

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 6012.66:612.13::611.149

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-125-129

**ВОЗРАСТНАЯ АДАПТАЦИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ КРЫС
В ПРОЦЕССЕ 75 СУТОК НАБЛЮДЕНИЯ****Александр Анатольевич Виноградов[✉], Ирина Владимировна Андреева,
Евгения Сергеевна Симакова**

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

[✉] alexanvin@yandex.ru

Аннотация. На молодых крысах ультразвуковыми методами исследования изучена возрастная адаптация портальной гемодинамики. В режиме цветного доплеровского картирования в проекции воротной вены визуализировали цветовой сигнал, а в режиме спектрального доплера – спектр кровотока в ВВ. Определяли: диаметр и поперечное сечение воротной вены, линейную и объемную скорости кровотока. Исследование выполняли в начале и после 60- и 75-суточного наблюдения. Установлено, что на показатели портальной гемодинамики оказывало влияние изменение диаметра воротной вены. При увеличении диаметра воротной вены уменьшалась линейная, но увеличивалась объемная скорость кровотока в воротной вене. **Выводы.** Механизмы возрастной адаптации портальной гемодинамики включают компенсацию уменьшения линейной скорости кровотока с увеличением объемной скорости кровотока в воротной вене.

Ключевые слова: крыса, возрастная адаптация, портальная гемодинамика

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

**AGE-RELATED ADAPTATION OF PORTAL HEMODYNAMICS IN RATS
DURING 75 DAY FOLLOW-UP****Alexander A. Vinogradov[✉], Irina V. Andreeva, Evgeniya S. Simakova**

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

[✉] alexanvin@yandex.ru

Abstract. The age-related adaptation of portal hemodynamics was studied in young rats by ultrasound methods. In the mode of color Doppler mapping, a color signal was visualized in the projection of the portal vein, and in the spectral Doppler mode, the spectrum of blood flow in the portal vein was visualized. The diameter and cross-section of the portal vein, linear and volumetric blood flow rates were determined. The study was performed at the beginning and after 60- and 75-day follow-up. It was found that the portal hemodynamics parameters were influenced by a change in the diameter of the portal vein. With an increase in the diameter of the portal vein, the linear velocity of blood flow in the portal vein decreased, but the volumetric velocity of blood flow in the portal vein increased. **Conclusions.** The mechanisms of age-related adaptation of portal hemodynamics include compensation for a decrease in the linear velocity of blood flow by increasing the volumetric velocity of blood flow in the portal vein.

Keywords: rat, age adaptation, portal hemodynamics

В норме адаптация организма к факторам внешней среды определяется различными функциями печени, которые обеспечивают и поддерживают высокую работоспособность. Особый интерес представляет портальная гемодинамика, которая является основным буферным регуляторным механизмом поддержания адекватного функционирования и метаболического гомеостаза печени [1].

Для определения параметров портальной гемодинамики в практической и экспериментальной медицине применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) с дуплексным сканированием воротной вены (ВВ), что позволяет информативно оценить функциональное состояние печеночного кровотока [2, 3, 4, 5, 6]. В настоящее время остаются недостаточно изученными механизмы возрастной адаптации портальной гемодинамики

в процессе динамического наблюдения. Это стимулировало авторов к выполнению целенаправленного исследования механизмов возрастной адаптации портальной гемодинамики.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На крысах в динамике изучить особенности возрастной адаптации портальной гемодинамики в процессе 75-суточного наблюдения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в осенне-зимний период на молодых (14–16 месяцев) беспородных белых крысах-самцах массой 200–230 г, которые содержались в условиях вивария на стандартном рационе [7]. Содержание и обращение с животными в эксперименте (включая анестезию и эвтаназию передозировкой зоветила) осуществляли соответственно принципам «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [8], приказу Министерства Минздрава РФ от 01.04.2016 № 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). Животные содержались по 6 особей в стандартных клетках при температуре воздуха 20–22 °С, относительной влажности 40–60 %, световом режиме 12:12 с включением света в 8.00, потребляли корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», Россия) и воду при свободном доступе. Отлучение от корма осуществлялось за 2 ч до ФН [9].

