

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІМФАТИЧНОГО РУСЛА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У МАЛОМУ КОЛІ КРОВООБІГУ

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІМФАТИЧНОГО РУСЛА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У МАЛОМУ КОЛІ КРОВООБІГУ – В хронічному експерименті на щурах вивчено вікові особливості ремоделювання лімфатичного русла підшлункової залози при артеріальній гіпертензії у малому колі кровообігу. Встановлено, що основними маркерами структурних змін є зменшення діаметрів сліпих капілярних виростів, діаметрів лімфатичних капілярів, просвіту лімфатичних судин, збільшення площі капілярних петель та зменшення відносного об'єму лімфомікроциркуляторного русла. Дані прояви більше виражені у старих тварин.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МАЛОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ – В хроническом эксперименте на крысах изучено возрастные особенности ремоделирования лимфатического русла поджелудочной железы при артериальной гипертензии в малом круге кровообращения. Установлено, что основными маркерами структурных изменений является уменьшение диаметров слепых капиллярных выростов, диаметров лимфатических капилляров, просвета лимфатических сосудов, увеличение площадей капиллярных петель и уменьшение относительного объема лимфомикроциркуляторного русла. Данные проявления более выражены у старых животных.

STRUCTURAL CHANGES IN THE LYMPHATIC VESSELS OF THE PANCREAS UNDER PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION – In a long-term experiment on rats we investigated age-dependent characteristics of the changes in lymphatic system of the pancreas. We determined that the main markers of the structural changes are the narrowing of blind-ending capillary outgrowths, lymphatic capillaries and lymphatic vessels, as well as the increase of the area of capillary loops and decrease of the relative volume of lymphatic channels. These changes were more pronounced in older animals.

Ключові слова: лімфатичні капіляри, гіпертензія у малому колі кровообігу.

Ключевые слова: лимфатические капилляры, гипертензия в малом круге кровообращения.

Key words: lymphatic capillaries, pulmonary arterial hypertension.

ВСТУП Комплексне морфологічне вивчення різних органів і систем у нормі та при патологічних станах дозволить цілісно розуміти всі фізіологічні процеси, які відбуваються в живому організмі. За функціональним призначенням лімфатична система є однією із важливих складових, що забезпечує сталість гомеостазу органів і тканин [1, 2]. Забезпечуючи водний гомеостаз та евакуацію і нейтралізацію шкідливих для клітини речовин, лімфатична система виконує детоксикаційну функцію, а також гуморального транспорту. Розлади лімфообігу сприяють тканинній гіпоксії, накопиченню в тканинах білкових метаболітів і мукополісахаридів, які є характерними маркерами колагенізації та склерозування [3]. Особливо важливою є роль лімфомікроциркуляторного русла та місце його дренажних властивостей у вікових змінах у тканинах, адже інволютивні зміни лімфатичного русла безпосередньо корелюють із кількістю сполучної тканини, станом вільнорадикального окиснення та фіброзними й

атрофічними процесами [4]. Останнє стало визначальним у спроможності функціонального забезпечення фізіологічних процесів.

Хвороби системи кровообігу, домінуючи як у структурі поширеності, так і в структурі смертності населення України, на сьогодні потребують детального вивчення як клініцистами, так і експериментаторами різних рівнів. До однієї із складових хвороб системи кровообігу належить гіпертензія у малому колі кровообігу, що формується при різних причинних факторах, серед яких домінують хронічні обструктивні захворювання легень, деструктивні форми туберкульозу, хвороби пилової етіології, злоякісні пухлини легень. Тривала гіпертензія у малому колі кровообігу створює несприятливі умови крововідтоку від органів, що дрениються системою порожнистих вен [5].

Враховуючи те, що підшлункова залоза виконує досить складні навантаження у забезпеченні життєдіяльності організму в цілому, які пов'язані з її екзокринною та ендокринною функціями, актуальним є питання дослідження її лімфомікроциркуляторного русла як складової дренажної системи у різних вікових групах [6–8].

