

УДК 616.342: 616.149.2- 089] -018-06:616.36-008.5

© М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк, 2009.

## МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачовського.*

### MORFOMETRIC ASSESSMENT OF REMODELING FEATURES OF COLON ARTERIES AT A TOXIC HEPATITIS

M. S. Gnatyuk, L. M. Golovatyuk

#### SUMMARY

The remodelling of the colon arteries at various terms of duration of toxic hepatitis has been studied in the experiment. The distinctly expressed structural changes in the vessels investingated were observed on the seventh twenty-four hours of this pathological formation. The smallest arteries of the colon have turned out to be the most damaged, their remodeling has been characterized by thickening of their walls, narrowing of lumina, damaging of endotheliocyti which inevitably leads to deterioration of blood supply to the organ examined, to hypoxia, dystrophy and tissue necrosis. The peculiarities of structural changes in the arteries of the *intestinum crassum* should be taken into consideration by clinicians during prophylactic activities, diagnosis making and any correction of the pathological condition in question.

### МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк

#### РЕЗЮМЕ

В эксперименте изучены особенности ремоделирования артерий толстой кишки в разные сроки протекания токсического гепатита. Наиболее выраженные структурные изменения в исследуемых сосудах выявлено на 7 сутки создания данной патологии. При этом наиболее поврежденными оказались мелкие артерии толстой кишки, ремоделирование которых характеризовалось утолщением их стенки, сужением просвета, повреждением эндотелиоцитов, что приводит к ухудшению кровообращения исследуемого органа, гипоксии, дистрофии, некроза клеток и тканей. Особенности изменений в артериях толстой кишки следует учитывать при профилактике, диагностике и коррекции данной патологии.

#### Ключові слова: товста кишка, артерії, ремоделювання, гепатит.

В останній час дослідники все більшу увагу зосереджують на закономірностях ремоделювання артерій органів при різних патологічних станах. Ремоделювання артерій – це зміна їхньої структури та функції в різних патологічних умовах. Сьогодні даний процес розглядають як відповідь усіх складових стінки судини (ендотеліоцитів, гладеньких міоцитів, сполучнотканинних елементів і т.д.) на різні негативні фактори (гіпоксія, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, токсемія та ін.), а також гемодинамічні та нейрогуморальні зміни в організмі [1, 2, 3]. Слід вказати, що вивчені закономірності ремоделювання артерій серцевого м'яза при атеросклерозі [4], артеріальній та легеневої гіпертензії [3, 6], серцевій недостатності [6]. При цьому необхідно зауважити, що судини товстої кишки при токсичному гепатиті досліджені недостатньо.

Метою даної роботи було вивчення за допомогою методів кількісної морфології особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В експерименті використано 66 статевозрілих щурів-самців, які були розділені на 4 групи. 1-у групу

склали 15 практично здорових тварин, 2-у – 17 щурів з токсичним гепатитом, який спостерігали 2 доби, 3-ю – 16 щурів з токсичним гепатитом, яких спостерігали 7 діб, 4-а – 18 тварин з токсичним гепатитом, який спостерігали 14 днів. Токсичний гепатит моделювали введенням чотирихлористого вуглецю. Евтаназія дослідних тварин здійснювалася кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Вирізували шматочки товстої кишки, які фіксували 10 % нейтральним розчином формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом.

Морфометрично вивчали артерії товстої кишки середнього (зовнішній діаметр 51-125 мкм) та дрібного (зовнішній діаметр 26-50 мкм) калібрів [7]. При цьому визначали зовнішній та внутрішній діаметри досліджуваних судин, товщину медії, індекс Керногана (відношення площі просвіту артерії до її загальної площі), висоту ендотеліоцитів, діаметр їхніх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення у цих клітинах, відносний об'єм уражених ендотеліоцитів [8]. Отримані результати обробляли статистично. Різницю між

порівнюваними морфометричними параметрами визначали за Стьюдентом [9].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, отримані в результаті проведеного дослідження, представлені в таблиці 1. Всестороннім аналізом показаних у названій таблиці морфометричних параметрів товстої кишки встановлено, що вже на 2-у добу від початку досліду вони змінювалися. При

цьому виявлено, що більш вираженою структурна перебудова їхньої стінки була в артеріях дрібного калібру товстої кишки. Так, в даний період експерименту товщина медії артерій середнього калібру зросла на 2,7 %, відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів – у 2,9 рази, індекс Керногана зменшився на 6,2 %, а дані морфометричні параметри в артеріях дрібного калібру змінилися відповідно на 5,8 %, у 4,7 рази і 19,5 %.

