

УДК 611 – 018: 612. 112. 93: 611 .637

© И.А. Лугин, 2012.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТАТИТА У КРЫС НА ОСНОВЕ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА

И.А. Лугин

Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – проф. Е.Ю. Шаповалова), г.Симферополь.

### EXPERIMENTAL PROSTATITIS MODELING OF RATS ON THE BASIS OF HYPOKINETIC STRESS

I.A. Lugin

#### SUMMARY

As a result of experimental researches were found, that the effect of hypokinetic stress during 9 days immobilization influence at rats of all age groups by formation of figures of adaptive-compensatory reactions in tissues and endothelium of prostate gland, but for 14 days action of hypokinetic stress. It initiated of endothelium's dysfunction, which expressed in intracellular edema, and phenomenon of paranecrosis and necrosis in endothelial cells of blood capillaries, and disintegration of connective tissue in stroma of prostate gland.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОСТАТИТА У ЩУРІВ НА ОСНОВІ ГИПОКИНЕТИЧЕСЬКОГО СТРЕСУ

I.A. Лугин

#### РЕЗЮМЕ

В результаті експериментальних досліджень встановлено, що гіпокінетичний стрес різної тривалості на ультраструктурному рівні в клітинах ендотелію гемокапілярів передміхурової залози на 9 добу впливу у щурів всіх вікових груп призводить до проявів адаптивно-компенсаторних реакцій, а на 14 добу іммобілізації виникають прояви дисфункції ендотелію, виражені в інтрацелюлярному набряці, паранекрози і некрози ендотеліоцитів гемокапілярів.

**Ключевые слова:** гипокINETический стресс, эндотелий, микроциркуляторное русло, простатические регионы, предстательная железа.

Широкое распространение заболеваний предстательной железы у мужчин разных возрастных групп вызывает повышенный интерес к этиологии и патогенезу заболеваний простаты. Хронический неспецифический простатит остается весьма распространенным и плохо поддающимся лечению заболеванием. По данным клинических обследований мужчин в возрасте 20 - 40 лет, хронический неспецифический простатит выявляется в 30 - 40% случаев. При гистологическом исследовании простаты у мужчин, умерших от неврологических заболеваний, хронический простатит обнаружен в 61-75% случаев [2].

Причиной широкого распространения хронического простатита являются стрессовые условия существования и малоподвижный образ жизни современного человека [3].

Согласно гемодинамической теории развития хронического простатита ведущую роль в патогенезе этого заболевания играют нарушения гемодинамики, которые развиваются в течении общего адаптационного синдрома на стадиях тревоги и истощения [5].

В этиологии хронического простатита принимают участие два основных фактора: застойный, приводящий к развитию морфофункциональных изменений в предстательной железе, и инфекционный, осложняющий данные изменения [2].

В результате нарушения капиллярного кровотока, низкой степени двигательной активности, нерегулярности стула и других факторов, влияющих на отток содержимого простатических ацинусов у пациента, возникает конгестия простаты.

В дальнейшем возникает стаз форменных элементов в сосудах микроциркуляторного русла предстательной железы, что усиливает активность перекисного окисления липидов, и вызывает мембранодестабилизирующие процессы в клетках и альтеративные тканевые изменения в органе [3]. Существенно меняется при этом региональная морфологическая организация, уменьшается резерв местных клеточных антиоксидантных возможностей, проявляются иммунологические, гормональные и вегетативные нарушения, которые в совокупности облегчают бактериальную инвазию предстательной железы [2].

В свете вышеизложенного, исследование предстательной железы и её органных компонентов при помощи моделирования гипокINETического стресса у крыс разных возрастных групп представляет не только теоретический, но и практический интерес.

Цель исследования — экспериментально смоделировать и изучить морфологические изменения в предстательной железе крыс, при простатите, вызванном воздействием гипокINETического стресса разной продолжительности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стала предстательная железа 144 крыс разных возрастных групп, которых подвергали воздействию гипокинетического стресса (гкс) разной продолжительности (от 9 до 14 суток) путём помещения животных экспериментальной группы в специальные плексигласовые клетки – пеналы с размерами ячеек: 140x60x60 мм для каждой крысы. В исследовании использовали крыс-самцов четырёх возрастных групп: 75 суток постнатального развития (неполовозрелые), 135 суток (половозрелые), 210 суток (половозрелые), а так же 420 суток (старые).

