

УДК 612.1:612.35+314.422

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74

И. В. АНДРЕЕВА, В. Д. ТЕЛИЯ, И. Б. ГЛУХОВЕЦ,
Р. Ю. СИМАКОВ

Возрастные изменения гемодинамики и морфометрии воротной вены крыс

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия

390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7

E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 04.07.22 г.; принята к печати 12.09.22 г.

Реферат

Введение. Одним из актуальных и недостаточно исследованных вопросов гемодинамики печени являются возрастные изменения показателей кровотока и морфометрии стенки воротной вены печени. **Цель** – изучить изменения портальной гемодинамики и провести морфометрический анализ стенки воротной вены крыс в различные возрастные периоды. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–350 г, разделенных на три возрастные группы. В I группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяца, во II – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев и в III – 20 крыс в возрасте более 18–24 месяцев. Изучение качественных и количественных показателей гемодинамики в воротной вене печени выполняли с помощью ультразвуковых сканеров под золотил-ксилазиновым наркозом. Выполняли морфометрическое исследование воротной вены. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. **Результаты.** Диаметр воротной вены во II и III группах был больше соответствующего показателя в I группе ($R=-0,40$ и $R=0,64$ соответственно). Показатель усредненной по времени средней скорости кровотока во II возрастной группе увеличился по сравнению с I группой на 9,11 %, в III группе уменьшился на 10,43 % (различия статистически недостоверны). Показатель объемной скорости кровотока умеренно увеличился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 13,07 % и 11,13 % соответственно; различие статистически недостоверно). Показатель отношения объемной скорости кровотока к массе животного во II возрастной группе увеличился по сравнению с I группой на 3,85 %, в III группе уменьшился на 11,54 % (различия статистически недостоверны). Так как масса животных с возрастом достоверно увеличилась, то можно считать, что объемная скорость кровотока в воротной вене у животных предстарческого возраста несколько уменьшилась. У крыс зрелого и предстарческого возраста наблюдались достоверное уменьшение толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя. **Заключение.** Возрастные изменения портальной гемодинамики крыс заключались в незначительном достоверном увеличении диаметра воротной вены и площади ее поперечного сечения. Статистически значимых изменений линейных и объемных показателей кровотока от возраста и массы животных не выявлено. Обнаружены выраженные изменения морфометрических показателей стенки воротной вены крыс различных возрастных групп. Старение стенки воротной вены у крыс зрелого и предстарческого возраста заключалось в достоверном уменьшении толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя.

Ключевые слова: печень, гемодинамика, морфометрия, воротная вена, ультразвуковое дуплексное сканирование, доплерометрия, крысы различного пола и возраста

Для цитирования: Андреева И. В., Телия В. Д., Глуховец И. Б., Симаков Р. Ю. Возрастные изменения гемодинамики и морфометрии воротной вены крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):67–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74.

УДК 612.1:612.35+314.422

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74

I. V. ANDREEVA, V. D. TELIA, I. B. GLUKHOVETS,
R. Yu. SIMAKOV

Age-related changes of rats portal vein hemodynamics and morphometry

Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

7, Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026

E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Received 04.07.22; accepted 12.09.22

Summary

Introduction. Age-related changes of blood flow parameters and hepatic portal vein wall morphometry are one of the topical and insufficiently investigated issues of liver hemodynamics. The aim was to study changes of portal hemodynamics and to analyze the portal vein wall morphometry of rats at different age periods. **Materials and methods.** 60 mongrel rats of both

sexes weighing 120–350 g were divided into three age groups. The first group included 20 rats aged 1 month, the second – 20 rats aged 6–12 months and the third – 20 rats aged more than 18–24 months. The qualitative and quantitative portal vein hemodynamics parameters were obtained by ultrasound scanners under zoletil-xylazine anesthesia. Morphometric examination of the portal vein was performed. Digital data were processed by methods of variational statistics. *Results.* The diameter of the portal vein in groups II and III was greater than the corresponding parameter in group I ($R=-0.40$ and $R=0.64$, respectively). The time-averaged average blood flow rate in the II age group increased by 9.11 % compared to the I group, decreased by 10.43 % in the III group (the differences are statistically unreliable). The volumetric blood flow rate increased moderately in age groups II and III compared to group I (by 13.07 and 11.13 %, respectively; the difference is statistically unreliable). The ratio of the volumetric blood flow rate to the weight of the animal in the II age group increased by 3.85 % compared to the I group, decreased by 11.54 % in the III group (the differences are statistically unreliable). Since the mass of animals significantly increased with age, the portal vein volumetric blood flow of old animals is likely to be decreased. Mature and old rats demonstrated significant decrease of the muscle membrane thickness, the Kernogan index and the width of the collagen layer. *Conclusion.* Age-related changes of rats portal hemodynamics resulted in a slight reliable increase of portal vein diameter and its cross-sectional area. Linear and volumetric parameters of blood flow were found not to have statistically reliable dependence on the age and weight of animals. Morphometric parameters of the rats portal vein wall were revealed to have pronounced changes in different age groups. The aging of the portal vein wall of elder rats consisted in a significant decrease of the muscle membrane thickness, the Kernogan index and the width of the collagen layer.

