

УДК 616.36-002.18-092.9
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-1-178-184

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ПАРАВАЗАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ БАРОКАМЕРНОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Н.А. Токтогулова, Р.Р. Тухватшин

Проблемы влияния экзогенной гипобарической гипоксии на организм человека и животного являются важным вопросом теоретической и практической медицины. Гипоксия ведет к значимым модуляциям во всех органах и системах человека, в том числе печени. Однако сведения по этому вопросу крайне ограничены. Поэтому целью исследования явилось выявление особенностей ремоделирования печени в процессе длительного действия барокамерной гипобарической гипоксии (высота 6000 м над ур. м., скорость подъема 3,3 км/ч, время экспозиции 6 часов). Работа выполнена на 22 белых беспородных крысах-самцах, предварительно поделенных на 2 группы: низкогорную группу и группу животных, в течение 35 дней подвергавшихся действию барокамерной гипоксии. Микроциркуляторное русло печени изучалось под микроскопом Olympus Bx40 (Япония) с одновременной фотосъемкой микропрепаратов и протоколированием данных. Морфометрия проводилась с помощью программы Top View. Полученные данные подвергались математической и статистической обработке в программах Excel и SPSS 16.0. Гипобарическая гипоксия приводит к изменению структуры сосудистой стенки и паравазального окружения. Плазменное пропитывание эндотелия обуславливает его фрагментацию. Мышечная оболочка артериол конечных ветвей портального русла отчетна. В пределах классической печеночной долики происходит изменение гепатоцитов с увеличением их площади и объема ядер на 30 и 17 % ($P < 0,05$), соответственно. На фоне барокамерной гипоксии отмечается выраженная пролиферация желчных протоков. Барокамерная гипоксия сопровождается централизацией кровообращения с феноменом перемежающейся активности функционирующих структур. Отмечается отчетная трансформация меди артериол с сепарацией крови в просвете и плазменным пропитыванием стенки, площадь гепатоцитов и объем их ядер увеличивается, что сопровождается развитием вторичной циркуляторной гипоксии.

Ключевые слова: микроциркуляция; печень; гепатоциты; паравазальное окружение; барокамерная гипоксия.

БООРДУН МИКРОЦИРКУЛЯТОРДУК КАТМАРЫНЫН ЖАНА ПАРАВАЗАЛДЫК ЧӨЙРӨСҮНҮН БАРОКАМЕРАЛУУ ГИПОБАРИКАЛЫК ГИПОКСИЯНЫН ТААСИРИ АСТЫНДА ӨЗГӨРҮШҮ

Н.А. Токтогулова, Р.Р. Тухватшин

Экзогендик гипобариялык гипоксиянын адамдын жана жаныбардын организминде тийгизген таасири маселеси теориялык жана практикалык медицинанын маанилүү маселеси болуп саналат. Гипоксия адамдын бардык органдарында жана системаларында, анын ичинде боордо олуттуу өзгөрүүлөргө алып келет. Ошондуктан изилдөөнүн максаты барокамералуу гипобарикалык гипоксиянын узак мөөнөттүү аракетинин учурунда (деңиз деңгээлинен 6000 м бийиктикте, көтөрүлүү ылдамдыгы 3,3 км/саат, экспозиция убактысы 6 саат) боордун кайра калыбына келүү өзгөчөлүктөрүн аныктоо болгон. Иш мурда 2 топко бөлүнгөн 22 эркек келемиште жүргүзүлдү: жапыз тоо тобу жана 35 күн бою басым камерасынын гипоксиясына дуушар болгон жаныбарлар тобу. Боордун микроциркуляциялык катмары Olympus Bx40 микроскопунун (Япония) астында микропрепараттарды бир эле учурда сүрөткө тартуу жана маалыматтарды жазуу менен изилденген. Морфометрия Top View программасы аркылуу жүргүзүлдү. Алынган маалыматтар Excel жана SPSS 16.0 программаларында математикалык жана статистикалык иштетүүгө дуушар болгон. Гипобарикалык гипоксия кан тамыр дубалынын жана паравасалдык чөйрөнүн түзүлүшүнүн өзгөрүшүнө алып келет. Эндотелийдин плазмалык сиңүүсү анын фрагментациясын шарттайт. Порталдык агымдын учундагы тарамдарынын артериолдорунун булчуң кабыкчасы шишиген. Классикалык боор кесиминин ичинде гепатоциттердин аянты жана өзөктүк көлөмү 30% жана 17%га ($P < 0,05$) көбөйүшү менен өзгөрөт. Барокамералык гипоксиянын фонунда өт жолдорунун айкын пролиферациясы байкалат. Барокамеранын гипоксиясы иштеп жаткан түзүмдөрдүн үзгүлтүксүз активдүүлүк көрүнүшү жана кан айланууну борборлоштуруу менен коштолот. Артериолдордун орто катмарынын шишиктүү трансформациясы, кандын сепарацияла-