Самцы крыс экспериментальных групп ежедневно находились в состоянии иммобилизации с целью моделирования гипокинетического стресса по 22 часа в сутки на протяжении 9 и 14 дней. При этом в течение оставшихся двух часов, осуществляли кормление, уход за животными, когда животные могли свободно двигаться.

Гипокинетический стресс широко используется в экспериментальной физиологии и медицине [4], однако с целью моделирования экспериментального простатита ранее не применялся.

Морфометрические измерения проводились на стандартных и полутонких срезах предстательной железы человека и белой крысы при помощи комплекса системы оптического анализатора фирмы «Olympus» (CX31) с цифровой фотокамерой (Olympus DIGITAL CAMERA C-5050ZOOM) с использованием программного обеспечения “Видео ТесТ-Морфология 5.0”. Измеряли площадь, сечений гемокапилляров ( $S_k$ ) микроциркуляторного русла [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Степень развития микроциркуляторного русла в тканевых регионах различных паренхиматозных органов определяет динамику межтканевых взаимодействий в структурно-функциональных единицах при компенсаторно-приспособительных и патологических процессах. Приспособительные изменения систем, органов и тканей, по мнению Г.Г. Автандилова, многообразны и проявляются в стереотипных для каждого вида и уровня морфологической организации компенсаторных реакциях [1]. Одной из форм таких стереотипных приспособительных реакций является состояние общего адаптационного синдрома при гипокинетическом стрессе.

Сосуды микроциркуляторного русла предстательной железы, опосредуя гормональные и межтканевые взаимодействия в системе региональной организации фиброзно-мышечной стромы и железистой паренхимы органа занимают центральное положение в компенсаторно-приспособительных процессах и в развитии патологических изменений при нарушении системы

тканевого гомеостаза в результате нарушения гемодинамики при гипокинетическом стрессе.

На девятые сутки гипокинетического стресса наши исследования выявили последовательность проявления функциональных нарушений в системе микроциркуляции предстательной железы крыс от феноменов сладжа эритроцитов, стаза форменных элементов до плазморрагий и геморрагий, сочетающихся с обширными участками лимфостаза, которые особенно характерны для междольковой стромы предстательной железы зрелых и старых крыс. В ряде случаев отмечалась дезинтеграция фиброзно-мышечной стромы, с формированием микрополостей содержащих фибриноидно-клеточный детрит, что более выражено в вентральной доли, чем в дорзо – латеральной доли простаты (Рис.1).

На ультраструктурном уровне даже у молодых и половозрелых крыс обнаруживались признаки дисфункции эндотелия, которые проявлялись в отёке ядра эндотелиальных клеток, увеличении протрузий на адлюминальной поверхности, образовании остроконечных инвагинаций и в спадании стенок капилляров.

Сходные признаки отёка имеют ядра и цитоплазма секреторных эпителиоцитов. Эти признаки указывают на тяжелое повреждение структуры как эндотелиоцитов, так и эпителиоцитов (Рис.2).

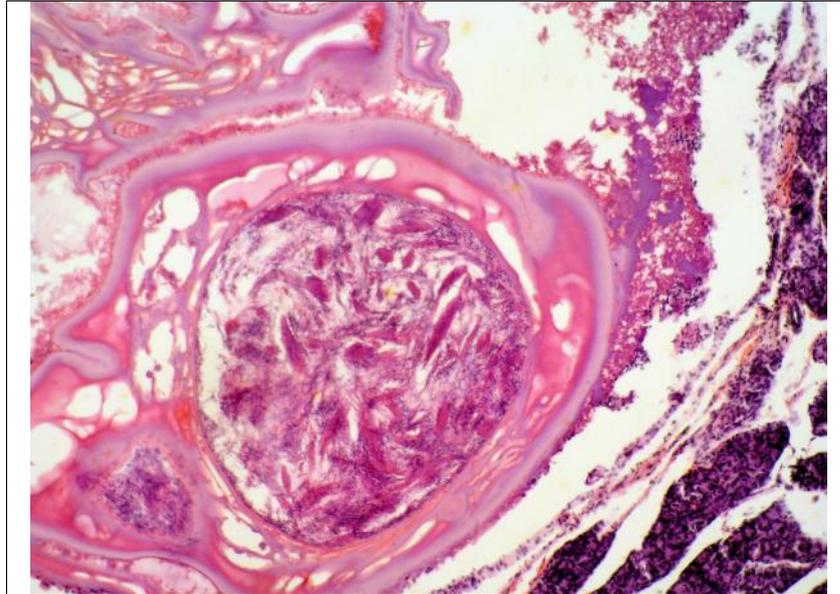
В венах и артериолах микроциркуляторного русла предстательной железы старых крыс на 14 сутки гипокинезии отмечаются утолщение стенок и отёк, сочетающийся с накоплением амилоида в средней оболочке.