Keywords: liver, hemodynamics, morphometry, portal vein, ultrasound duplex scanning, dopplerometry, rats of different genders and ages

For citation: Andreeva I. V., Telia V. D., Glukhovets I. B., Simakov R. Yu. Age-related changes of rats portal vein hemodynamics and morphometry. 2022;21(4):67–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74.

Введение

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании возрастных изменений стенки артерий [1, 2]. Доказано, что возраст-ассоциированные изменения на органном уровне – это расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий, в первую очередь за счет утолщения интимы, и повышение жесткости артерий [2]. На тканевом уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений, как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция [1, 2]. При этом возрастные изменения вен, в частности, воротной вены (ВВ) печени, остаются противоречивыми. Показано, что с возрастом у здоровых людей увеличивается общая толщина стенки ВВ. Один и тот же слой стенки вены имел неравномерную толщину во всех возрастных группах. При портальной гипертензии толщина мышечного слоя ВВ в возрастном аспекте оказалась вариабельной, отмечали различную степень утолщения интимы, в мышечном слое и адвентиции наблюдали явления атрофии, вплоть до полного отсутствия мышечных волокон [3].

Актуальность исследования связана также с тем, что одним из факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, является увеличение в популяции хронических диффузных заболеваний печени [4–7]. В структуре этих пациентов преобладают лица с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [8, 9]. В основе эффекта НАЖБП на сердечно-сосудистую систему лежит способность печеночной ткани в условиях жировой дистрофии и воспаления вырабатывать ряд провоспалительных и прокоагулянтных факторов, что может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции и тем самым способствовать развитию атеросклеротических изменений стенки артерий [9].

Наиболее доступным неинвазивным методом оценки гемодинамики печени является ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование (УДС)

[6, 7, 10]. Метод позволяет адекватно исследовать параметры кровотока в печеночных артериях, печеночных венах и ВВ [11, 12, 14]. Характерная форма спектра кривой кровотока в сосудах печени связана с анатомическим положением сосуда в системе кровообращения и циклическими изменениями давления, вызванными сердечной деятельностью [11, 13].

Гемодинамика печени, особенно ее возрастные изменения, у лабораторных животных изучена недостаточно. УДС у крыс позволяет получать адекватные данные по параметрам кровотока в ВВ, каудальной полой вене, которая является аналогом нижней полой вены у человека, и брюшном отделе аорты [15–17]. Понимание гемодинамических паттернов в сосудах печени крыс позволит проводить правильный выбор лабораторных животных для тех или иных экспериментальных целей [1, 15, 18]. Учет особенностей портальной гемодинамики в различные возрастные периоды жизни крыс поможет избежать неправильного толкования полученных в эксперименте результатов. Поэтому изучение возрастных особенностей гемодинамики в системе ВВ крыс как экспериментальных объектов является важной задачей.

Также недостаточно исследованными являются возрастные изменения в стенке вен, в частности, ВВ у крыс. У животных старшей возрастной группы показано статистически значимое увеличение толщины стенки аорты (в среднем $110,13 \pm 4,45$ мкм), такая же закономерность прослежена у стрессированных животных (в среднем $102,28 \pm 3,19$ мкм) по сравнению с контрольной группой (в среднем $88,33 \pm 4,21$ мкм) на 19,79 и на 13,63 % соответственно [19]. Для морфометрических исследований сосудов венозного типа индекс Керногана дает возможность получить информацию о наличии застойных явлений в венозной системе органа. Вено-артериальный индекс позволяет оценить емкостные характеристики кровеносного русла органа [20]. Поэтому морфометрическое исследование стенки ВВ крыс в различные возрастные периоды также является актуальным.

Цель исследования – изучить изменения портальной гемодинамики и провести морфометрический анализ стенки ВВ крыс в различные возрастные периоды.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–350 г, взятых из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. В I группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяца массой 120–150 г, во II – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев массой 210–270 г и в III – 20 крыс в возрасте более 18 месяцев массой 310–350 г. Для оценки возраста крыс традиционно используют массу и длину тела животных, однако масса животных и длина их туловища лишь приближенно могут служить показателями возраста, поскольку они зависят от особенностей содержания и кормления. Учитывая возрастную периодизацию жизни крыс по данным И. П. Западнюк и др. (1983), В. И. Белякова (2021), животные I группы примерно соответствовали периоду полового созревания крыс (возраст ювенильный), II группы – репродуктивному периоду (возраст зрелый), III группы – периоду старческих изменений (возраст предстарческий) [21, 22]. В каждой возрастной группе было поровну самцов и самок. Содержание крыс и уход за животными осуществляли в условиях вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, где они находились в условиях группового содержания на стандартном световом и температурном режимах, стандартном кормлении с использованием гранулированного полнорационного комбикорма для содержания конвенциональных мелких грызунов «Чара» (ООО «Фаворит», Россия), с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных», которые используются для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986 г.), «Принципов надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015 г.), приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой Золетила Virbac (Франция). Получено положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета № 25 ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 12.02.2021 г.