Цілісне уявлення можна отримати лише в результаті різностороннього морфометричного аналізу всіх ланок внутрішньоорганного лімфатичного русла [9, 10].

Метою дослідження було встановити особливості ремоделювання лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози при артеріальній гіпертензії у малому колі кровообігу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження проведено на 48 білих щурах-самцях, яких поділили на 4 експериментальні групи. До першої групи увійшли 12 інтактних молодих щурів віком 8 місяців, другу групу склали 12 молодих щурів, яким змодельовано гіпертензію у малому колі кровообігу, до третьої групи увійшло 12 старих інтактних щурів віком 24 місяці, до четвертої групи – 12 старих щурів, яким змодельовано гіпертензію у малому колі кровообігу. Гіпертензію у малому колі кровообігу моделювали шляхом виконання у щурів правобічної пульмонектомії, що призводило до легеневої гіпертензії, гіперфункції та гіпертрофії правої шлуночка (легеневого серця) [6]. Операції на тваринах виконували в умовах тіопенталевого наркозу, з дотриманням правил асептики та антисептики. Тварин виводили з експерименту через 3 місяці від початку дослідження шляхом кровопускання в умовах тіопенталевого наркозу. Всі маніпуляції із дослідними щурами проводили із дотриманням правил робіт передбачених Європейською комісією за наглядом за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Для вивчення лімфатичного русла тканини підшлункової залози, останню наповнювали масою Герота шляхом непрямої ін'єкції за загальноприйнятими методиками. Контроль за наповненням судин здійснювали візуально. Після ін'єкції вирізали шматочки підшлункової залози, фіксували в розчині 12 % нейтрального формаліну, промивали у проточній воді, після чого обезводнювали у спиртах зростаючої концентрації [4]. Обезводнені препарати просвітлювали у метиловому ефірі саліцилової кислоти. Просвітлені препарати вивчали під мікроскопом

МБИ-1, МБС-2 та фотографували за допомогою цифрової камери "Nikon D50". Кількісне морфометричне дослідження лімфомікроциркуляторного русла проводили планіметричним методом із використанням окулярної вимірювальної сітки та лінійки [11]. Вимірювали діаметри сліпих капілярних виростів, діаметри лімфатичних капілярів, діаметри лімфатичних судин, довжину капілярів, які формували капілярні петлі. За результатами проведених вимірювань визначали площу капілярних петель. Також визначали відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла.

Статистичну обробку отриманих під час морфометричних вимірювань та обрахунків цифрових величин проводили за допомогою ліцензійного програмного комплексу STATISTICA (Statsoft). Достовірність різниці між порівнюваними морфометричними показниками визначали за *U-критерієм Манна-Уїтні*. Статистично значимими відмінності вважали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лімфатичні капіляри розпочинаються сліпими виростами навколо клітин ацинозів та острівців підшлункової залози і формують первинну лімфатичну сітку в формі петель, що входить у структуру функціонального елемента. Тканинні капіляри формують звивисті капілярні петлі, які при злитті утворюють внутрішньоорганні лімфатичні судини першого порядку (рис. 1). За результатами морфометричних вимірювань елементів лімфомікроциркуляторного русла встановлено різні види архітекtonіки у молодих і старих експериментальних тварин, а також різні види їх адаптаційного ремоделювання при порушеннях кровообігу внаслідок гіпертензії у малому колі.

Сліпі капілярні вирости у міжацинарних проміжках молодих статевозрілих інтактних щурів мали діаметр $(24,37 \pm 0,21)$ мкм. З віком у старих тварин спостерігали свого роду загострення капілярних лімфатичних виростів та зменшення їхнього діаметра до $(19,83 \pm 0,31)$ мкм. Темп зменшення просвіту становив 22,89 %. Очевидним простежувалось і співвідношення діаметрів лімфатичних капілярів у дослідних тварин різних вікових груп. У молодих статевозрілих щурів лімфатичні капіляри були діаметром $(37,41 \pm 0,28)$ мкм, а в старих щурів – на 15,14 % меншими ($p < 0,001$). Коефіцієнт співвідношення просвітів капілярів та сліпих капілярних виростів становив у тварин першої дослідної групи 1,53 а старих – 1,64. Отже, вищевказані параметри засвідчують, що з віком настає зменшення

просвіту сліпих капілярних виростів, що контактують безпосередньо з екзокринними панкреатоцитами, внаслідок чого порушуються процеси дренивання.

