

На правах рукописи

Симакова Евгения Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА
ПОРТАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС
РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

1.5.5. Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2023

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Виноградов Александр Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Голубева Елена Константиновна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры нормальной физиологии

Берестень Наталья Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ на заседании диссертационного совета 21.2.060.02, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Короткова Н.В.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В диссертации рассматривается один из актуальных вопросов физиологии – влияние физической нагрузки (ФН) на портальную гемодинамику и структурно-функциональное состояние печени в возрастном аспекте.

Влияние ФН на органы и системы человека и животных является актуальной медико-биологической проблемой [Шахматов И.И., Алексеева О.В., 2011; Вахитов И.Х. с др., 2015; Иштуганова А.А., Крылов В.М., 2018; Сущевич Д.С. и др., 2020]. Рационально сбалансированная по мощности и объему ФН дает максимальный оздоровительный эффект, который сопровождается совершенствованием механизмов адаптации и определяется разнообразными функциями печени, обеспечивающими и поддерживающими высокую работоспособность [Амосов Н.М., 2002; Савилов Е.Д., Выборов С.А., 2006; Топоров Г.Н., Фомин А.С., 2009; Иванов Д.Г. и др., 2017].

Целенаправленное изучение влияния ФН на портальную гемодинамику, которая является основным буферным регуляторным механизмом поддержания адекватного метаболического гомеостаза печени [Митьков В.В. и др., 2000; Eipel, S. et al., 2010], определяет актуальность темы настоящего исследования. Клинические и экспериментальные исследования портальной гемодинамики выполняют при определении функционального состояния печени [Андреева И.В., 2006; Андреева И.В. и др., 2006], пищевой нагрузке [Митьков В.В. и др., 2000], циррозе печени [Виноградов А.А., Андреева И.В., 2016]. Влияние физической нагрузки на портальную гемодинамику и структурно-функциональное состояние печени практически не изучалось.

Имеются данные фрагментарных исследований портальной гемодинамики на животных разного возраста [Андреева И.В. и др., 2022; Виноградов А.А. и др., 2022]. Отсутствуют данные комплексных исследований механизмов адаптации портальной гемодинамики и структурно-функционального состояния печени без и на фоне ФН в возрастном аспекте.

Степень разработанности темы исследования

На фоне дискуссии о пользе и вреде ФН [Зулькарнаев, Т.Р. и др., 2014; Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., 2015; Мельникова Н.В. и др., 2015; Шутьева Е.Ю., Зайцева Т.В., 2017; Ганеева, Е.А. 2018; Сайфитова А.Т., Высотин С.А., 2018; Сущевич, Д.С и др., 2020; Asplund С.А. et al., 2011; Magee, Р.Ј. et al., 2016; Dženan Jahić et al., 2019] остаются недостаточно изученными вопросы, связанные с механизмами адаптации портальной гемодинамики к ФН [Иванов Д.Г. и др., 2017]. Решение этих вопросов является важным при физической реабилитации пациентов, долго находившихся в условиях ограничения физической активности и изоляции [Богданова Т.А., 2021; Hernández-Vásquez A., Vargas-Fernández R., 2021; Махов И.Н., Медведев А.С., 2022]. Кроме этого, малоизученным является появление печеночного болевого синдрома (ПБС) у спортсменов в процессе ФН. Чаще всего ПБС связывают с гипоксией, увеличением количества гистамина и ацетилхолина в крови. Однако портальная гемодинамика, которая вызывает изменение функционального состояния печени при ФН, не исследовалась [Рубцова М.А., 1997; Артемьева, Н.К., 2000; Башкин, И.Н. и др., 2002; Сидорова И.Г., Никоноров А.А., 2011]. Не разработана также методика проведения доплерометрии ВВ у крыс [Андреева И.В., Виноградов А.А. и др., 2014, 2019, 2022].

Направленное изучение механизмов адаптации портальной гемодинамики к дозированной ФН может стать основой для проведения целенаправленных исследований на людях при разработке методов профилактики и коррекции изменений в печени, связанных с ФН в разные возрастные периоды.

Цель исследования – в эксперименте на крысах в возрастном аспекте изучить механизмы адаптации портальной гемодинамики к дозированной физической нагрузке в виде принудительного бега с определением изменений структурно-функционального состояния печени.

Задачи исследования

1. Провести сопоставительный анализ показателей портальной гемодинамики животных опытной группы (ОГ) с возрастными изменениями,

определенными у животных контрольной группы (КГ). Установить фактическое влияние физической нагрузки на портальную гемодинамику после исключения данных возрастных изменений, определенных у животных КГ.

2. Выполнить сопоставительный анализ изменений гистоструктуры печени животных ОГ с возрастными изменениями ее у животных КГ.

3. В печени животных КГ и ОГ провести сравнительный анализ уровня общей воды до и после физической нагрузки. Выявить фактическое влияние физической нагрузки на уровень общей воды в печени животных ОГ после исключения данных возрастных изменений, определенных у животных КГ.

4. Установить механизмы адаптации портальной гемодинамики к дозированной физической нагрузке в виде принудительного бега.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное экспериментальное исследование на крысах, направленное на изучение портальной гемодинамики и структурно-функционального состояния печени в возрастном аспекте без и на фоне ФН.

Впервые установлено, что механизмы адаптации портальной гемодинамики к ФН связаны с увеличением диаметра ВВ. Увеличение диаметра ВВ оказывало обратное пропорциональное действие на линейную скорость кровотока и прямое пропорциональное действие на объемную скорость кровотока в ВВ.

