

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ БРЮШНОЙ АОРТЫ
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВАГОТОНИИ
У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко
(г. Старобельск, Луганская обл.)

doctsvit@gmail.com

Данная работа является фрагментом общей темы кафедры анатомии, физиологии человека и животных Луганского национального университета имени Тараса Шевченко «Механизмы адаптации организма при влиянии эндогенных и экзогенных факторов среды» под номером государственной регистрации темы 019800026641.

Вступление. Большинство известных факторов риска развития сосудистой патологии реализуются через изменение свойств сосудистой стенки. При этом крупные проводящие артерии, и в первую очередь аорта, подвержены патологическим влияниям в большей степени, чем периферические [2,14]. Структура стенки определяет упруго-эластические свойства артерий (податливость, растяжимость и жесткость) [3].

В ответ на различные внешние раздражители дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) может приводить к парадоксальным сосудодвигательным реакциям [12]. Блуждающий нерв регулирует сердечно-сосудистую систему через связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами [10]. Активация M_3 и M_5 рецепторов в эпителиальных клетках приводит к вазорелаксации, в то время как активация M_1 или M_2 рецепторов в клетках гладких мышц сосудов при отсутствии эндотелия может привести к сужению сосудов [6]. Ваготония изменяет активность тканевых или гуморальных факторов или чувствительность сосудистой стенки к ним. Это возможно через стимуляцию A7 никотинных рецепторов ацетилхолина ($\alpha 7nAChR$), которые широко представлены в центральной и периферической нервной системах, а также находится в некоторых не нейрональных тканях, в том числе в эндотелиальных клетках и в миоцитах сосудов [7]. Недавние исследования показывают, что через $\alpha 7nAChR$ стимуляция блуждающего нерва вызывает ингибирование продукции провоспалительных цитокинов [8].

Однако характер структурных изменений сосудистой стенки при длительной ваготонии изучен не достаточно.

Целью настоящего исследования было выявить влияние длительной ваготонии на структуру стенки брюшной аорты крыс в эксперименте.

Объект и методы исследования. Данное исследование было проведено у 20 стодневных самцов лабораторных крыс линии Вистар массой 180-200 г. Хроническая фармакологическая ваготония, моделировалась введением антихолинэстеразно-

го препарата обратимого действия – пиридостигмина бромид.

Животные содержались в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и со свободным доступом к воде и пище.

Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с биоэтическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 2005), «Общими этическими принципами экспериментов на животных», принятых Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Крысы были разделены на 2 группы по 10 в каждой: контрольная (I) – интактные животные и основная (II) – животные, которым ежедневно с питьевой водой *per os* вводили свежеприготовленный раствор пиридостигмина бромидом из расчета 0,15 мг·кг⁻¹ массы животного в сутки, что соответствовало минимальной терапевтической дозе рекомендуемой для человека. Длительность эксперимента составила 10 дней. Животных на 10-е сутки выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калипсол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы животного внутрибрюшинно).

Для гистологического исследования на 10-е сутки выделяли брюшную аорту каждого животного, промывали физиологическим раствором и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации материал промывали и обезвоживали в серии спиртов растущей концентрации, проводили через хлороформ и заливали в парафин. Срезы толщиной 1-3 мкм готовили на санном микротоме MC-2, размещали на стекле и окрашивали гематоксилин-эозином [4].

Гистологические препараты изучались при увеличении x40, x100, x400 с помощью микроскопа Primo Star 5 (Carl Zeiss, ФРГ) с последующим фотографированием микроскопических изображений. Компьютерная морфометрия, проводилась с помощью персонального компьютера, видеорегистратора и программы анализа изображений AxioVision (Rel.4.8.2), при увеличении x100 и x400 в мкм. Исследовали толщину субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и меди. Отношение объема просвета брюшной аорты к стенке сосуда рассчитывали в программе Adobe Photoshop по методу А.А. Глагольева наложением