нышы жана тамырлардын плазмалык шишиги, гепатоциттердин аянты жана алардын ядролорунун көлөмүнүн көбөйүшү байкалып, бул өзгөрүүлөр кан айлануунун экинчилик гипоксиясынын өнүгүшү менен коштолот.

Түйүндүү сөздөр: микроциркуляция; боор; гепатоциттер; паравазалдык чөйрө; барокамеранын гипоксиясы.

CHANGES IN THE MICROCIRCULATORY BED AND PARAVASAL ENVIRONMENT IN THE LIVER UNDER THE INFLUENCE OF HYPERBARIC HYPOBARIC HYPOXIA

N.A. Toktogulova, R.R. Tukhvatshin

The problems of the influence of exogenous hypobaric hypoxia on the human and animal body are an important issue of theoretical and practical medicine. Hypoxia leads to significant modulations in all human organs and systems, including the liver. However, information on this issue is extremely limited. Therefore, the aim of the study was to identify the features of liver remodeling during the long-term action of hyperbaric hypoxia (altitude 6000 m above sea level, lifting speed 3.3 km/ h, exposure time 6 hours). The work was performed on 22 white mongrel male rats, previously divided into 2 groups: a low-mountain group and a group of animals exposed to hyperbaric hypoxia for 35 days. The microcirculatory bed of the liver was studied under an Olympus B × 40 microscope (Japan) with simultaneous photographing of micro-preparations and data logging. Morphometry was performed using the Top View program. The obtained data were subjected to mathematical and statistical processing in Exell and SPSS 16.0 programs. Hypobaric hypoxia leads to a change in the structure of the vascular wall and the paravasal environment. Plasma impregnation of the endothelium causes its fragmentation. The muscular membrane of the arterioles of the terminal branches of the portal bed is edematous. Within the limits of the classical hepatic lobule, hepatocytes change with an increase in their area and volume of nuclei by 30 and 17 % ($P < 0.05$), respectively. Against the background of hyperbaric hypoxia, pronounced proliferation of bile ducts is noted. Hyperbaric hypoxia is accompanied by the centralization of blood circulation with the phenomenon of intermittent activity of functioning structures. There is an edematous transformation of the media of arterioles with separation of blood in the lumen and plasma impregnation of the wall, the area of hepatocytes and the volume of their nuclei increases, which is accompanied by the development of secondary circulatory hypoxia.

Keywords: microcirculation; liver; hepatocytes; paravasal environment; pressure chamber hypoxia.

Введение. В горах Кыргызстана «сосредоточены земельные, биологические, растительные, животные, водные, энергетические, минерально-сырьевые, курортные, природно-рекреационные ресурсы страны» [1, с. 3]. Сохранение, рациональное использование и рекреация этого богатства являются острой и жизненно важной проблемой, стоящей перед населением Кыргызской Республики. От решения ее во многом зависит и будет зависеть экономическое благополучие и политическая стабильность государства. Само собой разумеется, что при реализации поставленных задач представителям разных специальностей придется жить и трудиться в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. Кыргызстанскими учеными [2–6] проведены обширные фундаментальные исследования, результаты которых изложены в многочисленных монографиях, где наряду с вопросами, связанными с физиологией, морфологией и горной патологией, отражено и саногенное действие горной среды обитания человека [7–9]. При этом

в основном работы посвящены состоянию органов кровообращения, дыхания, физиологии крови, эндокринной системы и очень мало данных отражают функциональное состояние печени и реакцию этого органа на действие высокогорных факторов [10–12]. Изучение закономерностей и механизмов развития нарушений гепатобилиарной системы в условиях экзогенной гипоксии представляется актуальным и своевременным.