Важливими параметрами характеристики лімфомікроциркуляторного русла є площа капілярних петель та щільність самих лімфатичних мікросудин. Капілярні петлі формуються завдяки злиттю між собою лімфатичних капілярів. У більшості випадків дані структури виявляються різної форми і направленості. Часто з'єднуючись між собою, лімфатичні капіляри формують петлі овальної, округлої або полігональної форми, які дають початок наступному порядку лімфомікроциркуляторного русла. За результатами проведених вимірювань та обрахунків встановлено, що площа капілярних петель з віком у дослідних тварин зростає. Останнє підтверджує те, що щільність лімфатичних капілярів у старих тварин менша. Площа капілярних петель у старих тварин переважає над площею аналогічних структур тварин першої експериментальної групи в 1,31 рази ($p < 0,01$). Щільність лімфомікроциркуляторного русла представлено параметрами відносного об'єму. Величина даного показника у першій групі тварин становила $0,182 \pm 0,004$ а у третій групі – $0,157 \pm 0,003$ (таб.). Коефіцієнт відношення параметрів

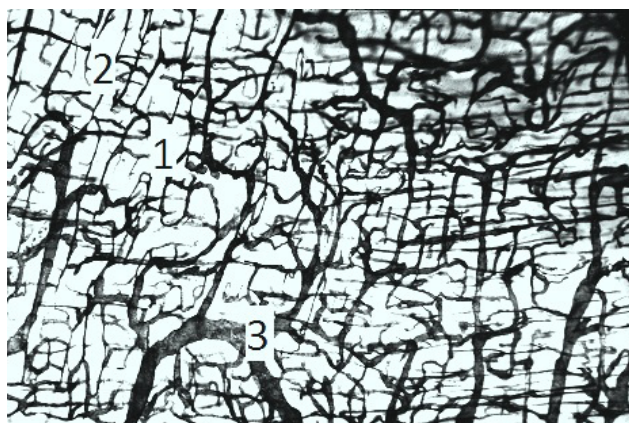


Рис. 1. Лімфатичне русло підшлункової залози інтактного молодого статевозрілого щура на 28 добу експериментальної механічної жовтяниці. Наливка масою Герота. $\times 70$: 1 – лімфатичні капіляри, 2 – сліпі капілярні вирости, 3 – лімфатична судина.

Таблиця. Морфометрична характеристика лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози білих щурів різних вікових груп при гіпертензії в малому колі кровообігу ($M \pm m$)

Група спостереження	Досліджуваний параметр				
	діаметр сліпих капілярних виростів, мкм	діаметр лімфатичних капілярів, мкм	площа капілярних петель, мм^2	відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла	діаметр лімфатичних судин, мкм
Перша (молоді щури, інтактні) $n=12$	$24,37 \pm 0,21$	$37,41 \pm 0,28$	$0,278 \pm 0,016$	$0,182 \pm 0,004$	$76,58 \pm 0,31$
Друга (молоді щури, гіпертензія в малому колі кровообігу) $n=12$	$23,15 \pm 0,27$ ^{2**}	$36,74 \pm 0,61$	$0,302 \pm 0,012$	$0,168 \pm 0,003$ ^{2*}	$70,35 \pm 0,42$ ^{2***}
Третя (старі щури, інтактні) $n=12$	$19,83 \pm 0,31$ ^{1***}	$32,49 \pm 0,53$ ^{1***}	$0,364 \pm 0,020$ ^{1**}	$0,157 \pm 0,003$ ^{1***}	$71,02 \pm 0,26$ ^{1***}
Четверта (старі щури, гіпертензія в малому колі кровообігу) $n=12$	$17,39 \pm 0,22$ ^{3***}	$26,05 \pm 0,47$ ^{3***}	$0,489 \pm 0,024$ ^{3**}	$0,131 \pm 0,002$ ^{3***}	$58,91 \pm 0,44$ ^{3***}