Впервые установлено, что уменьшение линейной скорости кровотока в ВВ компенсировалось за счет увеличения объемной скорости кровотока.

Впервые установлено, что у животных ОГ после 15-суточного восстановительного периода, с исключением ФН и возрастных изменений, показатели портальной гемодинамики были сравнимы с исходными данными. Это указывало на транзиторный характер их изменений, зависящих от ФН.

Установлено, что ФН ведет к развитию в печени животных ОГ умеренно выраженного венозного полнокровия. В ядрах гепатоцитов уменьшается количество нуклеол, а хроматин в большей степени находится в конденсированном состоянии. Увеличивается число двуядерных гепатоцитов.

Впервые установлено, что в печени животных КГ в поздние сроки наблюдения появляются первичные признаки лимфомакрофагальной инфильтрации портального тракта и мелкозернистого ожирения. У животных ОГ эти процессы появляются значительно раньше.

Впервые установлено, что у животных ОГ после восстановительного периода в гистоструктуре печени происходят позитивные изменения: венозное полнокровие практически не определяется; в ядрах гепатоцитов увеличивается количество нуклеол, а хроматин находится в диффузном и конденсированном состоянии практически в одинаковой пропорции. В печени животных ОГ после 15-суточного восстановительного периода на фоне позитивных изменений гистоструктуры уменьшается лимфомакрофагальная инфильтрация портального тракта, но сохраняется мелкозернистое ожирение.

Установлено, что с возрастом в печени животных КГ уменьшается уровень общей воды в пределах физиологической нормы. После ФН он умеренно повышается, а за 15-суточный восстановительный период понижается до физиологического уровня.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования существенно расширяют современные представления об изменениях портальной гемодинамики в возрастном аспекте без и на фоне ФН. Это позволило выявить специфичность адаптивных реакций при изменении функциональных факторов, определенных после восстановительного периода, которые указывали на транзиторный характер изменений, зависящих от ФН. Резервные адаптивные гемодинамические возможности внутриорганного кровотока проявлялись увеличением объемной скорости кровотока в ВВ, что компенсировало уменьшение линейной скорости кровотока, обеспечивая относительную стабильность портопеченочной гемодинамики.

Полученные результаты вносят определенный вклад в изучение фундаментальных проблем физиологии и определяют возможность ближе

подойти к решению проблемы ФН в школах, спортивных секциях и при физической реабилитации пациентов с печеночной патологией. Основой решения этой проблемы является рекомендация чередовать ФН с восстановительным периодом, что позволит нивелировать транзиторные изменения портальной гемодинамики и структурно-функционального состояния печени, зависящие от ФН. Усовершенствованы методики ультразвукового исследования ВВ и дозированной ФН крысам в виде принудительного бега. Разработаны и внедрены устройства для моделирования ФН у мелких лабораторных животных (крыс), на которые получены патенты на изобретения РФ № 2677193 и № 2796879.

Методология и методы исследования

В диссертации представлен анализ результатов экспериментального исследования, выполненного на 39 беспородных белых крысах-самцах зрелого возраста. Моделирование ФН осуществлялось путем дозированного, принудительного бега животного по беговой дорожке. В работе были использованы ультразвуковые методы исследования портальной гемодинамики в режиме доплеровского сканирования и цветного доплеровского картирования ультразвуковыми сканерами: SonoSite Titan (США) и Sonoace-8000 (Medison, Южная Корея). Объектом исследования были возрастные и связанные с ФН изменения портальной гемодинамики с определением следующих показателей ВВ: диаметра; линейной скорости кровотока; объемной скорости кровотока; систоло-диастолического коэффициента, индексов резистентности и спектрального расширения. Изучены структурные изменения в печени на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону, описание и фотографирование которых осуществляли с помощью цифрового микроскопа DELTA optical (Китай). В печени животных была определена динамика уровня общей воды.

Исследование было одобрено Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Возрастные изменения портальной гемодинамики у животных контрольной группы сопровождаются увеличением диаметра ВВ с уменьшением линейной скорости кровотока и увеличением объемной скорости кровотока. Происходят гистоструктурные возрастные трансформации печени: изменение соотношения конденсированного и диффузного хроматина в ядрах гепатоцитов с уменьшением количества нуклеол; умеренное венозное полнокровие; появление в поздние сроки наблюдения признаков лимфо-макрофагальной инфильтрации портального тракта и мелкозернистого ожирения; незначительное понижение в печени уровня общей воды.

2. Дозированная ФН в виде принудительного бега оказывает влияние на портальную гемодинамику, что проявляется: увеличением диаметра ВВ с пропорциональным уменьшением линейной скорости кровотока и увеличением объемной скорости кровотока; гистоструктурными трансформациями в печени с изменением в ядрах гепатоцитов соотношения конденсированного и диффузного хроматина со значительным уменьшением количества нуклеол; умеренным венозным полнокровием; появлением в ранние сроки признаков лимфо-макрофагальной инфильтрации портального тракта и мелкозернистого ожирения с прогрессированием к 60-м суткам эксперимента; умеренным повышением в печени уровня общей воды.

3. Выявленные изменения портальной гемодинамики, связанные с ФН, имели транзиторный характер и после 15-суточного восстановительного периода с исключением возрастных изменений, определенных у животных КГ, практически возвращались к исходным показателям.

4. Механизм адаптации портальной гемодинамики к ФН связан с изменением диаметра ВВ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основывается на использовании достаточного объема экспериментального материала и адекватных для

поставленных задач современных методах исследования и на статистически значимых данных, полученных в процессе исследования.