Целью настоящего сообщения является изучение особенностей ремоделирования микроциркуляторного русла и паравазального окружения печени в процессе длительного действия барокамерной гипобарической гипоксии.

Материалы и методы. Работа выполнена на 22 беспородных белых крысах-самцах массой 250–290 г. Перед началом эксперимента животных разделили на 2 группы: в 1-ю группу ($n = 11$) вошли животные, находящиеся на стандартном рационе питания, постоянно обитающие в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м над ур. м),

2-ю группу (n = 11) составили животные, которых подвергали барокамерному подъему. В эксперименте использовалась климатическая барокамера.

Имитировался подъем на высоту 6000 м над ур. м, подъем проводился со скоростью 3,3 км/час, время экспозиции 6 часов. Продолжительность эксперимента составила 35 дней. По истечении этого срока животных выводили из эксперимента путем декапитации, после чего их вскрывали; для исследования изымалась печень, фиксировалась в 10%-м растворе формалина, проводились заливка в парафин по стандартным методикам и изготавливались гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином и по методу Ван-Гизона. Экспериментальные вмешательства проводились при строгом соблюдении правил лабораторной практики Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 года № 708 Н «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (заключение № 6 от 08 октября 2019 года).

Морфологические срезы печени изучались под микроскопом Olympus B×40 (Япония) одновременно проводилась фотосъемка микропрепаратов с протоколированием регистрируемых данных. Морфометрия осуществлялась при помощи встроенной программы Top View.

Площадь гепатоцита рассчитывалась по формуле

$$S = \frac{3 \times \sqrt{3} \times a^2}{2},$$

где a – сторона гепатоцита.

Объем ядра гепатоцита определяли по формуле

$$V = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{d}{2}\right)^3,$$

где d – диаметр ядра.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась в программах Excel и SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение. Под влиянием барокамерной гипоксии в портальной дольке печени отмечается гиперемия конечных ветвей портального русла, когда форменные элементы, главным образом эритроциты, заполняют просвет сосуда, при этом отмечается плазменное пропитывание сосудистой стенки и паравазальное окружение.

Плазменное пропитывание сосудистой стенки приводит к нарушению структуры эндотелия, что проявляется его фрагментированием. Отдельные фрагменты эндотелия оказываются в просвете вены. Элементы мышечной оболочки артериол из-за отека выявляются слабо. В результате последняя выглядит гомогенной. Конечные ветви печеночной артерии ремоделируются неоднозначно: встречаются как полнокровные, так и бескровные экземпляры.

Желчные протоки отличаются отеком стенок и просветлением эпителия. Вокруг триады портальной дольки видны погибшие клетки печени и признаки воспалительной реакции в виде полиморфноклеточной инфильтрации (рисунок 1).

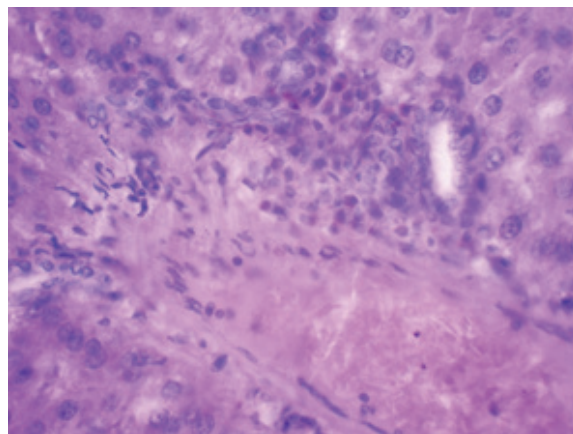


Рисунок (микрофото) 1 – Полиморфноклеточная инфильтрация печени крысы, возникшая под действием барокамерной гипоксии. Гематоксилин-эозин. Ув. 400