Примітки: статистично достовірні різниці величин між групами спостережень:

1) ^{1*} – $p < 0,05$; ^{1**} – $p < 0,01$; ^{1***} – $p < 0,001$ – між параметрами першої і третьої груп експерименту;

2) ^{2*} – $p < 0,05$; ^{2**} – $p < 0,01$; ^{2***} – $p < 0,001$ – між параметрами першої і другої груп експерименту;

3) ^{3*} – $p < 0,05$; ^{3**} – $p < 0,01$; ^{3***} – $p < 0,001$ – між параметрами третьої і четвертої груп експерименту.

обох груп інтактних тварин дорівнював 1,16, а між ними встановлено з високою рівнем значущості достовірну різницю ($p < 0,001$). Отже, вікові зміни характеризуються різнонаправленими явищами, які полягають у збільшенні площі капілярних петель та зменшенні відносного об'єму лімфомікроциркуляторного русла. У досліджуваних групах зустрічалися лімфатичні капіляри та судини зі сліпими, пальцеподібної форми випинаннями та виростами. Багато з них за формою нагадували бруньки дерев, що вказувало на те, що дані ділянки можуть бути зонами росту. Зливаючись, лімфатичні капіляри формували лімфатичні судини, діаметр просвіту яких становив у молодих тварин ($76,58 \pm 0,31$) мкм, а у старих тварин був на 7,8 % меншим ($p < 0,001$).

Дослідження лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози після відтворення гіпертензії у малому колі кровообігу дозволило отримати різні за проявами процеси ремоделювання.

У молодих статевозрілих тварин структурну перебудову лімфатичних капілярів визначали з їхніх початкових відділів. Діаметри сліпих капілярних виростів зменшувалися на 5,27 % ($p < 0,01$). Просвіти лімфатичних капілярів становили ($36,74 \pm 0,61$) мкм при ($37,41 \pm 0,28$) мкм в інтактних тварин ($p > 0,05$). Вказані вище параметри засвідчували те, що у підшлунковій залозі тварин даної дослідної групи зберігався високий рівень дренажної функції лімфатичного русла, і лише початкові сліпі капілярні вирости мали достовірне зменшення просвіту. За довжиною мікросудин спостерігали аневризматичні випинання стінки, іноді з формуванням окремих, так званих лакун, які є характерними ознаками лімфостазу. Проте при морфометричному дослідженні площа капілярних петель не мала достовірної різниці з контрольними величинами і становила $0,302 \pm 0,012$, переважаючи останні на 8,63 %. Поряд з цим, відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла зменшувався на 8,34 % ($p < 0,05$). Найбільші структурні зміни спостерігали у внутрішньоорганих лімфатичних судинах. Діаметр останніх із високим рівнем значущості достовірно був меншим контрольних даних ($p < 0,001$). При цьому динаміка різниці складала 8,85 %.

Експериментальне відтворення гіпертензії у малому колі кровообігу в старих дослідних тварин через 3 місяці формувало стійкі порушення структурного складу як екзокринних відділів підшлункової залози, так і призводило до вираженого ремоделювання лімфомікроциркуляторного русла. При цьому спостерігали виражені процеси склерозування та атрофічних змін у ацинарних відділах. Сліпі капілярні вирости часто мали загострену форму або визначалися у вигляді ниткоподібних слідів. У тварин даної експериментальної групи вони зменшувалися до ($17,39 \pm 0,22$) мкм і їхні величини були меншими контрольних величин, встановлених у інтактних даного віку тварин на 14,05 % ($p < 0,001$), а відносно інтактних тварин молодого віку меншими на 40,13 % ($p < 0,001$). Просвіти сліпих капілярних петель у тварин із легеневою гіпертензією другої групи переважали над аналогічними даними у четвертій групі на 33,12 % ($p < 0,001$). Подібні цифрові характеристики отримано і при морфометричному аналізі лімфатичних капілярів, діаметри яких були меншими від просвіту лімфатичних капілярів тварин третьої групи на 24,72 % ($p < 0,001$), першої групи – на 43,60 % ($p < 0,001$). У тварин другої групи діаметри лімфатичних капілярів підшлункової залози були більшими, ніж в четвертій групі у 1,41 раза.