Основные результаты диссертационного исследования докладывались на конференциях: V Республиканская научная конференция с международным участием «Актуальные вопросы биологии и медицины» (г. Луганск, 2019 г.); III Международная конференция «Актуальные вопросы реабилитации, физической культуры» (г. Луганск, 2019 г.); I Университетская научная конференция «Актуальные вопросы биологии и медицины» (г. Луганск, 2020 г.).

Публикации по теме работы

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе, 5 статей в рецензируемых изданиях перечня ВАК при Минобрнауки России, 2 из которых – в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, получено 2 патента РФ на изобретения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц и 76 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения научных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 180 источников, в том числе, 132 отечественных и 48 зарубежных.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты работы использованы в педагогическом процессе в ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедрах: нормальной физиологии с курсом психофизиологии, патофизиологии и кафедры физического воспитания и здоровья. Внедрены в

научную и учебную работу ФГБОУ ВО «Луганский государственный педагогический университет» на кафедрах: лабораторной диагностики, анатомии и физиологии, адаптивной физической культуры и физической реабилитации. Внедрены 2 патента Российской Федерации на изобретение.

Личный вклад

Автору принадлежит основная роль в разработке дизайна исследования, подготовке и проведении эксперимента, заборе материала для исследования. Самостоятельно выполнены исследования портальной гемодинамики и морфофункциональные исследования. Автор принимал непосредственное участие в написании тезисов, научных статей и подготовке их к публикации в научных изданиях, а также подготовке материалов для подачи заявок на изобретения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 39 белых беспородных крысах-самцах зрелого возраста (14-16 месяцев) с массой 210-220 г, взятых из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Выбор животных продиктован методологическим подходом к решению поставленных цели и задач. Количество животных определяли с учетом статистического критерия достоверности [Поляков Л.Е., 1971]. Животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на стандартном рационе [Бондарева Е.Д. и др., 2018; Западнюк И.П. и др., 1974]. Были соблюдены принципы «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Принципов надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014), 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)».

Ультразвуковые исследования выполняли под золетил-ксилазиновым наркозом (Золетил Virbac 20-40 мг/кг, Ксилазин НИТАфарм 5-10 мг/кг в/м), а эвтаназию животных осуществляли передозировкой Золетила Virbac.

Экспериментальное моделирование ФН. В начале исследования крыс обучали бегу на устройствах с беговой дорожкой (патенты РФ № 2677193 и № 2796879). Отбор животных (21 крыса) в ОГ осуществляли путем 3-суточного бегового тренинга со скоростью беговой дорожки 1 км/час в течение 5-10 мин. Из 18 крыс, которые не включались в беговой процесс, сформировали КГ. У животных ОГ моделировали ФН с начальной скоростью 2-3 км/час. При отсутствии у животных признаков утомления скорость беговой дорожки повышалась до 10 км/час [Беляева Г.С. и др., 2015]. Продолжительность бега была от 30 до 40 мин и определялась появлением признаков утомления.

Ультразвуковые исследования. Портальную гемодинамику у животных КГ и ОГ изучали с помощью ультразвуковой доплерометрии [Андреева И.В., Виноградов А.А., 2019] с соблюдением предписаний Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии применения УЗИ у непродуктивных животных. В режиме цветного доплеровского картирования в проекции ВВ визуализировали цветовой сигнал, а в режиме спектрального доплера – спектр кровотока в ВВ. Программным обеспечением ультразвукового сканера определяли: диаметр ВВ в см; пиковую систолическую и конечную диастолическую скорости кровотока в ВВ в см/с, систоло-диастолический коэффициент и индекс резистентности ВВ в у.е. Полученные данные использовали при вычислении площади поперечного сечения диаметра ВВ в см², средней скорости кровотока в ВВ в см/с, объемной скорости кровотока в ВВ в мл/мин, индекса спектрального расширения ВВ в у.е.

У животных КГ изучали возрастные изменения портальной гемодинамики, массу животных, гистоструктуру печени и уровень общей воды. В первые сутки определяли исходный показатель, а через 15, 30, 45, 60, 75 суток от начала наблюдения возрастные изменения.

У животных ОГ ежедневно в течение 60 суток моделировали ФН путем

дозированного, принудительного бега. За сутки до ФН определяли исходный показатель портальной гемодинамики, массу крысы и морфофункциональные показатели печени. Эти показатели определяли в начале эксперимента (1 сутки) и через 15, 30, 45, 60 суток. После 15-суточного восстановительного периода определяли фактическое влияние ФН на портальную гемодинамику на фоне исключения ФН и возрастных изменений.

Гистологические и функциональные исследования. Для гистологических исследований из центральных и периферических участков печени брали кусочки печени размером до 10×10 мм. Фиксация, обезвоживание, заливка в парафиновые блоки, изготовление срезов толщиной 15 и 20 мкм и окрашивание их гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону выполняли по общепринятой методике [Б. Ромейс, 1953]. Полученные препараты изучали и фотографировали с помощью цифрового микроскопа DELTA optical (Китай). Уровень общей воды в печени животных КГ и ОГ определяли по методике Ю.В. Исакова и М.В. Ромасенко (1986). Взвешивание животных осуществляли на электронных весах OHAUS NVL2101 с дискретностью 0,1 г.