В пределах классической печеночной дольки наблюдаются структурные и морфометрические изменения. Под действием барокамерной гипобарической гипоксии увеличивается площадь гепатоцитов и их ядер (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, под влиянием барокамерной гипоксии происходит увеличение

Таблица 1 – Изменение морфометрических показателей гепатоцитов под действием барокамерной гипоксии

Показатели Indicators	Условия опыта Experience conditions	Площадь гепатоцита (нм ²) Hepatocyte area (nm ²)	Объем ядра гепатоцита (нм ³) Hepatocyte nucleus volume (nm ³)
Низкогорье (n = 11) Low mountains		6472,09 ± 210,5	10514,49 ± 437,03
Барокамерная гипоксия (n = 11) Hypobaric hypoxia		8416,7 ± 290,88**	12318,68 ± 431,17**

Примечание. Значения достоверны в группе животных с барокамерной гипоксией в сравнении с аналогичными результатами в низкогорье ($p \leq 0,05$).

площади гепатоцитов на 30 % ($P < 0,05$), при этом ядра клеток печени увеличиваются на 17 % ($P < 0,05$) по сравнению с данными, полученными у животных, постоянно обитающих в низкогорье. Такая дискоординация степени увеличения площади гепатоцитов и их ядер скорее всего связана с отеком, а не с гипертрофией клеток. Мало того, наряду с макроцитами встречаются микрокарициты. В отдельных печеночных дольках появляются кровоизлияния, связанные с нарушением стенки синусоидов. На этом фоне набухшие и отечные клетки печени сдавливают синусоиды, что приводит, в свою очередь, к циркуляторной гипоксии органа. Регистрируется наличие большого числа гигантских гепатоцитов, содержащих более одного ядра (рисунок 2) и большое количество ядрышек (увеличение плоидности ядер).

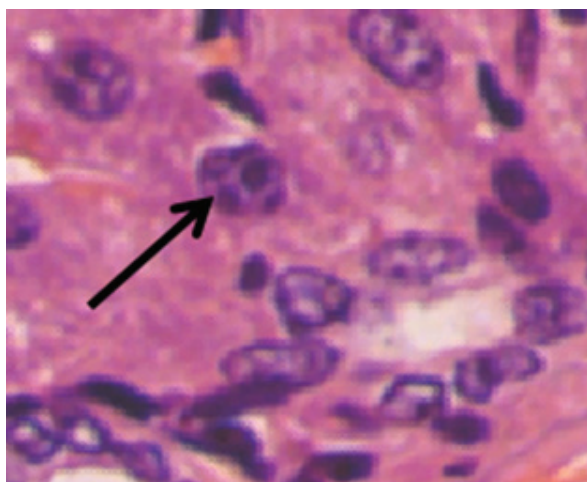


Рисунок (микрофото) 2 – Многоплоидность ядер гепатоцитов. Гематоксилин-эозин. Ув. 600

Подобные изменения отмечают в своих экспериментах Храмых Т.П. с соавт. [11] и связывают это явление с регенерацией печени на клеточном уровне.

35-дневная прерывистая барокамерная гипобарическая гипоксия вызывает гиперемия, начиная с долевых и заканчивая терминальными ветвями воротной вены (рисунок 3).

