

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Симаков Роман Юрьевич

**Влияние хронического предаторного стресса на портальную гемодинамику,
микроциркуляцию и гистоструктуру печени лабораторных крыс**

1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Андреева Ирина Владимировна

Рязань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Влияние различных видов стресса на биохимические и гистоструктурные изменения в печени.....	14
1.2. Гемодинамика печени крыс и ее реакция на различные стрессовые воздействия.....	27
1.3. Микроциркуляция печени крыс и ее изменения в условиях моделирования хронического стресса.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Материал исследования.....	51
2.2. Методы исследования.....	52
2.2.1. Моделирование хронического предаторного стресса.....	52
2.2.2. Методика определения показателей портальной гемодинамики с помощью ультразвукового дуплексного сканирования.....	54
2.2.3. Определение показателей микроциркуляции в коже и печени с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.....	56
2.2.4. Методы гистологического исследования и морфометрии печени.....	62
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1. Влияние хронического стресса на показатели портальной гемодинамики.	65
3.1.1. Показатели портальной гемодинамики у крыс контрольной группы.....	65
3.1.2. Показатели портальной гемодинамики у крыс экспериментальной группы.....	69
3.2. Влияние хронического стресса на показатели микроциркуляции в коже и печени.....	74
3.2.1. Показатели микроциркуляции в коже крыс контрольной группы.....	74
3.2.2. Показатели микроциркуляции в коже крыс экспериментальной группы.....	75

3.2.3. Показатели микроциркуляции в печени крыс контрольной группы.....	79
3.2.4. Показатели микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы.....	81
3.3. Влияние хронического стресса на гистоструктуру и показатели морфометрии печени.....	86
3.3.1. Изменения гистоструктуры печени крыс при хроническом стрессе.....	86
3.3.2. Стереоморфометрические изменения в печени крыс при хроническом стрессе.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одним из актуальных вопросов современной физиологии кровообращения является изучение особенностей влияния хронического стресса на гемодинамику печени. Жизнь современного человека полна постоянных и длительных стрессовых воздействий. При этом достаточно хорошо исследованы механизмы развития острых стрессовых реакций, влияние стресса на гормональный баланс, сердечно-сосудистую и пищеварительную системы [67, 175].

Печень обладает высокой чувствительностью к действию стрессорных раздражителей на организм [17, 20, 211, 230]. В условиях острого стресса изменяется метаболизм печеночных ферментов [20, 21, 30, 178], в печени увеличивается содержание триглицеридов, общего холестерина, уровней интерлейкина-6, развиваются стеатоз и неалкогольная жировая болезнь печени [36, 44, 126, 140]. Известно, что количество хронических диффузных заболеваний печени неуклонно растет [43, 157, 160, 178]. При этом традиционно принято считать, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с нарушениями питания и метаболическими расстройствами [43, 152, 157, 168], влияние стресса при этом обычно не рассматривается. Вопросы изменений макро- и микрогемодинамики печени при хроническом стрессе остаются недостаточно исследованными. В то же время доля портального кровообращения в печени составляет более 70%, и при нарушении притока крови по системе воротной вены печени (ВВ) страдают все органы брюшной полости [28, 76, 137, 161].

В настоящее время наиболее информативным неинвазивным методом исследования показателей гемодинамики печени является ультразвуковое дуплексное сканирование (УДС) и доплерометрия [103, 129-131, 226]. Однако диагностическое значение отдельных доплерографических критериев портальной гемодинамики неоднозначно оценивается различными авторами, существуют расхождения в методике исследования и количественных показателях [163, 199]. При применении УДС в экспериментальной практике

обнаружены особенности оценки спектральной кривой кровотока в ВВ у крыс [231]. Установлено влияние технических особенностей методики сканирования, время последнего приема пищи крысой и глубины анестезии на качество визуализации воротной вены (ВВ) [7]. Показано, что после пищевого нагрузочного завтрака у крыс происходит выраженное увеличение количественных показателей портальной гемодинамики [180]. При увеличении возраста животных обнаружено умеренное увеличение объемного кровотока в ВВ [7] и уменьшение показателя микроциркуляции (ПМ), полученного при лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [5, 8]. Особенности изменения микроциркуляции печени при хроническом стрессе не исследованы.

Существуют различные мнения о влиянии хронического стресса на состояние гистоструктуры печени [18, 31, 50, 65, 66, 84, 123]. Вне зависимости от способа моделирования стресса был описан комплекс стрессиндуцированных изменений печеночной паренхимы: расширение синусоидных капилляров; появление периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации; дезорганизация балочной структуры с деструктивными изменениями гепатоцитов, признаки неалкогольной жировой дистрофии печени; уменьшение количества многоядерных гепатоцитов [12, 115, 192]. При этом скорость развития и выраженность поражения недостаточно понятны.

Степень разработанности темы

Гемодинамика печени, в том числе ВВ и печеночных вен под влиянием стрессовых факторов у лабораторных животных изучена недостаточно [4, 6, 13, 22, 23, 73]. Несмотря на большое количество работ, посвященных особенностям микроциркуляции у животных при различных состояниях [80, 82, 86, 98-102, 105], вопросы изменения микроциркуляции в печени под воздействием хронического стресса остаются противоречивыми.

Важность изучения капиллярного кровотока у лабораторных животных подчеркивается многими авторами, так как эти данные могут быть использованы при проведении доклинических исследований эффективности лекарственных

средств, направленных на коррекцию системной дисфункции микроциркуляции [75, 100]. При планировании и проведении эксперимента на лабораторных животных следует тщательно учитывать и минимизировать действующие на гемодинамику факторы. Это позволит лучше стандартизировать проведение экспериментов, обеспечить повышение их воспроизводимости и «трансляционного потенциала» [25]. Также характером микроциркуляции в немалой мере определяется функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целом [75, 100, 167]. Исследование микроциркуляции у экспериментальных животных методом ЛДФ используется достаточно широко, однако данные исследований противоречивы [145, 190].

Таким образом, на сегодняшний день остаются недостаточно исследованными вопросы изменений показателей гемодинамики в ВВ и капиллярного кровотока печени под воздействием хронического стресса. Поэтому является актуальным проведение комплексного исследования влияния хронического стресса на гемодинамику печени крыс.

Цель исследования

Изучить показатели портальной гемодинамики, микроциркуляции и гистоморфометрии печени у крыс при моделировании хронического предаторного стресса.

Задачи исследования

1. Определить показатели портальной гемодинамики у крыс до и после моделирования хронического стресса.
2. Изучить показатели микроциркуляции в печени крыс до и после моделирования хронического стресса.
3. Исследовать показатели микроциркуляции в коже крыс до и после моделирования хронического стресса.
4. Изучить гистологическую структуру и стереоморфометрию печени крыс после моделирования хронического стресса.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное экспериментальное исследование на крысах, направленное на изучение влияния хронического предаторного стресса на показатели портальной гемодинамики, микроциркуляции и гистоструктуры печени.

Впервые показано, что при моделировании хронического экспериментального стресса происходило выраженное увеличение массы животных, увеличение диаметра и уменьшение линейных скоростей кровотока в воротной вене, что приводило к выраженному снижению притока портальной крови к печени.

Впервые обнаружено, что в результате эксперимента происходило выраженное достоверное снижение базовых показателей микроциркуляции в печени: показатель МІ уменьшился на 28,35% ($p < 0,01$), показатель флакс – на 100% ($p < 0,001$) при одновременном увеличении показателей нейрогенного тонуса на 23,91% ($p < 0,001$), миогенного тонуса на 25% ($p < 0,001$) и индекса шунтирования на 8,73% ($p < 0,001$). Показатель эффективности микроциркуляции в результате эксперимента уменьшился на 16,85% ($p < 0,05$). Характер изменений показателей микроциркуляции в коже передней брюшной стенки крыс был аналогичным: показатель МІ уменьшился на 25,39% ($p < 0,05$), показателя флакс на 12,25% ($p > 0,05$) при достоверном увеличении показателей нейрогенного, миогенного тонуса и индекса шунтирования (70,59%, 34,72% и 22,50% соответственно).

Уточнены и конкретизированы изменения гистоструктуры печени под воздействием хронического предаторного стресса в виде ее диффузного мозаичного поражения с развитием очагов преимущественно жировой дистрофии, некроза и апоптоза гепатоцитов, разрушения балочной структуры, венозного полнокровия, появления признаков регенерации, активизации клеток Купфера и появления телец Маллори-Денка.

Определены нарушения стромально-паренхиматозных взаимоотношений в печени в связи с набуханием гепатоцитов, отеком межклеточного пространства и

расширением синусоидальных капилляров.

Теоретическая значимость работы

Результаты исследования существенно расширяют современные представления о влиянии хронического предаторного стресса на портальную гемодинамику, микроциркуляцию и морфологическую структуру и стереоморфометрические параметры печени крыс.

Установлено, что под воздействием хронического стресса происходили изменения портальной гемодинамики: снижение объемной скорости кровотока в ВВ, связанное с увеличением ее диаметра при уменьшении линейной скорости кровотока. Параллельно с этим наблюдали значительное снижение показателей микроциркуляции в печени крыс. Показатели кожной микроциркуляции также синхронно снижались.

При моделировании хронического предаторного стресса уже через 10 дней воздействия в печени развивались изменения гистроструктуры, которые имели диффузный характер поражения, но были расположены мозаично, формируя чередование неизмененных и патологических участков. Были нарушены паренхиматозно-стромальные взаимоотношения, характеризующие набухание гепатоцитов, венозное полнокровие синусоидальных капилляров и центральных вен, отёк межклеточного пространства. Выявлены дистрофические изменения в гепатоцитах с преобладанием жировой дистрофии, появления признаков апоптоза, телец Маллори-Денка, явлений регенерации, активизации клеток Купфера. Такие значительные морфологические и гемодинамические изменения печени при продолжении стрессовых воздействий могли бы быть причиной развития НАЖБП, что требует целенаправленных исследований.

Практическая значимость работы

При планировании моделирования стрессового воздействия у крыс целесообразно использовать модель предаторного стресса как простую методику, не связанную с применением грубых физических методов воздействия, но влияющую

на психоэмоциональную сферу животных, что можно сопоставить с постоянно встречающимся длительным психоэмоциональным стрессом у человека. Модифицированную нами модель хронического предаторного стресса можно рассматривать как достаточно универсальную методику моделирования стрессового воздействия на крыс, т.к. она включает элементы острого и хронического стресса, а помещение животных в отдельные клетки добавляет дополнительный механизм стресса – изоляцию животных, что, вероятно, усиливает воздействие. Влияние стресса может быть усилено применением иных дополнительных факторов (воздействие звуков хищников и др.) (Заявка на изобретение № 2025106013 от 14.03.2025 г. Способ моделирования хронического стрессового расстройства у лабораторных крыс).

Показано, что при проведении ультразвукового дуплексного сканирования и доплерометрии воротной вены у крыс следует учитывать широкий индивидуальный размах показателей кровотока, в связи с этим нужно строго соблюдать методику сканирования одним оператором, на одном ультразвуковом аппарате с одними и теми же настройками. При этом крысы должны быть в состоянии натошак. Должно применяться единое наркотическое вещество.

Уточнено, что при выполнении лазерной доплеровской флоуметрии целесообразно изучать изменения показателей микроциркуляции не в виде абсолютных значений, а в виде реакции на воздействие с учетом индивидуальных колебаний.

Полученные морфологические изменения в печени крыс нужно учитывать при проведении доклинических испытаний лекарственных препаратов, избегая стрессовых воздействий на крыс и проводя исследования строго в соответствии с рекомендациями GLP.

Методология и методы исследования

Исследование носило проспективный характер и состояло из двух этапов. На первом этапе были определены показатели портальной гемодинамики, микроциркуляции кожи передней брюшной стенки и висцеральной поверхности

печени, гистоструктуры и морфометрии печени интактных животных.

На втором этапе были исследованы показатели портальной гемодинамики, микроциркуляции кожи передней брюшной стенки и висцеральной поверхности печени, гистоструктуры и морфометрии печени крыс после моделирования хронического предаторного стресса.

При выполнении работы применяли следующие методики исследования: ультразвуковое дуплексное сканирование (УДС) и ультразвуковая доплерометрия ВВ; измерение ПМ на висцеральной поверхности печени и коже передней брюшной стенки путем ЛДФ; гистологическое и стереоморфометрическое исследование печени. Цифровые данные обрабатывали с помощью современных статистических методов.

Личный вклад автора

Самостоятельно проведены патентные исследования и анализ научной информации по исследуемым вопросам, обоснована актуальность. Совместно с научным руководителем определена цель исследования и поставлены задачи. Самостоятельно проведено моделирование хронического предаторного стресса у крыс, выполнено измерение показателей кровотока в ВВ путем УДС, показателей микроциркуляции путем ЛДФ, забор органов для гистологического исследования. Подготовка гистологических препаратов проведена совместно с гистолаборантом. Самостоятельно обработаны и описаны полученные результаты, проведены статистические исследования, написаны все разделы диссертации и автореферата.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели объемного кровотока в воротной вене печени под влиянием хронического предаторного стресса снижаются.
2. Показатели микроциркуляции на висцеральной поверхности печени под влиянием хронического предаторного стресса уменьшаются.
3. Показатели микроциркуляции кожи передней брюшной стенки под влиянием хронического предаторного стресса уменьшаются.

4. Под влиянием хронического предаторного стресса в печени происходят выраженные нарушения гистоструктуры и стереоморфометрических показателей, характеризующие изменение стромально-паренхиматозных взаимоотношений и развитие признаков стеатогепатита.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертация является частью научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России «Влияние физиологических факторов на функциональную адаптацию центральной, портальной и органной гемодинамики» (январь 2021 - декабрь 2025 гг.), утверждена на Научно-плановом совете ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 20.02.2021.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах физиологии с курсом психофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедре нормальной и патологической физиологии медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова», кафедре физиологии нормальной Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» КФУ имени В.И. Вернадского.

Степень достоверности

Достоверность результатов работы определена достаточным объемом экспериментальных исследований, обоснованным выбором современных методов исследования гемодинамики – комплексным использованием УДС с ультразвуковой доплерометрией, ЛДФ и сертифицированного оборудования. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета статистических программ JASP 0.16.4.0 (Университет Амстердама), матрицу готовили в программе Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

На первом этапе работы исследовали показатели описательной статистики. По критерию Шапиро-Уилка большинство показателей микроциркуляции не соответствовало закону нормального распределения. Поэтому при описании данных использованы показатели непараметрической статистики – медиана (Me) и квартили (25% квартиль: 75% квартиль). Для сравнения независимых совокупностей использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для проверки статистических гипотез о наличии линейной связи между группами использован расчет коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень значимости используемых статистических критериев составил $p < 0,05$.

Апробация работы

1. Неинвазивные методы исследования гемодинамики // IV Республиканская студенческая научно-практическая конференция «Пироговские чтения» (г. Луганск, 13 декабря 2018 г.).

2. Ультразвуковая доплерометрия кровотока в системе воротной вены мелких лабораторных животных // IV Республиканская студенческая научно-практическая конференция «Пироговские чтения» (г. Луганск, 13 декабря 2018 г.).

3. Способ определения функционального резерва печени // IV Республиканская студенческая научно-практическая конференция «Пироговские чтения» (г. Луганск, 13 декабря 2018 г.).

4. Неспецифическая адаптация к физической нагрузке // III Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы реабилитации, физической культуры» (г. Луганск, 23-24 апреля 2019 г.).

5. Изменение показателей гемодинамики воротной вены при развитии цирроза печени // 46-я научная сессия ЦНИИ гастроэнтерологии «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы» (г. Москва, 25 марта 2020 г.).

6. Изменение показателей микроциркуляции в печени крыс различного возраста при пищевом нагрузочном тесте // XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» (Москва, 18-20 ноября 2021 г.).

7. Изменение показателей микроциркуляции в коже живота крыс при пищевом нагрузочном тесте // Ежегодная научная конференция Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященная Году науки и технологий в Российской Федерации (Рязань, 17 декабря 2021 г.).

8. Влияние физиологических факторов на гемодинамику печени // Межкафедральное заседание «Физиология и патология нервной системы и анализаторов» ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 10 ноября 2023 г.).

9. Диссертация рассмотрена на межкафедральном заседании кафедр: физиологии с курсом психофизиологии, патофизиологии, фармакологии, анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 16 декабря 2025 г.).

Публикации

По теме исследования опубликовано 18 работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи – в других журналах, 10 тезисов в материалах научных конференций, 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по классическому плану, состоит из введения, обзора литературы, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы (98 отечественных источников и 141 – зарубежных). Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами, 57 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние различных видов стресса на биохимические и гистоструктурные изменения в печени

Эксперименты на животных являются неотъемлемой частью современной медицинской науки, в том числе в рамках доклинических исследований фармакологических препаратов [25, 75, 100]. Особенности проведения эксперимента оказывают существенное влияние на различные физиологические системы, в том числе на систему кровообращения. Учет влияния экспериментальной техники на гемодинамику приобретает особенно важное значение в том случае, когда основной целью эксперимента является изучение различных аспектов функции сердечно-сосудистой системы, в том числе при моделировании ее заболеваний [25, 42, 188].

Стресс, как неспецифическая реакция организма на воздействие различных факторов, может приводить к выраженной перестройке и повреждению различных систем организма. Одним из базовых механизмов стрессорного повреждения тканей является усиление реакции перекисного окисления липидов клеточных мембран, которое приводит к накоплению свободных радикалов кислорода [87]. При этом печень, выполняющая функцию регуляции гомеостаза, нередко оказывается первым барьером. Важную роль в развитии стресс-индуцированных изменений в печени наряду с активацией процессов свободнорадикального окисления играют ишемия, гипоксия и нарушения процессов микроциркуляции [87].

