

DOI: 10.21802/artm.2023.2.26.20
УДК 616.137.72-092.616-099:661.722]-092-9

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ЕТАНОЛОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

М.С. Гнатюк¹, Н.Я. Монастирська¹, Л.В. Татарчук², С.О. Нестерук³

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна:

¹*кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії,
ORCID ID: 0000-0002-4110-5568, e-mail: hnatjuk@tdmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0003-2799-0895, e-mail: monastyrska@tdmu.edu.ua;*

²*кафедра фізіології з основами біоетики та біобезпеки,
ORCID ID: 0000-0002-4678-4205, e-mail: tatarchuklv@tdmu.edu.ua;*

³*кафедра хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука,
ORCID ID: 0000-0003-1573-4480, e-mail: nesterukso@tdmu.edu.ua*

Резюме. Вікове ремоделювання артерій передміхурової залози при етаноловій інтоксикації досліджено недостатньо.

Мета: морфологічно вивчити вікові особливості ремоделювання артерій передміхурової залози в умовах етанолової інтоксикації.

Матеріали і методи. Морфологічно вивчено артерії передміхурової залози 60 білих щурів, які були поділені на 4 групи: 1 група – 15 інтактних тварин віком 8 місяців; 2 група – 15 щурів віком 24 місяці; 3 група – 15 8-місячних тварин з етаноловою інтоксикацією; 4 група – 15 24-місячних щурів із вказаною змодельованою патологією. Евтаназію тварин здійснювали методом кровопускання в умовах наркозу. На мікропрепаратах передміхурової залози визначали зовнішній та внутрішній діаметри артерій дрібного калібру, товщини інтими, медії, адвентиції, інтимо-медіальний, інтимо-адвентиційний, адвентиційно-медіальний індекси, відносні об'єми пошкоджених ендотеліоцитів. Кількісні морфологічні показники обробляли статистично.

Результати. Встановлено, що при етаноловій інтоксикації у передміхуровій залозі потовщується стінка артерій, звужується їх просвіт, зростають товщини медії та адвентиції, виражено змінюються досліджувані індекси. Відносні об'єми пошкоджених ендотеліоцитів домінували у старих тварин.

Висновки. Експериментально встановлено, що етанолова інтоксикація призводить до потовщення стінки артерій передміхурової залози, звуження їх просвіту, атрофічних процесів в інтимі, зростання товщини медії, адвентиції, порушення відношень між ними, апоптичних, дистрофічних та некробіотичних змін ендотеліоцитів, ендотеліальної дисфункції, гіпоксії, дистрофії, некробіозу клітин та стромальних структур, інфільтрації та склерозування. Ступінь структурної перебудови артерій передміхурової залози домінує в експериментальних тварин старшої вікової групи.

Ключові слова: етанолова інтоксикація, передміхурова залоза, артерії, вік.

Вступ. Алкоголізм широко розповсюджена патологія, має тенденцію до зростання, нерідко призводить до інвалідності та смертності населення в молодому працездатному віці і є важливою медичною та соціальною проблемою. Хронічна алкогольна інтоксикація призводить до ураження майже всіх органів та систем, ступінь структурно-функціональних порушень яких при цій патології неоднаковий і залежить від тривалості та вираженості інтоксикації [1].

Аналіз сучасної наукової медико-біологічної літератури дозволяє стверджувати те, що хронічна алкогольна інтоксикація негативно впливає практично на всі органи і системи людини та експериментальних тварин. Маючи потужну мембранотропну дію, етанол і його метаболіти призводять до оксидативного дистресу, уражень судинного русла, виражених порушень білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, ендокринологічних та імунологічних змін [1]. Вікові структурні зміни артерій передміхурової залози при етаноловій інтоксикації досліджені недостатньо.

Мета дослідження: морфологічне вивчення вікових особливостей ремоделювання артерій передміхурової залози в умовах етанолової інтоксикації.

Матеріали і методи. За допомогою комплексу морфологічних методів вивчено артерії передміхурової залози 60 лабораторних статовзрілих білих щурів-самців, які були розподілені на 4 групи: 1 група включала 15 експериментальних тварин віком 8 місяців; 2 група – 15 щурів віком 24 місяці; 3 група – 15 8-місячних дослідних тварин з етаноловою інтоксикацією; 4 група – 15 24-місячних щурів із вказаною змодельованою патологією. 30 % розчин етанолу вводили внутрішньошлунково з розрахунку 2 мл на 100 г маси тіла один раз на добу протягом 28 днів [2]. Евтаназію експериментальних тварин здійснювали методом кровопускання в умовах тіопенталового наркозу. З передміхурової залози вирізали шматочки, які фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну, проводили через етилові спирти зростаючої концентрації та поміщали у парафінові блоки. Мікромомні зрізи товщиною 5-6 мкм після депарафінізації забарвлювали гематоксилін-еозмином, за ван-Гізона, Маллорі,

Вейгертом, Массоном, толуїдиновим синім, проводили імпрегнацію азотнокислим сріблом [3].