Статистическая обработка полученных данных. Цифровые данные обрабатывали с помощью компьютерных программ: «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AXA003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке методами параметрического анализа. Определяли: среднюю арифметическую выборки (M); ошибку средней арифметической выборки (m); t-критерий Стьюдента с вероятностью ошибки (p) при уровне значимости $p < 0,05$; коэффициент корреляции Пирсона (R). По шкале Чеддока определяли степень зависимости от проводимого эксперимента: слабая зависимость – 0,1-0,3, умеренная – 0,3-0,5, заметная – 0,5-0,7, высокая – 0,7-0,9 и весьма высокая – 0,9-1,0 [Реброва О.Ю., 2002].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При ультразвуковом исследовании в В-режиме у животных КГ и ОГ в ВВ

был определен нормальный монофазный, низкоскоростной и непрерывный кровоток с гепатопетальным направлением и характерным венозным спектром. Эхогенность и звукопроводимость печени практически не изменялись.

У животных КГ возрастное изменение D ВВ в прямой пропорциональной зависимости было связано с изменением массы животного. У животных ОГ увеличение массы было меньше, чем у животных КГ, что могло быть связано с энергетическими затратами при ФН.

Исходный показатель D ВВ у животных КГ был $0,086 \pm 0,001$ см. К 75 суткам возрастное увеличение D ВВ было на $15,80 \pm 2,968\%$ (до $0,097 \pm 0,003$ см при $p=0,005$). У животных ОГ исходный показатель D ВВ был $0,083 \pm 0,004$ см. Через 60 суток после ежедневной ФН он увеличивался до $0,12 \pm 0,007$ см ($p=0,001$). После восстановительного периода было уменьшение D ВВ до $0,10 \pm 0,007$ см ($p=0,079$). При этом он оставался больше исходного показателя на $20,07 \pm 5,463\%$. Фактически изменение D ВВ, зависящее от ФН, было больше исходного показателя на $4,27 \pm 2,889\%$.

У спортсменов и экспериментальных животных изменение D ВВ при ФН не изучено. Имеются данные, что в паренхиме печени после ФН в виде плавания по Порсолту были резкое расширение внутريدольковых синусоидных капилляров и периваскулярный отек [Зулькарнаев Т.Р. и др., 2014]. Изменение диаметра ВВ не изучалось.

У животных КГ и ОГ линейная скорость кровотока в ВВ находилась в зависимости от изменения D ВВ. Исходный показатель пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в ВВ животных КГ был $9,87 \pm 0,077$ см/с. Через 75 суток V_{ps} в ВВ уменьшалась до $9,66 \pm 0,025$ см/с ($p=0,025$) и была меньше исходного показателя на $2,14 \pm 0,530\%$. У животных ОГ исходный показатель V_{ps} в ВВ был $9,87 \pm 0,033$ см/с. После завершения ФН к 60-м суткам V_{ps} в ВВ уменьшалась на $17,12 \pm 2,640\%$ (до $8,18 \pm 0,288$ см/с при $p=0,001$). После восстановительного периода она увеличивалась до $9,14 \pm 0,190$ см/с ($p=0,004$), но оставалась меньше исходного показателя на $7,37 \pm 1,768\%$. Фактически изменение V_{ps} в ВВ, зависящее от ФН, было меньше исходного показателя на $5,23 \pm 2,299\%$.

Исходный показатель конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed}) в ВВ у животных КГ был $4,93 \pm 0,098$ см/с. К 75-м суткам V_{ed} в ВВ уменьшалась до $4,59 \pm 0,020$ см/с ($p=0,008$) и была меньше исходного показателя на $6,75 \pm 1,462\%$. Исходный показатель V_{ed} в ВВ животных ОГ был в пределах $4,86 \pm 0,068$ см/сек. К 60-м суткам V_{ed} в ВВ уменьшалась до $3,03 \pm 0,273$ см/с ($p < 0,001$) – на $37,60 \pm 4,763\%$ от исходного показателя. После восстановительного периода она увеличивалась до $4,08 \pm 0,172$ см/с ($p=0,002$), но оставалась меньше исходного показателя на $15,99 \pm 2,831\%$. Фактически изменение V_{ed} , зависящее от ФН, в ВВ было меньше исходного показателя на $9,24 \pm 4,294\%$.

У животных КГ исходный показатель средней линейной скорости кровотока ($V_{cp.}$) в ВВ был $7,40 \pm 0,088$ см/с. К 75-м суткам $V_{cp.}$ в ВВ уменьшалась до $7,13 \pm 0,012$ см/с ($p=0,013$), что было меньше исходного показателя на $3,67 \pm 0,986\%$. Исходный показатель $V_{cp.}$ в ВВ животных ОГ составлял $7,36 \pm 0,050$ см/с. После 60-суточного эксперимента $V_{cp.}$ в ВВ уменьшалась до $5,61 \pm 0,281$ см/с ($p=0,001$) – на $23,87 \pm 3,294\%$. После восстановительного периода $V_{cp.}$ в ВВ увеличивалась до $6,61 \pm 0,192$ см/с ($p=0,004$), но оставалась меньше исходного показателя на $10,21 \pm 2,039\%$. Фактическое изменение $V_{cp.}$ в ВВ, зависящее от ФН, было на $6,54 \pm 2,981\%$ меньше исходного показателя.