Считается, что реакция организма на стресс протекает стереотипно, однако выраженность этой реакции может быть различной. Это зависит от вида стресса, продолжительности его действия и компенсаторных механизмов макроорганизма на момент воздействия [51]. Описаны различные стресс-лимитирующие системы организма, в том числе ГАМК- и опиоидэргическая системы, система антиоксидантной защиты и другие [87, 185, 211].

Существует множество методов моделирования острого и хронического стресса у лабораторных животных, что затрудняет корректное сравнение результатов, полученных в разных исследованиях. Важными факторами, влияющими на исход экспериментов, являются пол животных, их индивидуальная стрессоустойчивость, а также воздействие предыдущих стрессовых ситуаций на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) [119, 182]. Особое внимание следует уделять глюкокортикоидному статусу крыс, так как он может существенно изменять ответ организма на последующие стрессовые воздействия. Эти аспекты необходимо учитывать для повышения достоверности и воспроизводимости научных данных [89, 100].

Изменения гормонального статуса животных в рамках оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники значительно варьируются в зависимости от стадии эксперимента и времени суток. Эти колебания обусловлены циркадными ритмами и динамикой адаптационных процессов в организме. Например, уровень гормонов, таких как кортикостерон или кортизол, может существенно меняться в течение дня, что необходимо учитывать при планировании и интерпретации экспериментов. Таким образом, временные факторы играют важную роль в оценке гормональных изменений и стрессовых реакций у лабораторных животных [105, 119].

Модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) можно классифицировать на отдельные группы в зависимости от их стратегий и целей исследования [202]. Одна из групп моделей использует физические стрессоры, такие как удар током, обучение страху с усилением стресса, сдерживающий стресс и однократный длительный стресс. Эти подходы широко применяются для изучения ПТСР, позволяя воспроизводить различные уровни физического стресса и анализировать поведенческие реакции на последующие стрессовые воздействия [134]. Такие модели могут использоваться как по отдельности, так и в комбинации.

Другой тип моделей основан на стрессорах, связанных с поведением хищника. В таких экспериментах животных подвергают воздействию

раздражителей, имитирующих присутствие хищника, например, запаха кошки, лисы или химического вещества триметилтиазолина. Эти модели направлены на создание чувства угрозы и беспомощности, что позволяет воспроизвести естественные стрессовые ситуации, с которыми животные могут столкнуться в дикой природе.

Третья группа моделей включает социальные стрессоры, которые акцентируют внимание на аспектах социального взаимодействия. К ним относятся социальная изоляция, нестабильные условия проживания и социальные исследования в подростковом возрасте. Эти модели подчеркивают важность социальной среды в формировании и поддержании симптомов ПТСР, а также влияние временных факторов на развитие расстройства [153].

Модели ПТСР также можно классифицировать по другим критериям:

- по количеству стрессоров – модели с одним стрессором и модели с несколькими стрессорами.
- по временным эффектам – краткосрочные и долгосрочные модели.
- по типу воздействия – физическое и нефизическое (например, психологическое) воздействие.
- по подходу – механистические модели (генетические, фармакологические) и немеханистические модели (поведенческий анализ) [206].

В целом, для глубокого понимания природы ПТСР необходим комплексный подход к классификации моделей на животных, учитывающий такие факторы, как тип стрессора, временная динамика, сложность и степень воспроизводимости реакций, характерных для человека. Это позволяет более точно моделировать расстройство и разрабатывать эффективные методы его лечения [206].

Модели, основанные на поражении электрическим током, предоставляют важные инструменты для изучения ПТСР. Эти подходы позволяют исследовать механизмы формирования страха и индукции стресса, что способствует более глубокому пониманию ПТСР. Модели электрошока особенно полезны для детального анализа нейробиологических процессов, связанных со страхом. Они помогают выявить изменения в нейронной активности, морфологии и передаче

сигналов в ключевых областях мозга, таких как префронтальная кора, миндалевидное тело и гиппокамп. Эти области играют важную роль в регуляции эмоций, памяти и стрессовых реакций. Кроме того, такие модели демонстрируют высокую конструктивную, прогностическую и внешнюю валидность, что делает их надежными инструментами для изучения ПТСР [146, 170]. Однако эти модели сталкиваются с ограничениями, такими как искусственное воздействие электрическим током, которое может не полностью воспроизводить опыт ПТСР у человека [153].

Одним из ключевых ограничений моделей ПТСР, основанных на одном стрессовом факторе, является их неспособность воспроизвести динамическую природу обнаружения и избегания угроз, характерную для реальных условий. Это существенно затрудняет понимание сложности ПТСР, так как в реальной жизни стрессовые ситуации часто носят многокомпонентный и изменчивый характер. Кроме того, такие модели вызывают этические вопросы, связанные с потенциальным физическим вредом, который может быть нанесен животным при использовании ударов высокой интенсивности. Эти ограничения подчеркивают необходимость разработки более сложных и этически обоснованных моделей, которые бы учитывали многокомпонентность стрессовых воздействий и лучше отражали реальные условия, в которых развивается ПТСР [173].

Модели иммобилизации предоставляют важные данные о патофизиологических и поведенческих реакциях, связанных с ПТСР. Они способны вызывать изменения на молекулярном и клеточном уровнях, которые согласуются с известной патологией ПТСР. К ним относятся повышенная отрицательная обратная связь по оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, повышенная поведенческая тревожность и ноцицепция, аналогичные симптомам, наблюдаемым у пациентов с ПТСР [206]. Однако эти модели также сталкиваются с рядом ограничений. Одной из ключевых проблем является недостаточная натуралистичность экстремальной иммобилизации, которая может не полностью воспроизводить сложные и динамичные стрессовые условия, характерные для реальных ситуаций. Кроме того, существуют значительные различия в реакциях

на стресс у животных разного пола, что затрудняет интерпретацию результатов и их обобщение на более широкие популяции [134].

Модель подводной травмы и стресса избегания воды обладает рядом значительных преимуществ. Её ключевая сильная сторона заключается в способности воспроизводить естественные, угрожающие жизни стрессовые ситуации, не вызывая при этом заметного физического вреда животным. Это делает её этически приемлемой и позволяет исследовать как краткосрочные, так и долгосрочные поведенческие и патофизиологические реакции. Данная модель демонстрирует устойчивые изменения в тревожном поведении, что делает её полезной для изучения тревожных расстройств, включая ПТСР. Кроме того, она позволяет наблюдать за изменениями в активности ГГНС, что важно для понимания нейроэндокринных механизмов стресса [206].

Модель «Внезапный звуковой стресс» имитирует реальные внезапные стрессовые ситуации, такие как взрывы или выстрелы. Эти факторы часто являются источниками травм и ПТСР у людей, что делает модель релевантной для изучения подобных состояний. Непредсказуемость и высокая интенсивность звукового воздействия усиливают экологическую значимость модели, позволяя эффективно воспроизводить у грызунов реакции, схожие с симптомами ПТСР. Однако громкие звуки, используемые в этой модели, не полностью соответствуют естественным стрессорам, с которыми животные могут столкнуться в дикой природе. Это ограничение может влиять на интерпретацию результатов и их применимость к реальным условиям [206].

Для воспроизведения сложных реакций на стресс и предрасположенности к развитию ПТСР у людей в экспериментальных условиях часто используется комбинация различных стрессоров. Хотя такие комбинированные модели не всегда точно отражают естественные стрессовые ситуации, с которыми сталкиваются люди, они демонстрируют способность вызывать поведенческие и когнитивные проявления, характерные для определенных групп людей, склонных к ПТСР. Сочетание стрессоров разной природы, таких как физические, психологические и социальные факторы, позволяет более полно моделировать

сложные реакции организма на стресс. Например, комбинация иммобилизации, воздействия звуковых раздражителей и социальной изоляции может привести к развитию симптомов, схожих с ПТСР, включая повышенную тревожность, нарушения памяти и изменения в активности ГГНС.

Существуют модели множественного длительного стресса с использованием многократного и случайного воздействия стрессовых факторов в течение определенного периода времени. При этом считается, что происходит кумуляция факторов, что является отражением формирования хронического стресса [105]. Выявлены значительные половые различия этого вида воздействия [219].

Известны модели стресса непредсказуемым переменным напряжением, в котором сочетается воздействие различных и непредсказуемых стрессовых факторов, таких как ограничение свободы, шум, холод и принудительное плавание, в течение нескольких недель. Этот хронический и неконтролируемый стресс отражает непредсказуемость реальных травм [222]. Эта модель также имеет много ограничений по видам, срокам и последовательности воздействия тех или иных факторов, стрессоры не всегда отражают реальные условия жизни, к ним может наступать привыкание, существуют и этические вопросы [206]. Результаты моделирования стрессов социального взаимодействия и социальной изоляции не всегда можно экстраполировать на людей [218].

Таким образом, использование комбинированных моделей стресса, несмотря на их ограниченную натуралистичность, предоставляет ценные возможности для изучения механизмов развития ПТСР и тестирования потенциальных терапевтических вмешательств. Это подчеркивает важность дальнейшего совершенствования таких моделей для повышения их экологической валидности и применимости к реальным условиям.

В основе модели предаторного стресса лежит воздействие на грызунов запахов хищников, таких как кошачья или лисья моча, которые вызывают патофизиологические и поведенческие реакции, схожие с симптомами ПТСР у людей [111]. При воздействии запахов хищников у грызунов наблюдаются

следующие реакции: усиление отрицательной обратной связи в ГННС, что указывает на нарушение регуляции стрессового ответа; повышенная активность миндалевидного тела, связанного с обработкой страха и эмоций; изменения уровня нейромедиаторов в гиппокампе и префронтальной коре, что отражает нарушения в когнитивных и эмоциональных процессах [135]. Эти нейроэндокринные и нейробиологические изменения аналогичны тем, что наблюдаются у людей в состоянии острого стресса. Кроме того, стресс, вызванный запахом хищника, может приводить к долгосрочному воспалению мозга, которое, как показали исследования, может быть уменьшено с помощью противовоспалительной терапии [191]. Поведенческие изменения, вызванные этой моделью, включают гиперактивность, избегающее поведение, преувеличенные реакции страха и нарушение угасания страха [111]. Эти симптомы являются ключевыми признаками ПТСР, что делает модель предаторного стресса ценным инструментом для изучения механизмов стресса и разработки терапевтических стратегий.

Достаточно хорошей моделью предаторного стресса является способ, разработанный R.E. Adamec, T. Shallow (1993) [108]. В модификации метода формирования предаторного стресса В.Э. Цейликмана и соавт. (2021), стрессирующий фактор (мочу кошки) помещают непосредственно в клетку животных в течение 10 дней. Такой подход моделирования хронического стресса может соответствовать переживанию различных стихийных бедствий или вторжению сил противника на территорию непосредственного проживания людей (дом, жилье) [89].

Многие исследователи отмечают, что только у части крыс, подвергнутых стрессовым воздействиям, развиваются симптомы, схожие с ПТСР, в то время как у других наблюдаются минимальные или промежуточные реакции. Эта вариативность не является недостатком модели, а, напротив, точно отражает разнообразие реакций, характерное для человеческих популяций. Такая неоднородность подчеркивает генетическую сложность предрасположенности к ПТСР и роль индивидуальных различий в восприимчивости к стрессу. У людей

также наблюдается широкий спектр реакций на травматические события: некоторые развивают полный спектр симптомов ПТСР, в то время как другие демонстрируют устойчивость или лишь незначительные проявления [193, 202].

Любая форма стресса приводит к гемодинамическим изменениям [92]. При стрессе умеренной выраженности наблюдают увеличение сердечного выброса, который компенсирует возникшие нарушения в системе кровообращения. Под действием стресса значительной выраженности либо длительности происходит истощение резервов адаптации, что проявляется сужением сосудов, нарушением механизмов перфузии, увеличением показателей артериального давления и пульса [94, 95, 182]. Активируются симпато-адреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД) [53, 55, 62]. В свою очередь, ЭД сопровождается снижением продукции оксида азота (NO), что усугубляет нарушения микроциркуляции тканей [38, 55, 96]. Активация симпато-адреналовой системы и частые подъемы катехоламинов при хронических стрессовых воздействиях приводят к вазоконстрикции магистральных сосудов, что способствует усугублению имеющихся гемодинамических нарушений [62, 96]. В дальнейшем развивается хроническое низкоинтенсивное воспаление и атеросклероз [54, 95].

Авторы показали, что различные по уровню силы воздействия раздражители вызывают в организме качественно различные адаптационные реакции. В зависимости от этого фактора формируются разные системные ответы, влияющие на неспецифическую резистентность организма. Авторами выделены несколько типов адаптационных реакций: реакция тренировки, реакция спокойной активации, реакция повышенной активации, реакция стресса и реакция переактивации. При этом были выделены две стадии реакции активации: стадия первичной активации и стадия стойкой активации. Также были определены разные уровни реактивности: высокий, средний, низкий и очень низкий. Было отмечено, что более благоприятными являются реакции высоких уровней реактивности, так как при этом стресс протекает менее выражено, вызывая менее значительные нарушения [26].

Существует мнение, что формирование адаптации организма идет непрерывно и базируется на создании определённой функциональной системы (конкретного поведенческого акта). При этом обязательным условием является постоянное или периодичное действие на организм стандартного, неизменного комплекса действующих факторов [73].

Известно, что печень обладает высокой чувствительностью к действию стрессорных раздражителей на организм [68, 117, 230]. Кроме того, высокий уровень психоэмоционального стресса коррелирует с более тяжелым течением хронических заболеваний печени [152, 224]. В условиях острого стресса изменяется метаболизм печеночных ферментов [178]. При этом у экспериментальных животных обнаружен повышенный расход липидных резервов [20, 21]. Увеличение уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов при стрессе приводит к выраженной биохимической перестройке работы гепатоцитов [101]. Увеличивается содержание триглицеридов, общего холестерина, уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в печени [126]. В печени развивается жировая дистрофия, цитолиз и апоптоз гепатоцитов, нарушается гомеостаз, что приводит к избыточной активации системы регенерации [135, 143, 169]. Это, в свою очередь, запускает механизмы формирования фиброза и цирроза. При этом нарушение функционального состояния печени в дальнейшем способно оказывать значительное негативное воздействие на весь организм [66, 145, 231].

В литературе большое количество работ посвящено экспериментальному изучению влияния на печень стрессовых факторов различных типов [101, 134]. Так, острый иммобилизационный стресс приводил к развитию выраженной вакуолизации и зернистости цитоплазмы гепатоцитов, более выраженному в периферических отделах [171]. В гистоструктуре печени при этом наблюдали уменьшение паренхиматозно-стромального соотношения за счет расширения и полнокровия кровеносных сосудов, застойных явлений в желчных капиллярах и холестаза, увеличение интенсивности функционирования печени и развитие дегенеративных и деструктивных изменений в гепатоцитах, повышение

пролиферативной активности гепатоцитов со снижением глубины репаративных резервов. Данный факт может свидетельствовать о значительной вовлеченности печени и ее резервов в реализацию стрессорной реакции как вследствие активации метаболических процессов в организме, так и за счет воздействия на нее стрессиндуцированных повреждающих механизмов [66]. При остром эмоционально-болевым стрессе нарушение проницаемости клеточных мембран вследствие их липидной перекисидации обусловило развитие гидропической дистрофии гепатоцитов и дезорганизацию балочной структуры паренхимы, более выраженных в центральном и промежуточном отделах долики. Морфологические признаки нарушения синтетической функции печени проявились в виде снижения относительного количества ядерной массы на 11-13% ($p \leq 0,05-0,001$) во всех отделах печеночной долики [66].

Острый эмоционально-болевой стресс вызывал напряжение адаптационных механизмов гепатоцитов, многократное эмоционально-болевое воздействие – их истощение [20, 21, 142, 143].

Острый гипокинетический стресс в течение 4 ч у животных с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии вызывал качественно одинаковые изменения функционального состояния и метаболической активности печени. Это выражалось в гипотензии, брадикардии, снижении ректальной температуры, частоты дыхания и потребления кислорода, нарушении кислотноосновного равновесия с признаками лактацидоза. У животных с различной стрессоустойчивостью к гипоксии нарушались экскреторная, антитоксическая, ферментная функции печени, снижался ее энергетический потенциал [36]. Стадия тревоги стресс-реакции, характеризующаяся активацией тиреоидной функции и падением содержания тиреотропного гормона в крови (за счет срабатывания короткой петли обратной связи в ГГНС), вызывала появление дистрофических изменений клеток печени и активацию внутридолькового кровотока в ее синусоидных капиллярах. Стадия устойчивости стресс-реакции, сопровождающаяся восстановлением тиреоидного гомеостаза, характеризовалась такими же изменениями гистоструктуры печени, как стадия тревоги. Стадия

истощения стресс-реакции проявлялась угнетением тиреоидной функции и развитием микроциркуляторных нарушений в печени, дистрофических изменений гепатоцитов, а также появлением их некроза [31].

При остром иммобилизационном стрессе повышалась активность трансаминаз, снижалась концентрация общего белка, увеличились концентрация мочевины, МДА, активность каталазы и СОД [202, 222]. При этом виде стресса на гистопрепаратах в периферических отделах печеночных долек наблюдали выраженную гидропическую дистрофию с переходом в некроз [2].

Острый иммобилизационный стресс по сравнению с острым эмоционально-болевым стрессом оказывал более выраженное влияние на биохимические показатели печени. При этом наблюдали резкое повышение уровня трансаминаз, активацию системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Более значительное по сравнению с острым эмоционально-болевым стрессом количество значимых изменений может свидетельствовать о более высокой интенсивности данного вида стрессорного воздействия [66].

Из всех видов экспериментальных моделей стресса у животных наиболее выраженные изменения в печени были обнаружены при иммобилизации [20, 21, 65, 141]. Данные результаты могут быть обусловлены относительно большей продолжительностью данного вида стресса, а также наличием при этом не только психогенного фактора вследствие ограничения подвижности и неестественного положения на спине, но и механического воздействия и гемодинамических нарушений [182]. Это связывают с формированием феномена аллостаза – особой формой адаптации, которая развивается путем сверхактивации регуляторных систем [187].