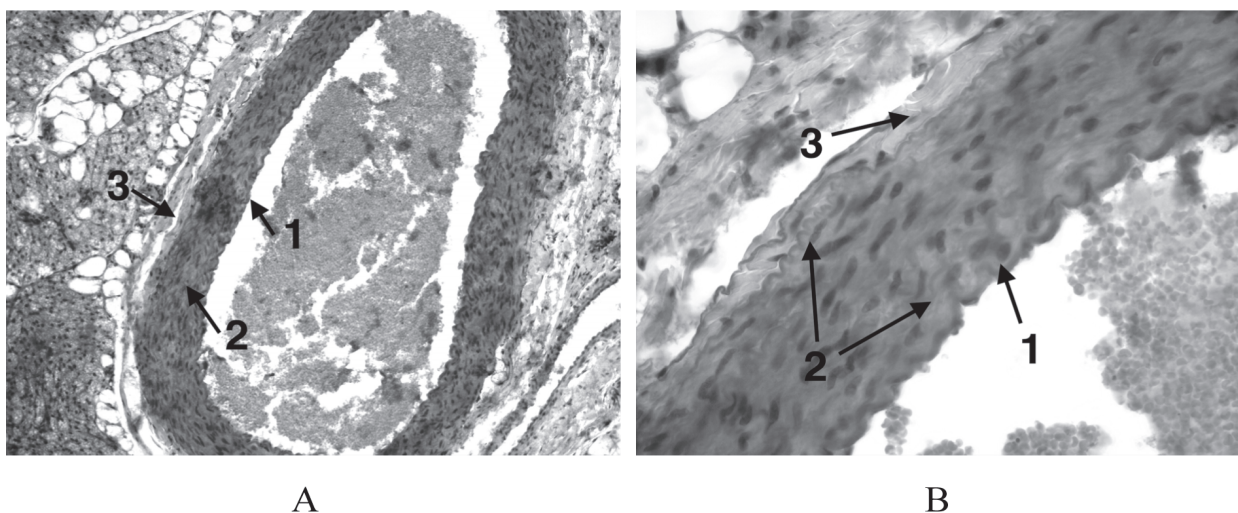


Рис. 1. Брюшная аорта крыс. Группа контроля. Окраска гематоксилином-эозином. А – увеличение x100, В – увеличение x400. 1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – наружная оболочка.

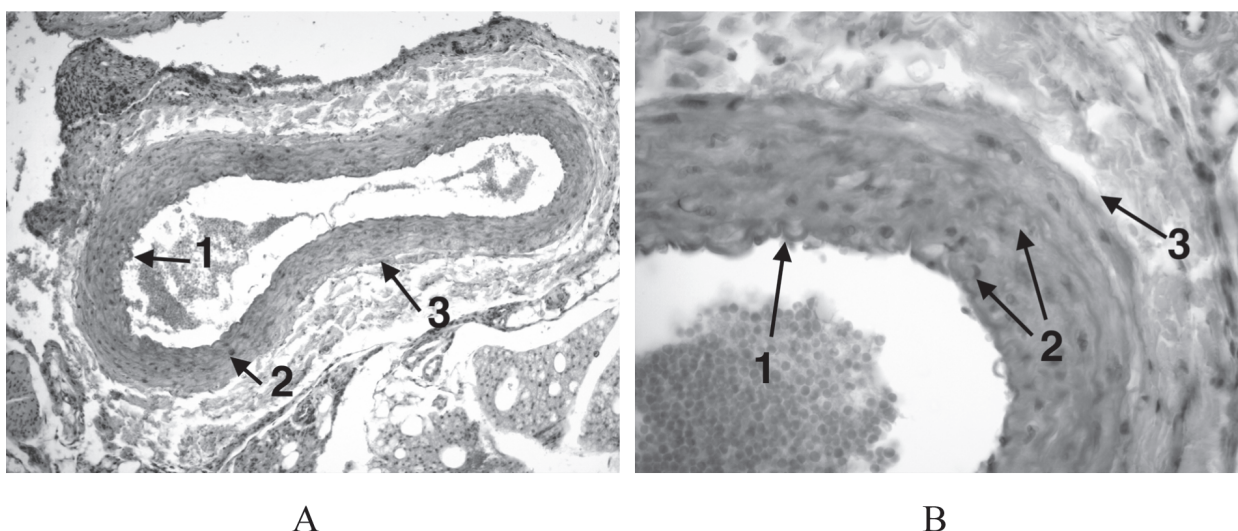


Рис. 2. Брюшная аорта крыс. Основная группа. Окраска гематоксилином-эозином. А – увеличение x100, В – увеличение x400. 1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – наружная оболочка.

точечных сеток на срезы, результаты переводили в проценты [1]. Исследования проводились в пяти полях пяти различных срезов у каждой крысы.

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионного компьютерного пакета программ Microsoft Excel 2007. Определяли среднюю арифметическую выборки (M), стандартную ошибку средней арифметической ($\pm m$); достоверность различий (p) между выборками оценивали с использованием критерия Стьюдента, поскольку по критерию Шапиро-Уилка полученные данные отвечали нормальному закону распределения.

Результаты исследований и их обсуждение.