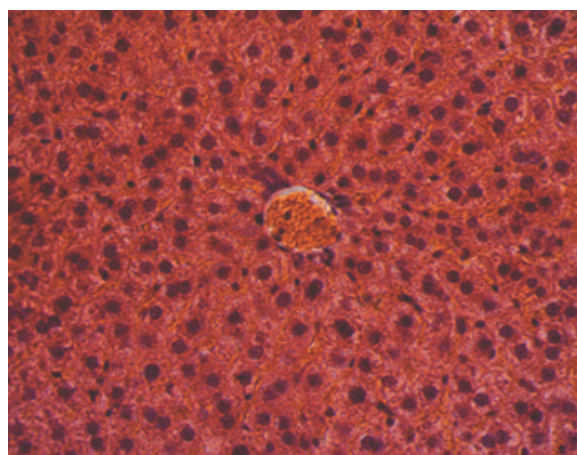


Рисунок (микрофото) 3 – Классическая печеночная долька: гиперемия синусоидов и центральной вены, увеличение в размерах гепатоцитов; большинство гепатоцитов двухъядерные. Гематоксилин-эозин. Ув. 400)

Предпосылкой этому является централизация кровообращения, приводящая к резкому ускорению кровотока в непарных органах брюшной полости. При гипоксии кровоток по воротной вене достигает печени значительно в большем объеме, чем в норме. Огромное количество крови, поступающей по печеночной артерии к воротной вене в печень и оттекающей

по печеночным венам в каудальную полую вену, повышает нагрузку объемом на правое сердце и является одной из причин высокогорной легочной гипертонии [2]. Нарушение оттока от печени приводит к тяжелой портальной гипертензии [10].

Наряду с количественными изменениями, имеет место и качественное изменение крови, протекающей через печень. В частности, усиление гемопозза вызывает нарастание капиллярного гематокрита, нарастает свертываемость крови и ее вязкость. Все это отражается на гемореологии в воротной вене – замедляется линейная скорость кровотока по портальному руслу печени. Здесь свою роль играет кровоток по печеночной артерии, который создает сифонный эффект и способствует перебору определенной порции крови из портальной системы по шунтам в кавальную систему печени.

Изменения гемодинамики отражаются на структурной организации сосудистой стенки воротной вены (рисунок 4).

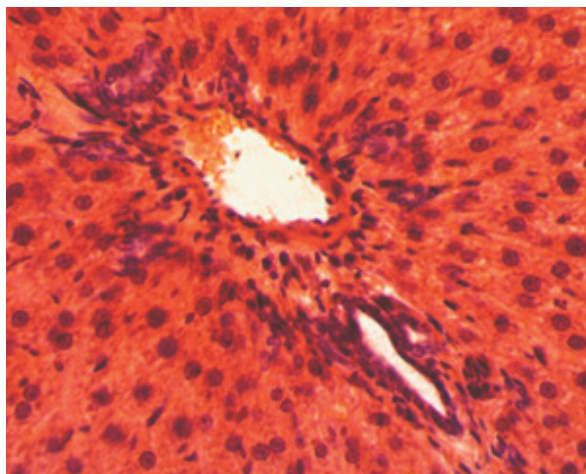


Рисунок (микрофото) 4 – Портальная область.

Триада печени. Конечная ветвь портальной вены с нарушенной стенкой, желчные протоки отечные, визуализируется разрастание нежной соединительной ткани. Гематоксилин-эозин Ув. 400

На уровне долевых ветвей воротной вены интима хорошо выражена. Между мышечными клетками располагаются в разных направлениях коллагеновые и эластические волокна. Может быть, поэтому не удастся четко отграничить медию от адвентиции, хотя сама адвентиция

хорошо выражена. В последующих генерациях портального русла отмечается гипертрофия интимы и мышечной оболочки, что делает их схожими с артериями.

Терминальные ветви воротной вены и печеночной артерии, расположенные в портальной области, отличаются от данных в норме строением сосудистой стенки, паравазальным окружением и содержимым в просвете сосуда. Прежде всего, отмечается гипертрофия стенки терминальных ветвей воротной вены. Примечательно, что гипертрофия стенки не сопровождается сужением просвета, который, напротив, расширен. В таких венах наблюдается гравитационное расслоение крови, что указывает на снижение линейной скорости кровотока. Артерии в этой области не отличаются от данных интактных животных в низкогорье.

Характерной чертой паравазального окружения выступает пролиферация желчных протоков (рисунок 5).

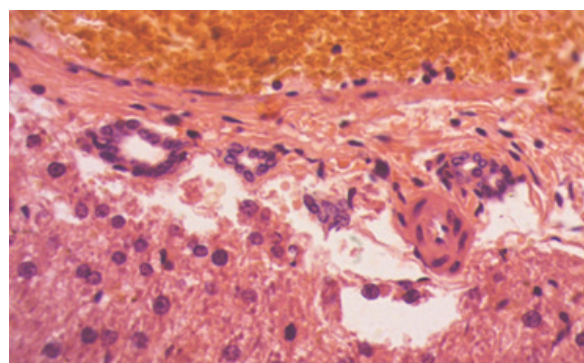


Рисунок (микрофото) 5 – Трубочная система у ворот печени. Проплиферация желчных протоков. Гематоксилин-эозин. Ув. 400

В составе триады печени их насчитывается до 5–6, тогда как в норме их количество не превышает 3–4 экземпляров. Можно предположить, что это детерминировано гиперфункцией гепатоцитов в условиях, когда в портальное русло печени поступает большое количество крови по селезеночной вене. Так, например, на 7-е сутки пребывания собак на перевале Туя-Ашуу скорость кровотока в селезенке увеличивается до $145,6 \pm 20,7 \text{ мл/мин}^{-1} \times 100^{-1}$ вместо $46,4 \pm 7,2 \text{ мл/мин}^{-1} \times 100^{-1}$ в низкогорье [10]. Вместе с кровью из селезенки в печень поступают погибшие

эритроциты, которые являются материалом для образования желчи. Эпителиальный слой желчных протоков утолщается, а ядра эпителиальных клеток выступают в их просвет.

Особый интерес представляет состояние синусоидов печени – конечных ветвей ее кавальной системы. В одних печеночных дольках синусоиды раскрыты и плотно заполнены цельной кровью. В других, в рядом расположенных дольках, они сдавлены печеночными балками и плохо выявляются, в третьих – содержат сепарированную кровь. Вполне возможно, что это проявление перемежающейся активности функционирующих структур микроциркуляторного русла органа. В частности, на это указывает состояние сфинктеров в начале и конце синусоидов, состоящих из, более чем обычно, крупных эндотелиальных клеток (рисунок 6).

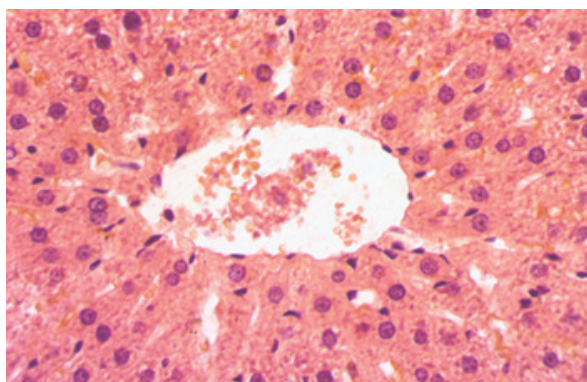


Рисунок (микрофото) 6 – Синусоид печени с явлением капиллярного гематокрита. Гематоксилин-эозин. Ув. 400

Попеременная активность этих сфинктеров обеспечивает переброс крови с одного синусоида в другой в пределах одной печеночной дольки, а также регулирует переход крови из портальной и печеночной систем в кавальную. Видимо, при действии прерывистой гипоксии сложившиеся механизмы микрогемодикуляции в печени имеют адаптивное значение в деле сохранения структурной целостности гепатоцитов.

Обращает на себя внимание избыток крупных клеток Купфера. В норме в печени крысы они мелкие и слабо выражены под микроскопом. Увеличение размеров делает их видимыми, что, скорее всего, связано с наполнением цитоплазмы

фагоцитированным материалом, но каким именно, сказать трудно.