Ультразвуковое дуплексное сканирование и доплерометрию крыс проводили на различных ультразвуковых сканерах (Vivid 3 GE (Нидерланды), Sonosite Titan (США), Vivid iq (Китай), Logiq e GE (Китай)) линейными высокочастотными датчиками 5–15 МГц. В условиях наркоза (Золетил Virbac (Франция) 20–40 мг/кг массы, Ксилазин НИТАфарм (Россия) 5–10 мг/кг массы внутримышечно) крысу фиксировали к подставке в положении лежа на спине за четыре конечности. Термостатирование наркотизи-

рованных животных не проводилось. Шерсть в проекции зоны сканирования обильно смазывали гелем для ультразвуковых исследований.

У всех животных проводили сканирование печени в режиме серой шкалы (В-режим) и исследование показателей кровотока в ВВ. Затем получали цветное окрашивание потока крови в ВВ в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), проводили оптимизацию настроек прибора. После этого в спектральном доплеровском режиме определяли спектр кровотока в ВВ. Анализ кривой проводили в режиме автоматической или ручной трассировки с определением количественных показателей кровотока с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера. К количественным показателям портальной гемодинамики относили диаметр сосуда (D), см; максимальную систолическую линейную скорость кровотока (Vms), см/с; конечную диастолическую линейную скорость кровотока (Ved), см/с; усредненную по времени среднюю линейную скорость кровотока (TAV), см/с [23].

Также рассчитывали дополнительные параметры гемодинамики в ВВ:

- площадь поперечного сечения сосуда (S), $S = \pi D^2 / 4$, см²;
- объемную скорость кровотока (Q), $Q = S \cdot TAV \cdot 60$, мл/мин;
- отношение объемной скорости кровотока в ВВ к массе животного (Q/m), мл/мг/100 г.

После окончания эксперимента животным проводили декапитацию после передозировки золетила. На исследование брали участки ВВ. Препараты фиксировали в 10 %-м растворе формалина, приготовленном на фосфатном буфере с pH 7,2–7,4 и охлажденном до +4 °С. На следующий день материал перекладывали в свежеприготовленный 10 %-й раствор формалина, приготовленный на фосфатном буфере с pH 7,2–7,4, и фиксировали в течение 24 ч. После окончания фиксации отобранные кусочки сосудов промывали 2 ч в проточной воде. Затем их обезвоживали путем проводки через батарею спиртов возрастающей крепости, смесь спирта с ксилолом и ксилот. Обезвоженные кусочки заливали в парафиновые блоки, из которых изготовляли срезы толщиной 3–4 мкм. Для выявления коллагеновых волокон в стенке сосудов использовали окраску гистологических срезов по Маллори, эластических волокон – окраску орсеином.

Морфометрическое исследование срезов выполняли на цифровых микроскопах Zeiss Axio Scope.A1 (Zeiss, Германия) с видеокамерой AxioCam 105 color (Zeiss, Германия) и лицензионным программным обеспечением Zen 3.0 blue edition (Zeiss, Германия). Каждый микропрепарат изготавливали по стандартной методике и окрашивали гематоксилин-эозином, затем исследовали в 10 полях зрения на $\times 100$ увеличении. Измерения проводили в программе Zen 3.0 blue edition (Zeiss, Германия). Определяли средний диаметр просвета сосуда, толщину мышечной оболочки стенки сосуда, ширину коллагенового слоя, количество слоев эластических волокон. Индекс Керногана рассчитывали как отношение толщины

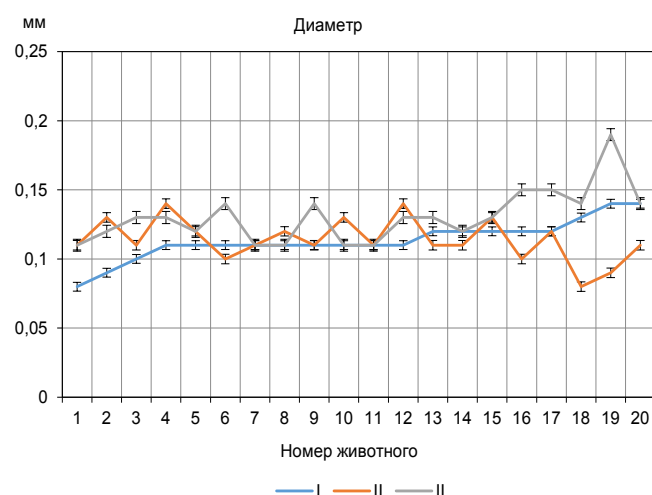


Рис. 1. Возрастные изменения диаметра воротной вены крыс. Синяя кривая – I возрастная группа, красная кривая – II, зеленая кривая – III