В литературе при проведении исследования портальной гемодинамики на фоне портальной гипертензии выявлены противоречивые суждения. Одни авторы указывали на замедление линейной скорости портального кровотока при портальной гипертензии [Гуменюк К.В. и др., 2003; Ohnishi K. et al., 1985; Gorka W. et al., 1997; Walsh K.M. et al., 1998]. Другие – высказывают противоположные мнения [Nakayama M. et al., 1998; Domland M. et al., 2000]. По-видимому, такие суждения связаны с тем, что в стадии открытия коллатеральных путей оттока крови диаметр ВВ уменьшался [Ерамишанцев Ф.К. и др., 1991] и при этом в ВВ увеличивалась линейная скорость кровотока [Sacerdoti D. et al., 1995; Piscaglia F. et al., 1997; Vogt W. et al., 2005].

У спортсменов и лиц, занимающихся физической культурой, хорошо изучено влияние ФН на центральную гемодинамику. Однако органная

гемодинамика, в частности, портопеченочная гемодинамика, остается недостаточно исследованной. Данные об изменениях линейной и объемной скоростей органного кровотока не приводятся [Шанкин А.А. и др., 2016].

В нашем исследовании было установлено, что уменьшение линейной скорости кровотока в ВВ было пропорционально увеличению D ВВ. У животных ОГ скорость линейного кровотока была связана с возрастными и зависящими от ФН изменениями D ВВ. У животных КГ и ОГ была определена обратная высокая и весьма высокая корреляционная зависимость изменений V_{ps} и V_{ed} в ВВ от изменения D ВВ (от -0,775 до -0,968).

Уменьшение линейной скорости кровотока в ВВ [Берестень Н.Ф., Нельга О.Н., 2001] мало влияло на перфузию печени вследствие увеличения объемной скорости кровотока в ВВ.

Объемная скорость кровотока (Q) в ВВ находилась в зависимости от поперечного сечения D ВВ и V_{cp} в ВВ. При увеличении D ВВ пропорционально увеличивалось поперечное сечение (S), но уменьшалась V_{cp} в ВВ. Установлено, что у животных КГ исходный показатель Q в ВВ был $2,57 \pm 0,048$ мл/мин. Через 75 суток Q в ВВ увеличивалась до $3,33 \pm 0,173$ мл/мин при $p=0,032$ (на $29,39 \pm 7,558\%$). К 75-м суткам возрастные изменения V_{cp} в ВВ характеризовались уменьшением на $3,67 \pm 0,986\%$, но при этом прогрессивно увеличивалась S ВВ на $44,51\%$, что способствовало увеличению Q в ВВ.

У животных ОГ исходный показатель объемной скорости кровотока в ВВ был $2,41 \pm 0,245$ мл/мин. Через 60 суток Q в ВВ увеличивалась до $3,79 \pm 0,280$ мл/мин при $p=0,029$ (на $57,69 \pm 8,059\%$), а после восстановительного периода – уменьшалась до $3,11 \pm 0,177$ мл/мин при $p=0,046$, но оставалась больше исходного показателя на $29,89 \pm 11,979\%$. Фактически изменение Q в ВВ, зависящее от ФН, было на $1,41 \pm 0,823\%$ больше исходного показателя.

Определенные в эксперименте на животных ОГ данные возрастных и зависящих от ФН изменений Q в ВВ указывали на то, что уменьшение скорости линейного кровотока в ВВ компенсируется увеличением объемной скорости кровотока в ВВ. В одном и другом случае причиной такой поллярности являлось

изменение D ВВ. При этом портопеченочная гемодинамика оставалась относительно стабильной. Установлено, что при ФН изменения Q в ВВ находились в прямой и весьма высокой корреляционной зависимости от изменения D ВВ (от 0,959 до 1,0).

У животных КГ исходный показатель систоло-диастолического (S/D) коэффициента в ВВ был в пределах $2,0 \pm 0,026$ у.е. Через 75 суток он увеличивался до $2,10 \pm 0,006$ у.е. ($p=0,005$) и был больше исходного показателя на $4,97 \pm 1,294\%$.

Индексы резистентности ВВ и спектрального расширения были пропорционально зависимы от изменения S/D коэффициента в ВВ. Установлено, что к 75 суткам возрастное изменение индекса резистентности (RI) ВВ характеризовалось увеличением на $4,75 \pm 1,302\%$ ($p=0,006$), а индекса спектрального расширения (ИСП) ВВ – на $4,49 \pm 1,218\%$ ($p=0,007$).

У животных ОГ исходный показатель S/D коэффициента в ВВ составил $2,03 \pm 0,030$ у.е. Через 60 суток отмечалось его увеличение до $2,71 \pm 0,148$ у.е. ($p=0,002$), что было больше исходного показателя на $33,27 \pm 5,332\%$. При этом RI ВВ увеличивался на $24,10 \pm 2,120\%$ ($p<0,001$), а ИСП – на $23,90 \pm 2,687\%$ ($p<0,001$). После восстановительного периода S/D коэффициент в ВВ уменьшался до $2,24 \pm 0,060$ ($p=0,012$), но оставался больше исходного показателя на $10,30 \pm 1,322\%$. В то же время RI ВВ был больше исходного показателя на $9,11 \pm 0,696\%$ ($p=0,002$), а ИСП – на $8,84 \pm 1,279\%$ ($p=0,005$). Фактически S/D коэффициент в ВВ был больше исходного показателя на $5,34 \pm 2,240\%$, RI ВВ – на $4,36 \pm 1,933\%$ и ИСП – на $4,35 \pm 2,395\%$. Установлено, что изменения RI и ИСП ВВ у животных ОГ находились в прямой и весьма высокой корреляционной зависимости (от 0,923 до 0,999) от изменений S/D коэффициента ВВ.

