

донорские клетки присутствовали в тканях в концентрации не менее  $10^{-5}$ .

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 576–604.
2. Яргин, С. В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу / С. В. Яргин // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 11. — С. 918–920.
3. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone / H. Zhu [et. al.] // Nat Protoc. — 2010. — Vol. 5(3). — P. 550–600.
4. Barry, F. P. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization / F. P. Barry, J. M. Murphy // Int J Biochem Cell Biol. — 2004. — Vol. 36(4). — P. 568–584.
5. Dan, Y. Y. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective / Y. Y. Dan, G. C. Yeoh // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23. — P. 687–698.
6. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T. G. Fellous [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 1655–1663.
7. Fluorescent cell labeling for in vivo and in vitro cell tracking / P. K. Horan [et al.] // Methods in Cell Biology. — 1990. — Vol. 33. — P. 469.
8. Gokhale, P. J. A prospective on stem cell research / P. J. Gokhale, P. W. Andrews // Semin Reprod Med. — 2006. — Vol. 24(5). — P. 289–297.
9. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P. A. Zuk [et al.] // Mol Biol Cell. — 2002. — Vol. 13(12). — P. 4279–4295.
10. Meirelles, Lda S. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells / Lda. S. Meirelles, N. B. Nardi // Front Biosci. — 2009. — № 14. — P. 4281–4298.
11. Meirelles, Lda S. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells / Lda. S. Meirelles, A. I. Caplan, N. B. Nardi // Stem Cells. — 2008. — 26(9). — P. 2287–2299.
12. Concise review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis / V. Volarevic [et al.] // Stem Cells. — 2014. — Aug 22. — doi. 10. — P. 1002; 1818.

Поступила 06.11.2014

УДК 616.133.3:615.462:616-091

### ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛАХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ

А. А. Печёнкин, А. А. Лычиков, С. Л. Ачинович, Л. А. Мартемьянова

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель:** изучение морфологических изменений при применении различных пластических материалов при включении в артериальный кровоток каротидного бассейна.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на экспериментальных животных. Оперативное вмешательство выполнялось 15 беспородным собакам. Средний вес составлял  $23 \pm 2$  кг. Все особи были самцы. При проведении экспериментальных исследований применяли различные заплатные материалы; в качестве искусственного материала — ПТФЭ кондуит, в качестве поверхностной аутовены использована большая подкожная вена, в качестве глубокой аутовены — бедренная вена. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием световой оптической и электронной микроскопии. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы «Statistica» 6.0, оценка нормальности распределения признаков — с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ( $p < 0,001$ ), поэтому сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для сравнительной характеристики признаков применялись непараметрические методы исследования: сравнение двух независимых выборок — U-критерий Манна — Уитни. При представлении числовых значений была использована медиана (Me), 25- и 75-й перцентиль: Me (25 %, 75 %). За уровень статистической значимости принимался  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Морфологическое исследование пластических материалов связано также с оценкой функции сосудистых протезов. При этом большое значение придается состоянию микроциркуляторного русла стенок сосудов. Важную роль в изучении морфологических и функциональных особенностей заплат играют морфометрический метод исследования. Особый интерес представляет изучение применения бедренной вены в качестве пластического материала.

**Заключение.** Через 12 месяцев от начала эксперимента наибольшая толщина стенки заплаты была выявлена при использовании бедренной вены, что отражает наиболее оптимальную адаптацию к условиям кровотока. Степень васкуляризации была выявлена при использовании бедренной вены, что благоприятно отражается на функционировании данного вида пластического материала.

**Ключевые слова:** морфология, вены, артерии, пластические материалы, эндартерэктомия.

### DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN PLASTIC MATERIALS UNDER THE INFLUENCE OF ARTERIAL BLOOD FLOW IN THE CAROTID BASIN

A. A. Pechionkin, A. A. Lyzhikov, S. L. Achinovich, L. A. Martemyanova

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Oncologic Center

**Objective:** to study morphological changes in the application of various plastic materials for inclusion of the carotid basin into arterial blood flow.

**Material and methods.** The study was performed on experimental animals. 15 mongrel dogs underwent surgery. The average weight was  $23 \pm 2$  kg. All the animals were male. When conducting experimental studies we used different plastic materials; PTFE conduit was used as an artificial material, a great saphenous vein was used as a subcutaneous autovein, a femoral vein — as a deep autovein. The morphological parameters were assessed by light and electron microscopy. Statistical analysis of the results was performed using analytical package «Statistica» 6.0, the normality of feature distribution was assessed by the Shapiro Wilk test. The normality of qualitative feature distribution showed that the distribution of the parameters differed from the normal ( $p < 0,001$ ), therefore the comparative analysis of the groups was performed using the methods of parametric statistics. For the comparative description of the features, nonparametric methods of research were used: comparison of two independent selections — Mann — Whitney U-test. In presenting of figure values the median was used (Me), percentile 25 and 75: Me (25 %, 75 %). The level of statistical significance was taken as  $p < 0.05$ .

**Results.** The morphological study of plastic materials is also associated with the assessment of the function of vascular prostheses. At the same time, great importance is attached to the microvasculature of the vessel walls. Morphometric method of research plays an important role in the study of morphological and functional features of patches. The application of the femoral vein as a plastic material is of particular interest.

**Conclusion.** 12 months after the start of the experiment the greatest wall thickness patch was identified when using the femoral vein, which reflects the optimal adaptation to the blood flow. The degree of vascularization was detected when using the femoral vein, which favorably influences the operation of this type of plastic material.

**Key words:** morphology, veins, arteries, plastic materials, endarterectomy.

### **Введение**

Ишемический инсульт является одним из ведущих факторов смертности и инвалидности в мире и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [1]. Последствия ишемического инсульта угрожающие: инвалидность вследствие него достигает 80 %, летальность в остром периоде — 29–38 %, а к концу первого года она доходит до 59 % [2]. Ежегодно от инсульта в мире умирают 4,5 млн человек, а в Европе смертность от инсульта достигает 250 на 100 тыс. человек [3]. У 80 % пациентов причиной ишемического инсульта является атеросклероз брахицефальных артерий [4]. На сегодняшний день в профилактике ишемического инсульта доказана эффективность консервативного лечения, в частности, применения антиагрегантов и статинов. Однако единственным методом, позволяющим устранить уже сформированный атеросклеротический стеноз, является хирургическое лечение [5]. Каротидная эндартерэктомия считается операцией с долговременным эффектом, но частота рестенозов после каротидной эндартерэктомии варьирует в широких пределах и составляет от 0,9 до 36 % [6, 7]. Проблема снижения их частоты до сих пор является актуальной, поскольку до 13,5 % рестенозов ведут к возобновлению неврологической симптоматики на фоне кажущегося полного благополучия [8].

Учитывая вышесказанное, большой интерес представляет возможность снижения риска осложнений путем совершенствования самой методики каротидной эндартерэктомии и используемых пластических материалов.

Однако возникает еще один не менее важный вопрос: выбор оптимального пластического материала, характеризующегося механической прочностью, эластичностью, тромборезистентностью и иммунологической резистент-

ностью [7, 9]. В качестве пластического материала были предложены большая подкожная вена, ксеноперикард и синтетические материалы: ПТФЭ и дакрон. Любая ткань под воздействием высокого артериального давления подвергается перестройке. Этот процесс называется «артериализация». На сегодняшний день, несмотря на многочисленные сравнительные исследования результатов применения этих материалов в качестве заплат при каротидной эндартерэктомии, мнения о преимуществах какого-либо из них остаются противоречивыми. И если морфологические изменения, происходящие в протезе и большой подкожной вене, в литературных источниках хорошо описаны, то морфологическая картина глубоких вен при включении в артериальный кровоток остается не достаточно изученной. Следовательно, на современном этапе поиск идеального пластического материала до сих пор не завершен. В связи с этим исследование морфофункциональных изменений, происходящих в глубокой вене в артериальном кровотоке, представляется актуальным.