Fig. 1. Age-related changes of the rats portal vein diameter. Blue curve – age group I, red curve – II, green curve – III



Рис. 2. Возрастные изменения усредненной по времени средней линейной скорости кровотока (TAV) в воротной вене крыс. Синяя кривая – I возрастная группа, зеленая кривая – II, красная кривая – III

Fig. 2. Age-related changes in the time-averaged average linear blood flow rate (TAMX) in the rats portal vein. Blue curve – age group I, green curve – II, red curve – III



Рис. 3. Возрастные изменения объемной скорости кровотока (Q) в воротной вене крыс. Синяя кривая – I возрастная группа, зеленая кривая – II, красная кривая – III

Fig. 3. Age-related changes in the volumetric blood flow rate (Q) in the rats portal vein. Blue curve – age group I, green curve – II, red curve – III



Рис. 4. Возрастные изменения отношения объемной скорости кровотока (Q) в воротной вене к массе крыс (показатель Q/m). Синяя кривая – I возрастная группа, зеленая кривая – II, красная кривая – III

Fig. 4. Age-related changes in the volumetric blood flow rate (Q) in the rats portal vein. Blue curve – age group I, green curve – II, red curve – III

мышечной оболочки стенки сосуда к среднему диаметру просвета сосуда.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AXA003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Определяли среднюю арифметическую выборки (M); ошибку средней арифметической выборки (m); вероятность ошибки (P); t-критерий Стьюдента. Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. При распределении данных, отличном от нормального, в независимых выборках статистическую значимость различий оценивали по U-критерию Манна – Уитни. Наличие связи между исследуемыми группами определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что показатели портальной гемодинамики у животных отличались достаточно выраженным размахом абсолютных значений, которые имели некоторую взаимосвязь с полом и возрастом крыс. Так, показатель диаметра ВВ достоверно повышался с увеличением возраста животных: показатель D ВВ во II и III группах был больше соответствующего показателя в I группе ($R=-0,40$ и $R=0,64$ соответственно). Эта закономерность прослеживается на графике (рис. 1). Подобная динамика характерна для показателя S ВВ, который закономерно связан с показателем диаметра ВВ ($R=-0,42$ и $R=0,68$ соответственно).

Показатели линейной скорости кровотока в ВВ не показали определенной закономерности изменений в зависимости от возраста животных. Так,

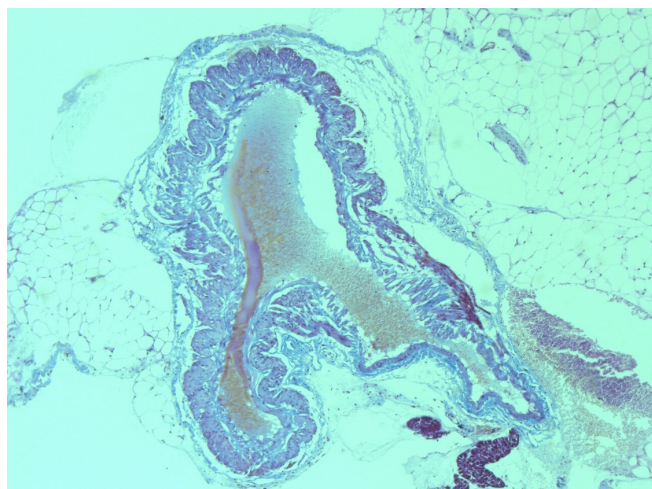


Рис. 5. Гистоструктура стенки воротной вены у крысы II возрастной группы. Ув. $\times 10$. Окраска по Маллори
Fig. 5. The histostructure of the portal vein wall in a rat of the II age group. $\times 10$. Mallory staining

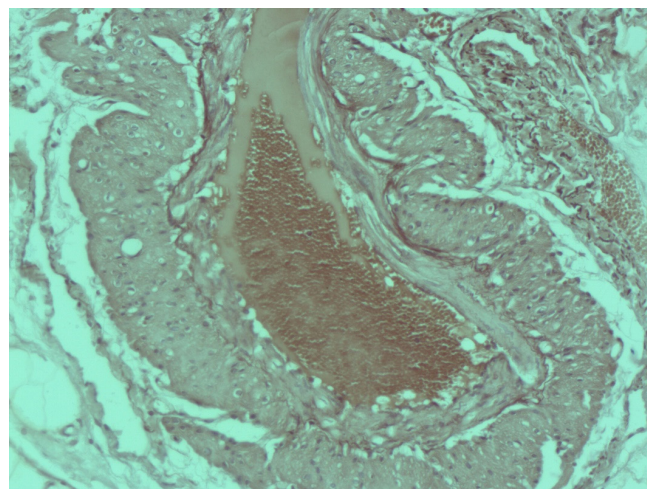


Рис. 6. Гистоструктура стенки воротной вены у крысы II возрастной группы. Ув. $\times 20$. Окраска орсеином
Fig. 6. The histostructure of the portal vein wall of a rat of the II age group. $\times 20$. Orsein staining