У животных ОГ после восстановительного периода, с исключением ФН и возрастных изменений, фактические показатели портальной гемодинамики, зависящие от ФН, были практически сопоставимы с исходными показателями с различием на $3,62 \pm 2,335\%$. Это указывало на то, что изменения портальной гемодинамики при ФН являлись транзиторными и после 15-суточного восстановительного периода не выходили за пределы физиологической нормы.

Обнаруженная разница с исходными показателями указывала на дополнительное, кроме ФН, влияние на портальную гемодинамику. Известно, что после прекращения ФН мышечные синусы, находящиеся в трехглавой мышце голени, способствуют сохранению избыточного объема крови, которая постепенно оттекает в нижнюю полую вену (НПВ) [Веденский А.Н. и др., 1994; Alimi Y.S. et al., 1994]. Аналогичные мышечные синусы были обнаружены в сосудах икроножной мышцы собаки (Аринчин Н.И., Борисевич Г.Ф., 1986). Поэтому гипотетически можно предположить, что повышение давления крови в каудальной полой вене может явиться причиной остаточных изменений показателей портальной гемодинамики после ФН. Эти предположения требуют дополнительных направленных исследований. В нормальных условиях колебания скорости каудального кровотока не влияют на отток крови из печени по печеночным венам [Берестень Н.Ф. и др., 2003].

Установлено, что в печени животных ОГ увеличивался уровень общей воды (УОВ). Из литературных источников известно, что ФН сопровождается потерей воды клетками. Вода переходит в межклеточное пространство [Андреева И.В., Виноградов А.А., 2007; Ozkan I., Ibrahim C.H., 2016]. Этот процесс сопровождается гипергидратацией печеночной паренхимы, что могло явиться причиной изменения микроциркуляции с развитием умеренного венозного полнокровия. Изменения в паренхиме печени, как следствие гидратации, были определены при изучении гистоструктуры печени животных ОГ.

В печени животных КГ исходный показатель УОВ был $78,75 \pm 0,096\%$. К 75-м суткам он уменьшался на $0,54 \pm 0,042\%$ и был в пределах $78,33 \pm 0,061\%$ ($p=0,51$). У животных ОГ исходный показатель УОВ в печени был $78,84 \pm 0,088\%$. К 60-м суткам УОВ увеличивался на $1,12 \pm 0,217\%$ и был $79,72 \pm 0,288\%$ ($p=0,011$). После восстановительного периода УОВ оставался выше исходного показателя на $0,19 \pm 0,107\%$ ($78,99 \pm 0,103\%$ при $p=0,31$). Фактически УОВ уменьшался на $0,24 \pm 0,057\%$, что соответствовало $23,74$ мл/кг и не превышало физиологическую норму.

Известно, что при потере воды до 50 мл/кг и более возникает дефицит, который при потере до 100 мл/кг компенсируется за счет централизации

кровообращения и тахикардии [Антипина Л.Г. и др., 2021]. В результате проведенного исследования установлено, что к 75-м суткам у животных КГ УОВ уменьшался на 0,42%, при этом возрастное уменьшение УОВ было в пределах физиологической нормы – 43,33 мл/кг.

В начале наблюдения при изучении структурного состояния печени животных КГ было установлено, что гепатоциты имели полигональную форму с выраженной границей эозинофильной цитоплазмы. В ядрах было от 3 до 4 и более нуклеол, а хроматин преимущественно находился в диффузном состоянии. Определялись единичные двуядерные гепатоциты, число которых к 75-м суткам незначительно увеличивалось. В поздние сроки (60-75 суток) в печени были определены первичные признаки лимфомакрофагальной инфильтрации портального тракта и мелкозернистого ожирения.

У животных ОГ структурное состояние печени после ФН характеризовалось незначительными явлениями венозного полнокровия, уменьшением количества нуклеол в ядрах гепатоцитов, увеличением количества двуядерных клеток, а также содержания конденсированного хроматина. На 30-е сутки были определены первичные признаки лимфомакрофагальной инфильтрации портального тракта и мелкозернистого ожирения. К 60-м суткам были выявлены крупные жировые (перстневидные) клетки. После восстановительного периода в ядрах гепатоцитов увеличивалось число нуклеол. Диффузный и конденсированный хроматин был практически в одинаковых пропорциях. Незначительно уменьшились жировая и лимфомакрофагальная инфильтрация портального тракта.

Появление очагов мелкозернистого ожирения у животных КГ можно объяснить отсутствием физической активности [Rector R.S., Thyfault J.P., 2011; Gerbel L. et al., 2012]. У животных ОГ раннее появление мелкозернистого ожирения с увеличением количества и размеров жировых клеток формируется при умеренной ФН [Lasser I.A. et al., 2014]. Возможно, что увеличение содержания жировой ткани в печени животных при ФН могло быть связано с компенсаторными процессами для коррекции энергетических затрат.

В данном разделе диссертации мы резюмировали изменения линейного и

объемного кровотока в ВВ в зависимости от изменения ее D. Кроме этого, акцентировалось внимание на роли восстановительного периода, который оказывал позитивное влияние на портальную гемодинамику.

Заключение. В процессе исследования установлено, что изменение D ВВ являлось основополагающим фактором, оказывающим влияние на состояние портальной гемодинамики у животных КГ и ОГ. Увеличение D ВВ оказывало обратное пропорциональное действие на изменение линейной скорости кровотока в ВВ (V_{ps} , V_{ed} и V_{cp}) и прямое пропорциональное влияние на объемную скорость кровотока (Q) в ВВ. При этом уменьшение линейной скорости кровотока в ВВ компенсировалось увеличением Q в ВВ.