В результате проведенного исследования выяснилось, что в стенке брюшной аорты крыс обеих групп дифференцировались три оболочки: интима, медиа и адвентиция. Брюшная аорта крыс группы контроля имела правильную овальную форму со

стенкой одинаковой толщины. В центре просвета сосуда содержалась плазма с эритроцитами (рис. 1). У животных основной группы просвет аорты имел неправильную форму и стенку неравномерной толщины. В просвете выявлялись плазма, эритроциты и слущенные клетки эндотелия (рис. 2).

Интима у животных I группы была представлена эндотелием, лежащим на внутренней эластической мембране. Эндотелиальные клетки были крупные, полигональной или округлой формы имели округлые, выступающие в просвет сосуда ядра, располагались на мембране и были связаны плотными и щелевидными контактами. Внутренняя эластическая мембрана была отчетливо выражена, интенсивно окрашена и имела мелкозубчатую поверхность (рис. 1). У крыс II группы внутренняя эластическая мембрана практически не просматривалась, внутренняя поверхность сосуда имела бахромчатый (фестончатый) вид, эндотелиальные

клетки распределялись неравномерно, располагались хаотично – вдоль и перпендикулярно внутренней стенки сосуда, имели мелкие, веретенообразные ядра. В месте разволокнения к стенке прилежал фибрин (рис. 2).

Средняя оболочка брюшной аорты крыс группы контроля была представлена соединительнотканым матриксом и небольшим количеством фибробластов и гладкомышечных клеток, которые были ориентированы по спирали. Основную массу медики составляли эластические волокна, лежащие параллельно в виде линейных прерывистых структур (рис. 1). Медия животных основной группы имела тонкие разволокненные эластические волокна, местами сильно фрагментированные. Гладкомышечные клетки были гипертрофированы, располагались неравномерно, хаотично, также как и фибробласты (рис. 2).

Наружная оболочка брюшной аорты животных I группы была образована волокнистой соединительной тканью, имела рыхлое строение и содержала коллагеновые и эластические волокна, ориентированные преимущественно продольно. В жировой клетчатке просматривалась сеть кровеносных сосудов, нервные волокна и симпатические ганглии. Граница между средней и наружной оболочкой исследуемого сосуда животных II группы была тонкая, неравномерно выраженная, с кровозлияниями. Эластические и коллагеновые волокна фрагментированы, просматривались сегментоядерные лейкоциты. Просвет сосудов был сужен, стенки гипертрофированы. В нервных стволах и ганглиях визуализировались дистрофические изменения (рис. 1 и 2).

Исследование толщины субэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны выявило достоверное истончение у крыс основной группы при значении $4,03 \pm 0,16$ мкм в сравнении с группой контроля, где она была равна $6,23 \pm 0,25$ мкм. Толщина средней оболочки брюшной аорты у крыс II группы также была истончена и составляла $70,26 \pm 2,6$ мкм, в сравнении с животными I группы, у которых она имела значение $88,65 \pm 3,71$ мкм.

Исследование соотношения просвета брюшного отдела аорты к стенке выявило у животных II группы достоверное в сравнении с I группой уменьшение просвета сосуда и увеличение составляющей других тканей, в то время как составляющая стенки сосуда у животных основной группы была такой же как в группе контроля (табл.).

Таким образом, в результате проведенного эксперимента было установлено, что длительная ваготония в организме здоровых стодневных лабораторных крыс линии Вистар приводит к изменениям во всех слоях сосудистой стенки. При этом наибольших изменений претерпевала наружная оболочка, в которой отмечались дистрофические изменения в нервных стволах и ганглиях, изменения стенки сосудов, дегенеративные изменения эластических и коллагеновых волокон, стирание границы между адвентицией и медией.

Таблица.

Соотношение просвета брюшного отдела аорты к стенке

Группа животных	Стенка	Просвет	Другое (жировая и лимфоидная ткань, параганглий, сосуды)
Контрольная	$42,1 \pm$	$32,8 \pm$	$25,1 \pm$
Основная	$42,7 \pm$	$13,3 \pm$	$44,0 \pm$

Примечания: * – достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с данными в контрольной группе.

Наружная оболочка сосуда в настоящее время рассматривается как ключевой регулятор функции и структуры сосудистой стенки, поскольку в ответ на сосудистый стресс или травму адвентициальные клетки первыми активируются и могут оказывать пролонгированное влияние на тонус и структуру стенки сосуда [11]. Адвентициальная дисфункция может являться пусковым механизмом развития атеросклероза [5,13]. Изменения в наружной оболочке оказывают влияние на процессы ремоделирования в более глубоких слоях сосудистой стенки [9].