показатель максимальной систолической линейной скорости кровотока (V_{ms}) незначительно увеличился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 2,67 и 1,16 % соответственно; различие статистически недостоверно). Показатель конечной диастолической линейной скорости кровотока (V_{ed}) значительно уменьшился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 19,86 и 32,16 % соответственно; различие статистически недостоверно). Соответственно, с повышением возраста животных увеличился систоло-диастолический размах. Показатель усредненной по времени средней скорости кровотока (TAV) во II возрастной группе увеличился по сравнению с I группой на 9,11 %, в III группе уменьшился на 10,43 % (различия статистически недостоверны). График колебаний показателя TAV не выявил определенной зависимости от возраста (рис. 2).

Показатель объемной скорости кровотока (Q) умеренно увеличился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 13,07 и 11,13 % соответственно; различие статистически недостоверно). График показал колебания показателя Q ВВ без определенной зависимости (рис. 3).

Масса животных с возрастом достоверно увеличилась ($R=0,78$ между I и II возрастными группами, $R=0,84$ между I и III группами). В I возрастной группе масса животных колебалась от 120 до 150 г (в среднем $136,5 \pm 8,00$ г), показатель у самцов составил $135,50 \pm 7,50$ г, у самок – $137,50 \pm 8,50$ г. Во II группе масса крыс колебалась от 210 до 270 г (в среднем $238,00 \pm 14,75$ г), показатель у самцов составил $244,00 \pm 15,50$ г, у самок – $232,00 \pm 12,40$ г. В III группе масса крыс колебалась от 310 до 350 г (в среднем $333,25 \pm 9,93$ г), показатель у самцов составил $330,00 \pm 10,00$ г, у самок – $336,50 \pm 8,50$ г.

Показатель отношения объемной скорости кровотока в ВВ к массе животного (Q/m) во I возрастной группе колебался от 0,014 до 0,064 мл/мин/г, составляя в среднем $0,040 \pm 0,009$ мл/мин/г. Во II группе показатель колебался от 0,015 до 0,045 мл/мин/г, составляя в среднем $0,027 \pm 0,006$ мл/мин/г. В III груп-

пе показатель колебался от 0,007 до 0,030 мл/мин/г, составляя в среднем $0,019 \pm 0,005$ мл/мин/г. Показатель Q/m уменьшился во II группе по сравнению с I группой на 66,67 %, в III группе уменьшился на 47,62 % (различия статистически недостоверны). Так как масса крыс с возрастом увеличилась, то можно считать, что объемная скорость кровотока в ВВ у животных предстарческого возраста уменьшилась (рис. 4).

Гистологическое исследование стенки ВВ у животных различного пола и возраста не показало выраженных возрастных и половых различий. Окраска по Маллори позволяла выявлять коллагеновые волокна в стенке ВВ (рис. 5), окраска орсеином – эластические волокна (рис. 6).

Морфометрическое исследование выявило изменение структуры стенки ВВ крыс различных возрастных групп (табл. 1). Так, средний диаметр просвета уменьшился во II возрастной группе по сравнению с I на 12,5 % ($R=0,98$), а в III группе не отличался от показателя в I группе ($R=0,96$). Толщина мышечной оболочки значительно уменьшилась с возрастом: во II возрастной группе по сравнению с I на 53,3 % ($R=0,98$) и на 47,2 % в III группе по сравнению с I ($R=0,98$). Однако показатель толщины мышечной оболочки в III группе увеличился по сравнению со II группой, хотя и не достиг уровня животных молодого возраста. Индекс Керногана также значительно уменьшился возрастом: во II возрастной группе по сравнению с I на 52,4 % ($R=0,92$) и на 52,4 % в III группе по сравнению с I ($R=0,86$). Ширина коллагенового слоя выражено уменьшилась с возрастом: во II возрастной группе по сравнению с I на 61,8 % ($R=0,97$) и на 28,1 % в III группе по сравнению с I ($R=0,97$). При этом показатель ширины коллагенового слоя в III группе увеличился по сравнению со II группой, хотя и не достиг уровня животных молодого возраста.