При морфометрії артерій дрібного (зовнішній діаметр 26-50 мкм калібрів), які забезпечують повноцінне кровопостачання органів і найбільше уражаються в умовах патології [3], визначали зовнішній (ЗД) та внутрішній (ДВ) діаметри досліджуваних судин, товщини інтими (ТІ), медії (ТМ), адвентиції (ТА), інтимо-медіальний (ІМІ), інтимо-адвентиційний (ІАІ), адвентиційно-медіальний (АМІ) індекси, відносні об'єми пошкоджених ендотеліоцитів (ВОПЕ) [4]. Кількісні морфологічні показники обробляли статистично. Обробку отриманих морфометричних параметрів здійснено у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України у програмному пакеті «Statsoft Statistica» (ліцензія

№ВХХ303F737429FA-8). Різницю між порівнювальними морфометричними параметрами визначали за критерієм Ст'юдента [5]. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Необхідно вказати, що проведені експериментальні дослідження та евтаназію білих щурів-самців виконували із дотриманням загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших наукових цілях [6].

Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані кількісні морфологічні показники досліджуваних судин представлені у таблиці 1. Встановлено, що представлені дані при тривалій етаноловій інтоксикації суттєво змінювалися.

Таблиця 1

Морфометричні показники артерій передміхурової залози експериментальних тварин (М±m)

| Показник | Група тварин | | | |
|----------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| | 1-а | 2-а | 3-я | 4-а |
| ЗД, мкм | 40,90±0,42 | 41,80±9,36 | 42,60±0,36* | 43,90±0,36* |
| ВД, мкм | 24,20±0,24 | 22,10±0,21** | 20,18±0,15*** | 17,60±0,15*** |
| ТІ, мкм | 6,30±0,05 | 6,07±0,04* | 5,33±0,04*** | 5,06±0,03*** |
| ТМ, мкм | 6,30±0,05 | 8,12±0,06*** | 9,40±0,06*** | 12,20±0,06*** |
| ТА, мкм | 4,10±0,03 | 5,51±0,04* | 7,69±0,09*** | 9,04±0,12*** |
| ІВ, % | 285,6±3,3 | 389,6±3,6*** | 445,7±4,8*** | 622,1±5,1*** |
| ІК, % | 35,10±0,33 | 27,90±0,21 | 22,40±0,24*** | 14,90±0,12*** |
| ІМІ | 1,000±0,003 | 0,747±0,003*** | 0,567±0,003*** | 0,421±0,003*** |
| ІАІ | 1,460±0,006 | 1,100±0,006*** | 0,693±0,004*** | 0,560±0,003*** |
| АМІ | 0,650±0,004 | 0,678±0,004** | 0,818±0,005*** | 0,740±0,004*** |
| ВОПЕ, % | 2,10±0,05 | 3,90±0,03*** | 24,80±0,18*** | 47,60±0,21*** |

Примітки: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ порівняно з 1-ю групою.

Так, зовнішній діаметр артерій дрібного калібру передміхурової залози при етаноловій інтоксикації у молодих тварин зріс на 4,1 % ($p < 0,05$), товщина медії – на 49,2 %, адвентиції – 87,5 %, індекс Вогенворта – у 1,56 разів ($p < 0,001$), у тварин старшої вікової групи вказані морфометричні параметри виявилися відповідно зміненими на 5,0 % ($p < 0,05$), 50,2 %, 64,1 %, у 1,6 разів ($p < 0,001$). Внутрішній діаметр досліджуваних судин при цьому в молодих тварин статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшився на 16,6 %, товщина інтими – на 15,4 %, індекс Керногана – на 12,7 %, у 4-й групі спостережень (щурі старшої вікової групи) наведені показники змінилися відповідно – на 19,9 %, 16,6 %, 13,0 % ($p < 0,001$).

Виражене зменшення внутрішнього діаметру (просвіту) досліджуваних судин, зростання індексу Вогенворта, зниження індексу Керногана свідчили про значне зменшення пропускної здатності артерій передміхурової залози та погіршення її кровопостачання [4], яке домінувало у тварин старшої вікової групи.

Вікові нерівномірні диспропорційні зміни просторових характеристик оболонок артерій дрібного калібру неушкодженої передміхурової залози призводили до порушень між ними, що адекватно відображали інтимо-медіальний, інтимо-адвентиційний та адвентиційно-медіальний індекси. Так, інтимо-медіальний індекс досліджуваних судин передміхурової залози у щурів старшої вікової групи виявився зменшеним на 25,3 % ($p < 0,001$), порівняно зі

спостереженнями контрольної групи. Індекс інтимо-адвентиційний артерій дрібного калібру неушкодженого досліджуваного органа з віком виявився також зниженим на 24,6 % ($p < 0,001$), а адвентиційно-медіальний індекс збільшився на 4,3 % ($p < 0,01$). Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів вказаних судин з віком зріс у 1,87 разів ($p < 0,001$) переважно через апоптично змінені клітини.

В умовах змодельованої етанолової інтоксикації наведені зміни досліджуваних індексів були більш вираженими. Так, у 3-й групі спостережень (8-місячні лабораторні статевозрілі білі щури-самці) інтимо-медіальний індекс із вираженою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) зменшився на 43,3 %, інтимо-адвентиційний – на 52,5 % ($p < 0,001$), адвентиційно-медіальний зріс – на 25,8 % ($p < 0,001$), а у тварин старшої вікової групи виявлені зміни досліджуваних морфометричних параметрів відповідно досягали 43,6 %, 49,0 %, 13,8 % ($p < 0,001$). Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів у артеріях дрібного калібру передміхурової залози 3-ї групи тварин в умовах етанолової інтоксикації зріс у 11,8 разів, у щурів старшої вікової групи у 12,2 рази ($p < 0,001$), порівняно з аналогічними контрольними величинами.

Відомо, що пошкодження значної кількості ендотеліоцитів може призводити до судинних катастроф, тобто ендотеліальної дисфункції. За сучасними науковими поглядами ендотелій – це активна метаболічна система, яка підтримує судинний гомеостаз

шляхом здійснення цілого ряду важливих функцій організму. У відповідь на пошкодження ендотеліальних клітин порушується моделювання тону судин, регуляція транспорту розчинених речовин в клітини судинної стінки і ріст цих клітин, формування позаклітинного матриксу, захист судин від дії негативних факторів, регуляція підтримки агрегатного стану крові, хемотаксичних, запальних та репаративних процесів. Варто вказати, що дисфункція ендотелію проявляється у вигляді відсутності адекватної реакції судинної стінки у відповідь на негативні подразники і насамперед погіршення властивостей судин розширюватися. Основною ланкою патогенезу ендотеліальної дисфункції при пошкодженні ендотеліальних клітин є порушення продукції ендотеліальних факторів, серед яких важливими є оксид азоту (NO) та ендотелін-1. Дисбаланс між вказаними біологічно активними речовинами призводить до дисфункції ендотелію. NO регулює активність та послідовність запуску всіх біологічно активних речовин, які синтезуються ендотеліоцитами. NO розширює судини, блокує проліферацію гладком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові та має антеагрегантні властивості. Ендотелін-1 – це вазоконстриктор зі складною системою регуляції через звільнення різних міогенних факторів збільшує проліферацію гладком'язових клітин, стимулює агрегацію тромбоцитів, адгезію тромбоцитів і лейкоцитів. Отже, пошкодження значної кількості ендотеліоцитів призводить до їх дисфункції, блокади NO синтази, зменшення синтезу NO, активації процесів його деградації, посилення синтезу вазоконстрикторів: ендотеліну, ангіотензину-2, тромбоксину, простагландину 2, що посилює спазм, звуження судин, суттєво погіршує кровопостачання органа і супроводжується гіпоксією [7, 8]. Остання призводить до дистрофічно-некробіотичних змін клітин, тканин, інфільтрації та склерозування.

Мікроскопічно відзначалося, що потовщення стінки артеріальних судин та звуження їх просвіту проходило через збільшення товщини медії, адвентиційної оболонки, а також посилення тону, гіперплазії та гіпертрофії гладком'язових клітин. Виражена звивистість внутрішньої еластичної мембрани досліджуваних артерій свідчила про їх посилений тонус. Гістологічно в передміхуровій залозі при хронічній алкогольній інтоксикації спостерігалися виражені судинні розлади, повнокров'я, розширення переважно венозних судин, виражені перивазальні та стромальні набряки, осередки дистрофічно, некробіотично, апоптично змінених ендотеліоцитів, міоцитів, епітеліоцитів залозистих структур, вогнищеві інфільтрати та розростання сполучної тканини. Відзначався також набряк ендотеліоцитів, їх дистрофія, некробіоз, десквамація та проліферація. Останнє свідчило про наявність гіпоксії [8, 9]. Виявлені морфологічні зміни у передміхуровій залозі виражено домінували в експериментальних тварин старшої вікової групи (рис. 1, 2).

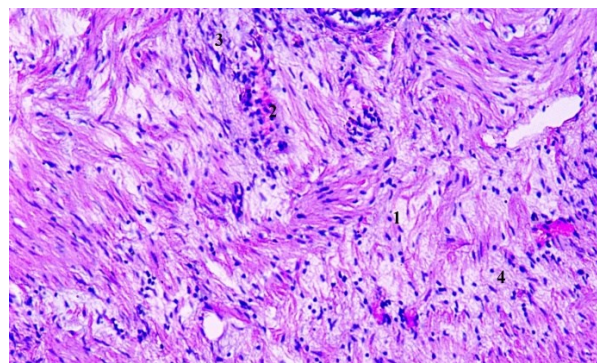


Рис. 1. Гістологічний препарат передміхурової залози молодих експериментальних тварин. Стромальний набряк (1), дистрофія, некробіоз міоцитів, осередки клітинної інфільтрації (2, 3), розростання стромальних структур (4).

Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення x200.

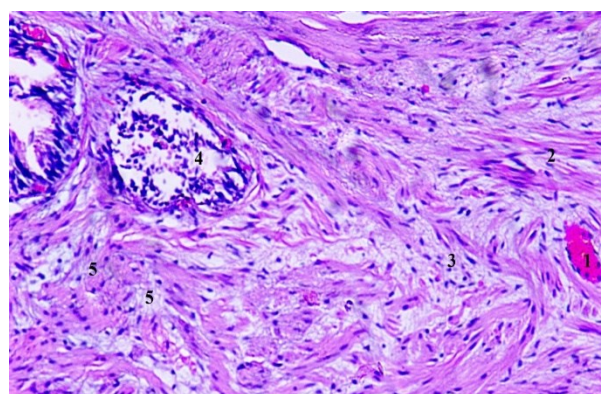


Рис. 2. Гістологічний препарат передміхурової залози експериментальних тварин старшої вікової групи. Повнокрів'я судин (1), стромальний набряк (2), осередки клітинної інфільтрації (3), деструктивні процеси в залозистих структурах (4), розростання строми (5).

Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення x200.

Висновки. Тривала станолова інтоксикація у лабораторних статевозрілих білих щурів-самців призводить до вираженого ремоделювання артеріального русла передміхурової залози, яке характеризується потовщенням стінки артерій, звуженням їх просвіту, істотними змінами індексів Вогенворта і Керногана, атрофічними процесами в інтимі, зростанням товщини медії, адвентиції, порушенням відношень між ними, апоптичними, дистрофічними та некробіотичними змінами ендотеліоцитів, ендотеліальною дисфункцією, гіпоксією, дистрофічно-некротичними змінами клітин та стромальних структур, інфільтрацією та склерозуванням. Ступінь структурної перебудови артерій передміхурової залози домінує в експериментальних тварин старшої вікової групи.

References:

1. Molina PE, Nelson S. Binge Drinking's Effects on the Body. *Alcohol Res.* 2018; 39(1):99-109.
2. Nesteruk SO, Hnatiuk MS, Tatarchuk LV, Monastyrska NYa. Morfometrychni aspekty remodeliuvannia arteriialnoho rusla peredmikhuurovoi zalozy v umovakh khronichnoi alkoholnoi intoksykatsii. *Zdobutky*

- klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2023; 1:141-146.
- Vareniuk IM, Dzerzhynskyi ME. Metody tsyto-histologichnoi diahnozyky: navchalnyi posibnyk. Kyiv: Interservis. 2019. 256 p. (in Ukrainian)
 - Hnatjuk MS, Bodnarchuk IV, Tatarchuk LV. Osoblyvosti strukturnoi perebudovy arterii yazyka pry deskvamatyvnomu hlosyti. Visnyk naukovykh doslidzhen. 2019; 2:85-89. DOI: 10.11603/2415-8798.2019.2.10022.
 - Holovanova IA, Byelikova IV, Liakhova NO. Basics of medical statistics. Poltava: UMSA. 2019. 166 p.
 - Zaporozhan VM, Ariaiev ML. Bioetyka i biobezpeka. Kyiv: Zdorovia. 2013. 456 p.
 - Aksonov YeV. Endotelialna dysfunksiia ta shliakhy yii profilaktyky pry provedenni renthenendovaskularnykh protsedur po rekanalizatsii koronarnykh arterii. Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2019; 5(21):105-108. DOI: 10.26693/jmbs04.05.102
 - Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. Front Pharmacol. 2020; 10:1568. doi: 10.3389/fphar.2019.01568.
 - Khlamanova LI, Severilova MD, Tkachenko JuV. Morfofunktsionalni osoblyvosti apoptozu. Problemy ta perspektyvy zastosuvannya apoptozu v suchasni medytsyni. Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2021; 2(4):185-191.

UDC 616.137.72-092.616-099:661.722]-092-9

AGE FEATURES OF REMODELING OF ARTERIES OF THE PROSTATE GLAND AT ETHANOL INTOXICATION

M.S. Hnatjuk¹, N.Ja. Monastyrsk¹, L.V. Tatarchuk², S.O. Nesteruk³

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine: ¹Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy,

ORCID ID: 0000-0002-4110-5568,

e-mail: hnatjuk@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0003-2799-0895,

e-mail: monastyrsk@tdmu.edu.ua;

²Department of Physiology, Bioethics and Biosafety,

ORCID ID: 0000-0002-4678-4205,

e-mail: tatarchuklv@tdmu.edu.ua;

³L.Ya. Kovalchuk Department of Surgery No.1, Urology,

Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery,

ORCID ID: 0000-0003-1573-4480,

e-mail: nesterukso@tdmu.edu.ua

Abstract. Chronic alcohol intoxication leads to damage of almost all organs and systems, the degree of structural and functional disorders of which in this pathology is different and depends on the duration and severity of intoxication. Organs of the reproductive system are always involved in the pathological process with long-term

effects of alcohol on the body. Age-related remodeling of prostate arteries in ethanol intoxication has not been studied enough.

The aim of the study: morphologically study the age-related features of prostate artery remodeling under conditions of ethanol intoxication.

Materials and methods. The prostate arteries of 60 white rats were morphologically studied, which were divided into 4 groups: 1 group – 15 intact animals aged 8 months; group 2 – 15 rats aged 24 months; group 3 – 15 8-month-old animals with ethanol intoxication; Group 4 – 15 24-month-old rats with the indicated simulated pathology. A 30% ethanol solution was injected intragastrically at the rate of 2 ml per 100 g of animal weight for 28 days once a day. Animals were euthanized by bloodletting under anesthesia. The external and internal diameters of small-caliber arteries, the thickness of the intima, media, adventitia, intimo-medial, intimo-adventitious, adventitio-medial, Vogenvort and Kernogan indices, and the relative volumes of damaged endotheliocytes were determined on the micropreparations of the prostate. Quantitative morphological indicators were processed statistically.

Research results. The wall of arteries thickens, their lumen narrows, the thickness of the media and adventitia increases, and the studied indices change significantly in ethanol intoxication in the prostate. The thickness of the media in young animals with a pronounced statistically significant difference increased by 49.2 %, in old animals by 50.2 % ($p < 0.001$), and the Wogenvoort index changed by 1.56 and 1.6 times, respectively ($p < 0.001$). The lumen of the studied vessels in young rats was statistically significantly ($p < 0.001$) reduced by 16.6%, in old rats by 35.0%, the Kernogan index by 12.7 % and 13.0 % ($p < 0.001$), which indicated a marked decrease in vascular permeability and deterioration of blood supply to the organ. The relative volume of damaged endotheliocytes in the small-caliber arteries of the prostate gland during long-term ethanol intoxication in young rats was equal to (24.80 ± 0.18) %, and in animals of the older age group – (47.60 ± 0.21) %. Light-optimally, pronounced vascular disorders, hemoptysis, expansion of mainly venous vessels, perivisceral and stromal edema, foci of dystrophically, necrobiotically, apoptotically altered endotheliocytes, epitheliocytes of glandular structures, focal infiltrates and growth of connective tissue were observed in the prostate gland during chronic alcohol intoxication. Swelling of endotheliocytes, their dystrophy, necrobiosis, desquamation and proliferation were also noted.

Conclusions. Ethanol intoxication leads to thickening of walls of arteries of the prostate gland, narrowing of their lumen, atrophic processes in the intima, an increase of thickness of media, adventitia, disruption of the relationship between them, apoptotic, dystrophic and necrobiotic changes in endotheliocytes, endothelial dysfunction, hypoxia, dystrophy, necrobiosis cells and stromal structures, infiltration and sclerosis. The degree of structural rearrangement of prostate arteries dominates in experimental animals of the older age group.

Keywords: ethanol intoxication, prostate, arteries, age.

Стаття надійшла в редакцію 21.04.2023 р.

Стаття прийнята до друку 21.06.2023 р.