Последнее доказывает, что длительный гипокинетический стресс вызывает нарушение не только трансакапиллярного, но и трансвенулярного и трансартериального транспорта.

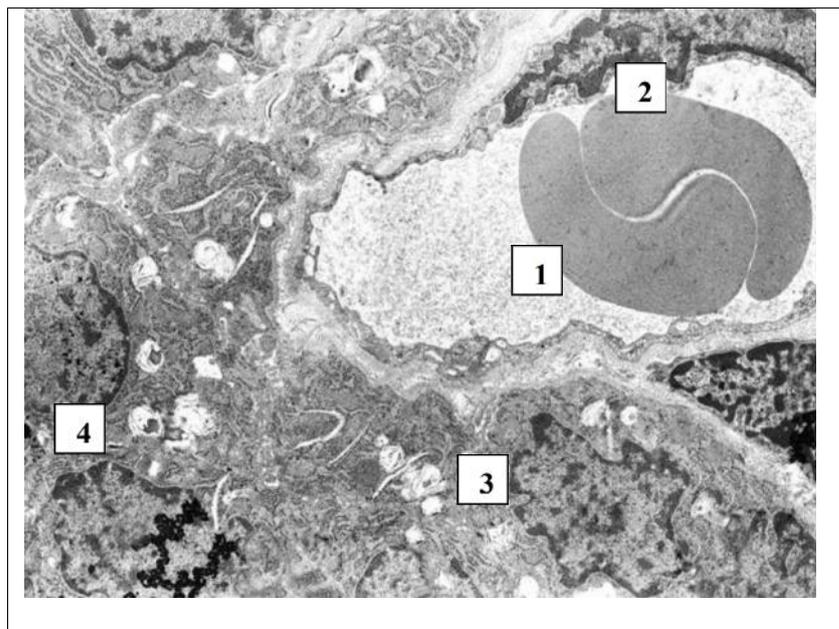
В центральных зонах простатических долек гемодинамические нарушения были менее выражены и проявлялись только в форме стаза форменных элементов в полости капилляров и незначительными участками деструкции стромы.

На 14 сутки иммобилизации в результате более длительной гипоксии эндотелия гипокинетический стресс приводит к нарушению функциональной устойчивости эндотелия развитию явлений паранекроза и некроза в некоторых эндотелиальных клетках. Количество таких патологически изменённых капилляров на 14 сутки гипокинетического стресса максимально у крыс возрастом 210 – 420 суток постнатального развития и минимально у крыс возрастом 75 – 135 суток развития. Данные морфологические изменения указывают на истощение внутриклеточных репаративных процессов.

В то же время на 14 сутки при общем увеличении площади микроциркуляторного русла и площади



**Рис. 1.** Структура фибриноидно-клеточного детрита на месте разрушения фиброзно-мышечной стромы предстательной железы крысы на 9 сутки гкс. Возраст 135 суток. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: об. 10. ок.10.



**Рис. 2.** Сладж эритроцитов в гемокапилляре и признаки начала некротических процессов в секреторных эпителиоцитах предстательной железы на 14 сутки гкс у крысы. ТЭМ. Возраст 210 суток. 1 “ сладж эритроцитов; 2 “ отёчное ядро эндотелиоцита; 3 “ ядро эпителиоцита; 4 “ аутофагосомы и остаточные тельца в цитоплазме эпителиоцита. Увел. 4800.

ядер эндотелиоцитов наблюдается уменьшение клеточных органоидов и других структур, что более соответствует дисплазии эндотелия.

При этом степень выраженности повреждений максимальна в тканевых регионах, расположенных на периферии органа, в то время как компенсаторно-восстановительные процессы преобладают в железистых дольках центральных зон.