Существуют различные мнения о влиянии хронического стресса на состояние печени [97, 192]. Одни авторы подчеркивают, что действие хронического стресса приводит к структурным и функциональным нарушениям в ткани печени, выражающимся в дегенеративных и деструктивных изменениях, застойных явлениях, холестазах в печеночной ткани, изменениях репаративных процессов [30, 65, 67]. У животных, перенесших хронический стресс, изменения в

печени характеризовались нарушениями кровообращения и дистрофическими изменениями гепатоцитов [171, 181]. В целом, наблюдали активацию репаративных процессов [50].

Воздействие многократно повторяющейся иммобилизации животных проявилось сдвигами меньшего числа исследуемых биохимических показателей по сравнению с однократным иммобилизационным воздействием, что может быть обусловлено переходом стресс-реакции в стадию резистентности и развитием адаптации к стрессорному воздействию [19]. Морфологически воздействие хронического иммобилизационного стресса также проявилось развитием белковой дистрофии, выраженность признаков которой нарастала в направлении от периферии дольки к центральному отделу. Наблюдали деструктивные процессы, нарушение экспортного синтеза белка и расходование репаративных резервов [17, 19, 64, 171, 185].

Другие авторы при моделировании хронического стресса в течение 3 недель не выявили достоверных нарушений репаративной функции печени относительно контрольной группы животных [125]. При запредельных значениях острого стрессового воздействия или при воздействии стресса меньшей выраженности, но более длительного по времени воздействия (например, при хроническом стрессе), следует ожидать более глубоких и стойких нарушений системного кровотока и метаболизма, что в конечном итоге будет способствовать развитию стойких патологических процессов в органах и системах [94].

При моделировании хронического эмоционально-болевого стресса в гистологической картине печени преобладали явления дистрофии, некроза и воспаления. На биохимическом уровне это проявлялось признаками холестаза, снижением синтетической и детоксикационной функции на фоне усиления перекисного окисления липидов. При длительном стрессовом воздействии отмечают истощение активности элементов антиоксидантной системы [192].

Длительный стресс негативно влияет на способность печени к регенерации после резекций, что приводит к увеличению смертности у самцов мышей. Исследования с использованием анатомического и функционального

картирования обнаружили нейронную сеть, связывающую норадренергические нейроны в голубом пятне с серотонинергическими нейронами в ростральной медиальной части шва. Эта сеть играет ключевую роль в подавлении регенерации печени при хроническом стрессе. Кроме того, было установлено, что симпатические нервы печени также участвуют в этом процессе, выделяя норадреналин, который воздействует на $\beta 2$ -адренергический рецептор, что препятствует активации провоспалительных макрофагов. В целом, полученные данные демонстрируют существование нейронной связи между мозгом и печенью, которая опосредует нарушение регенерации печени, вызванное хроническим стрессом [101].

Описан комплекс стрессиндуцированных изменений печеночной паренхимы, из которых можно выделить следующие: расширение синусоидальных капилляров; появление периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации; дезорганизацию балочной структуры с дистрофическими изменениями гепатоцитов, признаки неалкогольной жировой дистрофии печени [11, 192].

Для исследования морфологических изменений в печени и изменений в структурной организации микроциркуляторного русла могут быть применены количественные методы исследования. В качестве объектов анализа используются изображения гистологических препаратов, таких как срезы, мазки или отпечатки, а также микрофотографии. Для измерения количества гистологических структур, их площадей, диаметров, периметров и других параметров применяются специальные сетки и метод визуального подсчета объектов, разработанный Г. Г. Автандиловым. Этот подход позволяет точно оценить морфологические изменения в тканях [1].

Использование количественного анализа способствует более эффективному выявлению взаимосвязей между структурой и функцией тканей и/или клеток. Этот подход повышает точность получаемых данных, минимизирует влияние субъективного фактора на результаты анализа, а также позволяет автоматизировать процессы исследования и диагностики [60, 69, 81, 123].

В целом, имеются различные мнения по изменению гистоструктуры печени и биохимических маркеров при моделировании хронического стресса у крыс, что требует дальнейших комплексных исследований.

1.2. Гемодинамика печени крыс и ее реакция на различные стрессовые воздействия

Кровообращение печени представлено двойной системой притока крови – по ВВ (более 70%) и собственной печеночной артерии (около 30%) и системой оттока, образованной печеночными венами, несущими кровь в нижнюю полую вену.

В настоящее время гемодинамика печени у человека может быть исследована с помощью современных ангиографических методик – прямой ангиографии, а также с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением [53, 118, 127, 181]. Главными недостатками этих методик являются высокая лучевая нагрузка, инвазивность и большое количество противопоказаний [52, 107, 147].

Наиболее доступным неинвазивным методом исследования параметров гемодинамики печени является УДС и ультразвуковая доплерометрия [103, 234]. Показатели кровотока в ВВ у людей измеряют в состоянии обычного дыхания на расстоянии 2 см от бифуркации, в том месте, где ее пересекает собственная печеночная артерия [106]. Наиболее важными критериями оценки портального кровообращения являются диаметр и площадь поперечного сечения воротной и селезеночной вен, а также линейная и объёмная скорости кровотока в этих сосудах [196, 208, 220]. Однако диагностическая ценность отдельных доплерографических критериев для оценки портальной гемодинамики оценивается разными авторами неоднозначно [221, 225, 235]. Существуют разногласия, как в методике проведения исследований, так и в интерпретации количественных показателей. Эти расхождения могут быть связаны с различиями в подходах к измерению, используемом оборудовании, а также с

индивидуальными особенностями пациентов. Всё это подчеркивает необходимость стандартизации методов доплерографического исследования и разработки единых диагностических критериев для повышения точности и воспроизводимости результатов [174, 177, 199].

В последние годы активно развивается эластография печени – неинвазивный метод оценки ее жесткости с помощью ультразвука [63, 132, 239]. Оценка упруго-эластических свойств печени может быть интересна для оценки степени развития фиброзных изменений при диффузных поражениях и специфической жесткости ткани при онкопатологии [136]. Однако методика не предоставляет возможностей для исследования кровотока.

Гемодинамика печени, в том числе воротной и печеночных вен, каудальная полая вена (КПВ) изучена недостаточно даже у интактных животных [82, 210, 214]. Исследование портальной гемодинамики у крыс возможно с помощью УДС и ультразвуковой доплерометрии [234]. Для достижения точной визуализации ВВ рекомендуется использовать линейный высокочастотный датчик с небольшой апертурой в поперечной плоскости сканирования. При этом следует применять сосудистые режимы с оптимальными настройками доплера, адаптированными для регистрации низких скоростей кровотока. В качестве анатомических ориентиров для локализации поперечного сечения ВВ можно использовать четкую визуализацию поперечного или косопоперечного сечения брюшного отдела аорты и КПВ на уровне печени. ВВ расположена кпереди от КПВ и брюшной аорты, имеет меньший диаметр по сравнению с этими сосудами и характеризуется эхогенными стенками [7]. Проводятся исследования выбора наилучших датчиков и оптимальных современных режимов сканирования для исследования микрососудов [149, 227, 236, 237].

Большое значение в качестве получения адекватных показателей гемодинамики печени у лабораторных животных имеет анестезия [214]. При недостаточной глубине наркоза движение животного значительно затрудняет исследование и оказывает влияние на кровоток. Передозировка наркотического вещества сопровождается тахикардией, нарушениями дыхания животного,

увеличением диаметра КПВ, выраженными изменениями спектра кровотока в КПВ и ВВ [7].

У интактных крыс кровотоки в ВВ были успешно визуализированы при использовании режима цветового доплеровского картирования кровотока (ЦДК) у всех животных. При этом признаки внутрисосудистых образований, такие как отраженные сигналы, отсутствовали. Спектральная кривая кровотока в ВВ была однонаправленной (монофазной) и располагалась либо выше, либо ниже изолинии, демонстрируя более или менее выраженные колебания огибающей спектра. У большинства животных не наблюдалось связи этих осцилляций с сердечной деятельностью, что указывает на преобладание портального кровотока, независимого от сердечного цикла. Однако у части крыс были зафиксированы ритмичные колебания огибающей спектра, синхронизированные с сердечными сокращениями. Эти данные подчеркивают вариабельность характеристик портального кровотока у крыс, что может быть связано с индивидуальными особенностями гемодинамики и требует учета при интерпретации результатов доплерографических исследований [7]. В литературе также нет четкости по данному вопросу, т. к. одни авторы отрицают влияние сердечной деятельности на кровотоки в ВВ [196], другие подтверждают [180]. Также нельзя исключать изменение окраски кровотока в зависимости от направления потока по отношению к ультразвуковому лучу в местах слияния ветвей ВВ [10].

У некоторых животных, независимо от пола и возраста, было обнаружено увеличение пульсативности кровотока в ВВ. Это явление может быть связано с техническими особенностями исследования, такими как наложение пульсации близко расположенной печеночной артерии, что затрудняет точную интерпретацию данных. Согласно мнению Р. Galindo и соавторов (2021), физиологической причиной пульсативности может быть снижение скорости кровотока в ВВ во время систолы, вызванное ретроградным распространением волн давления из правого предсердия [196]. Это объяснение подчеркивает сложность взаимодействия между сердечной деятельностью и портальной гемодинамикой.

Таким образом, пульсативность кровотока в ВВ может быть как артефактом, связанным с методикой исследования, так и результатом физиологических процессов, что требует тщательного анализа и учета при интерпретации доплерографических данных [196]. В патологических условиях пульсативность потока в ВВ может быть вызвана повышением давления в правом предсердии [10, 200]. Это может быть количественно оценено по доле пульсации $((V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}) \times 100$. Доля пульсации $\geq 30\%$ считается умеренной, в то время как $\geq 50\%$ считается тяжелой. Дальнейшее увеличение давления в правом предсердии может привести к реверсированию потока во время систолы [196]. Использование формулы $((V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}) \times 100$, соответствующей определению индекса резистентности в артериях, нецелесообразно [7]. Для оценки степени пульсативности в ВВ лучше использовать отношение $V_{\text{ms}}/V_{\text{ed}}$. При этом $V_{\text{ms}}/V_{\text{ed}}$ обычно больше 0,5 [186]. Выраженных возрастных изменений качественных показателей кровотока в ВВ (наличие кровотока, его направление, характер спектра) не обнаружено [7].

При оценке направления кровотока в ВВ было выявлено несколько вариантов расположения кривой кровотока относительно базовой линии: выше, ниже, как выше, так и ниже изолинии. Огибающая спектра напоминала таковую в КПВ, независимо от её расположения относительно изолинии. Однако проверка настроек ультразвуковых сканеров не позволила однозначно определить направление кровотока в ВВ. При использовании ультразвуковых сканеров более высокого класса было установлено, что у большинства животных спектр кровотока в ВВ располагался ниже изолинии и имел вид практически монофазной кривой либо демонстрировал небольшие по амплитуде повторяющиеся пики. Также отмечено, что в некоторых случаях при ЦДК в проекции сосуда визуализировался сигнал синего цвета, а спектр кровотока мог располагаться ниже изолинии или как выше, так и ниже изолинии. Важно отметить, что спектр кровотока в ВВ не зависел от пола и возраста животных, что указывает на универсальность наблюдаемых характеристик гемодинамики ВВ у крыс. Эти данные подчеркивают необходимость использования высокоточного оборудования и стандартизации методик для

корректной интерпретации результатов доплерографических исследований у крыс [7].

Влияние дыхания на кривую кровотока в ВВ очевидно [7, 186, 196].

При увеличении возраста у животных наблюдались значительные изменения параметров кровотока в ВВ: увеличивались диаметр сосуда, площадь его поперечного сечения и максимальная линейная скорость кровотока; минимальная линейная скорость кровотока, напротив, снижалась. Эти изменения указывали на увеличение систолодиастолического коэффициента, что свидетельствовало о повышении пульсативности кровотока в ВВ. Кроме того, с возрастом отмечалось умеренное увеличение объемного кровотока в ВВ (на 11,1%), что сопровождалось значительным приростом массы тела животных (на 34,9%). Это говорит о том, что увеличение объемного кровотока в ВВ не пропорционально увеличению массы тела, что может быть связано с возрастными изменениями в гемодинамике и метаболических потребностях организма. Поэтому возрастные изменения параметров кровотока в ВВ подчеркивают необходимость учета возрастных особенностей при интерпретации данных доплерографических исследований и оценке портальной гемодинамики [7].

Возрастная адаптация портальной гемодинамики проявлялась компенсацией уменьшения линейной скорости кровотока увеличением объемной скорости кровотока в ВВ. Причиной такой полярности являлось возрастное увеличение диаметра ВВ [13].

Исследование влияния пола на показатели портальной гемодинамики выявило следующие закономерности: у молодых животных показатели портальной гемодинамики (диаметр, площадь поперечного сечения, объемный кровоток) у самок были выше, чем у самцов; у животных среднего возраста диаметр, площадь поперечного сечения и объемный кровоток увеличивались у самцов, тогда как линейная скорость кровотока возрастала у самок; у пожилых животных диаметр ВВ был больше у самок, а линейная и объемная скорость кровотока — у самцов. С возрастом у животных наблюдалось достоверное увеличение диаметра и площади поперечного сечения ВВ. Однако статистически

значимых изменений линейных и объемных показателей кровотока в зависимости от возраста выявлено не было. Кроме того, не обнаружено зависимости показателей портальной гемодинамики от массы тела животных. Это указывает на то, что изменения гемодинамики ВВ связаны преимущественно с возрастом и полом, а не с массой тела [8].

В результате исследования установлена выраженная вариабельность количественных показателей портальной гемодинамики во всех возрастных группах. Корреляционный анализ не выявил статистически значимых зависимостей показателей кровотока от возраста животных за исключением диаметра ВВ. Показатель диаметра ВВ увеличился на 15,4% у крыс предстарческого возраста, по сравнению с молодыми животными. При этом не обнаружено достоверного увеличения объемной скорости кровотока в ВВ. Однако с увеличением возраста животных статистически достоверно увеличилась их масса. И показатель отношения объемной скорости кровотока в ВВ к массе животного (Q/m) показал выраженное снижение в зрелом и предстарческом возрасте по сравнению с молодым (различия статистически недостоверны). По отношению к массе животных объемная скорость кровотока в ВВ у крыс зрелого и пожилого возраста уменьшилась [22].

Возрастные изменения в стенке ВВ у крыс включали некоторые особенности. Так, у животных зрелого и предстарческого возраста наблюдалось достоверное уменьшение толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя. Максимальные морфометрические показатели у молодых крыс могут отражать потенциал и функциональные возможности юной соединительной ткани в стенке сосуда. Снижение этих показателей у крыс зрелого возраста может свидетельствовать о максимальной функциональной активности сосудистой стенки без признаков дегенеративных изменений. У животных предстарческого возраста отмечались более высокие значения толщины коллагенового слоя и мышечной оболочки по сравнению со зрелыми крысами. Это может указывать на сохранение компенсаторных возможностей ВВ, связанных с повышением давления крови в печеночных синусоидах, вероятно, обусловленным возрастным склерозом паренхимы печени. Индекс Керногана у

крыс зрелого и предстарческого возраста оставался на одном уровне, что подтверждает эту гипотезу. Предполагается, что при дальнейшем старении толщина мышечной стенки и коллагенового слоя продолжит уменьшаться, что будет отражать состояние субкомпенсации и декомпенсации сосудистой стенки ВВ. Интересно, что эти особенности характерны именно для системы ВВ, которая по своим морфологическим показателям ближе к артериям, чем к венам. Например, ширина мышечной оболочки стенки ВВ составляет в среднем 98 мкм, тогда как у КПВ — всего 23 мкм. При этом ширина коллагенового слоя в КПВ снижается с возрастом (123,5 мкм у молодых и 112,4 мкм у старых животных), что соответствует ожидаемым изменениям. Обнаруженные возрастные морфологические изменения стенки ВВ требуют дальнейшего изучения на большем количестве наблюдений, включая сопоставление с гистологическими исследованиями печени. Это позволит лучше понять механизмы возрастной адаптации и дезадаптации сосудистой системы и их связь с функциональным состоянием печени [22].

После пищевого нагрузочного теста у крыс происходило выраженное увеличение количественных показателей портальной гемодинамики [7, 180]. Эти изменения сопровождались увеличением диаметра ВВ и линейных скоростей кровотока, что значительно улучшало качество её визуализации и проведение доплерометрии. Однако у животных, которым УЗИ выполнялось натощак, получение качественного спектра кровотока в ВВ было затруднено из-за уменьшенного диаметра сосуда и низкой скорости кровотока [7].

При физической нагрузке в виде дозированного бега у крыс механизмы адаптации портальной гемодинамики связаны с увеличением диаметра ВВ. Увеличение диаметра ВВ сопровождалось уменьшением линейной скорости и увеличением объемной скорости кровотока в ВВ [14].

В эксперименте на крысах установлено, что физическая нагрузка в виде дозированного бега ведет к развитию в печени умеренно выраженного венозного полнокровия. В ядрах гепатоцитов уменьшается количество нуклеол, а хроматин в большей степени находится в конденсированном состоянии. Увеличивается

число двуядерных гепатоцитов [80].

После восстановительного периода у крыс, подвергавшихся дозированным физическим нагрузкам (бегу), наблюдали положительные изменения в гистоструктуре печени: венозное полнокровие практически отсутствовало; в ядрах гепатоцитов увеличивалось количество нуклеол, а хроматин был распределен равномерно, находясь как в диффузном, так и в конденсированном состоянии. У животных после 15-дневного восстановительного периода, наряду с улучшением гистоструктуры, отмечали уменьшение лимфомакрофагальной инфильтрации в портальном тракте. Однако сохранялось мелкозернистое ожирение гепатоцитов, что может указывать на остаточные метаболические изменения в печени. Эти данные свидетельствуют о том, что дозированные физические нагрузки способствуют восстановлению гистоструктуры печени после стрессового воздействия, хотя некоторые признаки метаболических нарушений могут сохраняться [14].