Учитывая данные проведенного исследования, можно резюмировать, что возрастные и связанные с ФН изменения параметров портальной гемодинамики не выходили за пределы физиологической нормы, а после восстановительного периода были сопоставимы с исходными показателями с различием на $3,62 \pm 2,335\%$. Этот факт свидетельствовал о транзиторном характере выявленных в процессе эксперимента изменений портальной гемодинамики. Поэтому для сохранения функциональной активности печени необходимо чередовать ФН с восстановительным периодом, длительность которого должна зависеть от продолжительности и величины ФН.

ВЫВОДЫ

1. У животных контрольной группы и, в большей степени выраженности, у животных опытной группы, на показатели портальной гемодинамики оказывало влияние изменение диаметра воротной вены. Возрастное и зависящее от физической нагрузки увеличение диаметра воротной вены сопровождалось уменьшением линейной скорости кровотока, увеличением поперечного сечения диаметра воротной вены и объемной скорости кровотока, увеличением систоло-диастолического коэффициента, индекса резистентности и индекса спектрального расширения воротной вены. У животных опытной группы изменение портальной гемодинамики прогрессировало и достигало максимума к 60-м суткам

эксперимента. После 15-суточного восстановительного периода, вслед за исключением возрастных изменений, параметры портальной гемодинамики были сопоставимы с исходными показателями.

2. На 60 сутки эксперимента у животных опытной группы, в сравнении с возрастными изменениями у животных контрольной группы, в печени было установлено умеренно выраженное венозное полнокровие, увеличение количества двуядерных гепатоцитов, в ядрах которых концентрация конденсированного хроматина была увеличена и уменьшено число нуклеол. На 30-е сутки в печени появляются первоначальные признаки лимфо-макрофагальной инфильтрации портального тракта и мелкозернистого ожирения. У животных контрольной группы первоначальные признаки лимфо-макрофагальной инфильтрации портального тракта и мелкозернистого ожирения были после 60-суточного наблюдения. После 15-суточного восстановительного периода у животных опытной группы сохраняются признаки венозного полнокровия и увеличенное количество двуядерных гепатоцитов. В ядрах гепатоцитов увеличивается число нуклеол и концентрация диффузного хроматина. В печени происходит уменьшение лимфо-макрофагальной инфильтрации портального тракта с сохранением мелкозернистого ожирения. Жировая инфильтрация печени у животных контрольной группы могла быть связана с отсутствием физической активности, а у животных опытной группы – с энергетическими затратами, связанными с физической нагрузкой.

3. У животных опытной группы в печени наблюдалось увеличение уровня общей воды, и к 60-м суткам эксперимента оно было больше, чем в печени животных контрольной группы, на $1,76 \pm 0,065\%$. После восстановительного периода уровень общей воды в сравнении с 60-суточным показателем понижался, но оставался больше исходного показателя на $0,18 \pm 0,089\%$. Фактически, после исключения возрастных изменений, определенных у животных контрольной группы, уровень общей воды был меньше исходного показателя на $0,24 \pm 0,057\%$, что соответствовало физиологической норме.

4. Механизм адаптации портальной гемодинамики к физической нагрузке связан с пропорциональным увеличением объемной скорости кровотока, как компенсацией уменьшения линейной скорости кровотока в воротной вене. Изменения портальной гемодинамики при физической нагрузке были транзиторными и после 15-суточного восстановительного периода практически возвращались к исходному показателю с различием на $3,62 \pm 2,335\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании опытной группы крыс для проведения эксперимента с дозированной физической нагрузкой в виде принудительного бега целесообразно включить 3-суточный беговой тренинг со скоростью беговой дорожки 1 км/час продолжительностью 5-10 мин. Из крыс, которые не включались в беговой процесс, формировать контрольную группу.

2. В связи с тем, что ультразвуковое исследование у лабораторных животных выполняется под общим обезболиванием, определение исходных показателей портальной гемодинамики у крыс опытной группы необходимо осуществлять за сутки до начала эксперимента, а параметры портальной гемодинамики после физической нагрузки устанавливать в первые сутки. Это позволит провести сопоставительный анализ изменений портальной гемодинамики в процессе эксперимента для объективной оценки получаемых результатов.

3. Целесообразно определять корреляционную зависимость изменений параметров портальной гемодинамики от ее внутригрупповых компонентов (диаметр воротной вены, линейная скорость кровотока, систоло-диастолический коэффициент, индексы резистентности и спектрального расширения воротной вены) в каждый фиксированный временной период, например, в 1-е сутки, через 15, 30, 45, 60 и 75 суток.

4. Для достоверной оценки изменений портальной гемодинамики с определением фактического влияния физической нагрузки в выделенные временные промежутки целесообразно исключать из показателей, полученных в

процессе эксперимента, данные возрастных изменений, определенных у животных контрольной группы.

5. После окончания эксперимента, включающего физическую нагрузку в виде дозированного принудительного бега, для определения положительного или отрицательного влияния физической нагрузки на портальную гемодинамику и структурно-функциональное состояние печени целесообразно вводить восстановительный период с полным исключением физической нагрузки. После восстановительного периода определять параметры портальной гемодинамики в плане их отличия от исходных показателей после обязательного исключения возрастных данных, определенных у животных контрольной группы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Андреева, И.В. Гемодинамика в системе воротной вены печени до и после физической нагрузки / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, **Е.С. Симакова**. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы биологии и медицины : материалы V Республиканской научной конференции, г. Луганск, 25 апреля 2019 г. – Луганск : Победа, 2019. – С. 10-11.