В условиях наркоза (зоветил 20мг/кг) в положении на спине с помощью сканера Sonoace-8000 (Medison, Южная Корея) с линейным датчиком 7,5 МГц в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) в проекции ВВ визуализировали цветовой сигнал и спектр кровотока в ВВ в режиме спектрального доплера. У животных определяли показатели портальной гемодинамики в начале наблюдения и возрастные изменения через 60 и 75 суток. Изучали количественные показатели портальной гемодинамики: диаметр (**D** в см) ВВ, линейную скорость кровотока – пиковую систолическую (**V_{ps}** в см/с), конечную диастолическую (**V_{ed}** в см/с) и усредненную по времени среднюю (**TAV** в см/с) скорости кровотока в ВВ. Среднюю объемную скорость кровотока (**Q_{ср.}** в мл/мин) в ВВ вычисляли по формуле – $Q_{ср.} = S \times TAV \times 60$. Поперечное сечение (**S** в см²) ВВ вычисляли по формуле – $S = \pi D^2 / 4$.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы Stat Soft Statistica 13.0 (США, номер лицензии АХА003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel

for MACver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Определяли: среднюю арифметическую выборки (**M**); ошибку средней арифметической выборки (**m**); вероятность ошибки (**p**); квартиль (**δ**) – отношение медианы к максимальному и минимальному показателям выборки, t-критерий Стьюдента. При распределении данных, отличным от нормального, в независимых выборках статистическую значимость различий оценивали **U_{эмп.}** по U-критерию Манна – Уитни при **U_{кр.}** 3-7. Наличие связи между исследуемыми группами определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (**R**). Коэффициент менее 0,3 определял слабую корреляционную связь, 0,3–0,5 – умеренную, 0,5–0,7 – заметную, 0,7–0,9 – высокую и 0,9–1,0 – весьма высокую корреляционную связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первые сутки наблюдения (ИП – исходный показатель) у животных в режиме доплеровского сканирования в ВВ зафиксирован монофазный (венозный) спектр кровотока с практически постоянным систоло-диастолическим размахом (рис. 1). В режиме ЦДК в проекции ВВ визуализировался цветовой сигнал (рис. 2). Красный цвет соответствовал потоку, идущему в сторону датчика, синий – от датчика [6]. Красный цвет указывал на гепатопетальное направление кровотока в ВВ у всех крыс КГ.

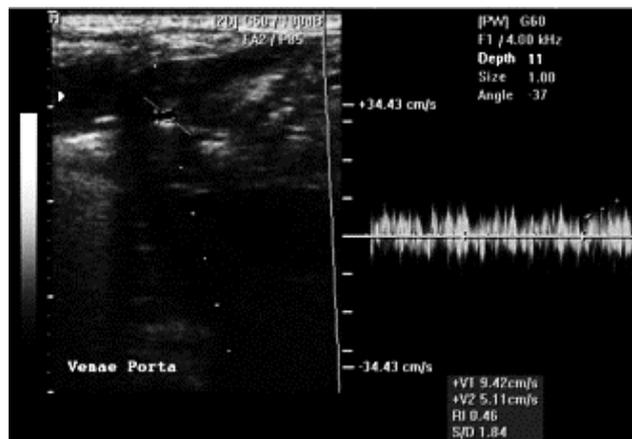


Рис. 1. Спектр кровотока в воротной вене в начале наблюдения

В начале наблюдения ИП диаметра (**D**) ВВ был в пределах (0,086 ± 0,001) см (**δ** = 0,085/0,086/0,087). Через 60 и 75 суток **D** ВВ увеличивался до (0,097 ± 0,002) см (**p** = 0,001; **δ** = 0,096/0,098/0,100; **U_{эмп.}** = 0; **R** = 0,976) и (0,10 ± 0,003) см (**p** = 0,001; **δ** = 0,098/0,100/0,103; **U_{эмп.}** = 0; **R** = 0,984) соответственно. В процентном отношении в сравнении с ИП возрастные изменения **D** ВВ к **60-м** и **75-м** суткам

составили увеличение на $(12,97 \pm 0,96) \%$ ($p = 0,001$; $\bar{\delta} = 12,432/13,671/14,568$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,910$) и на $(15,80 \pm 1,82) \%$ ($p = 0,001$; $\bar{\delta} = 14,778/16,395/17,442$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,943$) соответственно. Фактически возрастное увеличение **D** ВВ к завершению наблюдения составило $(0,01 \pm 0,002)$ см.

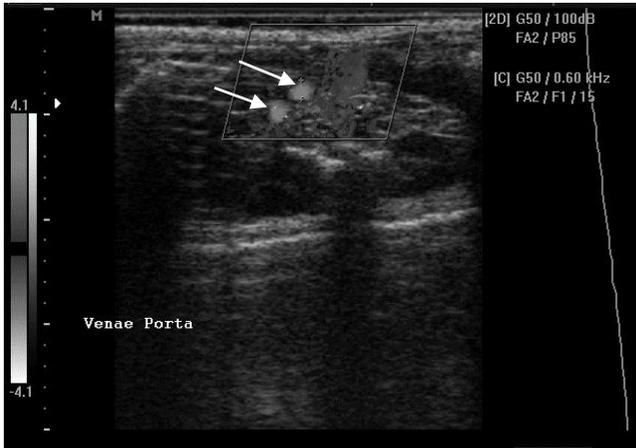


Рис. 2. В проекции воротной вены цветовой сигнал указывал на гепатопетальное направление кровотока. Стрелками отмечен цветовой сигнал красного цвета

Параметры линейной скорости кровотока в ВВ обратно пропорциональной зависимостью были связаны с возрастными изменениями **D** ВВ. В начале наблюдения ИП пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в ВВ был в пределах $(9,87 \pm 0,077)$ см/с ($\bar{\delta} = 9,823/9,900/9,948$). К **60-м** суткам наблюдения V_{ps} в ВВ уменьшалась до $(9,70 \pm 0,025)$ см/с ($p = 0,055$; $\bar{\delta} = 9,677/9,702/9,736$; $U_{\text{эмп.}} = 1,5$; $R = 0,830$), а к **75-м** суткам до $(9,66 \pm 0,017)$ см/с ($p = 0,025$; $\bar{\delta} = 9,633/9,650/9,675$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,830$). Через **60** суток V_{ps} в ВВ уменьшалась в сравнении с ИП на $(-0,18 \pm 0,058)$ см/с, или на $(-1,77 \pm 0,582) \%$ ($p = 0,065$; $\bar{\delta} = -2,261/-1,967/-1,527$; $U = 0$; $R = -0,867$). К **75-м** суткам – на $(-0,22 \pm 0,058)$ см/с, или на $(-2,17 \pm 0,579) \%$ ($p = 0,065$; $\bar{\delta} = -2,663/-2,371/-2,231$; $U = 0$; $R = -0,867$).

В начале наблюдения конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed}) в ВВ была в пределах $(4,93 \pm 0,082)$ см/с ($\bar{\delta} = 4,895/4,930/5,003$). Через **60** суток V_{ed} в ВВ составляла $(4,58 \pm 0,032)$ см/с ($p = 0,003$; $\bar{\delta} = 4,553/4,590/4,605$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,920$), а к **75-м** суткам – $(4,59 \pm 0,019)$ см/с ($p = 0,003$; $\bar{\delta} = 4,590/4,600/4,610$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,885$). К **60-м** суткам V_{ed} в ВВ уменьшалась на $(-0,35 \pm 0,062)$ см/с, или $(-7,05 \pm 1,182) \%$ ($p = 0,003$; $\bar{\delta} = -7,944/-7,215/-6,677$; $U = 0$; $R = -0,977$).

Через **75** суток V_{ed} в ВВ в сравнении с ИП уменьшалась на $(-0,34 \pm 0,062)$ см/с, или на $(-6,74 \pm 1,176) \%$ ($p = 0,003$; $\bar{\delta} = -7,792/-6,592/-6,517$; $U = 0$; $R = -0,985$).

В начале наблюдения усредненная по времени средняя скорость кровотока (**TAV**) в ВВ у животных КГ была в пределах $(7,41 \pm 0,088)$ см/с ($\bar{\delta} = 7,360/7,420/7,480$). Через **60** суток **TAV** в ВВ уменьшалась до $(7,14 \pm 0,025)$ см/с ($p = 0,009$; $\bar{\delta} = 7,123/7,140/7,158$; $U = 0$; $R = 0,960$), а **75-м** суткам – до $(7,13 \pm 0,012)$ см/с ($p = 0,006$; $\bar{\delta} = 7,115/7,130/7,130$; $U = 0$; $R = 0,841$).

На **60-е** сутки наблюдения **TAV** в ВВ была меньше ИП на $(-0,26 \pm 0,061)$ см/с или на $(-3,54 \pm 0,795) \%$ ($p = 0,014$; $\bar{\delta} = -4,311/-3,773/-3,227$; $U = 0$; $R = -0,920$). Через **75** суток **TAV** в ВВ в сравнении с ИП уменьшалась на $(-0,28 \pm 0,069)$ см/с, или на $(-3,72 \pm 0,903) \%$ ($p = 0,012$; $\bar{\delta} = -4,679/-3,907/-3,518$; $U = 0$; $R = -0,928$).

Средняя объемная скорость кровотока (Q_{cp}) в ВВ была в зависимости от **TAV** в ВВ и площади поперечного сечения (**S**) ВВ. В начале наблюдения ИП **S** ВВ был в пределах $(0,0058 \pm 0,0001)$ см² ($\bar{\delta} = 0,0055/0,0058/0,0059$). Через **60** суток **S** ВВ увеличивалась до $(0,0074 \pm 0,0003)$ см² ($p = 0,001$; $\bar{\delta} = 0,0072/0,0075/0,0078$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,951$), или на $(27,52 \pm 2,595) \%$, а к **75-м** суткам – до $(0,0078 \pm 0,0004)$ см² ($p = 0,001$; $\bar{\delta} = 0,0075/0,0079/0,0084$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,973$), или на $(34,29 \pm 4,920) \%$.

Возрастное изменение **S** ВВ оказывало влияние на порталную гемодинамику. В начале наблюдения ИП Q_{cp} в ВВ был в пределах $(2,57 \pm 0,026)$ мл/мин ($\bar{\delta} = 2,554/2,583/2,613$). Через **60** суток Q_{cp} в ВВ увеличивалась до $3,17 \pm 0,101$ мл/мин ($p = 0,001$; $\bar{\delta} = 3,097/3,224/3,332$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,998$) и через **75** суток – до $(3,33 \pm 0,169)$ мл/мин ($p = 0,002$; $\bar{\delta} = 33,216/3,366/3,573$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R = 0,992$). В сравнении с ИП к **60-м** суткам увеличение было на $(0,601 \pm 0,074)$ мл/мин, или на $(23,26 \pm 2,632) \%$ ($p = 0,01$; $\bar{\delta} = 21,288/24,792/27,490$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R_{xy} = -0,895$), а к **75-м** суткам – на $(0,761 \pm 0,143)$ мл/мин, или на $(29,40 \pm 5,190) \%$ ($p = 0,01$; $\bar{\delta} = 25,929/30,287/32,125$; $U_{\text{эмп.}} = 0$; $R_{xy} = -0,897$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У животных в ВВ был определен нормальный монофазный, низкоскоростной и непрерывный кровоток с гепатопетальным направлением и характерным венозным спектром. При ультразвуковом исследовании эхогенность и звукопроводимость печени с возрастом практически не изменялись. В фиксированные возрастные периоды наблюдения было установлено, что возрастные гемодинамические показатели в ВВ находились в разной степени прямой или обратной пропорциональной зависимости от изменения **D** ВВ. Оказалось, что V_{ps} и V_{ed} в ВВ имели обратную пропорциональную зависимость от изменения **D** ВВ –

при увеличении D BB V_{ps} и V_{ed} в BB уменьшались. Рассчитанные по их параметрам возрастные изменения TAV в BB также имели обратную пропорциональную зависимость от изменения D BB .

При изменении D BB S BB изменялась в прямой пропорциональной зависимости – при увеличении D увеличивалось S BB . Поэтому возрастные изменения Q_{cp} в BB , несмотря на то, что при ее вычислении учитывались показатели возрастные изменения TAV в BB , находилась в прямой пропорциональной зависимости от изменения D BB .

При уменьшении линейной скорости кровотока в BB (V_{ps} , V_{ed} и TAV) перфузия печени изменялась незначительно вследствие увеличения Q_{cp} в BB . Это соответствовало закону непрерывности потока, который указывает на то, что объемная скорость кровотока в системе трубок различного диаметра постоянна, независимо от поперечного сечения трубки [4]. Поэтому можно сравнить портальную систему с артерио-микроциркулярной-венозной системой организма в целом. В этой системе самым узким местом является аорта, которая отдает многочисленные ветви, суммарное поперечное сечение которых в разы превышает поперечное сечение аорты [4]. Этот постулат можно трактовать так, что для портальной системы печени самым узким местом является BB . При формировании внутриорганный сосудистого русла печени ветви BB создают непрерывную сеть сосудов, суммарное поперечное сечение которых превышает поперечное сечение BB .