На відміну від лімфатичних капілярів, діаметр внутрішньоорганих лімфатичних судин у старих тварин зазнавав виразніших процесів ремоделювання. При цьому параметри судинних просвітів становили ($58,91 \pm 0,44$)

мкм при порівняльних показниках у третій дослідній групі ($71,02 \pm 0,26$) мкм. Різниця між даними величинами становила 20,56 % і мала статистично достовірну різницю ($p < 0,001$).

Отже, отримані результати морфометричного аналізу свідчать про однонаправлені ремоделювання просвіту сліпих капілярних петель, лімфатичних капілярів та судин, у старих тварин із легеневою гіпертензією, які можна трактувати як склеротичні зміни лімфатичного русла.

Поряд зі зменшенням діаметрів лімфатичних капілярів ($p < 0,001$) та лімфатичних судин ($p < 0,001$) збільшувалася площа капілярних петель. Останні достовірно переважали вихідні дані інтактних тварин ($p < 0,01$), а також молодих тварин із легеневою гіпертензією ($p < 0,001$). Часто капілярні лімфатичні петлі були розірваними, а їхні складові варикозно зміненими з ділянками виразного звуження (рис. 2). Щільність лімфомікроциркуляторного русла становила $0,131 \pm 0,002$ і була меншою на 19,84 % даних третьої групи ($p < 0,001$) та у 1,39 разів інтактних молодих щурів ($p < 0,001$).

На основі проведеного аналізу можна зробити висновок, що у старих щурів при легеневої гіпертензії настають виражені процеси розвитку склеротичних змін лімфомікроциркуляторного русла, які проявляються зменшенням діаметрів сліпих капілярних петель, лімфатичних капілярів та судин, зростанням площі капілярних петель та зменшенням відносного об'єму лімфомікроциркуляторного русла.

Таким чином, проведеним дослідженням встановлено, що лімфомікроциркуляторне русло підшлункової залози молодих статевозрілих та старих щурів характеризується суттєвими відмінностями. З віком відбувається достовірне зменшення діаметрів сліпих капілярних виростів, лімфатичних капілярів і судин, збільшується площа капілярних петель та зменшується відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла. При гіпертензії у малому колі кровообігу зазначені вище морфометричні характеристики ще більше поглиблюються і доповнюються редукцією лімфатичних капілярів та сліпих капілярних виростів, порушенням структури петель лімфатичних капілярів.

Моделювання гіпертензії у малому колі кровообігу в молодих статевозрілих щурів призводить до значно менших структурних перебудов лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози. Достовірними проявами були лише зменшення діаметрів сліпих капілярних виростів, лімфатичних судин та відносного об'єму лімфатичних мікросудин, вираженість яких менша, ніж у старих тварин.

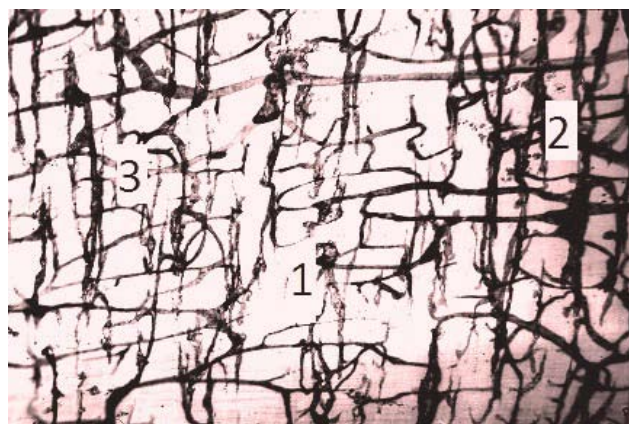


Рис. 2. Лімфатичне русло слизової оболонки щоти щура на 28 добу експериментальної механічної жовтяниці. Наливка масою Геррота. $\times 70$: 1 – розірвані капілярні петлі, 2 – розширення при злитті лімфатичних капілярів, 3 – редуковані сліпі капілярні вирости.