### **Цель**

Описание и оценка морфологических изменений, происходящих в различных видах заплатного материала при включении их в артериальный кровоток каротидного бассейна.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на экспериментальных животных. Оперативное вмешательство выполнялось 15 беспородным собакам-самцам, средний вес которых составлял  $23 \pm 2$  кг.

Работа велась на базе ЦНИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия постдипломного образования» в стандартных условиях вивария. В своих действиях руководствовались документами, регламентирующими экспериментальные исследования: Инструкцией МЗ Рес-

публики Беларусь 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); методическими рекомендациями «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004 г. ректором ГУО «Белорусская медицинская академия постдипломного образования»).

При проведении экспериментальных исследований применяли различные заплатные материалы: в качестве искусственного материала — ПТФЭ кондуит, в качестве поверхностной аутовены — большую подкожную вену, в качестве глубокой аутовены — бедренную вену. Все оперативные вмешательства проводились под комбинированной анестезией: 5 % раствор кетамина 6 мг/кг, тиопентал натрия 50 мг/кг, 0,005 % фентанил и 0,25 % дроперидол в соотношении 1:2. Собака помещалась на операционный стол в положении на спине и фиксировалась. Затем операционные поля на шее и ноге выбривались и обрабатывались 5 % спиртовым раствором йода. На бедре и голени производился забор фрагментов поверхностной и глубокой вен длиной 8–10 мм. Формировались комбинированные заплатки: бедренная вена + поверхностная вена и бедренная вена + ПТФЭ. На шее имплантация комбинированных заплат осуществлялась в общую сонную артерию собак. Раны ушивались послойно, наглухо. Обрабатывались 5 % спиртовым раствором йода. В послеоперационном периоде для профилактики гнойно-септических осложнений раневая поверхность обрабатывалась 5 % спиртовым раствором йода и вводилось внутримышечно антибактериальное средство (6 суток). Забор материала производился через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации и направлялся на исследование.

### Результаты исследования и их обсуждение

Используя комплекс современных методов морфологического исследования, мы выявили структурные и функциональные изменения.

Материалом для гистологического исследования были выбраны участки сосудов и заплат в местах анастомозов. При этом исследовались следующие сочетания заплат: артерия-протез, бедренная вена-артерия, артерия-поверхностная вена. Материал исследовался через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации в сонные артерии. Фрагменты исследуемых участков фиксировали в 10 % растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в гомогенизованную парафиновую среду «гистомикс». После депарафинирования срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для выявления соединительнотканых элементов и оценки степени зрелости соединительной ткани использовали окраску на фибрин по методу Marcus-Scarlett-Blue (MSB). При этом ядра клеток окрашивались в темно-синий цвет, коллаген — синий, эритроциты — желтый. В зависимости от давности фибрин красился в разные цвета. Преимущественное желто-оранжевое окрашивание соответствовало давности фибрина 0–6 часов; красное — 6–24 часов, фиолетовое — свыше 24 часов [7]. Морфометрические исследования проводились с использованием аппаратно-программного комплекса: микроскоп Olympus CX41 с цифровой камерой Olympus SC20 с разрешением 1596×1196 пикселей и пакетом прикладных программ для обработки изображений.

Гистологическим методом исследовались как новообразованные эластические волокна и мембраны, так и степень развития неоинтимы. Формирование неоинтимы происходило за счет пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), новообразования коллагеновых и эластических волокон, при этом четко определялась хорошо выраженная наружная эластическая мембрана (рисунок 1).

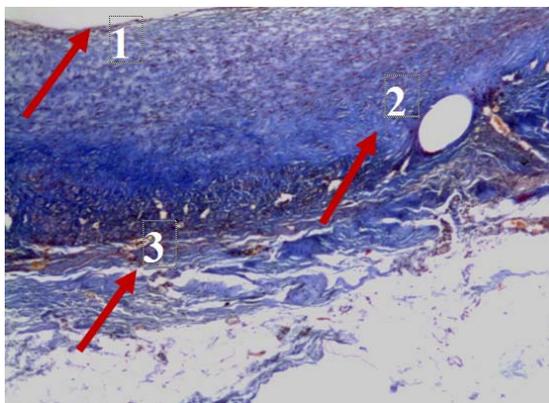
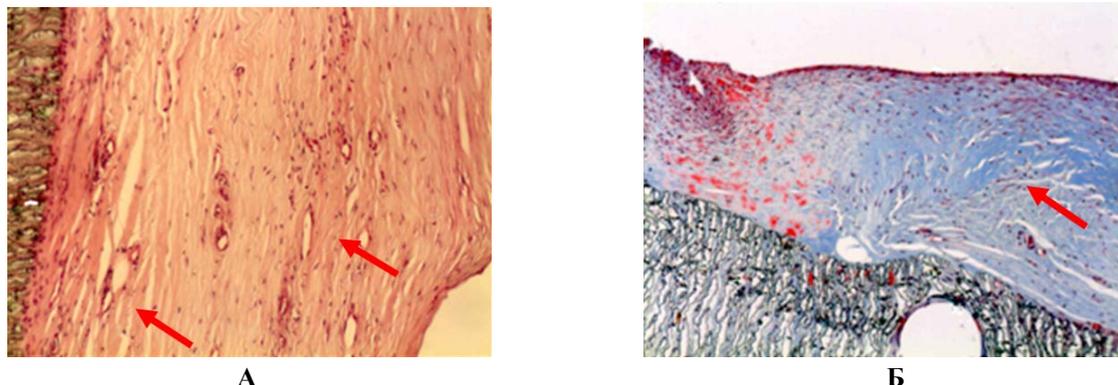


Рисунок 1 — Морфологическая картина анастомоза на участке: глубокая вена – артерия в срок 3 месяца:

Образование неоинтимы: слой эндотелиальных клеток (1), пролиферация гладкомышечных клеток (2), формирование коллагеновых и эластических волокон (3). Окраска: MSB. Объектив 4

Имело место нарушение ориентации клеток в средней трети венозной стенки с формированием значительного количества мелких

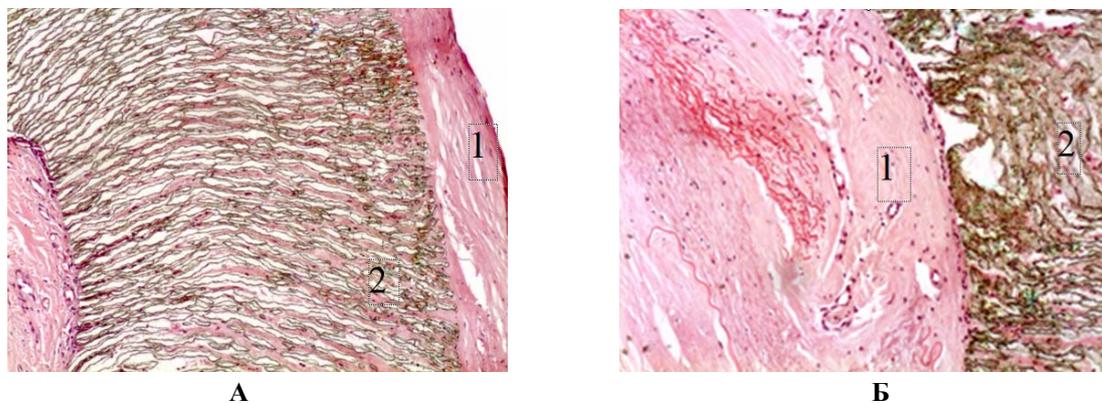
щелевидных сосудов (рисунок 2А), узловатых структур из гипертрофированных эпителиоподобных клеток (рисунок 2Б).