У животных после дозированного бега в печени наблюдали увеличение уровня общей воды, и к 60-м суткам эксперимента он был больше, чем в печени животных контрольной группы, на $1,76 \pm 0,065\%$. После восстановительного периода уровень общей воды в сравнении с 60-суточным показателем понижался, но оставался больше исходного показателя на $0,18 \pm 0,089\%$. Фактически, после исключения возрастных изменений, определенных у животных контрольной группы, уровень общей воды был меньше исходного показателя на $0,24 \pm 0,057\%$, что соответствовало физиологической норме [15].

Механизм адаптации портальной гемодинамики к физической нагрузке заключается в пропорциональном увеличении объемной скорости кровотока, что компенсирует снижение линейной скорости кровотока в ВВ. После 15-дневного восстановительного периода показатели портальной гемодинамики практически возвращаются к исходным значениям, с незначительным отклонением в пределах $3,62 \pm 2,335\%$. Это свидетельствует о высокой адаптационной способности портальной системы к физическим нагрузкам и её способности восстанавливаться после стрессового воздействия [80].

Особый интерес представляет изучение гемодинамики в воротной и артериальной системах печени в условиях портальной гипертензии (ПГ) [210]. Естественная коллатеральная циркуляция не способна обеспечить декомпрессию портальной системы, поэтому формируются портокавальные анастомозы.

Многие авторы считают, что на начальных стадиях диффузных заболеваний печени ультразвуковая картина неспецифична [225, 234]. На основе исследования в режиме серой шкалы (В-режим) диагноз цирроза печени возможно поставить только на поздней стадии заболевания - при визуализации печени с выраженной неоднородной структурой паренхимы и неровным бугристым контуром, принимая во внимание сопутствующие признаки ПГ (асцит, расширение сосудов системы ВВ, спленомегалию) [213, 216, 226].

По мнению большинства исследователей, УДС и доплерометрия наряду с оценкой состояния печени при серошкальной ультразвуковом исследовании не является точной методикой и может давать большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Это связано со степенью выраженности диффузных изменений печени при циррозе и ПГ, а также с проявлением компенсаторных механизмов, ведущих к стабилизации гемодинамических изменений в гемодинамике печени [200, 216].

Количественный анализ кровотока в ВВ включает определение средней линейной и объемной скоростей кровотока. Средняя линейная скорость кровотока в ВВ человека колеблется от $15,0 \pm 4,4$ см/с до $12,4 \pm 3,5$ см/с и соответственно объемная скорость кровотока – от 578 ± 312 мл/мин до 426 ± 240 мл/мин. При анализе этих показателей после физической нагрузки отмечено снижение линейной скорости кровотока с $12,4 \pm 3,5$ см/с до $11,1 \pm 3,4$ см/с, а объемная скорость кровотока – с $426 \pm 24,0$ мл/мин до $324 \pm 15,6$ мл/мин. В течение последующих 10 мин значения этих показателей в норме возвращаются к исходным. Moriуasi и соавт. (1992) показали, что объемный воротный кровоток у здоровых людей варьирует в широких пределах – от 605 до 1173 см³/мин. Причем пиковая скорость и объемный кровоток в ВВ меняются в пределах 10-15% и 14-20% соответственно [10].

Изменения характера кровотока в ВВ, по-видимому, не развиваются в хронологическом порядке [112]. В подавляющем большинстве случаев первоначальный портокавальный анастомоз формируется между венами кардиального отдела желудка и терминального отдела пищевода. Этот компенсаторный механизм при развитии процесса создает существенные возможности для выравнивания нарастающего давления в системе ВВ [110, 183]. В выравнивании венозного давления в условиях ПГ, по-видимому, участвует и другой компенсаторный механизм, который связан с увеличением объема портального русла. Сначала это может происходить за счет простой телеэктазии магистральных и приносящих вен. Но в процессе прогрессирования заболевания формируются пути разгрузки системы ВВ через портокавальные анастомозы, которые не могут полностью компенсировать венозное полнокровие. Поэтому следующим этапом увеличения объема портального русла может быть развитие декомпенсации, которая может выражаться появлением в стенке вен телеэктазий варикозного типа [229]. Однако фазы и механизм развития ПГ до настоящего времени не изучены достаточно полно на морфофункциональном и клиническом уровнях [201]. Причиной этого могут быть особенности индивидуального анатомического строения портальной системы и ее сосудистых взаимоотношений с системной венозной циркуляцией крови. Кроме того, большое значение имеет полиморфность клинической картины заболевания – от скрытой ПГ до выраженного ее проявления, когда поражаются органные вены и вены, которые формируют окольный отток крови в пределах портокавальных анастомозов [183, 194, 208].

Экспериментально при моделировании ПГ установлено, что повышение давления в системе ВВ сопровождается структурной перестройкой сосудистого русла печени и обходных путей венозного кровообращения [129, 194, 210]. Наиболее выраженные изменения печеночных сосудов наблюдаются на субсегментарном уровне. Происходит усиление артериального кровоснабжения органа в условиях дефицита портального притока [176]. Внепеченочные пути венозного кровообращения характеризуются раскрытием портокавальных

анастомозов с преимущественной локализацией в терминальном отделе пищевода, забрюшинном пространстве и малом тазу [183, 184, 197].

В литературе имеются противоречивые данные о параметрах кровотока в сосудах портальной системы при ХДЗП [165]. Было показано, что скорость кровотока в ВВ значительно снижается при выраженных формах цирроза печени, [116, 186]. Также характерными признаками декомпенсации кровообращения в системе ВВ являются увеличение индекса застоя, инверсия кровотока в ВВ, признаки портализации кавального кровотока [162, 173, 198]. Описаны различные типы портальной гемодинамики при ПГ. Целесообразно проводить их сопоставление с типами центральной гемодинамики [179].

Большое значение имеет оценка системы оттока из печени по печеночным венам, в которых в условиях ПГ происходят выраженные изменения кровотока [164, 166, 186].

Таким образом, на сегодняшний день имеется небольшое количество публикаций, освещающих вопросы портальной гемодинамики у интактных животных, особенности методики УДС и доплерометрии сосудов печени, а также влияние возрастных изменений, пищевой и физической нагрузки на показатели кровотока в ВВ. При этом вопросы изменения портальной гемодинамики под воздействием хронического стресса не исследованы.

Большой размах колебаний показателей портальной гемодинамики у крыс и отсутствие четких статистических критериев подтверждают необходимость поиска других методов оценки гемодинамики печени. Такими методами могут быть оценка микроциркуляции либо применение нагрузочных тестов, способных выявить возрастные различия при функциональной нагрузке, а также исследование функции эндотелия, которому придают первостепенное значение в развитии многочисленных патологических состояний.

1.3. Микроциркуляция печени крыс и ее изменения в условиях моделирования хронического стресса

Микроциркуляция представляет собой упорядоченное движение крови и лимфы по микрососудам, транскапиллярный перенос плазмы и форменных элементов крови, перемещение жидкости во внесосудистом пространстве [51]. Состояние кровотока в капиллярах и близлежащих кровеносных сосудах представляет большой интерес в практическом отношении для раскрытия патогенеза как системных, так и локальных нарушений кровообращения [40, 78, 204].

В патогенезе многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, метаболические и воспалительные процессы, важную роль играет ЭД. Её основными проявлениями являются снижение продукции оксида азота (NO), повышение проницаемости сосудов, активация процессов воспаления и тромбообразования, а также нарушение вазомоторной функции. В настоящее время ЭД трактуют как патологическое состояние, которое развивается при длительном воздействии патофизиологических стимулов на эндотелиоциты. Это состояние является результатом реализации программы повреждения эндотелия, проходящей через стадии «стимуляция – активация – повреждение (ремоделирование)». Постепенно это приводит к нарушению регуляции микроциркуляции в органах и тканях, что способствует развитию осложнений [240]. Дисфункция эндотелия носит универсальный характер, ее можно относить к типовым патологическим процессам [16].

Микроциркуляция печени уникальна благодаря двойному кровоснабжению печени. После многократного разветвления печеночные артериолы и портальные венулы снабжают кровью печеночные синусоиды. Было доказано, что между печеночными артериолами и воротными венулами происходит сообщение. В условиях сниженного притока крови по ВВ происходит шунтирование крови через печеночно-артериально-портальные анастомозы для поддержания микрососудистой перфузии и доставки кислорода [238]. Синусоиды проходят

прямо между клетками печени и выстланы специализированными эндотелиальными клетками печени [120]. Звездчатые лимфоциты печени расположены снаружи от эндотелия. Они играют важную роль в регулировании диаметра кровеносных сосудов и, следовательно, кровотока. После прохождения через синусоиды кровь поступает в конечные центральные вены, которые соединяются между собой и достигают печеночной вены.

При циррозе печени наблюдаются значительные изменения во внутрипеченочной микроциркуляции, которые нарушают нормальные регуляторные механизмы и приводят к повышению внутрипеченочного сосудистого сопротивления и развитию ПГ [151]. Повышение синусоидального сопротивления обусловлено двумя основными группами факторов: структурные изменения микрососудов, такие как фиброз, образование узлов регенерации и сдавление синусоидов, что ухудшает кровоток; ЭД, включая снижение выработки оксида азота (NO), который является ключевым вазодилататором, повышенное высвобождение сосудосуживающих веществ, таких как эндотелин-1, активация и сокращение звездчатых клеток печени (печеночных липоцитов), что дополнительно сужает просвет синусоидов. Эти изменения создают порочный круг, усугубляющий портальную гипертензию и способствующий прогрессированию заболевания. Понимание этих механизмов важно для разработки терапевтических стратегий, направленных на улучшение микроциркуляции и снижение осложнений, связанных с циррозом печени [148, 193, 2055].

Структурные изменения сосудов при циррозе печени включают ангиогенез и патологическое ремоделирование синусоидов [151, 209]. Отложение коллагена приводит к сужению и деформированию синусоидального просвета, что еще больше ограничивает микрососудистый кровоток [238]. В результате этих изменений развивается гипоксия ткани печени, что в свою очередь стимулирует выработку ангиогенных факторов роста. Ангиогенез приводит к образованию новых сосудов и усилению внутрипеченочного шунтирования крови [238]. Новые сосуды также способствуют дальнейшему развитию воспалительной реакции за

счет экспрессии молекул адгезии и хемокинов, способствующих привлечению воспалительных клеток [113]. Цирроз печени связан с системным воспалением, регионарными изменениями микроциркуляции и гемодинамическими нарушениями, которые могут иметь основополагающее значение в патогенезе полиорганной дисфункции [139, 209, 223]. Вместо улучшения печеночной перфузии, гиперемия и ПГ в конечном итоге приводят к развитию коллатерального кровообращения и порто-системного шунтирования [203, 224].

В настоящее время считается, что показатели кожной микроциркуляции адекватно отражают состояние системной микрососудистой дисфункции при различных заболеваниях [102, 167, 217]. Кожа является крупнейшим органом и характеризуется специфическим метаболизмом. Эпидермальный слой кожи не имеет прямой васкуляризации, и кислород и питательные вещества транспортируются из дермы путем диффузии. Метаболизм клеток эпидермиса можно рассматривать как уникальный и чувствительный маркер ранней дисфункции сосудистого кровообращения и метаболической регуляции [212, 214].

Ресурсы мониторинга функционального состояния эндотелия в клинической практике весьма ограничены небольшим числом методов исследования и сложностью интерпретации полученных данных. Внутривенная микроциркуляция создает ряд проблем для точного измерения, включая двойное кровоснабжение печени и затрудненный доступ к ее сосудам. Ранее применявшиеся методы оценки печеночной перфузии включали метод радиоактивных или флуоресцентных микросфер, метод очистки от инертного газа и метод разведения по нескольким показателям. Эти инвазивные методы, как правило, включают введение вещества, концентрация которого оценивается после прохождения через микрососудистую систему печени, и обеспечивают таким образом суррогатный показатель печеночной перфузии [238].

В последнее время прижизненная микроскопия стала играть ключевую роль в исследованиях физиологии микрососудов и печени. Достижения в области оптической микроскопии позволили визуализировать отдельные клетки и капилляры в режиме реального времени. Тем не менее, несмотря на

технологические достижения и широкие возможности прижизненной микроскопии, она остается инвазивным методом, с помощью которого невозможно непосредственно контролировать печеночную микроциркуляцию у постели больного [123].

Сложные процессы, происходящие в микроциркуляции, в настоящее время изучаются только на уровне исследований с использованием методов визуализации, которые ещё не внедрены в рутинную клиническую практику [110, 233].

Устройства ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS) способны измерять уровень оксигенации на уровне микроциркуляции. Однако важно отметить, что этот метод имеет значительные ограничения при оценке микроциркуляции. Существенной проблемой является неспособность этих устройств обеспечить необходимое пространственное разрешение для точной оценки микрососудистых структур. NIRS в основном измеряет изменения в содержании оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина в капиллярах, артериолах и венах. Кроме того, на сигналы NIRS часто влияют поглощение и рассеяние света в различных слоях ткани, что затрудняет точное определение влияния микроциркуляторного кровотока на общую оксигенацию тканей. Это ограничение особенно проблематично в гетерогенных тканях, где множественные слои кровеносных сосудов и различные типы тканей могут вносить свой вклад в передачу сигнала, тем самым усложняя интерпретацию динамики микроциркуляции. Кроме того, NIRS не предоставляет прямой информации о скорости движения эритроцитов, плотности капилляров или неоднородности микроциркуляции, которые являются важнейшими параметрами для комплексной оценки микроциркуляции [207].

Для получения информации о перфузии тканей можно использовать различные устройства визуализации. Лазерная спекл-контрастная и фотоакустическая визуализация представляют собой неинвазивные методы визуализации. Получение изображений в реальном времени достигается за счет изменения оптических свойств проходящего света после возбуждения ткани или

за счет поглощения света тканью. Хотя эти устройства могут быть удобны для визуализации кожи с точки зрения эргономики, они не подходят для других частей тела [216]. Кроме того, сочетание ЛДФ с технологией лазерного излучения белого света позволяет более точно оценивать поглощение кислорода микроциркуляторным руслом, что даёт более полную картину перфузии и оксигенации тканей. Этот подход полезен для выявления незначительных изменений в функции микроциркуляторного русла, которые могут быть незаметны при использовании одномодалных методов. Кроме того, эти устройства предоставляют информацию о конвекционных свойствах микроциркуляции, которые являются важным фактором, влияющим на перенос кислорода. Однако эти методы не являются количественными, предоставляют информацию только о процентном изменении, зависят от индивидуальных особенностей и, что более важно, не могут предоставить информацию о диффузии в микроциркуляции. Перенос кислорода к тканям определяется двумя процессами: конвекцией и диффузией. Другими словами, чтобы ткань получила кислород, он должен с определённой скоростью пройти через место, расположенное в непосредственной близости от клетки. Таким образом, очевидно, что для оценки способности микроциркуляции переносить кислород необходима информация как о микрососудистом кровотоке (конвекции), так и о капиллярном расстоянии (диффузии). Для этого необходимо провести прямую визуализацию микроциркуляции [159].

Появление доступных оптических (в том числе и лазерных) инструментов для неинвазивной оценки системы микроциркуляции крови *in vivo* расширяет возможности исследователя [45, 133]. Среди лазерных методов исследования системы микроциркуляции крови можно выделить метод ЛДФ, основанный на регистрации доплеровского сдвига частоты оптического излучения на движущихся форменных элементах крови при зондировании поверхности биоткани *in vivo* низкоинтенсивным лазерным излучением [48, 77]. При этом оценивается не сам доплеровский сдвиг частоты или скорость кровотока в сосудах, а некий интегральный параметр – индекс микроциркуляции, или ПМ (в

русской терминологии), часто называемый также индексом перфузии тканей кровью (perfusion index), просто перфузией (perfusion) или потоком крови (blood flow) [100]. ПИ пропорционален скорости движения и количеству эритроцитов (основных рассеивателей света) в зоне обследования [48, 77]. В отличие от ультразвуковых методов диагностики, основанных на эффекте Доплера, при применении более коротковолнового зондирующего лазерного излучения возможно получить отраженный сигнал наибольшей амплитуды от отдельных эритроцитов из более тонкого слоя ткани, толщиной около 1 мм, что дает интегральную информацию по подвижности очень большого числа эритроцитов (около $3,4 \cdot 10^4$), одновременно находящихся в зондируемом объеме ткани [48].

Как показывают расчеты, в коже в области пальцев кисти в объеме 1 мм³ содержится около 200 микрососудов – примерно 20 артериол, 110 капилляров, 40 посткапиллярных венул и 30 венул [29, 121]. Наибольшее число эритроцитов присутствует в посткапиллярных сосудах [41, 47], поэтому примерно половина величины ЛДФ-сигнала формируется за счет тех эритроцитов, которые находятся в посткапиллярно-венулярном звене микроциркуляторного русла. В последнее время при прямой биомикроскопической регистрации кровотока в капиллярах и интегральной оценке перфузии используется метод ЛДФ [40, 140].

Получены важные экспериментальные доказательства тесной связи между природой сигнала ЛДФ с объективными физиологическими характеристиками капиллярного кровотока в коже. Фундаментальной особенностью микроциркуляции крови является ее постоянная изменчивость, которая проявляется в спонтанных колебаниях тканевого кровотока. Эти колебания потока крови на микроциркуляторном уровне совершаются с разными биоритмами, что позволяет судить о конкретных соотношениях различных механизмов, определяющих состояние микроциркуляции крови. Для обозначения этих колебаний были введены специальные термины – «flowmotion» [144, 150], «fluxmotion» [228, 232] или «флакс» [40, 41, 47].