ВИСНОВКИ 1. Лімфомікроциркуляторне русло підшлункової залози характеризується чітким малюнком сліпих капілярних виростів, лімфатичних капілярів, капілярних петель і лімфатичних судин.

2. Вікові зміни лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози у старих щурів, порівняно з молодими статевозрілими тваринами, включають зменшення на 22,89 % діаметра сліпих капілярних виростів, 15,14 % діаметрів лімфатичних капілярів, 7,83 % просвіту лімфатичних судин, збільшення в 1,31 раза площ капілярних петель та зменшення у 1,16 раза відносного об'єму лімфомікроциркуляторного русла.

3. Відтворення легеневої артеріальної гіпертензії у молодих статевозрілих тварин призводить до структурних змін лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози, які проявляються достовірним зменшенням діаметрів сліпих капілярних виростів, лімфатичних судин та їхнього відносного об'єму.

4. Відтворення легеневої артеріальної гіпертензії у старих тварин супроводжується склеротичними змінами лімфомікроциркуляторного русла, які доповнюються редукцією лімфатичних капілярів та сліпих капілярних виростів, порушенням структури петель лімфатичних капілярів, вираженим зменшенням відносного об'єму лімфатичного русла.

Перспективи подальших досліджень Детальне вивчення структурних змін лімфомікроциркуляторного русла підшлункової залози дозволить адекватно судити про глибину її ураження та функціональну спроможність при розвитку патологічних станів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бородин Ю. И. Лимфатическая система и старение / Ю. И. Бородин // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 5. – С. 11–16.
2. Чумаков В. Ю. Морфофункциональная характеристика лимфатических капилляров некоторых органов млекопитающих / В. Ю. Чумаков, Е. Ю. Складнева // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 5. – С. 136–137.
3. Danckworth H. P. Coagulation in lymph and blood after hemodynamic shock in dogs / H. P. Danckworth // *Lymphology, Proceedings of the VIth international congress*. – Stuttgart, 2009. – P. 192–194.
4. Чернышенко Л. В. Морфология лимфомикроциркуляторного русла / Л. В. Чернышенко, В. С. Котляров, В. Н. Кузьменко. – К. : Здоров'я, 1985. – 302 с.
5. Кеңдзерська Т. Б. Морфологічні зміни підшлункової залози при ішемічній хворобі серця / Т. Б. Кеңдзерська, Т. М. Христинч, В. Т. Бачинський. – *Новости медицины и фармации*. – 2008. – № 3. – С. 4.
6. Weber M. A. Histological examination in sudden unexpected death in infancy: evidence base for histological sampling / M. A. Weber // *J. Clin. Pathol.* – 2012. Vol. 65, № 1. – P. 58–63.
7. Мокра А. П. Вікові особливості морфометричних змін екзокринного апарату підшлункової залози / А. П. Мокра, А. Г. Шульгай, О. І. Пелешок // *Вісник наукових досліджень*. – 2015. – № 3. – С. 85–89.
8. Stanger B. Z. Control of cell identity in pancreas development and regeneration / B. Z. Stanger, M. Hebrok. – *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, № 6. – P. 1170–1179.
9. Железнов Л. М. Закономерности макромикроскопического строения соединительнотканых структур поджелудочной железы и их прикладное значение / Л. М. Железнов. – *Морфология*. – 2002. – № 2–3. – С. 53.
10. Пащенко П. С. Изменения структуры поджелудочной железы после воздействия на организм гравитационных перегрузок / П. С. Пащенко // *Морфология*. – 2006. – Т. 129, № 1. – С. 62–67.
11. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.

Отримано 26.10.15