**Рисунок 2 — Морфологическая картина анастомоза на участке протез – артерия через 3 месяца**  
 Большое количество мелких щелевидных сосудов (А). Окраска: гематоксилином и эозином. Объектив 10. Образование узловатых структур из гипертрофированных эпителиоподобных клеток (Б). Окраска: MSB. Объектив 10

На границе с протезом из ПТФЭ наблюдалось уменьшение количества клеточных элементов за счет разрастания соединительной ткани с формированием рубцовых структур. Протез окружали формирующиеся рубцовые структуры с

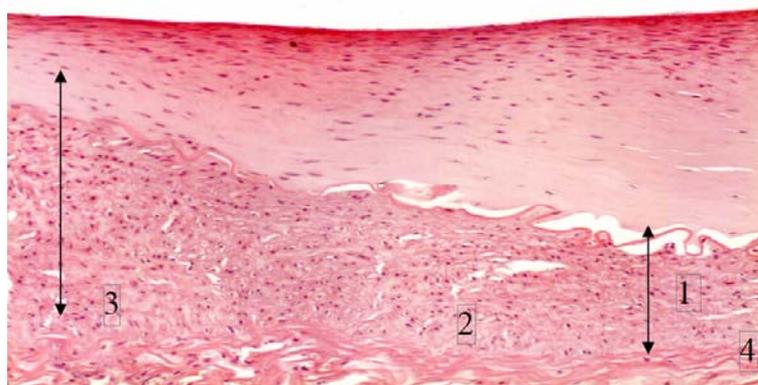
наличием клеток фибробластического ряда разной степени зрелости, полиморфных, разнонаправленных. Коллагеновые волокна также располагаются в различных плоскостях и направлениях (рисунок 3А).



**Рисунок 3 — Участок протез – артерия в срок 3 месяца:**  
 Формирующиеся рубцовые структуры — 1, протез — 2 (А). Окраска: MSB. Объектив 10.  
 Выраженные рубцовые изменения — 1, протез — 2 (Б). Окраска: MSB. Объектив 10

На отдельных участках определялось формирование грубоволокнистых рубцовых структур с гиалинозом межучточного вещества и небольшим количеством клеток (рисунок 4Б). Гистологическое исследование анастомоза, проведенное через 3 месяца после протезирования, показало, что имеет место постепенное формирование вокруг протеза грубоволокнистой соединительной ткани и рубцовых структур с признаками гиалиноза, признаки воспаления не определялись. При исследовании сегмента «артерия – поверхностная вена» определялось форми-

вание неоинтимы. На отдельных участках неоинтимы происходило развитие атеросклеротической бляшки: выявлялись скопления интимальных макрофагов, отек интимы, медиоинтимальная гиперплазия, пролиферация гладкомышечных клеток. Имело место развитие дистрофических изменений эластических мембран и мышечной оболочки вен, увеличение количества клеток фибробластического ряда и уменьшением количества гладкомышечных волокон. При этом определялось изменение соотношения «интима/медиа» (рисунок 4).

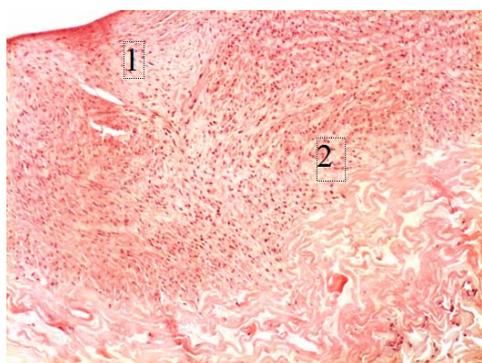


**Рисунок 4 — Участок стенки поверхностной бедренной вены в срок 3 месяца: Фиброзные изменения неоинтимы — 1, дистрофические изменения эластической мембраны — 2, неравномерная гипертрофия и дистрофические изменения мышечного слоя — 3, 4. Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10**

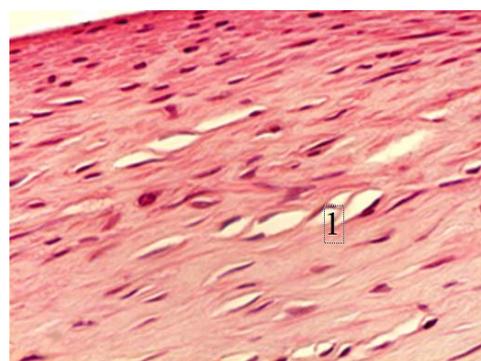
Через 6 месяцев после протезирования в неоинтиму глубокой вены определялись клеточные элементы фибробластического ряда и гладкомышечные клетки. Местами в неоинтиму продолжали формироваться слабо выраженные атеросклеротические бляшки с небольшими скоплениями интимальных макрофагов, отеком интимы, слабо выраженной пролиферацией гладкомышечных

клеток. Имело место увеличение количества клеток фибробластического ряда и уменьшение количества гладкомышечных волокон (рисунок 5).

В сформированной неоинтиму поверхностной вены в срок 6 месяцев после протезирования определялись клеточные элементы фибробластического ряда, гладкомышечные клетки и повышенная васкуляризация (рисунок 6).

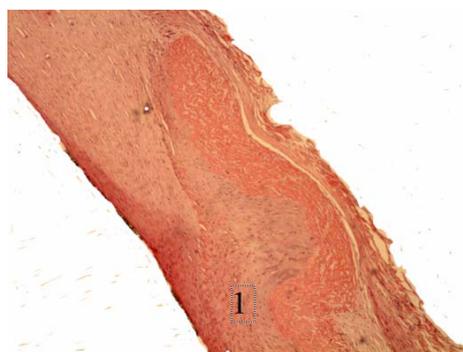


**А**

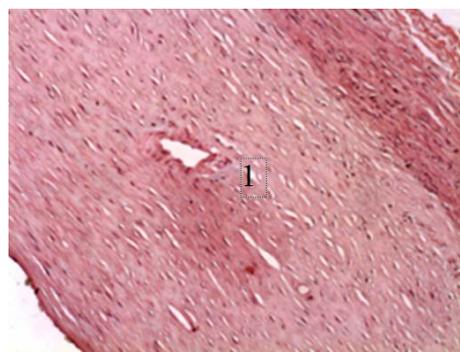


**Б**

**Рисунок 5 — Участок стенки глубокой вены в срок 6 месяцев: Фиброзные изменения неоинтимы — 1, неравномерная гипертрофия и дистрофические изменения мышечного слоя — 2 (А). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10. Щелевидные сосуды, выстланные эндотелием — 1 (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40**



**А**



**Б**

**Рисунок 6 — Участок стенки поверхностной бедренной вены в срок 6 месяцев: Фиброзные изменения неоинтимы — 1 (А). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 4. Васкуляризация неоинтимы — 1 (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10**

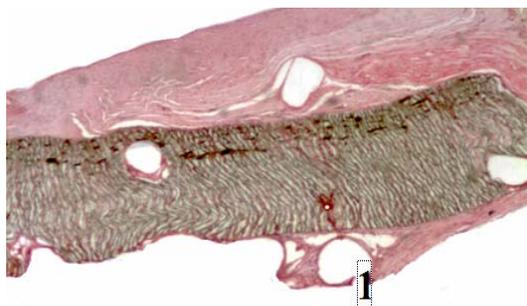
В срок 6 месяцев после протезирования вокруг протеза формировалась плотная соединительная ткань, интима была утолщена (рисунок 7).