Природа колебательных процессов в системе микроциркуляции достаточно сложна [39, 77]. На сегодняшний момент установлено, что спонтанные колебания

кровотока в тканях преимущественно обусловлены вазомоциями. Ритмическая структура флаксмоций, которая выявляется с помощью спектрального анализа ЛДФ-граммы, есть интегральный результат суперпозиции различных ритмов, обусловленных миогенной природой, а также нейрогенными, дыхательными, сердечными и другими влияниями на подвижность эритроцитов в микрососудах [45]. Колебание потоков эритроцитов в микрососудах, которую мы обозначаем как флакс, отражает важную характеристику микроциркуляции, свидетельствующую о постоянной приспособляемости тканевого кровотока к локальным, прежде всего, трофическим, потребностям, а также о его зависимости от состояния системной гемодинамики. Считается, что более высокие значения флакса отражают лучшее функционирование вазомоторного механизма модуляции тканевого кровотока [41, 47].

У людей проводились исследования по изучению возрастных и половых особенностей кожной микроциркуляции на верхних и нижних конечностях. Обращает на себя внимание крайне низкая асимметрия ПМ на стопах как у мальчиков, так и у девочек. С одной стороны, это свидетельствует еще о незрелости механизмов модуляции тканевого кровотока у детей 6–7 лет [91], а с другой – о том, что асимметрия показателей микроциркуляции в дистальных сегментах конечностей во многом может зависеть от разной физиологической нагрузки на них [53]. Известны попытки объяснить причину лево-правосторонней асимметрии показателей микроциркуляции, исходя из асимметрии хиральных характеристик сосудов симметричных органов [61].

В условиях анестезии или фармакологической блокады, а также при любых нарушениях микроциркуляции возрастает роль модуляции флаксмоций за счет других влияний, в частности, за счет кардиогенного, респираторного и нейрогенного ритмов, рождающихся за пределами системы микроциркуляции [37, 56, 53, 70]. В результате системных заболеваний происходит снижение вазомоторного и нейрогенного ритмов при возрастании кардиогенного [92], а при легочной патологии имеет место усиление респираторных колебаний [88].

Вазомоторный ритм, отражающий сократительную активность гладких

миоцитов в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла, является базовой характеристикой состояния микроциркуляции как системной функции организма. Нейрогенный ритм, порождаемый в артериальных сосудах, лежащих за пределами системы микроциркуляции, достигает капиллярного звена при усилении нейрогенных влияний и может передаваться и на посткапиллярное звено, которое дает наибольший вклад в регистрируемый при ЛДФ оптический сигнал [72].

ЛДФ в настоящее время является самым востребованным неинвазивным методом оценки микроциркуляции в клинических и экспериментальных условиях [48, 86, 114].

Исследование микроциркуляции у экспериментальных животных методом ЛДФ используется достаточно широко [86, 145, 190]. Однако данные исследований противоречивы. У крыс с циррозом печени, вызванном четыреххлористым углеродом, микроциркуляция в печени была достоверно снижена по сравнению с группой интактных животных [145]. Напротив, при прижизненной микроскопии у крыс с циррозом печени кровотоков на поверхности печени был достоверно выше по сравнению с контрольной группой, что связывают с внутрипеченочным шунтированием крови [190]. У крыс, получавших четыреххлористый углерод, в слизистой оболочке кишечника возникает венозная гиперемия после еды. Существует взаимосвязь между портальным кровотоком и портально-системным шунтированием [145].

У потомства крыс, которые подвергались воздействию стрессоров во время беременности, как у самок (в меньшей степени), так и у самцов (в большей степени), наблюдаются нарушения функционирования системы продукции оксида азота и воспаление низкой интенсивности, что указывает на повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии у таких организмов в виде повышения артериального давления и ускоренного развития атеросклероза [9].

Исследованы особенности микроциркуляции кожи и печени крыс различного возраста и пола. С увеличением возраста крыс уменьшались базовые ПМ и показатели амплитудно-частотного спектра кожной микроциркуляции, за

исключением переменной составляющей показателя микроциркуляции, увеличение которой отражало сохранение механизмов модуляции кожного кровотока. Не выявлено статистически значимой зависимости ПМ в коже живота от пола животных [7]. После стандартизированного пищевого нагрузочного теста ПМ в коже живота животных снизился во всех возрастных группах: на 10,41% в молодом возрасте, на 14,27% в средней возрастной группе и на 13,51% у пожилых животных ($p < 0,05$). Уменьшение ПМ в коже, вероятно, связано с перераспределением кровотока в организме крыс после пищевой нагрузки – увеличением притока крови к органам пищеварения и соответственно уменьшением кровотока в коже. После пищевого нагрузочного теста в коже крыс отмечено статистически значимое снижение ПМ во всех возрастных группах с сохранением механизмов модуляции тканевого кровотока и усилением артериоло-венулярного шунтирования [8].

Было показано, что базовые ПМ в печени крыс не зависели от пола животных. С увеличением возраста животных ПМ уменьшались. Установлено, что после пищевого нагрузочного теста, связанного с пероральным введением стандартной сбалансированной смеси для энтерального питания, в печени крыс отмечено увеличение ПМ во всех возрастных группах. Базовый ПМ увеличился на 45,13% у молодых животных, на 27,99% в средней возрастной группе и на 15,88% у пожилых животных. Увеличение ПМ в печени после нагрузочного теста свидетельствует об увеличении притока крови к печени и другим органам пищеварительной системы. При этом наибольший прирост ПМ выявлен у молодых животных. Однако с увеличением возраста животных прирост ПМ после нагрузки значительно снизился. Поэтому уменьшение реакции микроциркуляторного русла на пищевую нагрузку также свидетельствует о возрастных изменениях регуляции системы микрососудов печени [5, 22].

Показатели капиллярного кровотока в совокупности с гемореологическими и гемостазиологическими параметрами могут быть использованы при проведении доклинических исследований эффективности лекарственных средств, направленных на коррекцию системной дисфункции микроциркуляции [75, 100].

К числу основных расстройств микроциркуляции относят: нарушения центральной и регионарной гемо- и лимфодинамики, повреждение стенок сосудов микроциркуляторного русла, изменения состояния крови и лимфы, их вязкости и объема. Наиболее значимыми нарушениями гемо- и лимфодинамики являются недостаточность кровообращения; патологические формы артериальной гиперемии; венозная гиперемия; ишемия. Повреждение стенок сосудов микроциркуляторного русла обычно наблюдается при атеросклерозе, васкулитах, опухолях тканей, органов, их травме и др. Изменения состояния крови и лимфы развиваются вследствие гемоконцентрации или гемодилюции. Гемо(лимфо)концентрация наблюдается при гипогидратации организма с развитием полицитемической гиповолемии; полицитемии; гиперпротеинемии (преимущественно гиперфибриногемии). Гемо(лимфо)дилюция развивается в условиях гипергидратации организма с развитием олигоцитемической гиперволемии; панцитопении (уменьшении количества всех форменных элементов крови); повышенной агрегации и агглютинации форменных элементов крови (приводят к значительному повышению вязкости крови); ДВС-синдроме [51].

Выделены три группы типовых форм нарушения микроциркуляции: интра- и экстравакулярные и трансмуральные. Расстройства микроциркуляции при их длительном течении и/или выраженной форме приводят к капиллярно-трофической недостаточности. При этом развивается чрезмерное увеличение внекапиллярного (юстакпиллярного) тока крови. Это происходит при открытии артериоло-венулярных шунтов и сбросе крови из артериол в вены, минуя капиллярную сеть микроциркуляторного русла. Основная причина этого – спазм гладкомышечных клеток стенок артериол и закрытие в связи с этим прекапиллярных сфинктеров. Это наиболее часто наблюдается при: повышении уровня катехоламинов в крови, чрезмерном увеличении тонуса симпатической нервной системы при стрессе, гипертензивном кризе. Проявляется чрезмерное увеличение юстакпиллярного кровотока ишемией в регионе сброса крови из артериол в вены; открытием и/или увеличением диаметра артериоло-

венулярных шунтов; турбулентным током крови в местах ответвлений и входов в вены шунтирующих сосудов (обусловлен тем, что артериоло-венулярные шунты отходят от артериол и впадают в вены, как правило, под значительным углом) [51].

Выраженная физиологическая вариабельность ПМ, определенного методом ЛДФ, и его зависимость от множества факторов, в том числе от температуры окружающего воздуха, от психоэмоционального состояния испытуемого и т. п., диктует необходимость разработки методик, позволяющих оценивать относительные изменения в перфузии тканей кровью в разных физиологических ситуациях без привязки к абсолютным значениям с целью повышения достоверности измерений. Такими относительными методами являются различные функциональные тесты – с нагревом (тепловая проба), с охлаждением (холодовая проба), с артериальной окклюзией (окклюзионная проба), с глубоким вдохом и задержкой дыхания (дыхательный тест) и ряд других тестов, которые способны вызвать быстрые и динамичные изменения в локальной микрогемодинамике. По относительному изменению ПМ (t) во время проведения теста можно более точно и объективно судить о функционировании системы микроциркуляции крови. Одним из преимуществ функциональных тестов считается потенциальная возможность стандартизации условий их проведения. выявленные особенности редукции кровотока с последующей «холодовой вазодилатацией» в условиях проведения проб с локальной контактной гипотермией свидетельствуют о бóльшем функциональном резерве микрососудов и более эффективном механизме ауторегуляции системы микроциркуляции крови у самок крыс. Полученные данные требуют дальнейшего изучения, особенно с учетом реактивности микрососудов в разных фазах эстрального цикла, характеризующихся разным гормональным профилем [98].

Давно признано, что психологический стресс способствует развитию сердечных заболеваний. Длительный психологический стресс в настоящее время рассматривается как важный фактор риска для всей сосудистой системы [188]. Однако было проведено относительно мало исследований о влиянии

психологического стресса на микроциркуляцию [241]. Психологический стресс связан с повышением уровня норэпинефрина в кровообращении, что может вызвать сужение микрососудов. С помощью ЛДФ было обнаружено, что у здоровых людей с высоким уровнем ежедневного психологического стресса наблюдается большая вазоконстрикция, вызванная норэпинефрином, по сравнению со здоровыми людьми с низким уровнем стресса [158].

Еще одним перспективным методом оценки микроциркуляции является методика флуоресценции кожи, опосредованной потоком (FMSF) [154, 155]. В сигнале FMSF можно выделить два разных периода колебаний: базальные колебания в состоянии покоя и движение кровотока во время реперфузии после постокклюзионной реактивной гиперемии (PORH). Колебания кровотока в низкочастотном диапазоне ($<0,15$ Гц) соответствуют нескольким периодическим активностям, классифицируемым как эндотелиальные ($<0,021$ Гц), нейрогенные ($0,021–0,52$ Гц) и миогенные ($0,052–0,15$ Гц). Использовали два параметра, характеризующих движение кровотока в состоянии покоя: FM, параметр, характеризующий интенсивность колебаний в низкочастотном диапазоне ($<0,15$ Гц); NOI (колебательный индекс нормоксии). Параметр NOI представляет вклад эндотелиальных и нейрогенных колебаний относительно всех колебаний, регистрируемых с низкочастотными интервалами ($<0,15$ Гц) [120]. На основании многочисленных измерений FMSF пациентов, подвергшихся стрессу различного происхождения, было установлено, что низкое значение NOI ($<60\%$) указывает на нарушения микроциркуляции, вызванные стрессовым фактором, таким как эмоциональный стресс, физическое истощение или постинфекционный стресс, и может быть обратимым. Хронически низкие значения NOI могут привести к развитию серьезных нарушений сосудистого кровообращения [156].

Параметр NOI может быть использован для оценки стресса любого происхождения. Однако были замечены некоторые отличительные различия. Физиологический стресс вызывает очевидное относительное увеличение миогенных колебаний при относительно стабильной интенсивности низкочастотных колебаний микроциркуляции, измеряемых параметром FM.

Стресс, вызванный высокоинтенсивными физическими нагрузками или постковидным синдромом, проявлялся преимущественно существенным снижением эндотелиальных и нейрогенных колебаний при относительно стабильной интенсивности миогенных колебаний, что приводило к снижению параметра FM. Использование метода флуоресценции кожи, опосредованной потоком (FMSF), для оценки сосудистых последствий психологического стресса особенно привлекательно из-за неинвазивного характера метода FMSF и возможной адаптации этой методологии для использования в носимых устройствах [156].

Таким образом, в настоящее время имеются различные мнения по изменению гистоструктуры и морфометрии печени при моделировании различных видов острого и хронического стресса у крыс, которые нуждаются в конкретизации и структуризации.

По вопросу портальной гемодинамики у интактных животных освещены некоторые аспекты методики УДС и доплерометрии ВВ, а также влияния возрастных изменений, пищевой и физической нагрузки на показатели кровотока в сосудах печени. При этом вопросы изменения гемодинамики в системе ВВ под воздействием хронического стресса не исследованы. Отсутствуют четкие представления о микроциркуляции в печени как у интактных животных, так и под влиянием хронического стресса. Исследование этих вопросов послужило выбором направления настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220-370 г, взятых из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой. Возраст крыс соответствовал зрелому (репродуктивному периоду) по возрастной периодизации онтогенеза крыс В.И. Белякова (2021) [46]. Протокол исследования был одобрен на заседании Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 25 от 12.02.2021).

Эксперимент по моделированию хронического предаторного стресса проводили в виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, где крысы находились на стандартном световом и температурном режиме. При содержании животных руководствовались «Принципами надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 01.08.2015), приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14).

Все манипуляции на крысах выполняли под золетил-ксилазиновым наркозом (Золетил Virbac (Франция) 20-40 мг/кг массы, Ксилазин НИТАфарм (Россия) 5-10 мг/кг массы внутримышечно) (Рисунок 1). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой Золетила Virbac (Франция).

У животных экспериментальной группы проведено исследование показателей гемодинамики в ВВ печени путем УДС и доплерометрии, показателей микроциркуляции в коже и печени путем ЛДФ до и после моделирования стресса; после моделирования стресса проведен забор печени для гистологического и стереоморфометрического исследования.

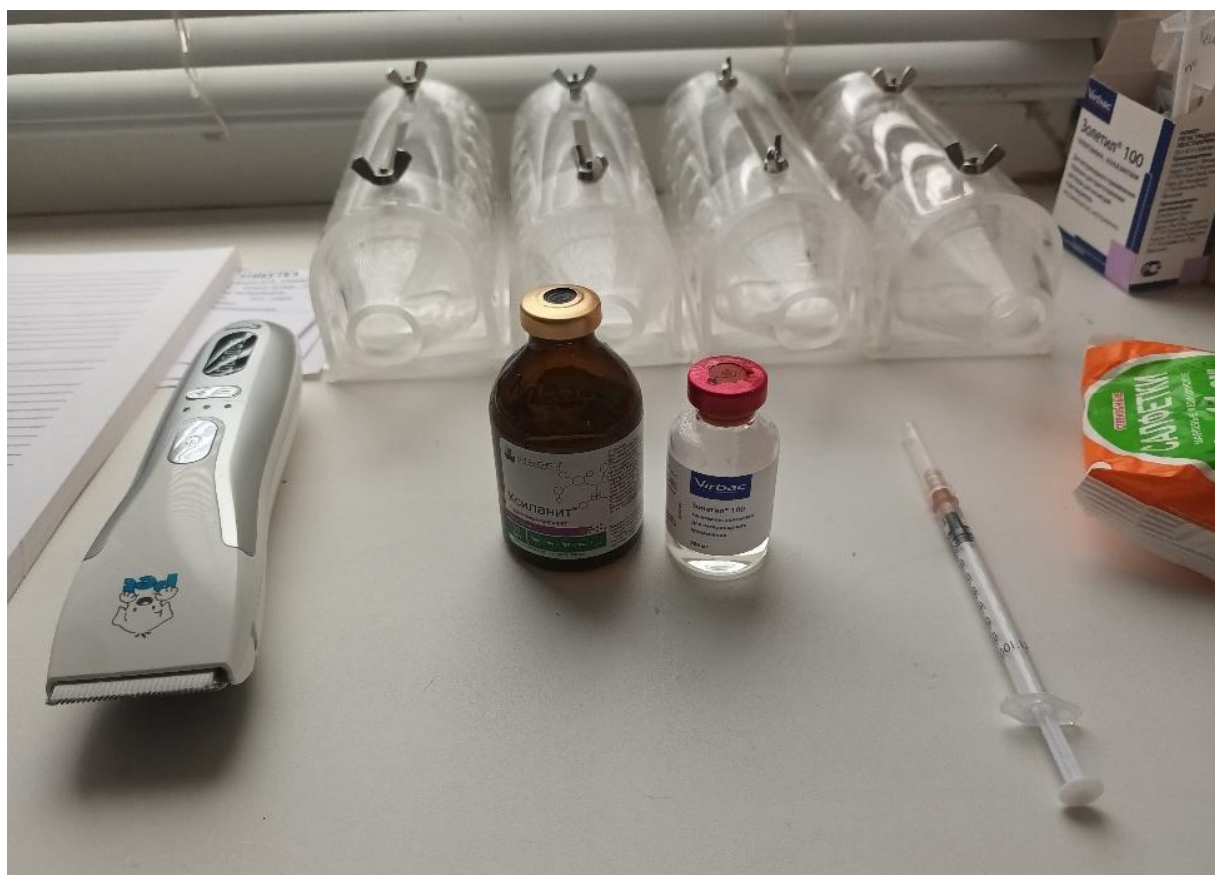


Рисунок 1 – Подготовка к наркотизации животных

У животных контрольной группы проведено исследование показателей портальной гемодинамики путем УДС, показателей микроциркуляции в коже и печени путем ЛДФ до начала исследования и спустя 10 дней. Так как забор печени для гистологического исследования требует выведения животного из эксперимента, он проведен у части животных до начала исследования (15 крыс) и спустя 10 дней (15 крыс).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Моделирование хронического предаторного стресса

Процесс эксперимента осуществлялся путем воздействия запахом мочи хищника (кошки) в течение 10 дней в виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по модифицированной методике В.Э. Цейликман и соавт. (2021) [89].

(заявка на изобретение № 2025106013 от 14.03.2025 г. Способ моделирования хронического стрессового расстройства у лабораторных крыс). В каждой клетке ежедневно в течение 10 дней устанавливали емкость с мочой кошки (100 мл) на 1 час. Во время проведения эксперимента каждую крысу помещали в отдельную маркированную клетку (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Размещение животных во время проведения эксперимента

Учитывая относительно короткую продолжительность жизни лабораторных крыс (до 3,2 года у самцов и 3,8 года у самок), длительность стрессового воздействия в течение 10 дней может соответствовать продолжительности стресса у человека приблизительно 300 дней [85], что подтверждает наличие хронической формы воздействия стрессора. Изменения гормонального фона крыс, подтверждающие развитие хронического стресса за этот временной период, были детально исследованы в работе В.Э. Цейликман и соавт. (2021).

2.2.2. Методика определения показателей портальной гемодинамики с помощью ультразвукового дуплексного сканирования

У животных обеих групп выполняли УДС ВВ печени на ультразвуковом сканере портативного типа Sonosite Titan (США) (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Проведение ультразвукового дуплексного сканирования крыс на аппарате Sonosite Titan (США)

Для этого использовали линейный датчик частотой 5-10 МГц. Крысу помещали в положение лежа на спине, сбривали шерсть на животе, смазывали живот гелем и проводили ультразвуковое исследование ВВ.

Сначала выполняли визуализацию ВВ крыс. В серошкальном режиме в поперечном положении в эпигастральной области животного ВВ представляла собой поперечный (округлый) просвет трубчатого образования с эхогенной стенкой (Рисунок 4). ВВ у крыс расположена кпереди от сечения брюшного отдела аорты и КПВ. Кзади от перечисленных сосудов визуализировали тела позвонков. Измеряли диаметр ВВ при продольном расположении сосуда.

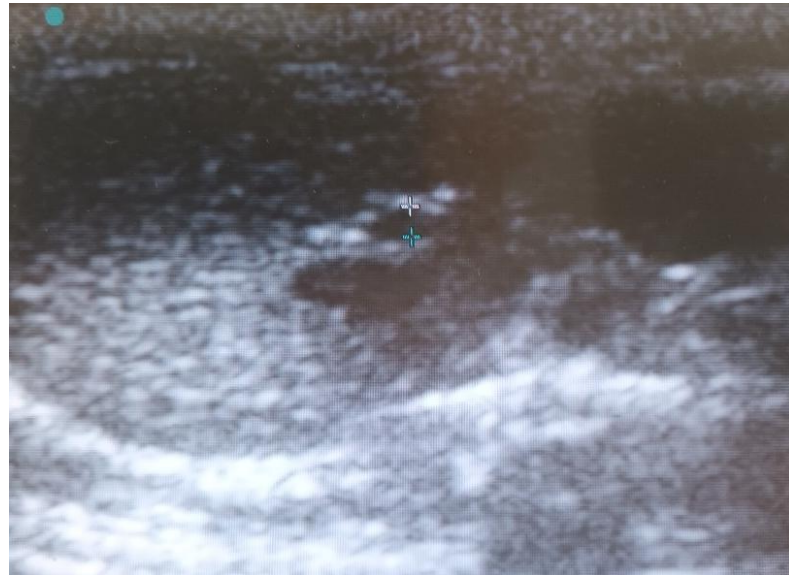


Рисунок 4 – Визуализация поперечного сечения воротной вены (обозначена курсорами) крысы в режиме серой шкалы

Затем исследовали ВВ в доплеровских режимах. В режиме ЦДК кровотока получали цветовой сигнал в проекции ВВ. Он свидетельствовал о наличии кровотока в ВВ. По цвету сигнала можно судить о направлении кровотока. После этого использовали импульсно-волновой доплеровский режим. Контрольный объем устанавливали в центре ВВ, перекрывая 2/3 просвета, корректировали доплеровский угол и стремились получить оптимальный спектр кровотока в ВВ (Рисунок 5).

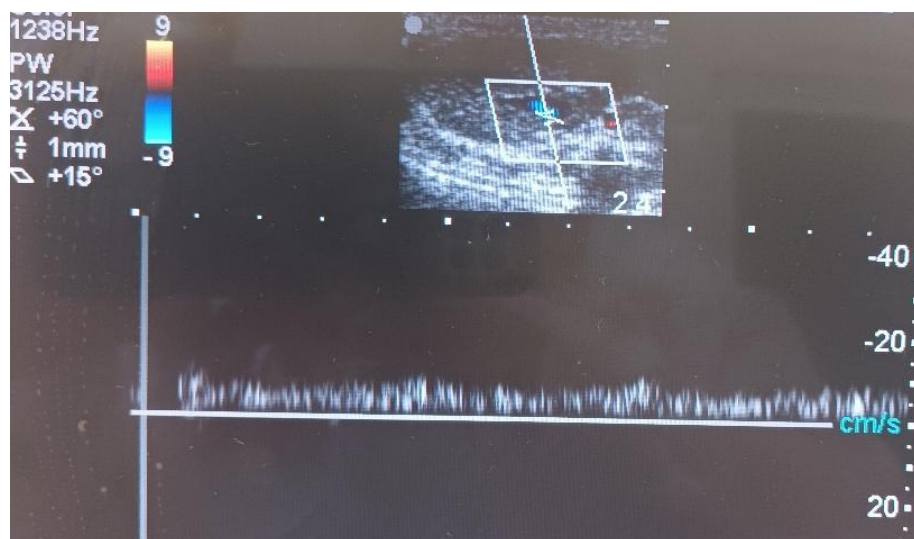


Рисунок 5 – Кривая кровотока в воротной вене крысы

По кривой спектра кровотока проводили измерения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}), см/с, которая соответствовала максимальной амплитуде систолического пика; конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed}), см/с, которая соответствовала скорости кровотока в конце диастолы. С помощью программного обеспечения ультразвукового сканера рассчитывали показатель TAV – усредненную по времени среднюю скорость кровотока.

Площадь поперечного сечения ВВ (S) рассчитывали по формуле:

$$S = \pi D^2 / 4, \text{ см}^2, \text{ где} \quad (1)$$

$$\pi = 3,14$$

D – диаметр сосуда.

Объемную скорость кровотока в ВВ (Q) рассчитывали по формуле:

$$Q = S \times TAV \times 60, \text{ мл/мин [48], где} \quad (2)$$

S – площадь поперечного сечения ВВ

TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока

60 – коэффициент пересчета секунд в минуты.

2.2.3. Определение показателей микроциркуляции в коже и печени с помощью лазерной доплеровской флоуметрии

Исследование тканевого кровотока в коже живота крыс и в печени выполняли с помощью метода ЛДФ на аппарате «ЛАКК-02» (Россия) (Рисунок 6). Глубина проникновения лазерного луча составляет 1 мм. Базовый показатель микроциркуляции (ПМ) соответствует произведению числа эритроцитов в зондируемом объеме ткани на среднюю скорость эритроцитов (мл/100г/мин или перфузионные единицы) [48].

Крысу в состоянии наркоза помещали в положение лежа на спине. Шерсть на животе предварительно сбривали. Проводили запись кривой тканевого кровотока в коже (Рисунок 7).

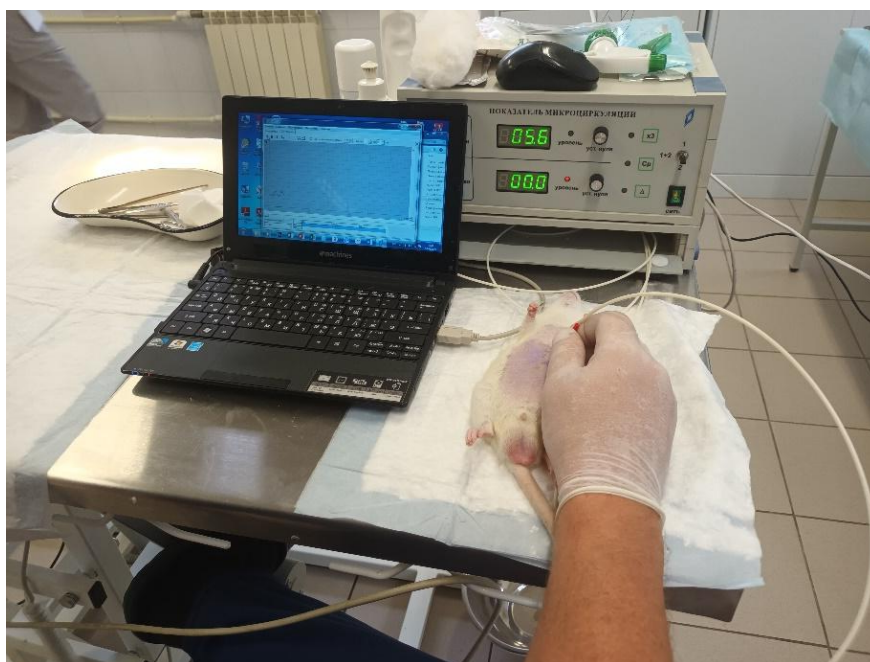


Рисунок 6 – Проведение лазерной доплеровской флоуметрии кровотока в коже живота крысы на аппарате «ЛАКК-02»

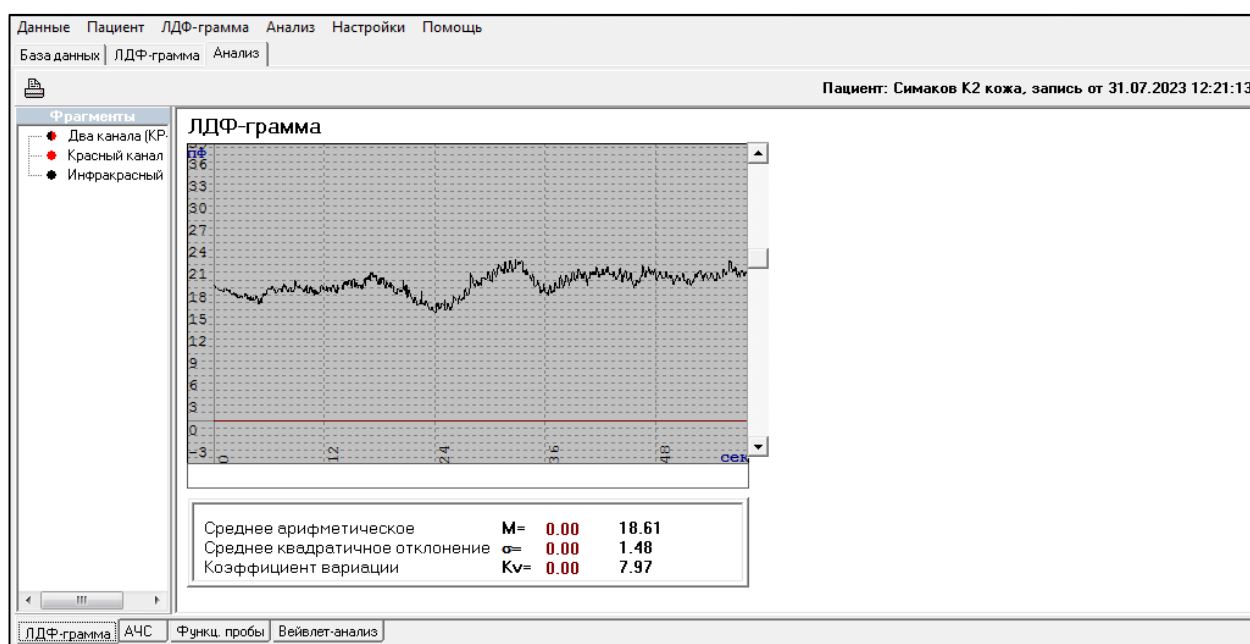


Рисунок 7 – Кривая кровотока в коже живота крысы K2 на аппарате «ЛАКК-02»

С помощью программного обеспечения «ЛАКК-02» получали базовые показатели тканевой перфузии и показатели амплитудно-частотного спектра микроциркуляции. Для работы с крысами использовали специальную модифицированную компьютерную программу для аппарата «ЛАКК-02»,

учитывающую высокую частоту сердечных сокращений у крыс. Показатель ПМ – постоянная составляющая тканевой перфузии, показатель Flax – среднее квадратичное отклонение, показатель Kv – коэффициент вариации. Показатели амплитудно-частотного спектра микроциркуляции отражают влияние активных и пассивных факторов на колебание величины тканевой перфузии в определенный момент времени (Рисунок 8).

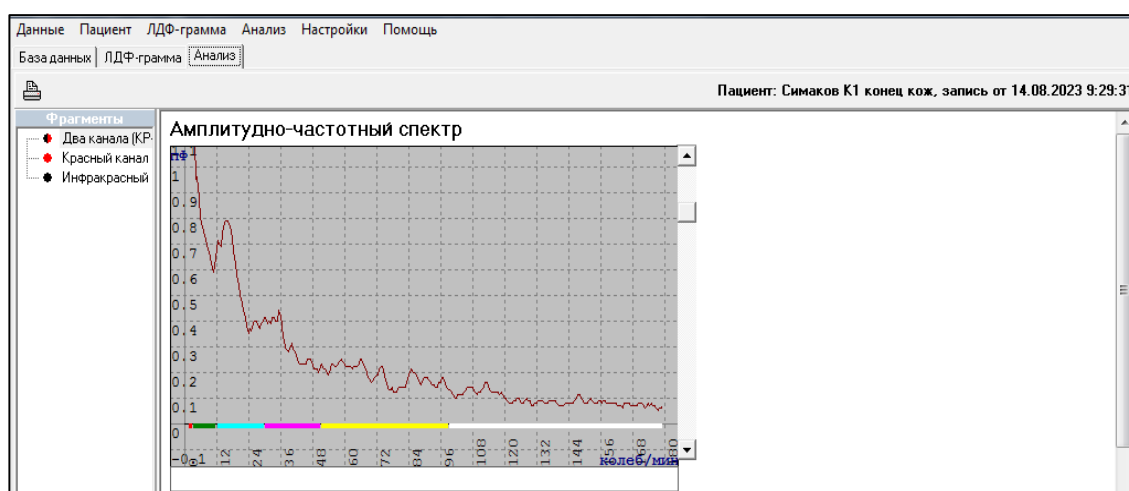


Рисунок 8 – Кривая амплитудно-частотного спектра микроциркуляции в коже живота крысы К1

К ним относят показатель нейрогенного тонуса (НТ), миогенного тонуса (МТ), показатель шунтирования (ПШ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ)) (Рисунок 9).

Диапазон частот	α 2..3	LF 4..12	HF1 13..30	HF2 31..49	CF1 50..99	CF2 100..180
Fmax	1.80	3.60	15.60	35.40	66.60	112.80
Amax	1.71	1.26	0.79	0.44	0.25	0.16
(Amax/3s) *100%	43.09	31.75	19.91	11.09	6.30	4.03
(Amax/M) *100%	22.62	16.67	10.45	5.82	3.31	2.12
Amax CF1 = 0.20 0.00 НТ = 0.77 0.00						
Amax HF1 = 0.63 0.00 МТ = 1.05 0.00						
ИЭМ= 1.21 0.00 ПШ = 1.36 0.00						

Рисунок 9 – Показатели амплитудно-частотного спектра микроциркуляции в коже живота крысы К1 на аппарате «ЛАКК-02»

Для определения показателей микроциркуляции в печени в условиях наркоза выполняли срединную лапаротомию (Рисунок 10).

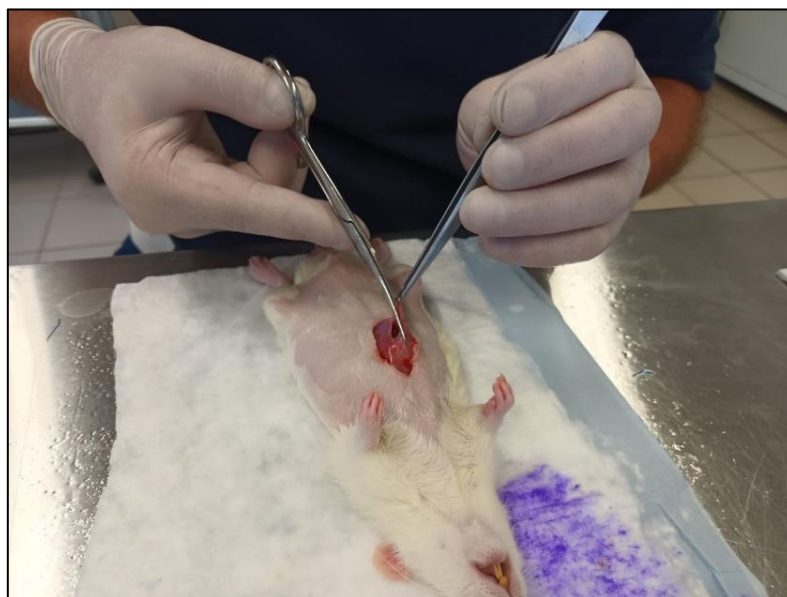


Рисунок 10 – Срединная лапаротомия у крысы

Исследование микроциркуляции в печени крыс выполняли с помощью метода ЛДФ на аппарате «ЛАКК-02» (Россия). Датчик флоуметра помещали на висцеральную поверхность печени (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Установка датчика флоуметра «ЛАКК-02» на висцеральную поверхность печени

После установки датчика проводили запись показателей микроциркуляции в печени (Рисунок 12).