ВЫВОДЫ

Возрастные параметры портальной гемодинамики в разной степени прямой или обратной пропорциональной зависимости были связаны с изменением диаметра воротной вены.

При увеличении диаметра воротной вены уменьшалась линейная скорость кровотока (V_{ps} , V_{ed} и TAV), увеличивались площадь поперечного сечения воротной вены и объемная скорость кровотока.

Возрастная адаптация портальной гемодинамики проявлялась компенсацией уменьшения линейной скорости кровотока увеличением объемной скорости кровотока в воротной вене. Причиной такой полярности являлось возрастное увеличение диаметра воротной вены.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Liver hemodynamic flow balance by image directed Doppler ultrasound evaluation in normal subjects / L. Bombelli, V. Genitoni, S. Biasi [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound. Gut.* 1991. Vol. 30. P. 503–509. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870190502>.

2. Андреева И.В., Виноградов А.А. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях // *Наука молодых.* 2015. № 4. С. 59–69.

3. Андреева И.В., Виноградов А.А. Атлас нормальной и ультразвуковой анатомии живота крысы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 175 с.

4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Москва: Реальное время, 2003. 336 с. URL: <http://medobook.com/3378-ultrazvukovaya-angiologiya-lelyuk-vg-lelyuk-se-2003-g.html>.

5. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, Т.М. Жесткова [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2019. № 2. С. 54–58. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-1-54-58>.

6. Eipel C., Abshagen K., Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited // *World Journal of Gastroenterology.* 2010. Vol. 16 (48). P. 6046–6057. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6046>.

7. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захарня Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1974. 304 с.

8. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.

9. Адаптационные изменения у крыс при ежедневном выполнении физической нагрузки в методике «Бег на тредбане» / Д.Г. Иванов, Н.В. Александровская, Е.А. Афонькина [и др.] // *Биомедицина.* 2017. № 2. С. 4–22.

REFERENCES

1. Bombelli L., Genitoni V., Biasi S., Materazzo C., Bonfanti G. Liver hemodynamic flow balance by image directed Doppler ultrasound evaluation in normal subjects. *Journal of Clinical Ultrasound. Gut;* 1991;30:503–509. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870190502>.

2. Andreeva I.V., Vinogradov A.A. The perspectives of usage of modern visualization methods in morphological and experimental researches. *Nauka molodyh = Nauka molodyh.* 2015;4:59–69. (In Russ.).

3. Andreeva I.V., Vinogradov A.A. Atlas of normal and ultrasound anatomy of the rat abdomen. Moscow; GEOTAR-Media, 2015. 175 p. (In Russ.).

4. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasound angiology. Moscow; Real Time, 2003. 336 p. URL: <http://medobook.com/3378-ultrazvukovaya-angiologiya-lelyuk-vg-lelyuk-se-2003-g.html>. (In Russ.).

5. Andreeva I.V., Vinogradov A.A., Zhestkova T.M. et al. Modern options of hemodynamics studies in experimental researches. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal.* 2019;2:54–58. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-1-54-58>. (In Russ.).

6. Eipel C., Abshagen K., Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World Journal of Gastroenterology.* 2010;16(48):6046–6057. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6046>.

7. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakharnya E.A. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in experiment. Kiev; High school; 1974. 304 p. (In Russ.).

8. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986. 52 p.

9. Ivanov D.G., Alexandrovskaya N., Afonkina E.A., Eroshkin P.V., Semenov A.N., Busiigin D.V. Adaptive changes in rats under everyday physical load in «The run on treadmill» method. *Biomedicina = Journal Biomed.* 2017;2:4–22. (In Russ.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

А.А. Виноградов – доктор медицинских наук, профессор, профессор курса оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0441-712>

И.В. Андреева – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; prof-andreeva-irina-2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6946-3036>

Е.С. Симакова – аспирант кафедры физиологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; evsimakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-6395>

Статья поступила в редакцию 11.02.2022; одобрена после рецензирования 22.04.2022; принята к публикации 30.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

A.A. Vinogradov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the course of Operative surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0441-712>

I.V. Andreeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Urology with a course of surgical diseases, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; prof-andreeva-irina-2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6946-3036>

E.S. Simakova – Postgraduate student of the Department of Physiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; evsimakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8728-6395>

The article was submitted 11.02.2022; approved after reviewing 22.04.2022; accepted for publication 30.05.2022.