В срок 9 месяцев после протезирования в стенке глубокой вены также определялись фиброзные изменения и васкуляризация неинтимы (рисунок 8).

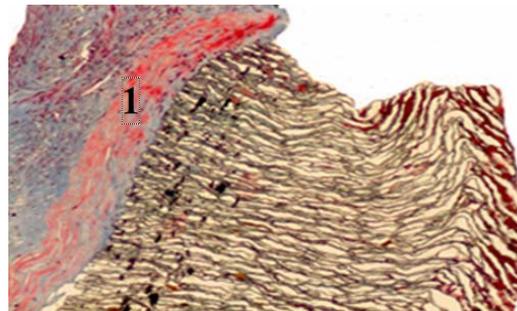
При исследовании стенки поверхностной вены в срок 9 месяцев эндотелиоциты были

несколько отечны, располагались неравномерно, ядра местами имели округлую форму, в очагах разрастания неинтимы ядра эндотелиоцитов были уплощены, вытянуты и гиперхромны (рисунок 9).

Местами в субэндотелиальном слое определялись выраженные фиброзные изменения и определялись очаги формирующихся атеросклеротических бляшек (рисунок 10).

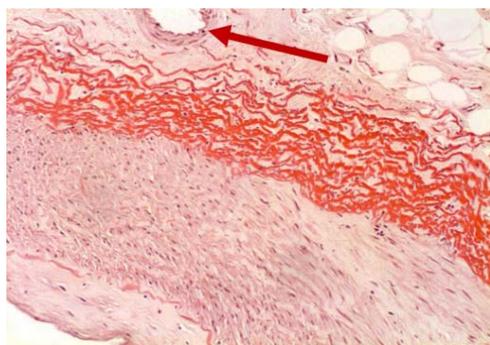


А

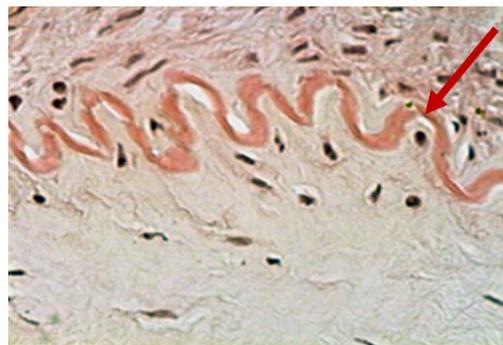


Б

Рисунок 7 — Участок стенки синтетического протеза в срок 6 месяцев: Формирование плотной соединительной ткани вокруг протеза — 1 (А). Окраска: MSB. Объектив 4. Васкуляризация неинтимы — 1 (Б). Окраска: MSB. Объектив 10

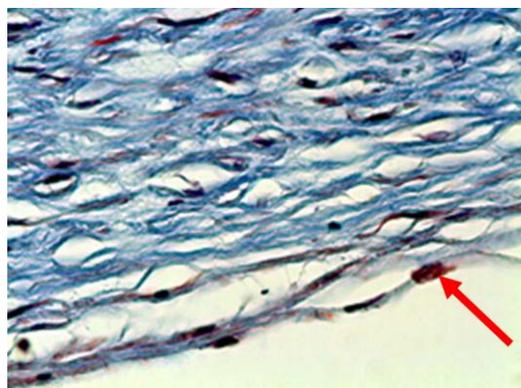


А

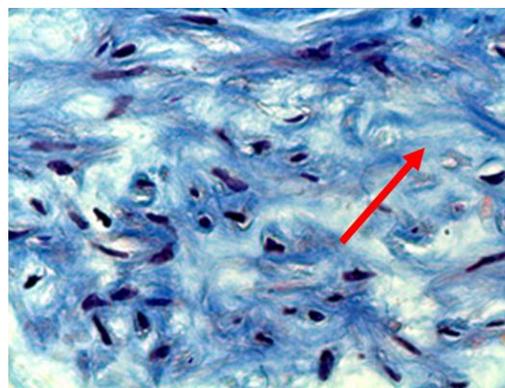


Б

Рисунок 8 — Участок стенки глубокой вены в срок 9 месяцев: Формирование соединительной ткани вокруг глубокой вены — 1, возникновение vasa vasorum в адвентиции (показано стрелкой) (А). Окраска: MSB. Объектив 10. Дистрофические изменения внутренней эластической мембраны (показано стрелкой) (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40

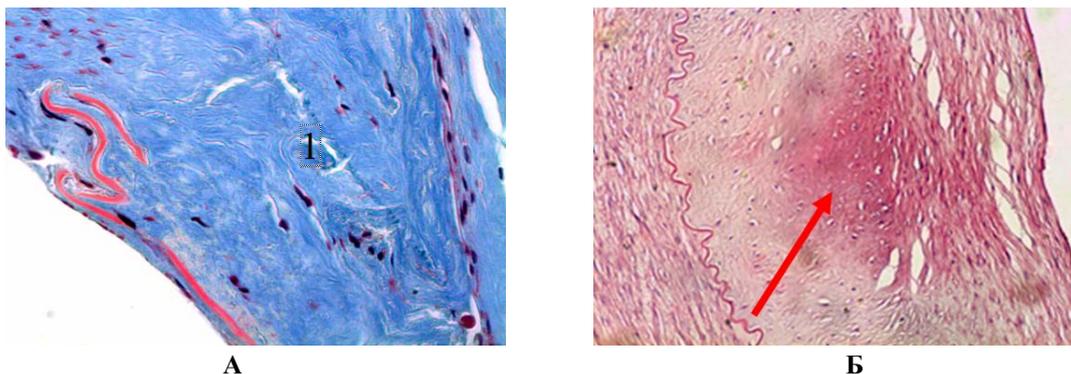


А



Б

Рисунок 9 — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев: Дистрофические изменения эндотелия (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Очаговые фиброзные изменения субэндотелиального слоя неинтимы (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 40. (Б)



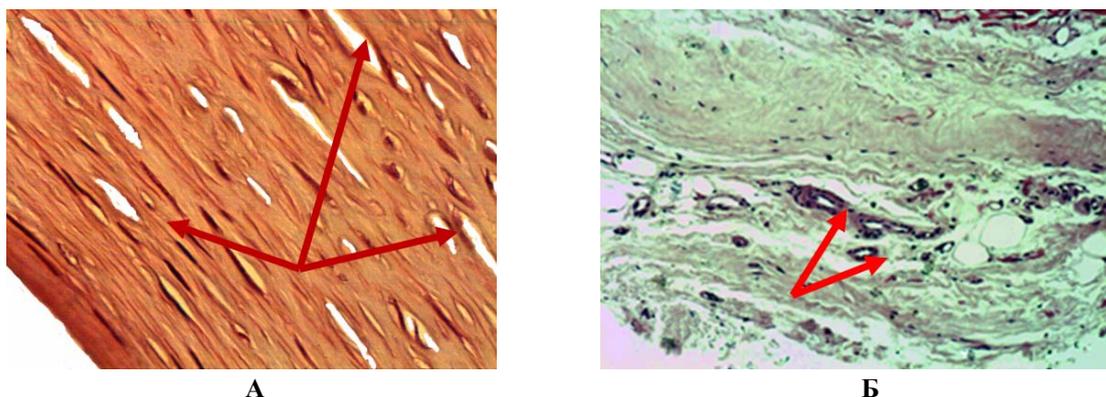
**Рисунок 10** — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев: Выраженные фиброзные изменения субэндотелиального слоя неоинтимы — 1. Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Формирующаяся атеросклеротическая бляшка (указано стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б).