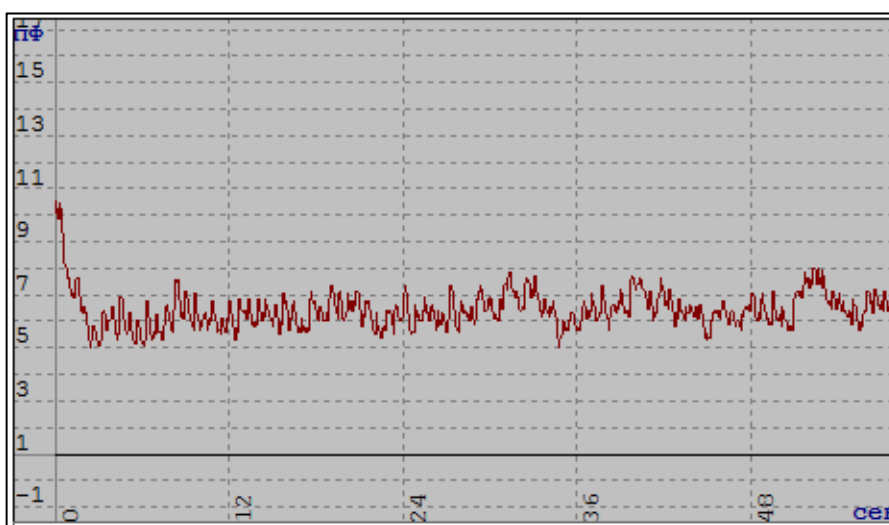


Рисунок 12 – Кривая микроциркуляции в печени крысы на аппарате «ЛАКК-02»

С помощью программного обеспечения «ЛАКК-02» получали базовые показатели и показатели амплитудно-частотного спектра микроциркуляции в печени крыс (Рисунок 13, 14).

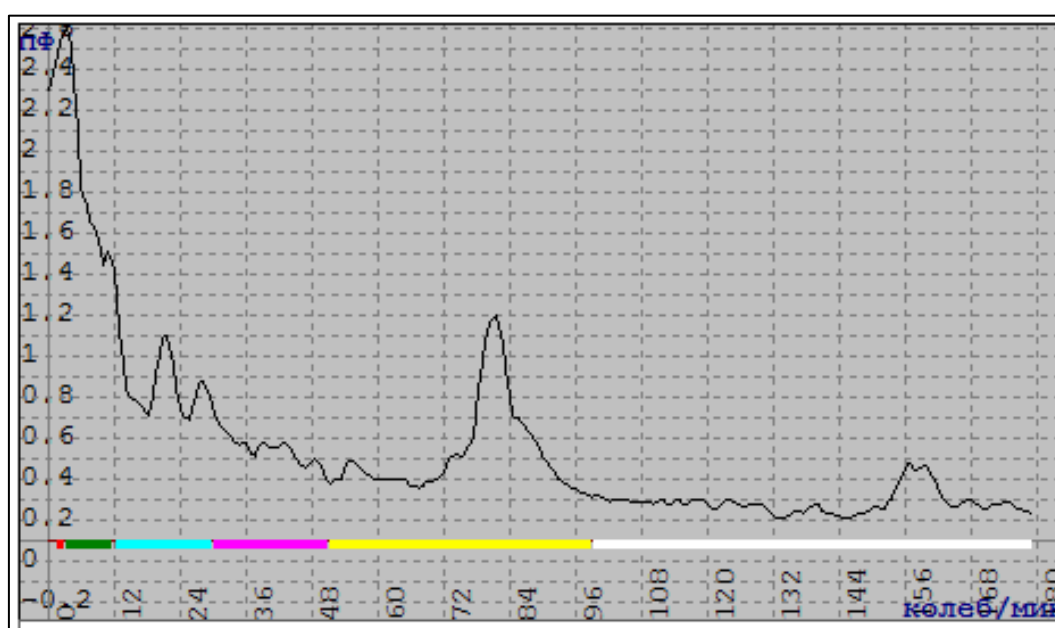


Рисунок 13 – Кривая амплитудно-частотного спектра микроциркуляции в печени крысы

Диапазон частот	α 2..3	LF 4..12	HF1 13..30	HF2 31..49	CF1 50..99	CF2 100..180
Fmax	1.80	4.80	12.60	30.60	94.20	99.60
Amax	0.54	0.61	0.56	0.34	0.35	0.19
(Amax/3s) *100%	26.50	29.94	27.48	16.69	17.18	9.32
(Amax/M) *100%	9.90	11.18	10.27	6.23	6.42	3.48
$\frac{Amax_{CF1}}{Amax_{LF}} =$	0.57	0.00	HT =	1.26	0.00	
$\frac{Amax_{HF1}}{Amax_{LF}} =$	0.92	0.00	MT =	1.11	0.00	
ИЭМ=	0.67	0.00	ПШ =	0.89	0.00	

Рисунок 14 – Показатели амплитудно-частотного спектра микроциркуляции в печени крысы

Проводили исследование показателей микроциркуляции печени до и после моделирования стресса у крыс экспериментальной группы, до и после лапаротомии у крыс контрольной группы (ложнооперированные животные). После завершения методики записи и расчета показателей микроциркуляции лапаротомную рану ушивали послойно (Рисунок 15).

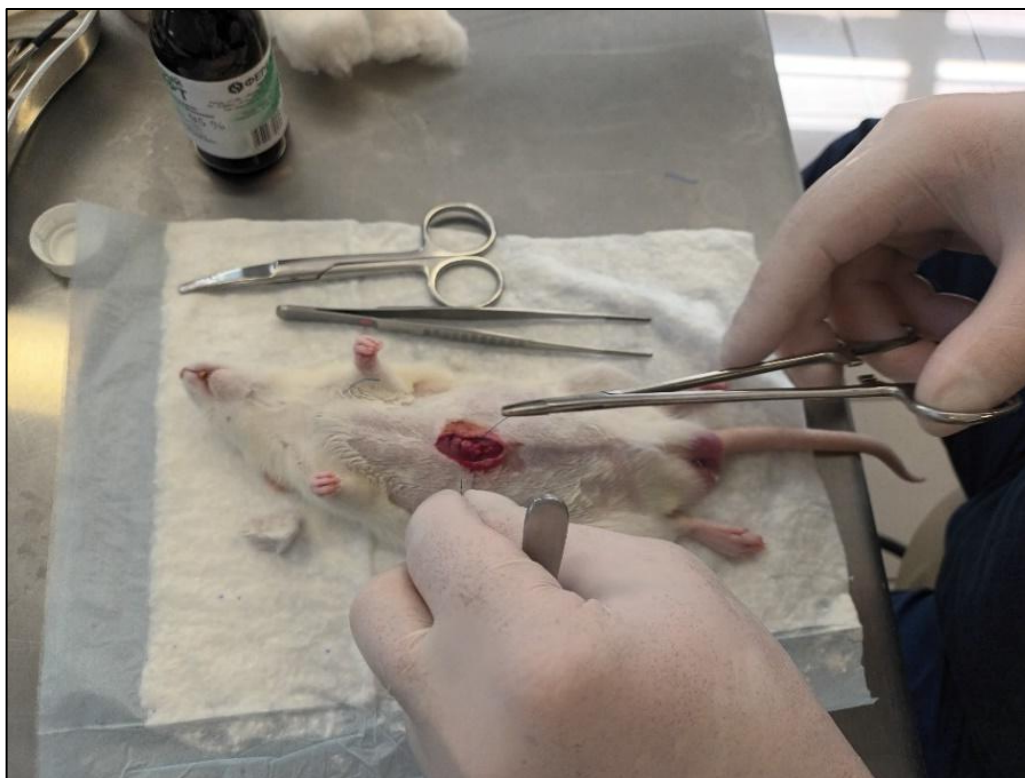


Рисунок 15 – Ушивание лапаротомной раны крысы

2.2.4. Методы гистологического исследования и морфометрии печени

Выведение животных из эксперимента проводили после передозировки золетила. Производили забор печени. Печень промывали в проточной воде и помещали в стеклянную емкость с 10% раствором формалина, приготовленном на фосфатном буфере с pH 7,2–7,4 и охлажденном до +4° С. На следующий день материал перекладывали в свежеприготовленный 10% раствор формалина, приготовленный на фосфатном буфере с pH 7,2–7,4, и фиксировали в течение 24 часов. После окончания фиксации из центральных и дистальных участков печени брали участки ткани размером до 10×10 мм промывали 2 часа в проточной воде. Затем их обезвоживали путем проводки через батарею спиртов возрастающей крепости, смесь спирта с ксилолом и ксилол. Обезвоженные кусочки заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 15 и 20 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Полученные препараты изучали, описывали по Chan A.W.H. et al. (2014) [115] и фотографировали с помощью цифрового микроскопа DELTA Optical (Китай).

Количественное распределение и параметры синусоидальных капилляров и гепатоцитов в дольках печени животных контрольной и экспериментальной групп изучали стереометрическим способом по Г.Г. Автандилову (1973) [1]. С помощью цифрового микроскопа DELTA optical (Китай), при увеличении X960, фотографировали фрагменты печеночной дольки. На изображение фрагмента печеночной дольки животных контрольной и экспериментальной групп накладывали сетку (Рисунок 16).

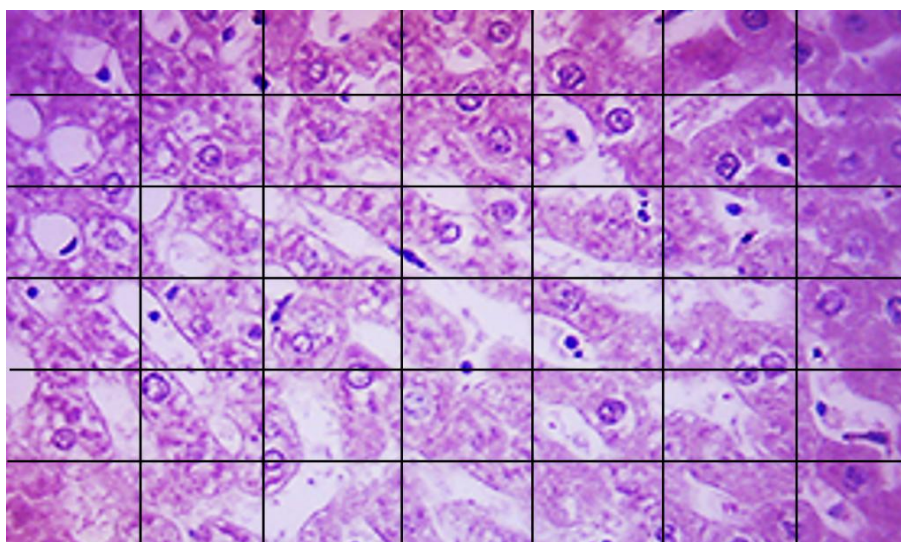


Рисунок 16 – Наложение сетки на фрагмент печеночной дольки для определения плотности распределения синусоидальных капилляров и гепатоцитов. Ув. X960

Методом визуального подсчета определяли среднее суммарное количество (ΣZ) гепатоцитов и синусоидальных капилляров, пересекаемых продольными линиями ячеек сетки. Рассчитывали: среднюю длину ($H_{ср.}$) фрагмента синусоидальных капилляров и гепатоцитов в пределах ячеек сетки; суммарную занимаемую ими площадь ($\Sigma S = (4 \times \Sigma Z) / L$), суммарный объем ($\Sigma V = (H_{ср.} \times \Sigma Z) / L$), изучаемых объектов и стереометрический индекс плотности ($I_x = \Sigma S / \Sigma V$) их распределения.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета статистических программ «JASP 0.16.4.0» (Университет Амстердама), матрицу готовили в программе «Microsoft Excel for MAC ver. 16.24» (ID 02984-001-000001).

На первом этапе работы исследовали показатели описательной статистики. Проведен анализ данных на соответствие условиям нормального распределения с расчетом критерия Шапиро-Уилка. При описании количественных показателей в случае их ненормального распределения использовали медиану (Me) и квартили

(25% квартиль: 75% квартиль). Для проверки статистических гипотез о наличии линейной связи между группами использован расчет коэффициента корреляции Пирсона (R). Для сравнения независимых совокупностей использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости всех используемых статистических критериев составил $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние хронического стресса на показатели портальной гемодинамики

3.1.1. Показатели портальной гемодинамики у крыс контрольной группы

Исходные показатели портальной гемодинамики у крыс контрольной группы представлены в Таблице 1. При этом большинство показателей не соответствовало нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 1 – Показатели портальной гемодинамики крыс контрольной группы в 1 сутки наблюдения

Показатели портальной гемодинамики	Статистические показатели								
	М	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
Масса, г	249,13	18,35	0,96	0,28	238,25	246,00	256,00	216,00	292,00
D, см	0,12	0,01	0,93	0,06	0,11	0,12	0,13	0,09	0,14
S, см ²	0,01	0,002	0,92	0,03	0,009	0,01	0,013	0,006	0,015
V _{ms} , см/с	13,43	3,13	0,97	0,47	10,59	13,36	15,87	7,50	19,03
V _{ed} , см/с	8,13	2,38	0,97	0,52	6,59	8,32	9,93	2,33	13,23
TAV, см/с	10,78	2,56	0,96	0,27	9,08	10,72	13,05	5,31	14,54
Q, мл/мин	6,96	2,45	0,97	0,64	5,22	6,46	8,26	2,55	12,87
Q/масса, мл/мин/г	0,03	0,009	0,98	0,93	0,02	0,03	0,03	0,01	0,05
Примечание – М – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, D – диаметр, S – площадь поперечного сечения, V _{ms} – максимальная систолическая скорость, V _{ed} – конечная диастолическая скорость, TAV – усредненная скорость, Q – объемная скорость, Q/масса – отношение объемной скорости кровотока к массе животного									

Выявлены прямые корреляционные зависимости между показателями объемной скорости кровотока (Q) в ВВ и ее диаметра (D) (R=0,758), Q и S (R=0,755), Q и V_{ms} (R=0,801), Q и V_{ed} (R=0,711), Q и TAV (R=0,820) (Рисунок 17).

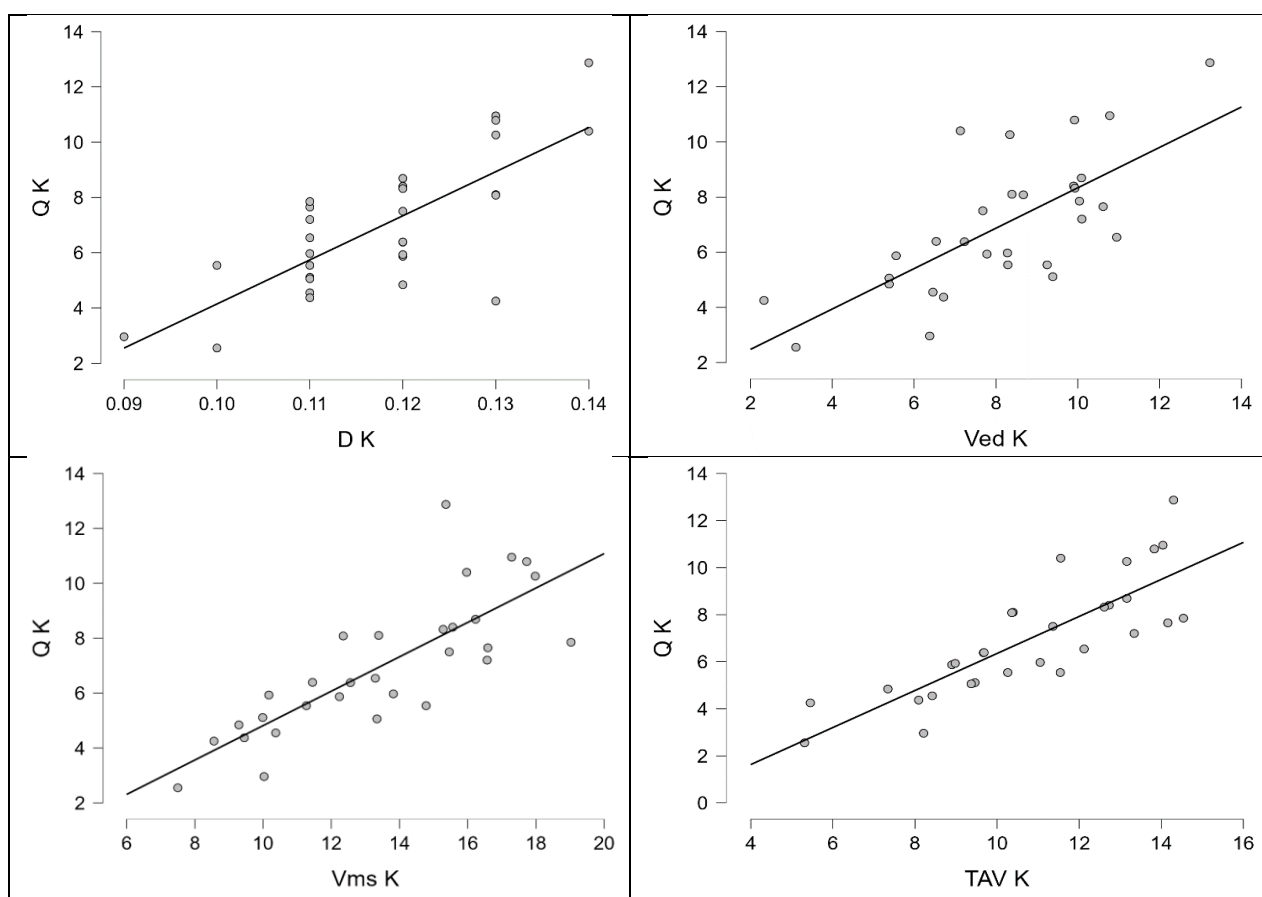


Рисунок 17 – Статистические взаимосвязи между показателями объемной скорости кровотока (Q) и показателями диаметра (D), максимальной систолической (Vms), конечной диастолической (Ved) и усредненной (TAV) скоростей кровотока у крыс контрольной группы в 1-е сутки наблюдения

На 11-й день наблюдения (в соответствии со сроком завершения эксперимента у животных экспериментальной группы) отмечено увеличение массы животных – на 18,54% ($p < 0,001$). Показатели портальной гемодинамики также возросли. При этом показатель D увеличился на 6,78% ($p < 0,01$), S – на 9,09% ($p < 0,05$), V_{ms} – на 9,01% ($p > 0,05$), V_{ed} – на 17,94% ($p < 0,05$), TAV – на 13,54% ($p > 0,05$), Q – на 24,33% ($p < 0,05$), Q/масса – на 7,14% ($p > 0,05$) (Рисунок 18). На 11-е сутки наблюдения выявлены более слабые прямые корреляционные зависимости, чем в 1-е сутки наблюдения: между показателями объемной скорости кровотока (Q) в ВВ и диаметра (D) ($R = 0,414$), Q и S ($R = 0,391$), Q и V_{ms} ($R = 0,489$), Q и V_{ed} ($R = 0,355$), Q и TAV ($R = 0,500$) (Рисунок 18, 19).