Вопрос о ремоделировании дренажной системы печени при различных гипоксических состояниях не решен. Дренажная (кавальная) система печени начинается с центральных вен. У крыс, подвергшихся барокамерной гипобарической гипоксии центральные вены характеризуются утолщением эндотелиальной выстилки особенно в местах впадения синусоидов. При образовании поддольковых (собирающих) вен, центральные вены сливаются между собой под более острым углом, чем у контрольных животных. С этого момента в стенке печеночных вен появляются гладкомышечные клетки. По мере слияния последующих ветвей печеночной вены мышечные элементы в сосудистой стенке усиливаются, появляются хорошо выраженный наружный и слабоциркулярный и внутренний продольный слои мышечных волокон, которые у опытных животных более развиты. В местах слияния печеночных внутриорганных ветвей образуются своеобразные складки, состоящие из объединенных мышечных клеток и эластических волокон, за которыми следует очередная генерация.

Наконец, долевые печеночные вены впадают в нижнюю полую вену, где они образуют складку. Здесь мышечные пучки долевых печеночных вен переходят в каудальную вену и вплетаются в ее продольные мышечные волокна. Эластические волокна долевых печеночных вен без перерыва продолжают в эластические волокна каудальной полую вену. Все эти структуры у крыс, подвергшихся барокамерной гипоксии более выражены, чем у интактных животных.

Выводы

1. Действие барокамерной гипоксии на микроциркуляторное русло печени проявляется централизацией кровообращения с феноменом перемежающейся активности функционирующих структур.

2. Барокамерная гипоксия приводит к ремоделированию сосудистой стенки, заключающейся в отежной трансформации меди артериол с сепарацией крови в просвете и плазменным пропитыванием стенки.

3. В условиях барокамерной гипоксии происходит увеличение площади гепатоцитов и объема

их ядер на 30 и 17 %, соответственно, что обусловливает сдавление синусоидов печени с развитием вторичной циркуляторной гипоксии.

Литература

1. *Нарбеков О.Н.* Высокогорная легочная гипертония / О.Н. Нарбеков, Т.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Шам, 1996.
2. *Нарбеков О.Н.* Высокогорная климатическая физиология кровообращения / О.Н. Нарбеков. М.: Полиграфресурс, 2008. 237 с.
3. *Шидаков Ю.Х.-М.* Высокогорная биоэнтропия: монография / Ю.Х.-М. Шидаков, Н.М. Жоробаева. Жалал-Абад, 2007. 103 с.
4. *Шидаков Ю.Х.-М.* Высокогорная кардиоангиология: монография / Ю.Х.-М. Шидаков, Х.Д. Каркобатов, Ф.А. Текеева. Бишкек: Бийиктик, 2001. 228 с.
5. *Миррахимов М.М.* Циркуляторные реакции человека на высокогорную гипоксию / М.М. Миррахимов, Р.О. Хамзамулин, Т.М. Мураталиев // Физиология человека. 1977. Т. 3. № 2. С. 37–41.
6. *Абдумаликова И.А.* Горная микроангиология / И.А. Абдумаликова, М.В. Балыкин Г.И. Горохова [и др.]; под ред. Ю.Х.-М. Шидакова. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2019. 172 с.
7. *Шидаков Ю.Х.-М.* Высокогорная спелеотерапия: монография / Ю. Х.-М. Шидаков, И.А. Абдумаликова. Жалал-Абад, 2009. 275 с.
8. *Абдумаликова И.А.* Горный климат и спелеотерапия / И.А. Абдумаликова. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2010. 297 с.
9. *Шидаков Ю.Х.-М.* Горный пато- и саногенез: монография / Ю.Х.-М. Шидаков, И.А. Абдумаликова. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2017. 218 с.
10. *Гринько Л.Г.* Морфология печени в условиях высокогорья / Л.Г. Гринько. Бишкек: Илим, 1980. 227 с.
11. *Храмых Т.П.* Особенности регенерации оставшейся части печени крыс в ранние сроки после ее предельно допустимой резекции / Т.П. Храмых, П.А. Ермолаев, Л.О. Барская // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2018. № 3. С. 9–13.
12. *Song K. et al.* High-altitude chronic hypoxia ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating mitochondrial and AMPK signaling // Life sciences. 2020. Т. 252: 117633.