Определялись слабо выраженные фиброзные изменения субэндотелиального слоя, а также дистрофические изменения средней оболочки венозной стенки, связанные с уменьшением эластичности и замещением большей части мышечного слоя стенки соединительной тканью.

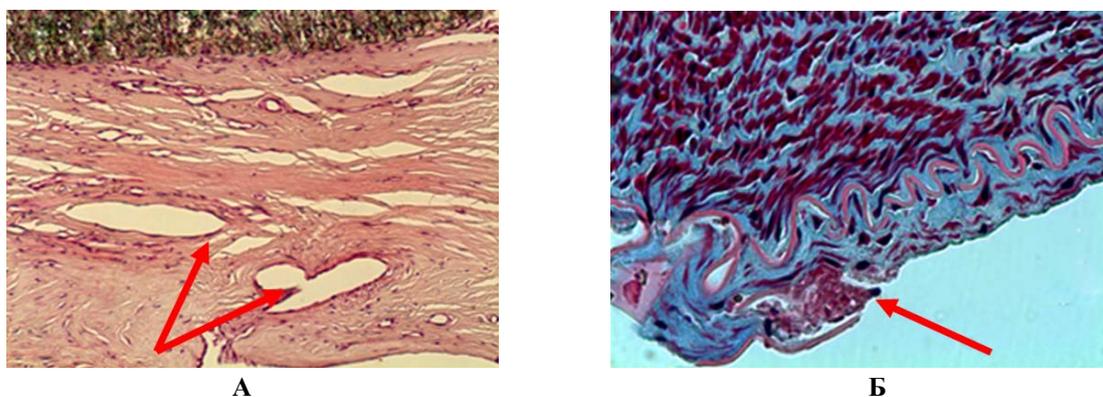
В кондуитах отмечалось появление щелевидных сосудов, выстланных одним слоем эн-

дотелиальных клеток, в неоинтима, меди и адвентиции (рисунок 11).

В неоинтима протеза также определялось формирование щелевидных сосудов (рисунок 12А). Местами определялась деструкция внутренней эластической мембраны с очагами эрозий и вовлечением средней оболочки сосуда (рисунок 12Б).



**Рисунок 11** — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев: Возникновение щелевидных сосудов в неоинтима — 1 (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (А). Возникновение vasa vasorum в адвентиции (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б)

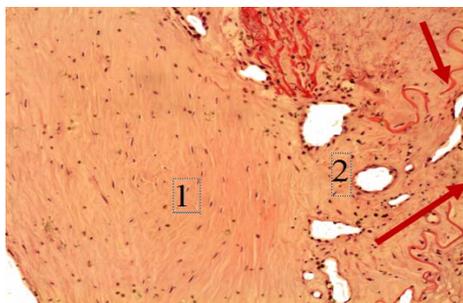


**Рисунок 12** — Стенка участка протеза в срок 9 месяцев: Возникновение щелевидных сосудов в неоинтима протеза (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (А). Очаги эрозий эластической мембраны (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 40 (Б)

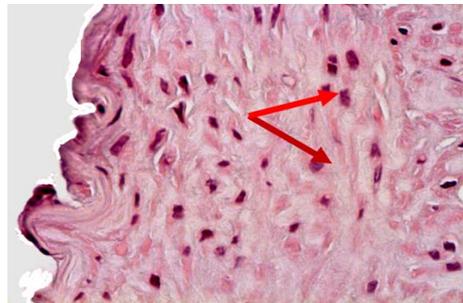
В области анастомоза в неоинтимае кроме исчезновения эластической мембраны отмечалась гиперплазия гладкомышечных клеток, пролиферация мелких сосудов (рисунок 13).

При исследовании протеза ПТФЭ установлено, что имеет место прорастание протеза соединитель-

ной тканью. Со стороны просвета сосуда вокруг протеза формировалась соединительнотканная капсула с большим количеством щелевидных сосудов и vasa vasorum, расположенных вдоль протеза. Наибольшее количество новообразованных сосудов в протезе определялось в срок 6 месяцев (рисунок 14).

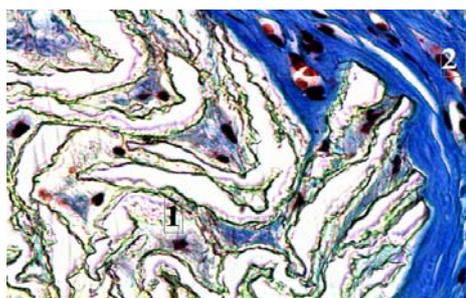


А

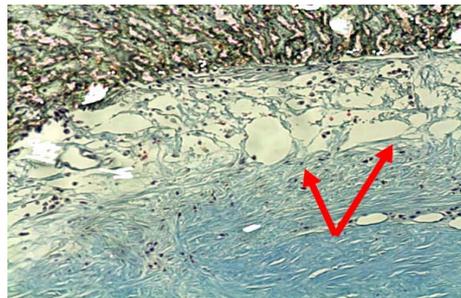


Б

**Рисунок 13** — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев в области анастомоза: Проплиферация в неоинтимае гладкомышечных клеток — 1, формирование щелевидных сосудов и vasa vasorum — 2, очаги деструкции внутренней эластической мембраны (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (А). Очаги выраженной пролиферации гладкомышечных клеток в неоинтимае (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (Б)



А

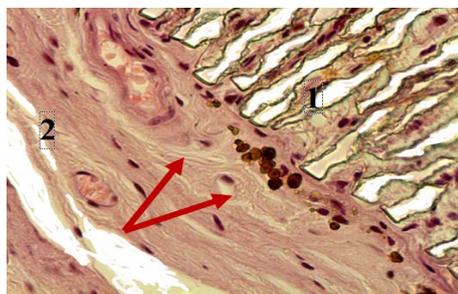


Б

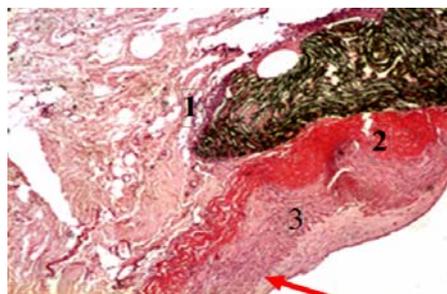
**Рисунок 14** — Стенка участка протеза в срок 9 месяцев в области анастомоза: Прорастание протеза — 1 соединительной тканью — 2. Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Формирование щелевидных сосудов и vasa vasorum в соединительнотканной капсуле вдоль протеза (показано стрелками). Окраска: MSB. Объектив 10 (Б)

На границе между стенкой протеза и адвентицией определялись гигантские одноядерные и многоядерные макрофаги, местами с отложением гемосидерина в цитоплазме макрофагов и в окружающей соединительной ткани. В соединительноткан-

ной капсуле определялись клетки фибробластического ряда, гладкомышечные элементы и эндотелиальные клетки, на границе протеза со склерозированной адвентицией — грануляционные структуры с наличием макрофагов (рисунок 15).



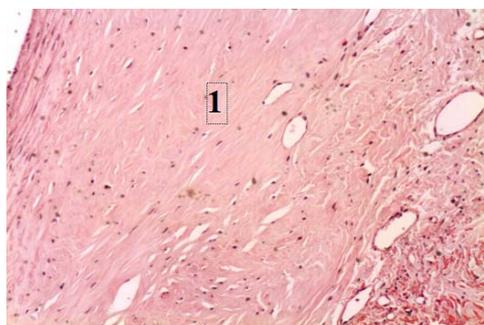
А



Б

**Рисунок 15** — Стенка участка протеза в срок 9 месяцев в области адвентиции: Формирование vasa vasorum в адвентиции вокруг протеза — 1, отложение гемосидерина в цитоплазме макрофагов и в соединительной ткани — 2 (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (А). Формирование грануляционного вала в адвентиции вокруг протеза — 1, пролиферация гладкомышечных клеток в неоинтимае — 2, эндотелиальные клетки в неоинтимае — 3 (показано стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б)

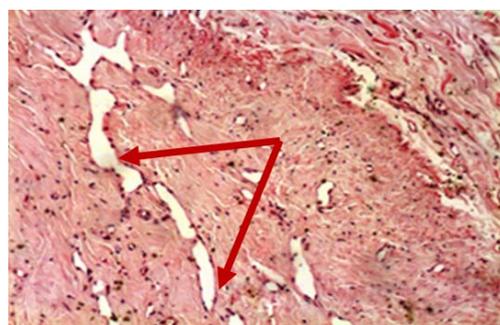
Через 12 месяцев после трансплантации в поверхностной вене определялись слабо выраженные фиброзные изменения субэндотелиального слоя, а также дистрофические изменения средней оболочки венозной стенки, связанные с уменьшением эластичности и замещением большей части мышечного слоя стенки соединительной тканью (рисунок 16).



А

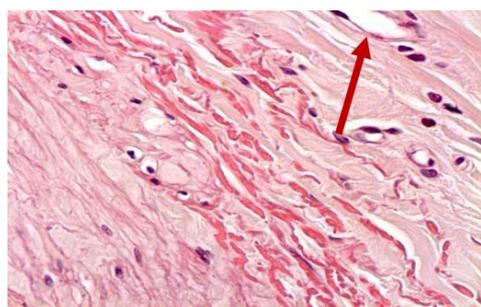
Через 12 месяцев после трансплантации в протезе определялись выраженные фиброзные изменения в области адвентиции (рисунок 17).

Через 12 месяцев после трансплантации в интима глубоких вен определялись новообразованных мелких щелевидных сосудов, а в адвентиции — фиброзные изменения и формирование повышенного количества vasa vasorum (рисунок 18).

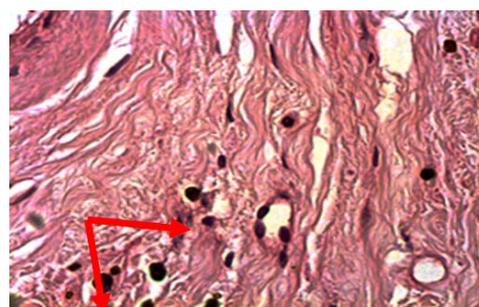


Б

**Рисунок 16 — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 12 месяцев: Формирующаяся атеросклеротическая бляшка — 1. Окраска: MSB. Объектив 10 (А). Возникновение щелевидных сосудов в меди и адвентиции (указано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б)**

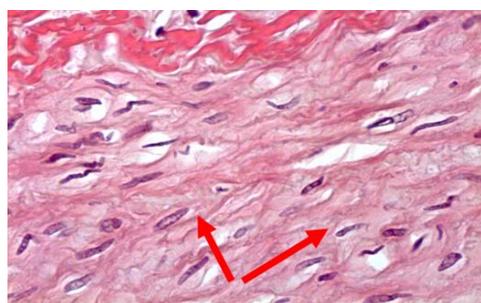


А

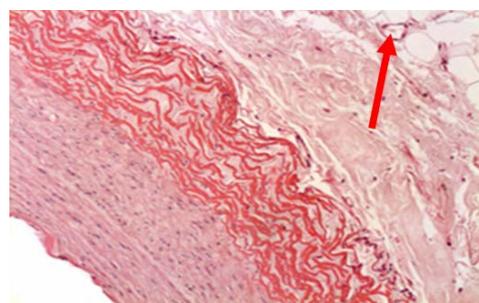


Б

**Рисунок 17 – Стенка участка протеза в срок 12 месяцев в области адвентиции: Формирование vasa vasorum в адвентиции вокруг протеза (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 10 (А). Отложение гемосидерина в цитоплазме макрофагов и в соединительной ткани (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (Б)**



А



Б

**Рисунок 18 — Стенка участка глубокой вены в срок 12 месяцев: Возникновение щелевидных сосудов в неинтима (показано стрелками). Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Фиброзные изменения и формирование vasa vasorum в адвентиции (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 10 (Б)**

При изучении соединительнотканной капсулы установлено, что ее толщина уменьшается к 12 месяцам. При этом сохраняется небольшой

отек и очень слабо выраженная круглоклеточная инфильтрация в области анастомоза. Установлено, что при использовании большой поверхно-

стной вены неинтима формируется к 6 месяцам, а при использовании глубокой бедренной вены — к 3 месяцам. В сроки наблюдения 9–12 месяцев отмечалось разделение стенки вен в комбинированной заплате на слои, соответствующие структуре стенок артерий.

#### Морфологическое и функциональное исследование пластических материалов через 3 месяца после имплантации

При изучении образцов сосудистого протеза через 3 месяца установлено, что наибольшая толщина стенки наблюдалась в случае пересадки глубокой вены бедра. Как видно из данных таблицы 1, толщина стенки сосуда в области трансплантата в случае пересадки бедренной вены составила 1364,12 (1158,24–1601,17) мкм ( $p = 0,044$ ).

Васкуляризация в стенке искусственного протеза была выражена больше, чем в большой подкожной и бедренной вене и составила 9,25 (8,79–9,65) %,  $p = 0,043$ . Площадь ядер эндотелия была наибольшей в бедренной вене: 86,5 (77,15–94,48) мкм<sup>2</sup>, но различия были статистически незначимы ( $p = 0,056$ ). Вокруг сосудов микроциркуляторного русла встречались макрофаги, лимфоциты и единичные плазмоциты, при этом преобладали макрофаги и лимфоциты. В стенке искусственного протеза количество макрофагов — 44,16 (39,45–50,68) и лимфоцитов — 24,41 (21,27–27,51) было больше, чем в большой подкожной и бедренной вене. При этом различия были статистически значимы ( $p = 0,048$  и  $p = 0,044$  соответственно).

Таблица 1 — Результаты исследования пластических материалов через 3 месяца после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	831,55 (702,02–960,14)	1140,11 (928,15–1370,45)	1364,12 (1158,24–1601,17)	0,044
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	73,68 (59,58–83,29)	61,45 (54,59–68,45)	86,5 (77,15–94,48)	0,056
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	9,25 (8,79–9,65)	5,16 (4,26–6,09)	7,45 (5,85–10,02)	0,043
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	24,41 (21,27–27,51)	18,44 (15,28–21,55)	15,32 (12,05–18,54)	0,048
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента	6,22 (5,58–6,85)	4,25 (3,46–5,07)	3,16 (2,31–3,95)	0,098
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	44,16 (39,45–50,68)	37,85 (32,55–44,18)	33,15 (27,68–38,88)	0,044

#### Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 6 месяцев после имплантации

В таблице 2 отражены морфометрические показатели через 6 месяцев после начала эксперимента. Нами было установлено, что толщина стенки была наибольшей у бедренной вены: 1445,15 (1234,45–1611,24) мкм, а минимальной — у протеза: 828,56 (811,14–835,69) мкм ( $p = 0,025$ ). Площадь ядер эндотелия была минимальной в подкожной вене: 48,13 (42,11–

53,68) мкм<sup>2</sup>. Васкуляризация была наибольшей в протезе, а минимальной — в подкожной вене.

Наиболее высокое содержание макрофагов было вокруг эксплантата: 41,34 (35,18–46,56), но различия были статистически не значимы ( $p = 0,073$ ). Вокруг искусственного протеза также было выявлено наибольшее количество лимфоцитов: 20,61 (16,26–24,12) и плазмоцитов: 5,08 (4,11–6,24), но результаты измерений были статистически незначимы ( $p = 0,055$  и  $p = 0,076$  соответственно).

Таблица 2 — Результаты исследования пластических материалов через 6 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	828,56 (811,14–835,69)	1213,09 (1102,25–1314,48)	1445,15 (1234,45–1611,24)	0,025
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	71,14 (65,28–77,45)	48,13 (42,11–53,68)	65,78 (57,45–71,12)	0,031
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	9,75 (7,11–11,28)	5,75 (4,12–6,56)	8,02 (7,12–9,25)	0,039
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	20,61 (16,26–24,12)	16,25 (13,06–19,44)	14,56 (11,68–17,45)	0,055
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента	5,08 (4,11–6,24)	4,19 (3,25–5,16)	3,21 (2,45–4,06)	0,076
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	41,34 (35,18–46,56)	35,46 (30,18–40,15)	32,26 (26,56–37,45)	0,073

**Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 9 месяцев после имплантации**

Результаты исследования через 9 месяцев после имплантации без инфицирования приведены в таблице 3: толщина стенки искусственного протеза — 1396,89 (1231,14–1561,91) мкм была больше, чем через 6 месяцев — 828,56 (811,14–835,69) мкм, но фиброзные изменения были более выраженными. В стенке искусственного протеза отмечалось уменьшение васкуляризации — 5,95 (4,99–6,85) % по сравнению с 9,25 (7,11–11,28) % в 6 месяцев); при этом в бедренной вене через 9 месяцев васкуляризация составила 7,12 (5,21–9,01) %, что незначительно отличается от показателя васкуляризации бедренной вены через 6 месяцев - 8,02 (7,12–9,25) (p = 0,045). Новообразованная соединительная ткань по периферии и в порах полимерного искусственного протеза через 9 месяцев отличалась повышенным количеством жирового компонента, истончением капсулы по периферии искусственного протеза, уменьшением количества новообразованных капилляров. Таким образом, через 9 месяцев после имплантации более оптимальное соотношение

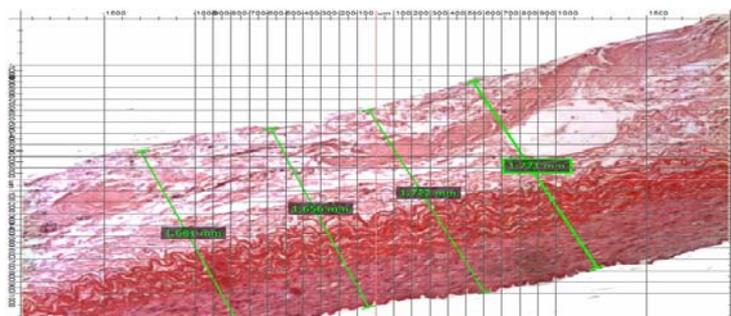
между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. В ней также наблюдались менее выраженные дистрофические изменения, фиброз и гиалиноз сосудистых структур по сравнению с искусственным протезом и большой подкожной веной.

При сравнительном анализе исследуемых групп мы выяснили, что наибольшей толщиной обладала большая подкожная вена: 1711,24 (1474,12–1958,35) мкм, а наименьшей — протез: 1396,89 (1231,14–1561,91) мкм (p = 0,042). (рисунок 19).

В подкожной вене определялась наибольшая площадь ядер эндотелия: 126,86 (118,94–134,71) мкм<sup>2</sup>, а наименьшая выявлена у полимерного протеза: 109,56 (95,02–124,04) мкм<sup>2</sup>. В наибольшем количестве лимфоциты — 18,51 (14,71–22,29), макрофаги — 21,66 (15,04–28,21) определялись вокруг искусственного протеза; в наименьшем количестве лимфоциты — 13,29 (9,41–17,16), макрофаги — 19,11 (13,24–24,95) были обнаружены вокруг бедренной вены, но результаты оказались статистически незначимыми (p = 0,055 и p = 0,054 соответственно).

Таблица 3 — Результаты исследования пластических материалов через 9 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	1396,89 (1231,14–1561,91)	1711,24 (1474,12–1958,35)	1649,19 (1394,06–1904,21)	0,042
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	109,56 (95,02–124,04)	126,86 (118,94–134,71)	119,44 (110,21–128,62)	0,039
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,95 (4,99–6,85)	4,86 (4,22–5,42)	7,12 (5,21–9,01)	0,045
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	18,51 (14,71–22,29)	16,45 (12,91–19,89)	13,29 (9,41–17,16)	0,055
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента	3,58 (3,06–3,81)	2,69 (1,76–3,58)	3,08 (2,17–3,92)	0,095
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	21,66 (15,04–28,21)	22,85 (17,31–28,35)	19,11 (13,24–24,95)	0,054



**Рисунок 19 — Морфометрическое исследование стенки поверхностной вены. Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 12 месяцев после имплантации: Поверхностная вена через 9 месяцев после трансплантации. Окраска: гематоксилином и эозином. Объектив 4**

Результаты измерений приведены в таблице 4. Через 12 месяцев после имплантации толщина стенки синтетического искусственного протеза была меньше — 1269,5 (1094,12–1444,26) мкм, чем через 9 месяцев — 1396,89 (1231,14–1561,91) мкм, ( $p = 0,039$ ). Вазкуляризация протеза — 5,9 (4,91–6,89) % была меньше, чем в большой подкожной — 6,42 (5,59–7,11) % и бедренной вене — 8,25 (6,18–10,22) % ( $p = 0,045$ ). Через 12 месяцев после имплантации фиброзные изменения в протезе были более выраженными, чем через 9 месяцев. Количество лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов в структурах искусственного протеза, большой подкожной и бедренной вены через 12 месяцев после имплантации было меньше, чем через 3, 6, 9 месяцев наблюдения (рисунок 20).

Максимальная толщина стенки была у бедренной вены: 1612,41 (1356,24–1868,45) мкм, минимальная: 1269,5 (1094,12–1444,26) мкм — у искусственного протеза ( $p = 0,041$ ). Наибольшая площадь ядер эндотелия, связанная с повышенной пролиферативной активностью, определялась у поверхностной вены: 111,4 (102,9–119,46) мкм<sup>2</sup>, а наименьшая — у искусственного протеза: 95,34 (80,28–110,46) мкм<sup>2</sup> ( $p = 0,048$ ). Вазкуляризация в большей степени была выражена в бедренной вене: 8,25 (6,18–10,22) %, в меньшей степени: 5,9 (4,91–6,89) % — у искусственного протеза. Максимальное содержание лимфоцитов: 17,84 (13,94–21,72) и макрофагов: 23,18 (17,68–28,64) определялось вокруг протеза, а минимальное содержание лимфоцитов: 11,25 (7,74–14,75) и макрофагов: 13,48 (9,18–17,71) — вокруг бедренной вены ( $p = 0,043$  и  $p = 0,046$  соответственно).