2. Андреева, И.В. Физическая нагрузка как фактор влияния на морфологические и функциональные характеристики печени и сердца / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, **Е.С. Симакова**. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы биологии и медицины : материалы V Республиканской научной конференции, г. Луганск, 25 апреля 2019 г. – Луганск : Победа, 2019. – С. 11-12.

3. Неспецифическая адаптация к физической нагрузке / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, **Е.С. Симакова**, Р.Ю. Симаков. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы реабилитации, физической культуры: сборник научных статей по материалам III Международной научно-практической конференции, г. Луганск, 23 – 24 апреля 2019 года. – Луганск, 2019. – С. 51-57.

4. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, Т.М. Жесткова [и др.]. – Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – №2. – С. 54-58. – (Соавт.: Н.В. Калина, Р.Ю. Симаков, **Е.С. Симакова**, А.С. Григорьев, Р.В. Святивода).

5. Сопоставительный анализ экспериментальных показателей внутрикожного напряжения кислорода с параметрами микроциркуляции / И.В.

Андреева, А.А. Виноградов, Т.М. Жесткова [и др.]. – Текст : непосредственный // Якутский медицинский журнал. – 2019. – Т. 65, №1. – С. 14-16. – (Соавт.: Н.В. Калина, Р.Ю. Симаков, **Е.С. Симакова**, А.С. Григорьев, Р.В. Святотова).

6. Антиоксидантная система крысы при дозированной физической нагрузке / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, **Е.С. Симакова**, Р.Ю. Симаков. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы биологии и медицины : материалы I Университетской научной конференции, г. Луганск, 28 апреля 2020 г. / под ред. профессора П.К. Бойченко. – Луганск : Книта, 2020. – С 17-20.

7. Виноградов, А.А. Пигментная функция печени на фоне дозированной физической нагрузки / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, **Е.С. Симакова**. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы биологии и медицины : материалы I Университетской научной конференции, г. Луганск, 28 апреля 2020 г. / под ред. профессора П.К. Бойченко. – Луганск : Книта, 2020. – С 14-17.

8. Изменение показателей гемодинамики воротной вены при развитии цирроза печени / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, **Е.С. Симакова**, Р.Ю. Симаков. – Текст : непосредственный // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1, выпуск 2. – С. 18-19.

9. Ферментная функция печени на фоне дозированной физической нагрузки / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, **Е.С. Симакова**, В.Д. Телия. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы биологии и медицины : материалы I Университетской научной конференции, г. Луганск, 28 апреля 2020 г. / под ред. профессора П.К. Бойченко. – Луганск : Книта, 2020. – С 20-24.

10. Возрастные изменения диаметра воротной вены и массы животного в процессе 75-суточного наблюдения / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, **Е.С. Симакова**, В.Д. Телия. – Текст : непосредственный // Вестник Луганского государственного педагогического университета. Серия 4. Медицина. – 2021. – № 1(58). – С. 29-32.

11. Возрастные изменения диаметра воротной вены и массы животного в процессе 75-суточного наблюдения / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, **Е.С. Симакова**, В.Д. Телия. – Текст : непосредственный // Вестник Луганского государственного педагогического университета. Серия 4. Медицина. – 2021. – № 1(58). – С. 29-32.

12. Возрастные изменения систолической и диастолической линейной скорости кровотока в воротной вене в зависимости от изменения ее диаметра / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, **Е.С. Симакова**, В.Д. Телия. – Текст : непосредственный // Вестник Луганского государственного педагогического университета. Серия 4. Медицина. – 2021. – № 1(58). – С. 33-36.

13. Виноградов, А.А. Адаптация портальной гемодинамики крыс к выполнению ежедневной, дозированной физической нагрузки в виде

принудительного бега / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, **Е.С. Симакова**. – Текст : непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 16-21.

14. Виноградов, А.А. Возрастные изменения гидратации и гистоструктуры печени крысы / А.А. Виноградов, **Е.С. Симакова**. – Текст : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 3. – С. 120-128.

ПАТЕНТЫ

1. Патент № 2677193 Российская Федерация, МПК А63В 22/02(2006.01). Устройство для моделирования физической нагрузки лабораторным животным без и на фоне гипоксии : №2018101670 : заявл. 2018.01.17 : опубл. 2019.01.15 / Виноградов А.А., Андреева И.В., **Симакова Е.С.**, Сучков Д.И., Павлов А.В.; Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Бюлетень № 2. – Текст : непосредственный.

2. Патент № 2796879 Российская Федерация, МПК А63В 22/02(2006.01). Устройство для моделирования физической нагрузки у экспериментальных животных : №2022117608 : заявл. 29.06.2022 : опубл. 2023.05.29 / Виноградов А.А., Андреева И.В., **Симакова Е.С.**, Виноградов В.А.; Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Бюлетень № 16. – Текст : непосредственный.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВ – воротная вена

ИСП – индекс спектрального расширения

КГ – контрольная группа животных

КПВ – каудальная полая вена

ОГ – опытная группа

УОВ – уровень общей воды

ФН – дозированная физическая нагрузка в виде принудительного бега

D – диаметр

m – масса

Q – объемная скорость кровотока

RI – индекс резистентности

S – поперечное сечение

S/D – систоло-диастолический коэффициент

V_{ср.} – средняя линейная скорость кровотока

V_{ед} – конечная диастолическая скорость кровотока

V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока