

**С. В. Мичурина, А. Л. Бочкарева,
А. Д. Белкин, А. П. Жданов, М. А. Мусихина**

Новосибирский государственный медицинский университет
Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия
E-mail: bochkarevaalla@bk.ru

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ НА ЯИЧНИКИ КРЫС

Проведен морфометрический анализ изменений примордиальных фолликулов и внутриорганного сосудистого русла яичников крыс на 3, 7, 14 сутки после однократной общей управляемой гипертермии. В острой стадии (3 сут.) установлено значительное увеличение удельного объема венозного и лимфатического русла яичников. В стадии восстановления, к 14 суткам, была отмечена нормализация объемной плотности лимфатических сосудов при уменьшении объемной плотности венозного и артериального сосудистого русла по сравнению с контролем. В острой стадии происходило необратимое снижение удельного объема примордиальных фолликулов. На фоне выявленных нарушений гемо- и лимфоциркуляции развивалась тканевая гипоксия, которая приводила к истощению фолликулярного запаса яичников.

Ключевые слова: яичники, фолликулы, сосуды, гипертермия.

В последнее время уделяется большое внимание изучению влияния высоких температур на организм. Накоплен обширный научный материал об использовании метода управляемой гипертермии для лечения онкологических, паразитарных, неврологических заболеваний, наркозависимых состояний и СПИД [1–3]. Однако в литературе практически отсутствуют работы, посвященные изучению экстремального перегрева на состояние женской репродуктивной системы, в частности на яичники, являющиеся центральным звеном женской половой сферы. Особый интерес представляют морфологические изменения примордиальных фолликулов яичников, рост и развитие которых играет ключевую роль в реализации процесса воспроизводства. Поскольку обеспечение и поддержание гомеостаза структурных элементов яичника зависит от интенсивности гемо- и лимфоциркуляции, актуальной является оценка преобразований внутриорганного сосудистого русла яичника, связанных с воздействием высоких температур.

Целью исследования явилось изучение морфофункциональной картины и динамики течения патологического процесса в яичниках крыс после однократного воздействия общей управляемой гипертермии

(ОУГ). Используя гистологический и морфометрический методы, мы исследовали изменения примордиальных фолликулов и внутриорганного сосудистого русла яичников крыс в различные сроки (на 3, 7, 14 сутки) после воздействия ОУГ.

Материал и методы

В эксперименте были использованы 153 половозрелые самки крыс породы Wistar в возрасте 3-х месяцев и с массой тела 180–200 г из вивария Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета. Животных содержали в условиях вивария при температуре 20–22 °С. Все крысы получали стандартный рацион и имели свободный доступ к воде.

Животных, находившихся на стадии диэструс, нагревали в резервуаре стандартной термобани в соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [4]. Контролем служили интактные животные. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных жи-

вотных» (Приказ Минздрава СССР от 12.08.1977).

Для проведения морфологического исследования животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом на 3, 7 и 14 сутки после проведения ОУГ. Температурный режим нагрева горячей воды – теплоносителя, подбирался экспериментально и составил 45 °С. Время разогревания каждой особи было индивидуальным, не зависело от исходной температуры тела, массы животного и составляло не более 17 мин. Уровень гипертермии, при котором прекращали разогревание, определялся ректальной температурой 43,5 °С (стадия теплового удара). Измерение ректальной температуры проводилось на всех этапах эксперимента: до начала опыта, во время разогревания и в постгипертермическом периоде в течение 30 мин.

В качестве объекта гистологического исследования использовали яичники, образцы которых фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в парафин. На санном микротоме готовили срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера, эозином и изучали под бинокулярным микроскопом при увеличении $\times 70$ (объектив $\times 10$, окуляр $\times 7$). Для морфометрического анализа использовали квадратную тестовую систему, состоящую из 11 линий и 121 точки, с помощью которой оценивали объемную плотность спиральных артерий, сосудов венозного сплетения и лимфатических сосудов мозгового слоя яичника диаметром 100–200 мкм, а также примордиальных фолликулов яичника [5].

Морфометрические цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета статистических программ «Statistica 5.0». Значимость различий оценивали по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение

На 3 сут. после ОУГ строма яичника была представлена веретенообразными клетками и пучками соединительно-ткан-

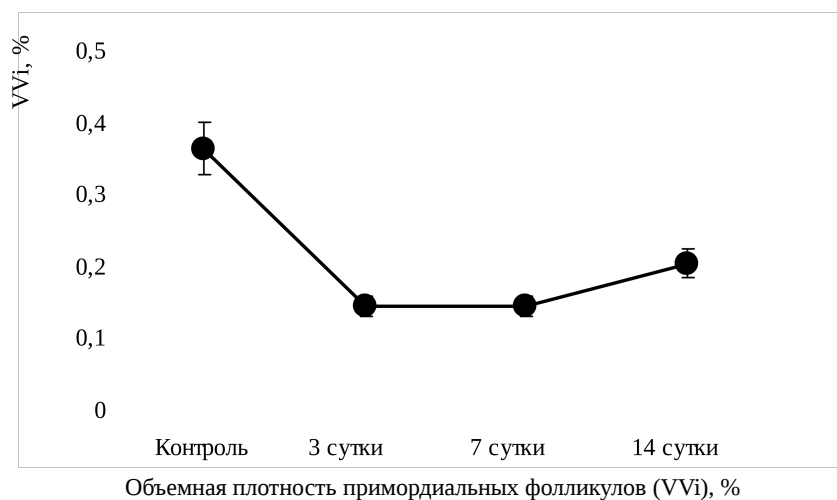
ных волокон, расположенными в различных направлениях и разрыхленными за счет отека межклеточного вещества. В корковом слое яичника определялись фолликулы на различных стадиях дифференцировки, в том числе примордиальные фолликулы, часть из которых была повреждена (клетки фолликулярного эпителия набухали, границы между ними были видны неотчетливо, отмечалась «зернистость» цитоплазмы), некоторые подвергались атрезии.

Морфометрический анализ показал, что в острый период после перегревания (3 сут.) объемная плотность примордиальных фолликулов снижалась в 2,5 раза (рис.) по сравнению с группой контроля.

Отмечалась выраженная реакция венозных и лимфатических сосудов мозгового слоя яичников: вены были расширены, переполнены кровью, в некоторых из них наблюдались явления стаза. Лимфатические сосуды резко расширены, деформированы, растянуты лимфой. Объемная плотность вен увеличилась в 2,5, а лимфатических сосудов в 5 раз по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о выраженном венозном застое и лимфостазе (табл.).

На 7-е сутки после ОУГ изменения объемной плотности примордиальных фолликулов сохранялись на прежнем уровне ($p < 0,05$). Наблюдалась также неравномерность кровенаполнения сосудов, извилистость, неровность их контуров. Многие артерии находились в состоянии спазма. Объемная плотность артерий достоверно снизилась почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Объемная плотность вен снизилась по сравнению с 3-и сутками до контрольных величин и составила $2,44 \pm 0,33$ %. В лимфатических сосудах сохранялись застойные явления. Объемная плотность лимфатических сосудов достоверно снизилась по сравнению с 3-и сутками до значения $2,88 \pm 0,36$ %, но осталась вдвое выше уровня контроля (см. табл.).

На 14-е сутки после ОУГ объемная плотность примордиальных фолликулов достоверно не изменилась. В мозговом веществе яичников сохранялись гемодинамические нарушения в виде спастических явлений в спиральных артериях и сосудах венозного сплетения. Объемная плотность спиральных



Объемная плотность сосудов мозгового слоя яичников в различные сроки после общей управляемой гипертермии (VVi),% ($M \pm m$)

Структура яичника	Контрольная группа	Опытная группа		
		3 сут.	7 сут.	14 сут.
Артерии	0,73 ± 0,11	0,73 ± 0,13 [#]	0,39 ± 0,08 [*]	0,48 ± 0,09 [*]
Вены	2,66 ± 0,20	6,83 ± 0,60 ^{*#}	2,44 ± 0,33 [#]	1,01 ± 0,17 ^{*#}
Лимфатические сосуды	1,37 ± 0,13	6,25 ± 0,61 ^{*#}	2,88 ± 0,36 ^{*#}	1,74 ± 0,24 [#]

Примечание: * – достоверность отличия показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$); # – достоверность отличия показателей в опытной группе ($p < 0,05$).

артерий и венозных сосудов оставалась достоверно ниже контрольных величин на 40 и 60 % соответственно. Объемная плотность лимфатических сосудов достоверно снизилась до уровня контроля (см. табл.).

Таким образом, к 14-м суткам после ОУГ изменения в кровеносном отделе сосудистого русла сохранялись (в виде спазма), а в лимфатическом отделе отмечалось восстановление показателей практически до уровня контроля.

В результате проведенного эксперимента получены гистологические и морфологические свидетельства того, что в примордиальных фолликулах и сосудах яичников возникают изменения, которые касаются их количественного и качественного состава и зависят от срока постгипертермического периода.

В острой стадии после ОУГ (3 сут.) в тканевом микрорайоне яичников крыс констатируется резкое увеличение удельного объема венозного и лимфатического отделов сосудистого русла, что свидетельствует о значительном нарушении венозного и лимфатического дренажа, затруднении оттока крови, выраженном венозном застое и лимфостазе.

Эти изменения обуславливают развитие тканевой гипоксии [6; 7] и нарушение гуморальной регуляции [7], что в свою очередь вызывает значительные изменения начального этапа фолликулогенеза. Морфологически это проявляется в снижении объемной плотности примордиальных фолликулов вследствие гибели клеток фолликулярного эпителия как в результате дегенеративно-дистрофических изменений, так и в связи с усилением процессов атрезии.

В последующие сроки после ОУГ (восстановительная стадия) наблюдалось постепенное снижение объемной плотности вен и нормализация объемной плотности лимфатических сосудов яичников, что свидетельствует об улучшении гемодинамики и восстановлении лимфоциркуляции в органе. Указанные изменения наряду с уменьшением отека межклеточного вещества предотвращают дальнейшую потерю примордиальных фолликулов.

Заключение

Подводя итог анализу полученных результатов, следует отметить, что воздействию однократной общей управляемой

гипертермии вызывает в примордиальных фолликулах, системе гемо- и лимфоциркуляции яичника комплекс сложных патологических изменений, который существует на протяжении всего периода наблюдения. Выявлено, что максимальные последствия морфофункционального ущерба наблюдаются на 3-е сутки (в острый период) после перегревания.

Резкое снижение фолликулярного запаса яичников приводит к нарушению процессов фолликулогенеза, значительному уменьшению репродуктивных способностей яичников и преждевременному истощению резервных возможностей половых желез.

Список литературы

1. Баллюзек Ф. В., Баллюзек М. Ф., Виленский В. И., Горелов С. И., Жигалов С. А., Иванов А. А., Кузьмин С. Н., Определяков Г. А. Управляемая гипертермия. СПб., 2001.

2. Киншт Д. Н., Киншт Н. В. Общая управляемая гипертермия: теория, практика,

моделирование процессов. Владивосток, 2006.

3. *Christophi C., Winkworth A.* The treatment of malignancy by hyperthermia // *Surgical Oncology*. 1998. Vol. 7, № 1–2. P. 83–90.

4. Ефремов А. В., Пахомова Ю. В., Пахомов Е. А., Ибрагимов Р. Ш., Шорина Г. Н. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных // Патент № 2165105 Российская Федерация. 2001. Бюл. № 10.

5. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М., 1990.

6. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 1997. № 9. С. 244–254.

7. Волкова О. В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы. М., 1983.

Материал поступил в редколлегию 03.02.2009

S. V. Michurina, A. L. Bochkareva, A. D. Belkin, A. P. Zhdanov, M. A. Musikhina

The Influence of the Whole Body Hyperthermia on the Rat at Ovaries

It was investigated morphometric analysis of primordial follicles changes and vascular inner channel of rat, s ovaries at the 3, 7 and 14 day after performing of one-time whole body hyperthermia (WBH). At the stage of acute condition (the third day) after WBH the considerable elevation of specific volume of venous and lymphatic channel of ovaries was determined. At the stage of recovery (by the 14 day) after WBH the normalization of volume density of lymphatic vessels was found when the decreasing of venous and arterial bloodstream volume density persists as compared with control parameters. At the stage of acute condition there is the decreasing of specific volume of primordial follicles. The tissue hypoxia develops at the background of blood and lymph circulation disorders; it lead to exhaustion of primordial follicles of ovaries.

Keywords: ovaries, follicles, vessels, hyperthermia.