Таблица 4 — Результаты исследования пластических материалов через 12 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	1269,5 (1094,12–1444,26)	1495,78 (1230,67–1760,41)	1612,41 (1356,24–1868,45)	0,041
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	95,34 (80,28–110,46)	111,4 (102,9–119,46)	104,12 (98,23–109,55)	0,048
Вазкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,9 (4,91–6,89)	6,42 (5,59–7,11)	8,25 (6,18–10,22)	0,045
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	17,84 (13,94–21,72)	15,12 (11,41–18,82)	11,25 (7,74–14,75)	0,043
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента	4,01 (3,81–4,21)	3,21 (2,41–3,89)	2,55 (3,42–1,56)	0,115
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	23,18 (17,68–28,64)	17,24 (13,04–21,42)	13,48 (9,18–17,71)	0,046

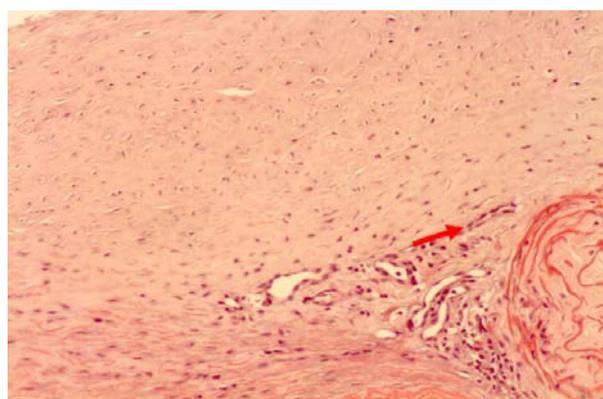


Рисунок 20 — Морфологическая картина анастомоза на участке артерия – поверхностная вена через 12 месяцев: Лимфоидная периваскулярная инфильтрация вокруг новообразованных сосудов (указано стрелкой). Окраска: гематоксилином и эозином. Объектив 10

### Выводы

Через 12 месяцев от начала эксперимента наибольшая толщина стенки заплаты была выявлена при использовании бедренной вены,

что отражает наиболее оптимальную адаптацию к условиям кровотока.

Через 12 месяцев от начала эксперимента наибольшая степень вазкуляризации была вы-

явлена при использовании бедренной вены, что благоприятно отражается на функционировании данного вида пластического материала.

Через 12 месяцев от начала эксперимента степень лимфогистиоцитарной инфильтрации в исследуемых структурах трансплантата была минимальной при использовании бедренной вены, что отражает лучшие условия функционирования данного вида кондуита.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Heart Disease and Stroke Statistics: 2010 Update. A Report From the American Heart Association. 2009 [Electronic resource] / D. Lloyd-Jones [et al.]. — Mode of access: <http://eresources.library.mssm.edu:2223/cgi/reprint/CIR-CULATIONANA.109.192667>.

2. Самохвалова, Е. В. Инфаркты головного мозга в каротидной системе и вариабельность сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли / Е. В. Самохвалова, А. В. Фоякин, Л. А. Гераскине // Неврологический журнал. — 2009. — № 4. — С. 10–14.

3. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke unit and rehabilitation / M. Brainin [et al.] // *Cerebrovascular Dis.* — 2004. — Vol. 17, suppl. 2. — P. 1–14.

4. Ковалева, Н. С. Показатели количественных ЭЭГ у больных ишемическим инсультом / Н. С. Ковалева, В. А. Баянзин // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* — 2010. — № 2 (30). — С. 179–182.

5. Влияние каротидной эндартерэктомии на неврологический и нейропсихологический статус и качество жизни больных с облитерирующим атеросклерозом сонных артерий / Н. Н. Спиринов [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии.* — 2011. — Т. 1, № 16. — С. 34–38.

6. Restenosis after carotid endarterectomy performed with routine intraoperative duplex ultrasonography and arterial patch closure: a contemporary series / A. Schanzer [et al.] // *Vasc. Endovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 41, № 3. — P. 200–205.

7. Carotid patch angioplasty: immediate and long-term results / D. Rosenthal [et al.] // *J. Vasc Surg.* — 1990. — Vol. 12, № 3. — P. 326–333.

8. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. / F. Fluri [et al.] // *Eur J Neurol.* — 2010. — Vol. 17, № 3. — P. 493–449.

9. Long-term follow-up for recurrent stenosis: a prospective randomized study of expanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy / D. Katz [et al.] // *J. Vasc Surg.* — 1994. — Vol. 19, № 2. — P. 198–203.

Поступила 18.07.2014

### УДК 546.173+546.175]:616.151-006-097(476.2):612.23 РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НИТРИТ- И НИТРАТ-ИОНОВ В КРОВИ ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРОВ (ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА, РАКОВОГО АНТИГЕНА 19-9, РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНОГО АНТИГЕНА И АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА)

М. Н. Стародубцева, Е. В. Воропаев, Д. Р. Петренёв,  
В. Н. Беляковский, Е. А. Липская, Т. Ф. Конощенко

Гомельский государственный медицинский университет

Нитрит- и нитрат-ионы являются основными продуктами метаболизма монооксида азота (NO) в организме. NO и его производные, включая пероксинитрит и диоксид азота, могут в зависимости от их концентрации быть про- или противораковыми факторами. Целью работы являлось установление параметров распределения концентрации NO метаболитов в плазме крови мужчин, живущих в Добрушском районе Гомельской области, при изменении концентрации онкомаркеров (простат-специфического антигена (ПСА), ракового антигена 19-9, раково-эмбрионального антигена и альфа-фетопротеина). Выявлено, что распределение концентрации нитрит- и нитрат-ионов неоднородно и может быть аппроксимировано двумя функциями Гаусса ( $R^2 > 0,98$ ). Полученные данные свидетельствуют о наличии в исследованной популяции мужчин двух групп с разной скоростью производства NO. В контрольной популяции, в которую вошли мужчины с низкой концентрацией онкомаркеров в крови, у 10 % концентрация NO метаболитов в плазме крови была в два раза больше концентрации, характерной для основной группы мужчин (90 %). При превышении пороговой концентрации одного или нескольких онкомаркеров в крови увеличивается вероятность перехода организма из состояния с низкой в состояние с высокой концентрацией NO метаболитов. Обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями ПСА и NO метаболитов в плазме крови. Результаты исследования указывают на наличие сложного переплетения механизмов синтеза NO и канцерогенеза. Обсуждается возможность использования параметра «концентрация нитрит-и нитрат-ионов» в качестве дополнительного маркера для уточнения диагноза и прогноза развития рака.

**Ключевые слова:** нитрит-ионы, нитрат-ионы, монооксид азота, простат-специфический антиген, раковый антиген 19-9, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин.

### NITRITE AND NITRATE ION DISTRIBUTION IN BLOOD OF MEN FROM GOMEL REGION DEPENDING ON ONCOMARKER CONCENTRATION (PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN, CANCER ANTIGEN 19-9, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND ALPHA FETOPROTEIN)

M. N. Starodubtseva, E. V. Voropayev, D. R. Petrenyov,  
V. N. Belyakovsky, E. A. Lipskaya, T. F. Konyushenko

Gomel State Medical University

Nitrite and nitrate ions are major nitrogen monoxide (NO) metabolites in the organism. NO and its derivatives including peroxynitrite and nitrogen dioxide can be pro- and anticancer factors depending on their concentration. The work aimed at specifying the parameters of NO metabolite concentration distribution in blood plasma of men