Изменения интимы и медики носили дегенеративный характер. Кроме того выявлено достоверное, в сравнении с данными в контрольной группе, истончение субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и медики, и уменьшение процентного соотношения составляющей просвета сосуда за счет составляющих других тканей.

Выводы. Длительная ваготония у стодневных лабораторных крыс линии Вистар является повреждающим фактором, который приводит к изменениям во всех оболочках стенки брюшной аорты, с преимущественным поражением соединительнотканых составляющих ее стенки. При этом происходит достоверное, в сравнении с данными в контрольной группе, истончение субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и медики, и уменьшение процентного соотношения составляющей просвета сосуда за счет составляющих других тканей.

Перспективы дальнейших исследований.

Для понимания механизмов структурных изменений стенки брюшной аорты при вегетативном дисбалансе необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Avtandilov G.G. Meditsinskaya Morfometriya. Rukovodstvo / G.G. Avtandilov. – М.: Meditsina, 1990. – 384 s.
2. Brodskaya T.A. Arterial'naya rigidnost' i bolezni organov dykhaniya / T.A. Brodskaya, B.I. Gel'tser, V.A. Nevzorova. – Vladivostok: Dal'nauka, 2008. – 248 s.
3. Oleynikov V.E. Rol' opredeleniya aortal'nogo davleniya i rigidnosti aorty u patsiyentov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami / V.E. Oleynikov, I.B. Matrosova, L.I. Gusakovskaya, N.V. Sergatskaya // Terapevticheskiy arkhiv. – 2014. – № 86 (4). – S. 91-95.
4. Osnovy obespecheniya kachestva v gistologicheskoy laboratornoy tekhnike. Rukovodstvo / Pod red. P.G. Mal'kova, G.A. Franka / P.G. Mal'kov, G.A. Frank, L.V. Moskvina, N.V. Danilova, L.E. Zavalishina. – М., 2011. – 108 s.
5. Campbell K.A. Lymphocytes and adventitial immune response in atherosclerosis / K.A. Campbell, M.J. Lipinski, A.C. Doran, M.D. Skaflen [et al.] // Circ Res. – 2012. – № 110 – P. 889-890.
6. Harvey R.D. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cardiovascular function / R.D. Harvey // Handb Exp Pharmacol. – 2012. – № 208. – P. 299-316.
7. Li X.W. Non-neuronal nicotinic alpha 7 receptor, a new endothelial target for revascularization / X.W. Li, H. Wang // Life Sci. – 2006. – № 78 (16) – P. 1863-1870.
8. Liu C. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit: a novel therapeutic target for cardiovascular diseases / C. Liu, D. Su // Front Med. – 2012. – № 6 (1). – P. 35-40.
9. Ogeng'o J. Review reappraisal of the structure of arterial tunica adventitia and its involvement in atherosclerosis / J. Ogeng'o, S. Beryl, K. Ongeti, B. Olabu [et al.] // Anatomy Journal of Africa. – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 824-833.
10. Schwartz P.J. Vagal stimulation for heart diseases: from animals to men. An example of translational cardiology / P.J. Schwartz // Circ J. – 2011. – № 75. – P. 20-27.
11. Stenmark K.R. The Adventitia: Essential Regulator of Vascular Wall Structure and Function / K.R. Stenmark, M.E. Yeager, K.C. El Kasmi, E. Nozik-Grayck [et al.] // Annu Rev Physiol. – 2013. – № 75. – P. 23-47.
12. Yokoyama T. Sympathetic regulation of vascular tone via noradrenaline and serotonin in the rat carotid body as revealed by intracellular calcium imaging / T. Yokoyama, N. Nakamuta, T. Kusakabe, Y. Yamamoto // Brain Research. – 2015. – Vol. 1596. – P. 126-135.
13. Yun A.J. Adventitial dysfunction: an evolutionary model for understanding atherosclerosis / A.J. Yun, J.D. Doux, K.A. Bazar, P.Y. Lee // Medical Hypotheses. – 2005. – № 65 – P. 962-965.
14. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness / S.J. Ziemann // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – № 25. – P. 932-943.

УДК 616-092.4:616.136

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СТІНЦІ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРИВАЛОЇ ВАГОТОНІЇ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Гаврелюк С. В., Боярчук О. Д.

Резюме. У роботі розглядаються актуальні питання вивчення структурних змін стінки черевної аорти в експерименті з тривалою ваготонією. Дослідження виконані на двох порівнянних групах стодобових щурів лінії Вістар, які протягом десятидобового терміну випробували дію ваготонії, яка моделювалася введенням антихолінестеразного препарату зворотної дії – пиридостігміну броміду.

В результаті проведеного експерименту було встановлено, що тривала ваготонія є фактором, що ушкоджує, який призводить до змін у всіх оболонках стінки черевної аорти, з переважним ураженням сполучнотканинних складових стінки судини. При цьому відбувається достовірне, в порівнянні з даними в контрольній групі, витончення субендотеліального шару з внутрішньою еластичною мембраною і медії, і зменшення процентного співвідношення складової просвіту судини за рахунок складових інших тканин.

Ключові слова: структура судинної стінки, черевна аорта, ваготонія.

УДК 616-092.4:616.136

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ БРЮШНОЙ АОРТЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВАГОТОНИИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Гаврелюк С. В., Боярчук Е. Д.

Резюме. В работе рассматриваются актуальные вопросы изучения структурных изменений стенки брюшной аорты в эксперименте с длительной ваготонией. Исследования выполнены на двух сопоставимых группах стодневных крыс линии Вистар, которые на протяжении десятидневного срока испытывали воздействие ваготонии, которая моделировалась введением антихолинэстеразного препарата обратимого действия – пиридостигмина бромиды.

В результате проведенного эксперимента было установлено, что длительная ваготония является повреждающим фактором, который приводит к изменениям во всех оболочках стенки брюшной аорты, с преимущественным поражением соединительнотканых составляющих стенки сосуда. При этом происходит достоверное, в сравнении с данными в контрольной группе, истончение субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и медики, и уменьшение процентного соотношения составляющей просвета сосуда за счет составляющих других тканей.

Ключевые слова: структура сосудистой стенки, брюшная аорта, ваготония.

UDC 616-092.4:616.136

STRUCTURAL CHANGES IN THE WALL OF THE ABDOMINAL AORTA IN MODELING LONG VAGOTONIA ON LABORATORY ANIMALS

Gavreliuk S. V., Boiarchuk O. D.

Abstract. In this work structural changes in the wall of the abdominal aorta in the experiment with long vagotonia are considered.

The purpose of this study was to reveal the effect of prolonged vagotonia on the structure of the wall of the abdominal aorta in rats in the experiment.

The studies were performed on two comparable groups of hundred-day Wistar rats, which for a period of 10 days were exposed to vagotonia. Pharmacological vagotonia was modeled by the administration of an anticholinesterase drug of reversible action, pyridostigmine bromide in the minimum therapeutic dose recommended for humans.

The first (control) group consisted of intact animals, the second (main) – rats, which daily with drinking water per os injected a freshly prepared solution of pyridostigmine bromide at the rate of 0.15 mg·kg⁻¹ of animal weight per day.

The animals were removed from the experiment on the 10th day by decapitation in a state of anesthesia (calyptose at the rate of 16 mg·kg⁻¹ of the animal mass intraperitoneally) and the abdominal aorta was isolated for histological examination.

Histological preparations of the abdominal aorta were studied with an increase in x40, x100, x400 with the help of the Primo Star 5 microscope (Carl Zeiss, FRG) followed by photography of microscopic images. Computer morphometry was performed with x100 and x400 magnification and displaying the image on the computer monitor using the DVR and AxioVision image analysis software (Rel.4.8.2) in μm. The thickness of the subendothelial layer was studied with an internal elastic membrane and media. The ratio of the volume of the lumen of the abdominal aorta to the wall of the vessel was calculated in the Adobe Photoshop program by the method. Glagoliev A.A. superposition of point grids on sections, the results were translated into percentages. Studies were carried out in five fields of five different sections in each rat.

Based on the results of the variational analysis of the morphological study data, some features of restructuring the structure of the vascular wall of the abdominal aorta were revealed under the influence of prolonged vagotonia.

In particular, prolonged vagotonia in the body of healthy hundred-day laboratory rats of the Wistar line is a damaging factor that leads to changes in all layers of the vascular wall. The outer shell undergoes the greatest changes. In the adventitia of the vessel there are dystrophic changes in nerve trunks and ganglia, changes in the wall of the vessels of the vessels, degenerative changes in the elastic and collagen fibers, erasure of the boundary between adventitia and media. Changes in the intima and media are degenerative in nature with a predominant lesion of connective tissue components. In addition, the thinning of the subendothelial layer with the internal elastic membrane and the media is revealed, in comparison with the data in the control group, and the percentage of the component of the lumen of the vessel decreases due to the constituents of other tissues.

To understand the mechanisms of structural changes in the wall of the abdominal aorta in vegetative imbalance, additional studies are needed.

Keywords: structure of the vascular wall, abdominal aorta, vagotonia.

Рецензент – проф. Проніна О. М.
Стаття надійшла 02.08.2017 року