Таблиця 1

**Морфометрична характеристика артерій товстої кишки дослідних тварин (M ± m)**

| Покази  | Групи спостережень |                           |                           |                          |
|---|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|   | контрольна         | Експериментальна 2-а доба | Експериментальна 7-а доба | Експериментальна 14 доба |
| Зовнішній діаметр, мкм                        | 82,50 ± 0,60       | 83,24 ± 0,63              | 85,40 ± 0,66*             | 84,90 ± 0,60*            |
| Внутрішній діаметр, мкм                       | 31,40 ± 0,33       | 30,70 ± 0,30              | 29,20 ± 0,27**            | 29,90 ± 0,30**           |
| Товщина медії, мкм                            | 14,70 ± 0,12       | 15,10 ± 0,15              | 15,80 ± 0,18**            | 15,40 ± 0,15*            |
| Індекс Керногана, %                           | 14,50 ± 0,15       | 13,60 ± 0,12**            | 11,70 ± 0,12***           | 12,40 ± 0,15**           |
| Висота ендотеліоцитів, мкм                    | 6,05 ± 0,09        | 6,24 ± 0,08               | 6,50 ± 0,09*              | 6,30 ± 0,07 *            |
| Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм              | 3,14 ± 0,04        | 3,20 ± 0,05               | 3,40 ± 0,06*              | 3,30 ± 0,06*             |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення             | 0,270 ± 0,003      | 0,262 ± 0,004             | 0,286 ± 0,005*            | 0,275 ± 0,006            |
| Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, % | 2,15 ± 0,04        | 6,30 ± 0,15***            | 12,60 ± 0,33***           | 8,20 ± 0,30***           |
| <b>Артерії дрібного калібру</b>               |                    |                           |                           |                          |
| Зовнішній діаметр, мкм                        | 35,30 ± 0,27       | 36,40 ± 0,30*             | 37,50 ± 0,36**            | 36,70 ± 0,33*            |
| Внутрішній діаметр, мкм                       | 11,20 ± 0,15       | 10,40 ± 0,12**            | 9,30 ± 0,12***            | 9,96 ± 0,15**            |
| Товщина медії, мкм                            | 6,90 ± 0,06        | 7,30 ± 0,09**             | 7,90 ± 0,07***            | 7,50 ± 0,09**            |
| Індекс Керногана, %                           | 10,06 ± 0,09       | 8,10 ± 0,07***            | 6,20 ± 0,06***            | 7,40 ± 0,09***           |
| Висота ендотеліоцитів, мкм                    | 5,90 ± 0,12        | 6,26 ± 0,15               | 6,80 ± 0,15**             | 6,40 ± 0,12*             |
| Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм              | 3,10 ± 0,03        | 3,14 ± 0,04               | 3,64 ± 0,04**             | 3,38 ± 0,06**            |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення             | 0,275 ± 0,003      | 0,252 ± 0,005**           | 0,298 ± 0,004*            | 0,280 ± 0,006            |
| Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів    | 2,50 ± 0,04        | 11,70 ± 0,30***           | 27,30 ± 1,20***           | 16,80 ± 0,90***          |

Примітка. Зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних (\* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001).

Зростання товщини стінки судини, звуження її просвіту, зниження індексу Керногана свідчило про зниження пропускної здатності досліджуваних артерій [7, 8, 10].