В результате исследования установлена выраженная вариабельность количественных показателей портальной гемодинамики во всех возрастных группах. Корреляционный анализ не выявил статистически значимых

Морфометрические показатели стенки воротной вены крыс различных возрастных групп

Morphometric parameters of the rats portal vein wall of different age groups

Показатель	Возрастная группа		
	I	II	III
Средний диаметр просвета, мкм	810,9±12,9	709,7±30,8	816,1±13,7
Толщина мышечной оболочки, мкм	148,0±12,0	69,1±5,7	78,2±9,0
Индекс Керногана, у. е.	0,21±0,02	0,10±0,0	0,10±0,01
Ширина коллагенового слоя, мкм	105,5±8,10	40,30±5,5	75,9±7,1
Число слоев эластических волокон	1	1	1

зависимостей показателей кровотока от возраста животных за исключением диаметра ВВ. Показатель D ВВ увеличился на 15,4 % в III возрастной группе, которая соответствовала предстарческому возрасту у человека, по сравнению с I возрастной группой ($R=0,64$). При этом не обнаружено достоверного увеличения объемной скорости кровотока в ВВ [24]. Однако с увеличением возраста животных статистически достоверно увеличилась их масса. И показатель отношения объемной скорости кровотока в ВВ к массе животного (Q/m) показал выраженное снижение во II и III возрастных группах по сравнению с I (различия статистически недостоверны). По отношению к массе животных объемная скорость кровотока в ВВ у крыс зрелого и предстарческого возраста уменьшилась (рис. 4).

При этом большой размах колебаний показателей портальной гемодинамики у крыс и отсутствие четких статистических критериев, подтверждающих зависимость от возраста, подтверждают необходимость поиска других методов оценки гемодинамики печени. Такими методами могут быть оценка микроциркуляции либо применение нагрузочных тестов, способных выявить возрастные различия при функциональной нагрузке. Установлено, что после пищевого нагрузочного теста, связанного с пероральным введением стандартной сбалансированной смеси для энтерального питания, в печени крыс отмечено увеличение показателей микроциркуляции во всех возрастных группах. Базовый показатель микроциркуляции увеличился на 45,13 % ($R=0,82$) в I, на 27,99 % ($R=0,64$) во II и на 15,88 % ($R=0,91$) в III возрастной группе. Увеличение показателя микроциркуляции в печени после нагрузочного теста свидетельствует об увеличении притока крови к печени и другим органам пищеварительной системы. При этом наибольший прирост показателя выявлен у молодых животных. Однако с увеличением возраста животных прирост показателя микроциркуляции после нагрузки значительно снизился. Поэтому уменьшение реакции микроциркуляторного русла на пищевую нагрузку также свидетельствует о возрастных изменениях регуляции системы микрососудов печени [25].

Возрастные изменения выявлены также и в стенке ВВ. У крыс зрелого и предстарческого возраста наблюдали достоверное уменьшение толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя. Можно полагать, что максимальные морфометрические показатели в I возрастной группе отражают возможности и потенциал юной

соединительной ткани в стенке сосуда. Достоверное снижение показателей у крыс II группы может свидетельствовать о максимальной функциональной активности сосудистой стенки в зрелом возрасте без проявления дегенеративных изменений. Более высокие значения толщины коллагенового слоя и толщины мышечной оболочки у животных III группы по сравнению со II группой могут характеризовать сохранение компенсаторных возможностей ВВ, отражая повышение давления крови в синусоидах печени, вероятно, связанное с возрастным склерозом паренхимы, что хорошо видно по индексу Керногана – у крыс II и III групп он остается на одном уровне. Можно предположить, что при дальнейшем старении показатели толщины мышечной стенки и толщины коллагенового слоя будут продолжать уменьшаться, отражая состояние суб- и декомпенсации сосудистой стенки ВВ. Вероятно, данная особенность характерна только для системы ВВ, которая по своим абсолютным значениям выбранных морфологических показателей ближе к артериям, чем к венам. Например, ширина мышечной оболочки стенки ВВ составляет в среднем 98 мкм, каудальной полой вены – 23 мкм. И при изучении обозначенных критериев каудальной полой вены было получено ожидаемое снижение ширины коллагенового слоя (123,5 и 112,4 мкм соответственно). Обнаруженные возрастные морфологические особенности стенки ВВ требуют дальнейшего исследования на большем числе наблюдений в сравнении с гистологическим исследованием печени.

В перспективе дальнейших исследований целесообразно провести комплексное исследование возрастных и половых особенностей гемодинамики и микроциркуляции печени, в том числе системы ВВ, с изучением реакции портальной гемодинамики на различные функциональные тесты, исследовать взаимосвязи между портальной и центральной гемодинамикой, гистологические проявления старения печени и ее сосудов.

