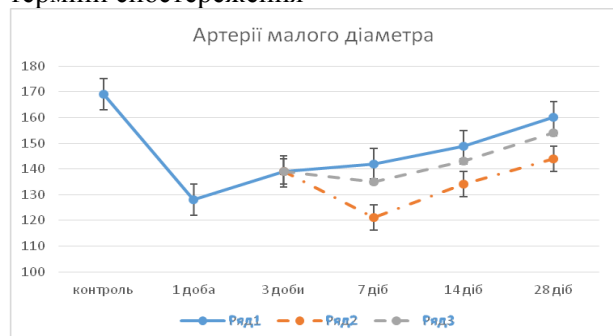


Рис. 2. Динаміка змін індекса Вогенворта в артеріях малого діаметра у тварин різних експериментальних груп: ряд 1 – тварини із стенозом аорти, ряд 2 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією, ряд 3 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією на тлі медикаментозної корекції

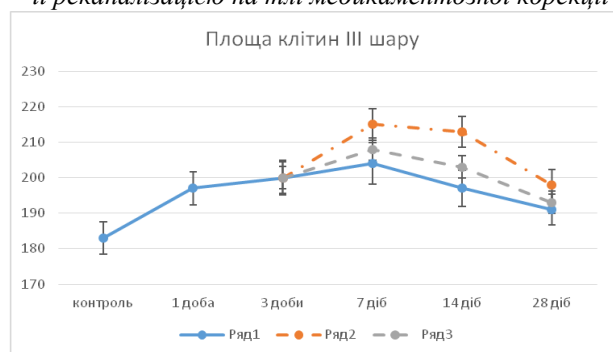


Рис. 3. Динаміка змін площі клітин III шару кори головного мозку у тварин різних експериментальних груп: ряд 1 – тварини із стенозом аорти, ряд 2 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією, ряд 3 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією на тлі медикаментозної корекції

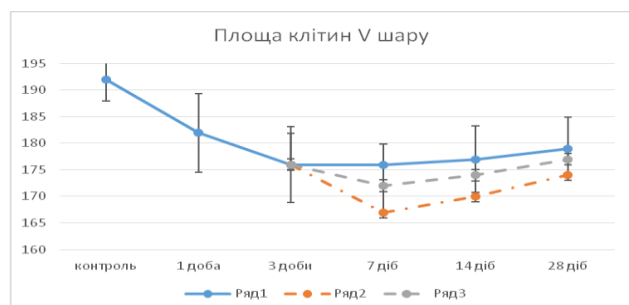


Рис. 4. Динаміка змін площі клітин V шару кори головного мозку у тварин різних експериментальних груп: ряд 1 – тварини із стенозом аорти, ряд 2 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією, ряд 3 – тварини із стенозом аорти і наступною її реканалізацією на тлі медикаментозної корекції

відбувалося часткове повернення показників до норми, продовжуючи, однак, ще перевищувати контрольні цифри у III-му шарі на 4% і бути меншою у клітин V-го шару на 7% на 28 добу експерименту. При цьому слід відзначити, що вектор градієнта цитоплазматично-ядерних співвідношень був спрямований у протилежному напрямку від величин зміни площі клітин та їх ядер, що може бути свідченням більшої інтенсивності змін саме у ядрах порівняно із перикаріоном (рис. 5).

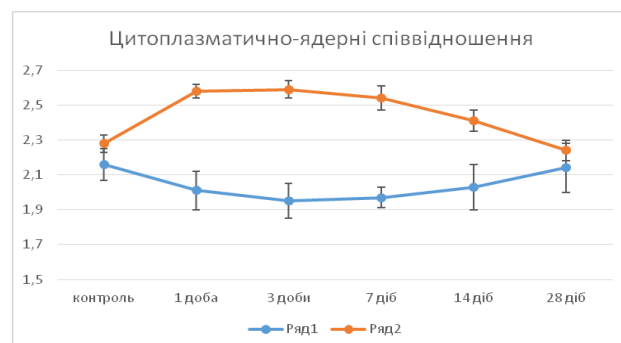


Рис. 5. Динаміка змін цитоплазматично-ядерних співвідношень у клітинах різних шарів кори головного мозку у тварин із стенозом черевної частини аорти: ряд 1 – клітини III шару кори головного мозку, ряд 2 – клітини V шару кори головного мозку