Встановлено, що найбільш вираженою структурна перебудова стінки артерій товстої кишки виявилася на 7 добу експерименту. При цьому усі досліджувані морфометричні параметри статистично достовірно

ірно ( $p < 0,05 - 0,001$ ) відрізнялися від аналогічних контрольних. У цих умовах досліду в артеріях зростали зовнішній діаметр, товщина меді, зменшувалися просвіт судин та індекс Керногана. Збільшувалася висота ендотеліоцитів, яка в артеріях середнього калібру товстої кишки зросла на 7,4 %, артеріях дрібного калібру – на 15, 2 %. Дане явище можна пояснити набряком клітин [11], яке виявилось при світлооптичному дослідженні мікропрепаратів. Діаметри ядер при цьому відповідно збільшувалися на 8,3 та 17,4 %, порівняно з аналогічними контрольними величинами. Нерівномірне, диспропорційне зростання просторових характеристик цитоплазми ендотеліоцитів та їхніх ядер призводило до суттєвого порушення в цих клітинах ядерно-цитоплазматичних відношень. Так, в артеріях середнього калібру даний морфометричний показник зріс на 5,9 %, а в судинах дрібного калібру товстої кишки – на 8,4 %. Необхідно вказати, що деякі дослідники знайдені та описані зміни ядерно-цитоплазматичних відношень вважають істотним порушенням структурного клітинного гомеостазу [11, 12]. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів у даних змодельованих патологічних умовах в артеріях середнього калібру складав ( $12,60 \pm 0,33$ ) % і перевищував аналогічний контрольний показник ( $2,15 \pm 0,04$ ) % у 5,86 рази. Необхідно також зазначити, що наведені вище цифрові величини між собою статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися. На 7-у добу досліду відносний об'єм уражених ендотеліоцитів в артеріях дрібного калібру дорівнював ( $27,30 \pm 1,20$ ) %, що виявилось у 10,9 рази більше такого ж контрольного морфометричного параметра ( $2,50 \pm 0,04$ ) %.

Світлооптично у стінці товстої кишки в цей період експерименту виявлялися виражені судинні розлади, набряк строми, вогнища дистрофічно та некробіотично змінених епітеліоцитів, клітинна інфільтрація, проліферація ендотеліоцитів. Останнє свідчило про наявність гіпоксії [4, 11]. Спостерігався також виражений набряк ендотеліальних клітин, просякання їхньої мембрани білками плазми, дистрофія та некроз цих клітин. У деяких судинах відмічалися вогнища фібриноїдного набрякання та некроз, що свідчило про виражене їхнє пошкодження. У судинах гемімікроциркуляторного русла спостерігався спазм його приносячої частини (артеріоли, прекапіляри) і розширення венозних колекторів (посткапіляри, венули). В останніх відмічалися повнокров'я, стази, тромбози та діapedезні периваскулярні крововиливи і набряки.

На 14 добу проведеного експерименту виявлена та описана структурна перебудова артерій середнього та дрібного калібрів товстої кишки була виражена у меншому ступені, порівняно з попередніми спостереженнями. При цьому зберігалася потовщення стінки досліджуваних судин, звуження їхнього просвіту, зростання просторових характеристик ендотеліоцитів та їхніх ядер. В той же час необхідно зазначити, що ядерно-цитоплазматичні відношення в енто-

теліоцитах досліджуваних артерій товстої кишки в цей період експерименту статистично достовірно не відрізнялися від контрольних. При цьому зберігався ще досить високий відсоток об'єму пошкоджених ендотеліоцитів. Так, в артеріях середнього калібру товстої кишки на 14-у добу досліду вказаний морфометричний параметр дорівнював ( $8,20 \pm 0,30$ ) %, а в артеріях дрібного калібру – ( $16,80 \pm 0,90$ ) %. Більш виражений ступінь ремоделювання останніх можна пояснити тим, що цим судинам відводиться основна роль у кровопостачанні органів, вони більш інтенсивно навантажені і швидше уражаються при дії негативних факторів [7, 11].

Дані, отримані в результаті проведеного дослідження свідчать, що токсичний гепатит призводить до ремоделювання стінки артерій товстої кишки, яке найбільш вираженим було на 7-у добу експерименту та у судинах дрібного калібру. Структурна перебудова артерій при цьому характеризувалася потовщенням їхньої стінки, звуженням просвіту, пошкодженням ендотеліоцитів, що призводило до погіршення кровопостачання органа і гіпоксії.