Заключение

В целом возрастные изменения портальной гемодинамики крыс заключались в незначительном достоверном увеличении диаметра ВВ и площади ее поперечного сечения. Статистически значимых изменений линейных и объемных показателей кровотока в зависимости от возраста и массы животных не выявлено. Обнаружены выраженные изменения морфометрических показателей стенки ВВ крыс

различных возрастных групп. Старение стенки ВВ у крыс зрелого и предстарческого возраста заключалось в достоверном уменьшении толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность научному отделу и виварию ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России за активное содействие исследованию. / The authors express their gratitude to the Scientific department and vivarium of the Ryazan State Medical University for actively contributing to the study.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Калинин А. Л. Морфологические и патофизиологические особенности печени у пожилых пациентов // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 1. – С. 13–17. [Kalinin AL. The morphological and pathophysiological features of the liver in elderly patients. *Health and Ecology Issues*. 2016;(1):13–17. (In Russ.)]. Doi:10.51523/2708-6011.2016-13-1-3.
2. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171. [Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):160–171. (In Russ.)]. Doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
3. Гетман Н. В. Возрастная гистотопография портальной вены в норме и при портальной гипертензии // Кубан. науч. мед. вестн. – 2016. – № 3. – С. 39–43. [Getman NV. Age related histo-topography of portal vein in normal individuals and during portal hypertension // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(3):39–43. (In Russ.)]. Doi:10.25207/1608-6228-2016-3-39-43.
4. Барановский А. Ю., Беляев А. М., Кондрашина Э. А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 36–46. [Baranovsky AY, Belyaev AM, Kondrashina EA. Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases in the RF Northwestern Federal District (NWFD) and Measures to Reduce Them // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):36–46. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46.
5. Батских С. Н., Винницкая Е. В., Сбикина Е. С. и др. Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (4). – С. 28–34. [Batskikh SN, Vinnitskaya EV, Sbikina ES, Borunova ZV, Dorofeev AS, Sandler YuG. Risk of Cirrhosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Previous Viral Hepatitis B // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):28–34. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2020-30-4-28-34
6. Afif AM, Chang JP, Wang YY, Lau SD, Deng F, Goh SY, Pwin MK, Ooi CC, Venkatanarasimha N, Lo RHG. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh score in Singapore // *Ultrasound*. 2017;25(4):213–221. Doi:10.1177/1742271X17721265.
7. Yang Y-L, Di L, Duan Y-Y, Liu X, Liu J, Yang R-J, Chen S, Yuan L-J. A prospective experimental study of liver fibrosis with ultrasound and its correlation with hepatic reserve function and hemodynamics // *BMC Gastroenterology*. 2012;(12):1–6.
8. Евсютина Ю. В., Ивашкин В. Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 28 (2). – С. 4–10. [Yevsyutina YuV, Ivashkin VT. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):4–10. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10
9. Маевская М. В., Надинская М. Ю., Луньков В. Д. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 22–29. [Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunkov VD, Pirogova IYu, Chesnokov EV, Kodzoeva KB, Ivashkin VT. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
10. Solhjoo E, Mansour-Ghanaei F, Moulaei-Langorudi R, Joukar F. Comparison of Portal Vein Doppler Indices and Hepatic Vein Doppler Waveform in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Healthy Control // *Hepat Mon*. 2011;11(9):740–744. Doi:10.5812/kowsar.1735143X.729.
11. McNaughton DA, Monzer MA. Doppler US of the Liver Made Simple // *RadioGraphics*. 2011;31(1):161–189. Doi:10.1148/rg.311105093.
12. Lechowicz R, Elwertowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society. Ultrasound examination of the portal system and hepatic vessels // *Journal of Ultrasonography*. 2015;(15):208–226. Doi:10.15557/JoU.2015.0018.
13. Galindo P, Gasca C, Argaiiz ER, Koratala A. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment // *World J. Crit. Care Med*. 2021;10(6):310–322. Doi:10.5492/wjccm.v10.i6.310
14. Omarjee L, Stivalet O, Hoffmann C, Scissons R, Bressollette L, Mahé G, Jaquinandi V. Heterogeneity of Doppler waveform description is decreased with the use of a dedicated classification // *Vasa*. 2018;(47):471–474. Doi:10.1024/0301-1526/a000724.
15. Андреева И. В., Виноградов А. А. Атлас нормальной и ультразвуковой анатомии брюшной полости крысы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 180 с. [Andreeva IV, Vinogradov AA. Atlas of normal and ultrasound anatomy of the rat abdominal cavity. Moscow, GEOTAR-Media, 2014:180. (In Russ.)].
16. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М. и др. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях // Дальневосточ. мед. журн. – 2019. – № 2. – С. 54–58. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Zhestkova TM, Kalina NV, Simakov RYu, Simakova ES, Grigoriev AS, Svyativoda RV. Modern options of hemodynamics studies in experimental researches // *Far Eastern Medical Journal*. 2019;(2):54–58. (In Russ.)]. Doi:10.35177/1994-5191-2019-1-54-58.
17. Андреева И. В., Виноградов А. А. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях // Наука

молодых. – 2015. – № 4 – С. 59–69. [Andreeva IV, Vinogradov AA. The perspectives of usage of modern visualization methods in morphological and experimental researches // *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2015;(4):59–69. (In Russ.)].

18. Джадранов Е. С., Ергазина М. Ж., Джангельдина З. Н. и др. Возрастные морфологические особенности печени и щитовидной железы беспородных лабораторных крыс // *Вестн. КазНМУ*. – 2015. – № 3. – С. 220–222. [Jadranov ES, Ergazina MZh, Dzhangeldina ZN, Krasnoshtanov AV, Krasnoshtanov VK. Age-related morphological features of the liver and thyroid gland of mongrel laboratory rats // *Bulletin of KazNMU*. 2015;(3):220–222. (In Russ.)].

19. Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Степанов Д. А. и др. Морфометрические параметры аорты у крыс разного возраста и в условиях хронического стресса // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29429> (дата обращения: 13.02.2022). [Averkin NS, Fedorova MG, Stepanov DA, Latynova IV, Vishnyakova ZhS, Samartsev AD, Titarenko AV. Morphometric parameters of the aorta in rats of different ages and under conditions of chronic stress // *Modern problems of science and education*. 2020;(1). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29429> (accessed: 13.02.2022). (In Russ.)].

20. Никель В. В., Ефремова В. П. Возрастные особенности морфо-функциональных показателей кровеносных сосудов желудка // *Сибир. мед. обозрение*. – 2018. – № 6. – С. 58–62. [Nickel VV, Efremova VP. Age-related features of morphofunctional parameters of gastric blood vessels // *Siberian Medical Review*. 2018;(6):58–62. (In Russ.)]. Doi: 10.20333/2500136-2018-6-58-62.

21. Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения / В. И. Беляков, Е. М. Инюшкина, Д. С. Громова, А. Н. Инюшкин. – Самара: Изд-во Самар. ун-та, 2021. – 96 с. [Belyakov VI, Inyushkina EM, Gromova DS, Inyushkin AN. Laboratory rats: maintenance, breeding and bioethical aspects of use in experiments on the physiology of behavior. Samara, Samara University Press, 2021:96. (In Russ.)].

22. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: Высшая школа, 1983. – 386 с. [Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakharia EA, Zapadnyuk BV. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in experiment. 3rd ed. Kiev, Higher School, 1983:386. (In Russ.)].

23. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – 2-е изд. – М.: Реальное время. 2003. – 322 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ultrasound angiology. 2nd ed. Moscow, Real Time, 2003:322. (In Russ.)].

24. Андреева И. В., Телия В. Д., Симаков Р. Ю. Изменения показателей портальной гемодинамики животных в различные возрастные периоды // *Крым. журн. эксперимент. и клин. мед.* – 2022. – № 12 (2). – С. 5–12. [Andreeva IV, Teliya VD, Simakov RYu. Changes of animals' portal hemodynamics parameters in different age periods // *Crimean journal of experimental and clinical medicine*. 2022,12(2):5–12. (In Russ.)]. Doi: 10.37279/2224-6444-2022-12-2-5-12.

25. Влияние пищевого нагрузочного теста на показатели микроциркуляции в печени крыс различного пола и возраста / И. В. Андреева, А. А. Виноградов, В. Д. Телия, Р. Ю. Симаков // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 71–77. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Teliya VD, Simakov RYu. Impact of food load test on microcirculation parameters in the liver of rats of different gender and age. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(1):71–77. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77.

Информация об авторах

Андреева Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ГБУ Рязанской области «ГКБСМП»; руководитель НИР «Влияние физиологических факторов на функциональную адаптацию центральной, портальной и органной гемодинамики», г. Рязань, Россия, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Телия Владимир Демурьевич – соискатель кафедры физиологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань, Россия; врач ортопед-травматолог, врач ультразвуковой диагностики травматологического и приемного отделения, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия, e-mail: stroncys_872@mail.ru.

Глуховец Илья Борисович – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; зав. патанатомическим отделением ГБУ Рязанской области «ГКБСМП», г. Рязань, Россия, e-mail: bsmp@mail.ryazan.ru.

Симаков Роман Юрьевич – соискатель кафедры физиологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; врач-хирург, врач ультразвуковой диагностики ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия, e-mail: simakovryazan@gmail.com.

Authors information

Andreeva Irina V. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Urology with a course of surgical diseases of the Ryazan State Medical University, Head of Functional and Ultrasound Diagnostics Department of Ryazan City Clinical Emergency care hospital; Head of research «The influence of physiological factors on the functional adaptation of central, portal and organ hemodynamics», Ryazan, Russia, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Teliya Vladimir D. – Graduate student of the Department of Physiology of the Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; Orthopedic traumatologist, doctor of ultrasound diagnostics of Traumatology and Emergency Department of Moscow Central Clinical Hospital «Russian Railway Medicine», Moscow, Russia, e-mail: stroncys_872@mail.ru.

Glukhovets Ilya B. – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, Ryazan State Medical University, Head of Pathanatomic Department of the Ryazan City Clinical Emergency care hospital, Ryazan, Russia, e-mail: bsmp@mail.ryazan.ru.

Simakov Roman Yu. – Graduate student of the Department of Physiology of the Ryazan State Medical University, surgeon, doctor of ultrasound diagnostics of Ryazan Region State Clinical Hospital, Ryazan, Russia, e-mail: simakovryazan@gmail.com.