У тварин, яким здійснювалася реканалізація черевної аорти, на 7-му добу експерименту відмінність від норми у III-му і V-му шарах становила 17% і 13% (різниця вірогідна), а на 28-му добу – 8% та 9%. Тобто реканалізація аорти сприяла спочатку поглибленню змін, які виникали під впливом стенозу, після чого також наставало часткове повернення показників у напрямку до норми, однак інтенсивність цього процесу була меншою, ніж у тварин, яким реканалізація не здійснювалася. Аналогічною була і динаміка морфометричних показників ядер клітин і зміни площі перикаріона, що може бути пов'язано із процесами гідrataції-дегідrataції у різних шарах клітин головного мозку шурів.

Застосування медикаментозної корекції дозволило покращити динаміку морфометричних показників після реканалізації аорти. Так, на 7-му добу експерименту у тварин з корекцією реперфузійних змін площі клітин III-го шару була на 4% меншою, ніж у тварин з реканалізацією аорти без коригуючого впливу, продовжуючи, однак, ще перевищувати площу клітин на 5% у тварин, яким реканалізація не проводилася. Щодо площі клітин V-го шару, то вона на даний термін експерименту у тварин з корекцією була на 3% більшою, ніж у тварин з реканалізацією аорти без корекції, залишаючись водночас на 2% меншою від показників

у тварин із постійним стенозом. На 28-му добу експерименту площа клітин III-го і V-го шарів також займала середнє положення між показниками, що були зареєстровані у тварин з реканалізацією без корекції і тварин із збереженим стенозом черевної частини аорти, становлячи при цьому 3%, 1% та 2%, 1% відповідно. Такою ж була і динаміка морфометричних показників ядер клітин і зміни площі перикаріона.

Таким чином, отримані в процесі дослідження результати свідчать про розвиток у ранньому періоді після стенозування черевної частини аорти суттєвих розладів органного кровотоку в судинах головного мозку тварин, які найімовірніше є наслідком розладів центральної гемодинаміки. Системне підвищення артеріального тиску, яке виникає при цьому, призводить до адаптаційно-компенсаторних змін у судинах головного мозку, які зумовлюють збільшення ємності артерій розподілу з одночасним зниженням пропускної здатності артерій опору як захисної реакції, що попереджає перевантаження гемодіалятичного русла, що відзначають й іншими дослідниками [19, 20].

Подальше ремоделювання судин з частковим відновленням їх морфометричних параметрів, найпевніше, є наслідком включення колатерального артеріального кровообігу поза ділянкою стенозу аорти із зменшенням серцевого викиду та частковою компенсацією і стабілізацією центральної гемодинаміки.

Наслідком гемодинамічних порушень є дистрофічні зміни у нейронах, причому для нейронів III-го шару більш характерною була гідропічна дистрофія, у той час як у нейронах V-го шару, навпаки, спостерігалася дегідратація із зморщенням ядер і зменшенням розмірів самих клітин. Неод-

наковий характер дистрофічних змін у нейронах різних шарів цереброкортексу може бути зумовлений відмінностями їх кровопостачання [21], а також різною чутливістю клітин до зовнішніх впливів: схожі дані були отримані й іншими авторами під час проведення подібних досліджень [22].

Поглиблення гемодинамічних розладів і дистрофічних змін безпосередньо після реканалізації аорти зосереджено у понятті "реперфузії" [11, 12], що й було зафіксовано після проведення даного дослідження. Позитивний вплив актовегіну, завдяки його фармакологічним властивостям, на перебіг реперфузійного періоду є також підтвердженням важливості судинного фактора у розвитку виявлених змін.

Висновки. 1. На стенозування черевної частини аорти кровоносне русло головного мозку реагує збільшенням ємності артерій розподілу з одночасним зниженням пропускної здатності артерій опору. 2. Наслідком гемодинамічних порушень є дистрофічні зміни у нейронах, причому для нейронів III-го шару більш характерною є гідропічна дистрофія, у той час як у нейронах V-го шару, навпаки, відбувається дегідратація із зморщенням ядер і зменшенням розмірів самих клітин. 3. Відновлення прохідності черевної частини аорти супроводжується поглибленням морфофункціональних змін у судинах і клітинах головного мозку як прояв реперфузійного синдрому. 4. Застосування актовегіну дозволяє зменшити ступінь вираженості реперфузійних змін у відновний період.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження у даному напрямку дозволять розробляти і обґрунтовувати ефективність нових методів запобігання реперфузійних змін після відновлення прохідності попередньо стенозованих артерій.

Список використаної літератури

1. Реакции гемодинамики, возникающие в ответ на пережатие аорты. Их клиническое значение при операциях и количественные оценки / Л.А. Бокерия, В.А. Лищук, В.С. Аракелян [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 72.
2. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm // P.E. Norman, K. Jamrozik, M.M. Lawrence-Brown [et al.] // BMJ. – 2004. – Nov 27, № 329(7477). – P. 1259.
3. Бортникова Н.В. Анализ факторов операционного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и заболеваниями брюшной аорты и артерий нижних конечностей / Н.В. Бортникова, Т.В. Сухарева, В.С. Аракелян // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 66.
4. Barkhordarian S. Preoperative assessment and management: to prevent complications during high-risk vascular surgery / S. Barkhordarian, A. Dardik // Crit. Care Med. – 2004. – Apr. 32 (4 Suppl). – P. 174-185.
5. The surgical treatment of abdominal aortic aneurysms in patients with light to moderate renal dysfunction / K. Sever, F. Kiziltan, M. Basaran [et al.] // Acta Chir. Belg. – 2004. – Nov-Dec 104(6). – P. 695-699.
6. Ивченко А.А. Ошибки и опасности в диагностике и лечении осложненных аневризм брюшной аорты / А.А. Ивченко, Г.Н. Щербаков, В.Х. Плевачный // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 70.
7. Хамитов Ф.Ф.

Результаты хирургического лечения синдрома Лериша из мини-доступа. / Ф.Ф. Хамитов, М.Д. Деби-
ров, В.В. Акатьев // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева. – 2005.
– Т. 6, № 11. – С. 80. 8. Доминьяк А.Б. Послеоперационные осложнения в хирургии сосудов и методы их
коррекции / А.Б. Доминьяк, Ю.И. Яцук, А.В. Ратушняк // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюлле-
тень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 75. 9. Prospective study of early and late
morbidity and mortality in the abdominal; aortic, aneurysms surgical repair / F.G. Carvalho, V.P. Vxito, E.C.
Ribulatto, B. van Bellen // Arq. Bras. Cardiol. – 2005. – № 84(4). – P. 2-6. 10. Ghansah J.N. Complications
of major aortic and lower extremity vascular surgery / J.N. Ghansah, J.T. Murphy // Semin. Cardiothorac.
Vase. Anesth. – 2004. – № 8(4). – P. 335-361. 11. Гавриленко А.В. Реперфузионный синдром в реконстру-
ктивной хирургии сосудов нижних конечностей / А.В. Гавриленко, И.И. Дементьева, Е.Д. Шабалтас // *Анналы хирург.* – 2002. – № 3. – С.19-22. 12. Малова И.Ю. Оценка влияния гепастерила а на течение
реперфузионного синдрома / И.Ю. Малова // *Фундаментальные исследования.* – 2007. – № 8. – С. 77-
80. 13. Венгер І.К. Гемодинамічні аспекти профілактики ранніх післяопераційних ускладнень в рекон-
структивній хірургії аорто-стегнових оклюзій / І.К. Венгер, А.К. Гончарук, М.Є. Куликовський // *Шпи-
тальна хірург.* – 2000. – № 1. – С. 64-67. 14. Ковальчук Л.Я. Центральна гемодинаміка та вегетативний
гомеостаз у визначенні показів до поперекової симпатектомії при реконструкції аорто-стегового се-
гмента / Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер, В.Я. Кадубець // *Шпитальна хірург.* – 2000. – № 2. – С. 13-16. 15.
Капиталап В.В. Влияние системной тромболитической терапии альтеплазой и стрептокиназой на
показатели функции эндотелия и прогноз пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST / В.В. Ка-
питалап, О.Л. Барбараш, Н.Л. Воронова // *Бюлл. СО РАМН.* – 2006. – № 4(126). – С. 132-137. 16. Ак-
товегин детям. ППНС. ЧМТ. Интернет-ресурс: <http://www.aktovegin.su/2013/07/aktovegin-detjam.html>
17. Шорманов С.В. Морфологические изменения сосудов печени при моделировании стеноза легочного
ствола и после его устранения / С.В. Шорманов, С.В. Куликов // *Бюл. эксперимент. биол. и мед.* –
2007. – Т. 144, № 9. – С. 342-345. 18. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. –
М.: Медицина. – 1990. – 382 с. 19. Gelman S. Complications during vascular surgery: basic principles and
management of arterial hypotension and hypertension / S. Gelman // *Baillieris Clin. Anaesthesiol.* – 2000. –
Vol. 14, № 1. – P. 111-124. 20. Неймарк М.И. Изменения центральной гемодинамики и их коррекция в
процессе реконструктивной операции по поводу синдрома Лериша / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев // *Ане-
стезиолог. и реаниматолог.* – 1997. – № 2. – С. 18-22. 21. Гавришук Ю.М. Особливості структурних
змін в корі головного мозку щурів при звуженні черевного відділу аорти / Ю.М. Гавришук // *Вісн. про-
блем біолог. і мед.* – 2014. – № 1(117). – С. 216-220. 22. Єфремова В.А. Структурно-морфологічні пору-
шення в цереброкортексі свавців при моделюванні гострої та хронічної недостатності мозкового кро-
вообігу (геморагічний варіант) / В.А. Єфремова, Н.В. Скрипник, О.М. Макаренко // *Таврический мед.-
биолог. вестн.* – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 1(59). – С. 121-123.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СО- СУДОВ И СТРУКТУР МОЗГА КРЫС ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ БРЮШНОЙ ЧАСТИ АОРТЫ ПОСЛЕ ЕЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО СУЖЕНИЕ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Резюме. В эксперименте на крысах моделировали сужение брюшного отдела аорты непосредственно над ее бифуркацией. В двух экспериментальных группах на третий день устраняли стеноз, причем в одной из них проводили медикаментозную коррекцию реперфузионных изменений актовегином. В раннем периоде по результатам гистологических и морфометрических исследований в сосудах головного мозга животных было установлено развитие существенных расстройств органного кровотока, что проявлялось увеличением емкости артерий распределения с