За сучасними науковими даними ендотелій – це активний ендокринний орган, який синтезує різні біологічно активні субстанції, потрібні для регуляції життєво важливих процесів організму (зсідання крові, регуляція тону судин, функціональна активність нирок, скоротливість серця, дифузія води, іонів, продуктів метаболізму) [13]. Ендотеліальні клітини також здійснюють бар'єрну, синтезуючу, гемостатичну, метаболічну транспортну та репаративну функції. Вказані структури відіграють також важливу роль у ремоделюванні судинної стінки в різних фізіологічних та патологічних умовах. Серед факторів, які продукує ендотелій, важлива роль належить оксиду азоту (NO). Пошкодження ендотеліоцитів призводить до їхньої дисфункції, блокади NO-синтази, зниження синтезу NO і активації процесів його деградації. Ці процеси супроводжуються спазмами та звуженням артеріальних судин, що не тільки підтримує, але й посилює гіпоксію, набряк, дистрофію та некробіотичні зміни в тканинах [13]. Можливо, що пошкодження ендотеліоцитів та їхня дисфункція – одна з важливих ланок патогенезу уражень органів при різних патологічних станах.

#### ВИСНОВКИ

1. Токсичний гепатит призводить до структурної перебудови артерій товстої кишки, яка характеризується потовщенням стінки, звуженням їхнього просвіту, ураженням ендотеліоцитів, погіршенням кровопостачання досліджуваних структур, гіпоксією, дистрофією та некрозом тканин.

2. Вираженість структурної перебудови артерій товстої кишки залежить від тривалості гепатиту і калібру судин. Ступінь ремоделювання при цьому домінувала в артеріях дрібного калібру досліджуваного органа.

**Перспективи подальших досліджень.** Структурна перебудова компонентів судинного руслу лежить в основі захворювань органів травної системи. Подальше вивчення морфофункціональних особливостей артерій товстої кишки за умов токсичного гепатиту доповнює та розширює уявлення про перебіг патологічних процесів і регенераторних змін, які варто враховувати при профілактиці, діагностиці та корекції даної патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Калинкина Н.В. Ремоделирование артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях /Н.В.Калинкина, О.К.Кашанская, Е.В.Кетинг// Серце і судини.- 2004.- № 4 (8).- С 87-91.
2. Гнатюк М.С. Ремоделирование артерий передсердь при токсичном поражении миокарда/М.С.Гнатюк, А.М.Пришляк // Вісник проблем біології та медицини.- 2006.- Вип. 2.- С.77-80.
3. Mulvary M. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients/ M.Mulvary // *Saura Metabolism*.- 1998.- V.47.- P.- 127-138.
4. Doliery C.M. Neurotrophin elastase in human atherosclerosis plaques production by macrophages/ C.M.Doliery, C.A.Owen, G.K.Suknova // *Circulation*.- 2003.- V.1.- P. 107-122.
5. Davie N. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: potential contribution of circulation progenitor cells/ N.Davie, J.Grossno, M. Frig // *Am. J. Physiol*. 2003.- V.16.- P.24-28.
6. Britten M.B. Clinical importance of coronary endothelium vasodilator dysfunction and therapeutic options/ M.B.Britten, A.M. Zeiher, V. Schachinger // *J. Intern. Med*.- 1999.- V. 24, № 4.- P.315-324/
7. Шорманов С.В. Состояние сердца и коронарного артериального русла при экспериментальном подключично-легочном анастомозе и после его устранения /С.В.Шорманов// Архив патологии.- 1998.- № 6.- С. 51-58.
8. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии/Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина, 2002.- 240 с.
9. Лопач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell/С.Н.Лопач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.- Київ: Морион, 2001.- 410 с.
10. Гнатюк М.С. Особливості ремоделивання артерій дванадцятипалої кишки при обтураційному холестази/ М.С.Гнатюк, О.Г.Грабчак// Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2006.- № 2 (6).- С. 139-142.
11. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций/Д.С.Саркисов.- М.: Медицина, 1997.- 446 с.
12. Черкасов В.В. Ядерно-цитоплазматические отношения в клетках тканей позвоночных дисков человека и животных в связи с возрастом/В.В.Черкасов // Проблемы старения и долголетия.- 1993.- Т. 3, № 2.- С. 112-119.
13. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома/ М.В.Шестакова // Рос. мед. журнал.- 2001.- № 3.- С. 88-90.