Вышеописанные изменения согласуются с морфологическими признаками хронического

простатита, для которого характерно, по данным литературы, образование кистоподобных микрополостей, с воспалительным детритом и склеротизированную строму [2, 6].

Количество патологически изменённых гемокапилляров на 14 сутки гипокINETического стресса максимально у крыс возрастом 210 – 420 суток постнатального развития и минимально у крыс возрастом 75 – 135 суток развития.

С целью интерпретации патологических

последствий дисциркуляторных нарушений мы изучили длину сечения гемокапилляров ( $L_k$ ), площадь сечения гемокапилляров ( $S_k$ ) что отражено в таблице 1.

В результате проведенного анализа полученных данных мы пришли к заключению, о том, что при

гипокинетическом стрессе площадь сечения возрастает вследствие адаптивно-компенсаторных процессов, которые направлены на восстановление процесса циркуляции крови в микрорегионах с дисциркуляторными нарушениями, что проявляется

Таблица 1

**Динамика изменения площади сечения гемокапилляров предстательной железы крыс в норме и при гипокинетическом стрессе разной продолжительности (n=144)**

Группы	Возраст в сутках				p<
	75	135	210	420	
	$X \pm S_x$	$X \pm S_x$	$X \pm S_x$	$X \pm S_x$	
контроль	1,25±0,05	1,62±0,27,	1,89±0,25	1,98±0,33	0,05
9 суток гкс	1,89 ± 0,5	2,18±0,03	4,72±0,32	5,32±0,05	0,05
14суток гкс	1,93±0,05	2,87±0,56	7,41±0,45	7,83±0,34	0,01

в расширении сосудов и формировании новых капиллярных групп.

### ВЫВОДЫ

1. Гипокинетический стресс вызывает в предстательной железе крыс нарушения гемодинамики в сосудистом русле, которые проявляются явлениями эритроцитарного сладжа, разрывом стенки сосудов, геморрагией и плазморрагией, приводящие к функциональным нарушениям и патологической трансформации эндотелия и эпителия секреторных отделов, что более выражено на 14 сутки гипокинезии в группах зрелых (135суток, 210 суток) и старых крыс (420 суток).

2. Морфопатологические изменения паренхимы и фиброзно-мышечной стромы предстательной железы, вызванные длительным (от 9 до 14 суток) гипокинетическим стрессом проявлялись в форме лейкоцитарных инфильтраций, дезинтеграции клеток паренхимы и стромы вследствие гипоксии и дисциркуляции в микроциркуляторном русле, что выражалось в виде некроза и паранекроза эпителиоцитов, гладких миоцитов и клеток соединительной ткани, и отличалось по степени выраженности компенсаторно-приспособительных и патологических процессов в зависимости от региональной организации органа.

3. Описанные морфологические и патологические изменения в предстательной железе крыс согласуются с морфологическими признаками хронического простатита, для которого характерно,

образование кистоподобных микрополостей, содержащих воспалительный детрит и склеротизированную строму при выраженном поражении вентральной и дорзо - латеральной долей простаты у грызунов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г.Г. Автандилов – М.: Медицина, 1984. – 283 с.

2. Ананьев В.А. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности хронического простатита при вибрационной болезни: автореф. дис. на соискание степени канд. мед. наук: спец. 14.00.15. «Патологическая анатомия» / В.А. Ананьев. – Новосибирск, 2008. – 28с.

3. Арнольди Э.К. Хронический простатит/ Э.К. Арнольди – Ростов - на-Дону: Феникс, 1999. – 80 с.

4. Захарченко И.В., Суворова И.В., Швец В.Н., Давыдов В.В. Возрастные особенности формирования иммобилизационного стресса у взрослых и старых крыс.// Экспериментальна і клінічна медицина. – 2004. - № 4. – С. 38-40.

5. Vykhovanets EV, Resnick M.I., MacLennan G.T., Gupta S. Experimental rodent models of prostatitis: limitations and potential. // Prostate Cancer – 2007. - Vol. 10, N1. – P.15-29.

6. Nemeth J.A., Lee C. Prostatic ductal system in rats: regional variation in stromal organization // The Prostate – 1996. - Vol. 28. - P.124–128.