одновременным снижением пропускной способности артерий сопротивления. Как следствие гемодинамических нарушений наступали дистрофические изменения в нейронах, причем для нейронов III-го слоя более характерной была гидрорическая дистрофия, в то время как в нейронах V-го слоя, наоборот, наблюдалась дегидратация со сморщиванием ядер и уменьшением размеров самих клеток. Реканализация аорты приводила к углублению гемодинамических расстройств и дистрофических изменений как проявления реперфузионного синдрома. Установлено положительное влияние актовегина на ход реперфузионного периода, что является подтверждением важности сосудистого фактора в развитии выявленных изменений.

Ключевые слова: стеноз аорты, артерии, нейроны, дистрофия, реперфузия.

PECULIARITIES OF VASCULAR AND BRAIN STRUCTURES REMODELLING IN RATS IN CASE OF RESTORATION OF PERMEABILITY OF THE ABDOMINAL AORTA AFTER ITS PREVIOUS NARROWING AND DRUG CORRECTION

Abstract. The experiment was performed on rats narrowing the abdominal aorta just above its bifurcation. In other two experimental groups on the third day stenosis was removed, and in one of them pharmacological therapy of reperfusion changes was performed by means of Actovegin. In the early period the results of histologic and morphometric studies in the cerebral vessels of animals were indicative of the development of significant disorders of organ blood flow, which was manifested by increasing capacity of arterial distribution with simultaneous decrease of penetrating

ability of resistance arteries. Hemodynamic disorders resulted in degenerative changes in neurons, and for the neurons of the III layer hydropic dystrophy was characteristic while, on the contrary, in the layer of neurons of V layer, dehydration with shrinkage of the nuclei and decrease of the size of the cells themselves were found. Recanalization of the aorta led to a deepening of hemodynamic disorders and degenerative changes as manifestations of reperfusion syndrome. A positive effect of Actovegin on the course of reperfusion period, which confirms the importance of vascular factors in the development of the changes found has been detected.

Key words: stenosis of the aortic artery, neurons, degeneration, reperfusion.

Ternopil State Medical University named after I. Gorbachevskogo (Ternopil)

Надійшла 08.09.2015 р.
Рецензент – проф. Сидорчук Р.І. (Чернівці)