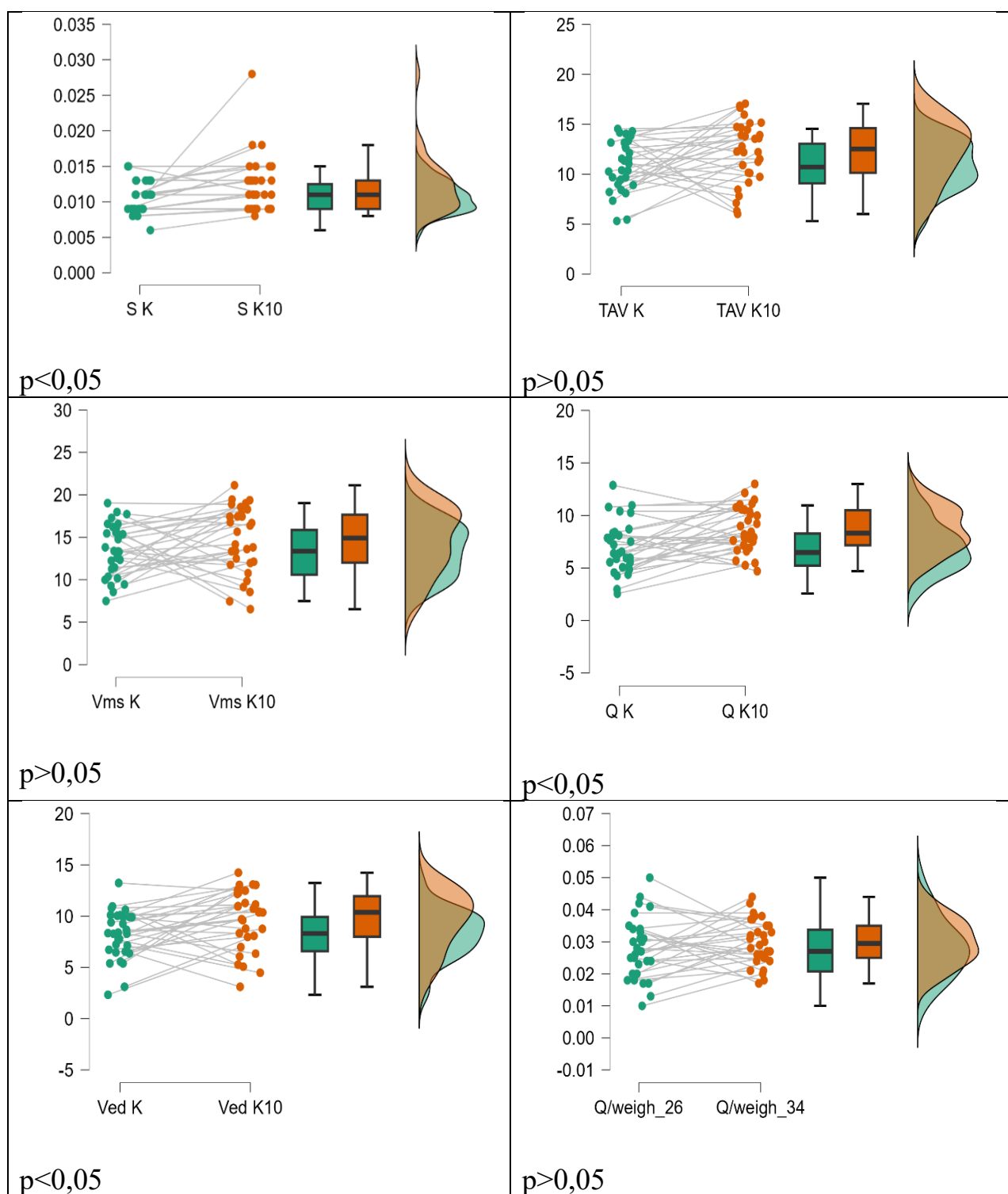


Рисунок 18 – Статистические различия между показателями портальной гемодинамики крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения

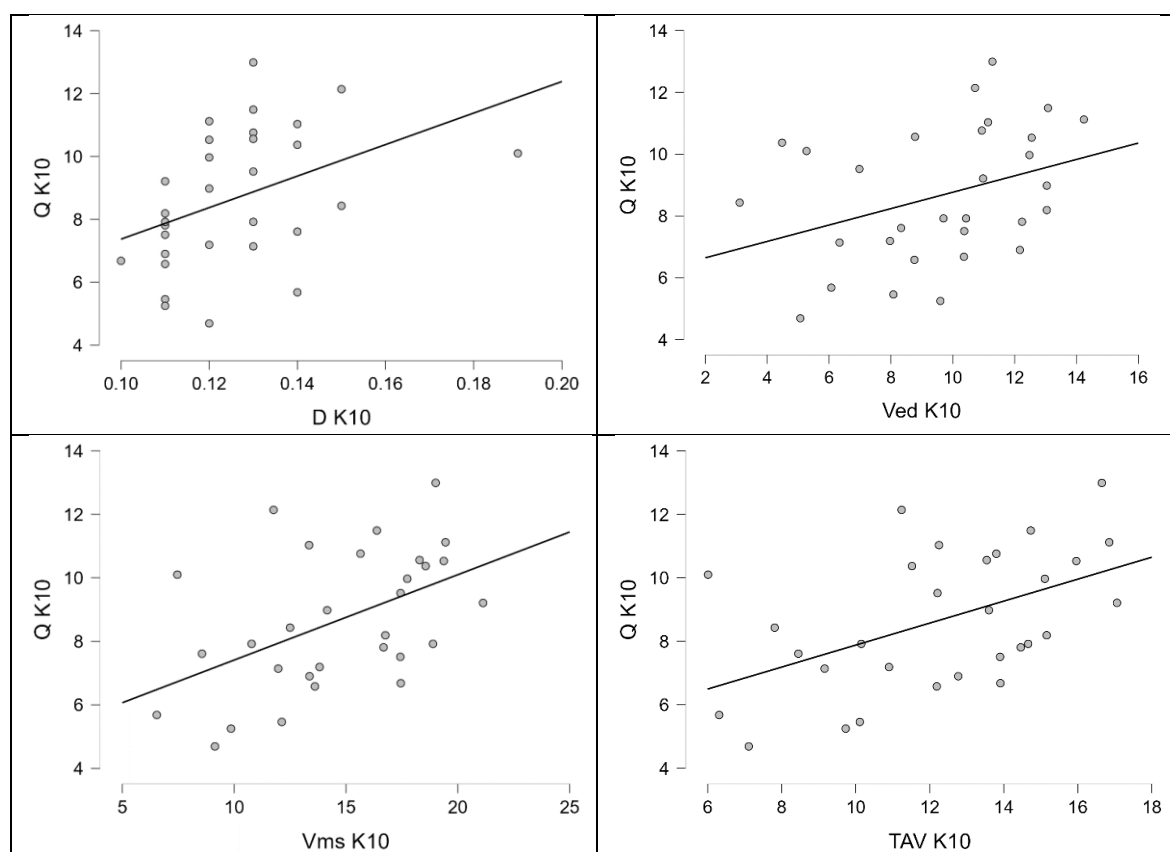


Рисунок 19 – Статистические взаимосвязи между показателями объемной скорости кровотока (Q) и показателями диаметра (D), максимальной систолической (Vms), конечной диастолической (Ved) и усредненной (TAV) у крыс контрольной группы на 11-е сутки наблюдения

Наиболее выраженные зависимости обнаружены между показателем объемной скорости кровотока (Q) и показателем Q/масса как в 1-е, так и на 11-е сутки наблюдения – прирост на 18,54% ($p < 0,001$) (Рисунок 20).

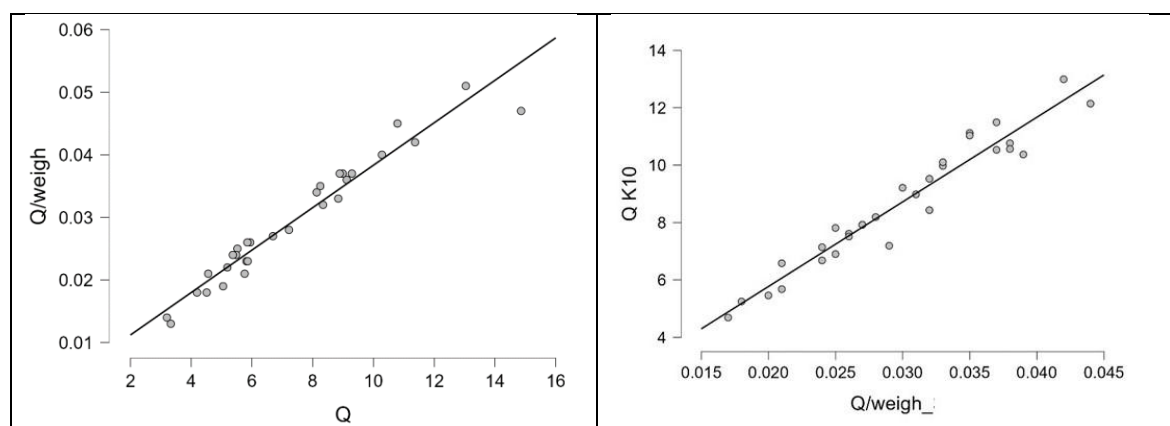


Рисунок 20 – Статистические взаимосвязи между показателем объемной скорости кровотока (Q) и показателем Q/масса у крыс контрольной группы в 1-е и на 11-е сутки наблюдения

3.1.2. Показатели портальной гемодинамики у крыс экспериментальной группы

Исходные показатели портальной гемодинамики у крыс экспериментальной группы представлены в Таблице 2. При этом большинство показателей не соответствовало нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 2 – Показатели портальной гемодинамики крыс экспериментальной группы до начала эксперимента

Показатели портальной гемодинамики	Статистические показатели								
	М	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
Масса, г	248,30	20,62	0,907	0,013	232,00	247,50	256,00	216,00	319,00
D, см	0,114	0,016	0,963	0,362	0,103	0,110	0,120	0,080	0,150
S, см ²	0,010	0,003	0,928	0,042	0,008	0,009	0,011	0,005	0,018
V _{ms} , см/с	15,82	3,92	0,97	0,45	12,85	16,55	18,78	9,21	24,78
V _{ed} , см/с	7,72	3,36	0,90	0,010	5,14	7,03	9,08	3,73	15,96
TAV, см/с	11,77	3,01	0,93	0,038	10,15	11,13	12,99	7,35	19,37
Q, мл/мин	7,32	2,84	0,94	0,077	5,39	6,32	8,97	3,20	14,86
Q/масса, мл/мин/г	0,029	0,01	0,97	0,406	0,022	0,026	0,037	0,013	0,051
Примечание – М – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, D – диаметр, S – площадь поперечного сечения, V _{ms} – максимальная систолическая скорость, V _{ed} – конечная диастолическая скорость, TAV – усредненная скорость, Q – объемная скорость, Q/масса – отношение объемной скорости кровотока к массе животного									

Выявлены прямые корреляционные зависимости между показателями объемной скорости кровотока (Q) в ВВ и диаметра (D) (R=0,761), Q и S (R=0,783), Q и V_{ms} (R=0,523), Q и V_{ed} (R=0,596), Q и TAV (R=0,672) в 1-е сутки наблюдения (Рисунок 21).

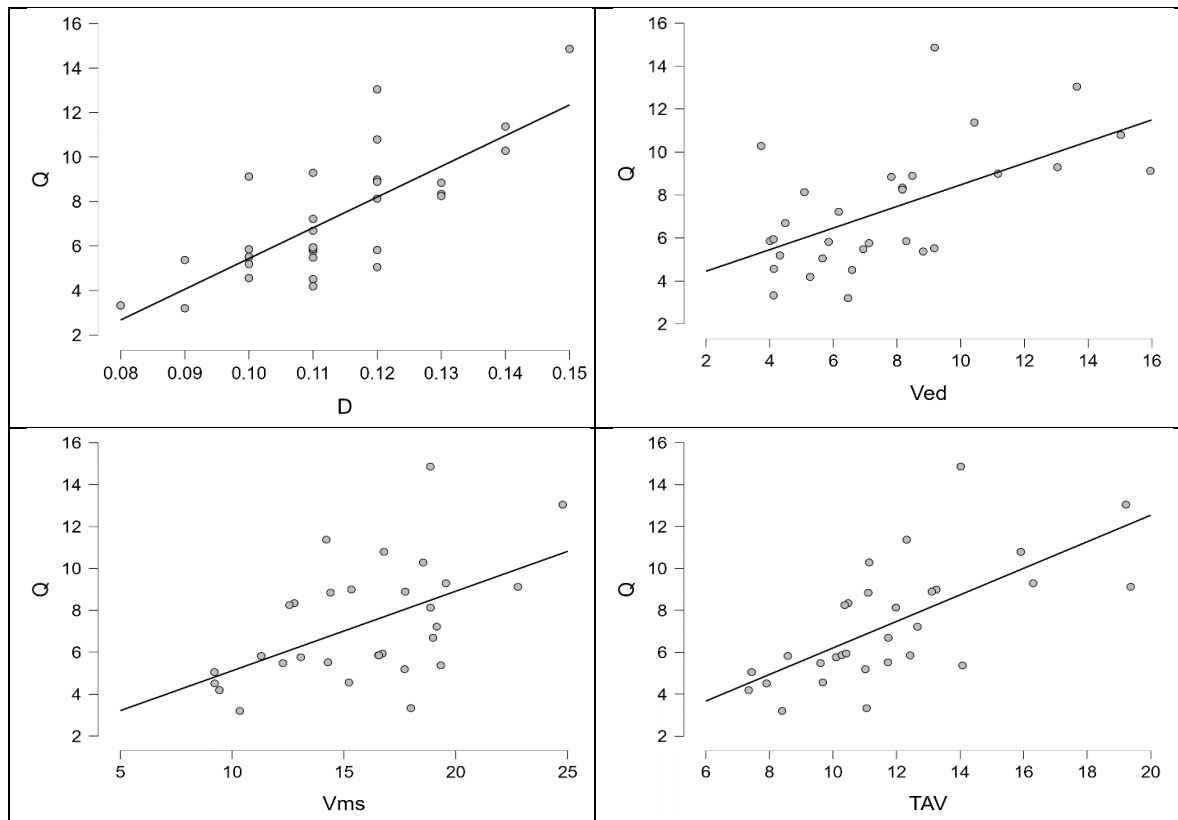


Рисунок 21 – Статистические взаимосвязи между показателями объемной скорости кровотока (Q) и показателями диаметра (D), максимальной систолической (Vms), конечной диастолической (Ved) и усредненной (TAV) у крыс экспериментальной группы до начала эксперимента

После эксперимента (на 11-е сутки) отмечено увеличение массы животных – на 26,67% ($p < 0,001$) (Рисунок 22).

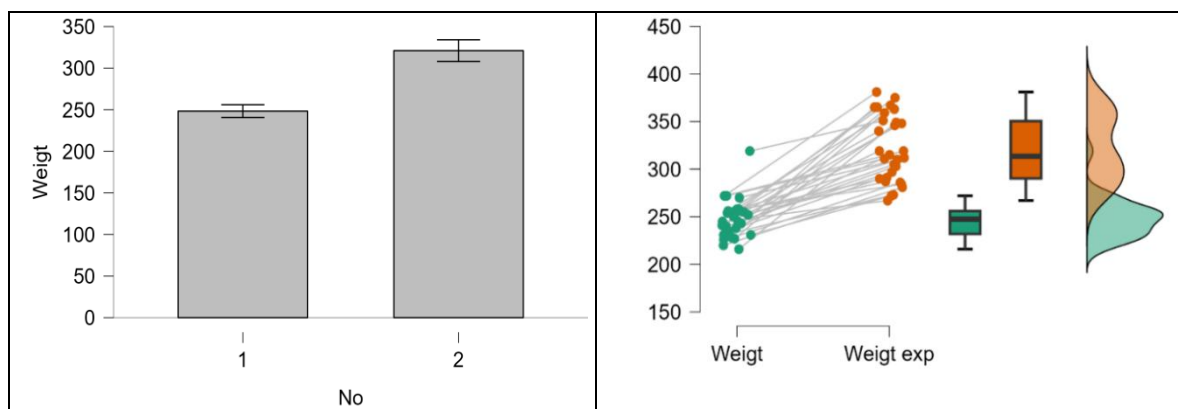


Рисунок 22 – Изменение показателя массы (Weigh) у крыс экспериментальной группы ($p < 0,001$). 1 – масса до эксперимента, 2 – масса после эксперимента

Показатели портальной гемодинамики изменились следующим образом. Показатели D и S увеличились на 11,40% ($p < 0,001$) и 30% ($p < 0,001$)

соответственно, а скоростные показатели уменьшились: V_{ms} уменьшилась на 25,73% ($p<0,001$), V_{ed} – на 1,53% ($p>0,05$), TAV – на 19,54% ($p<0,001$), Q – на 3,59% ($p>0,05$), Q/масса – на 20,69% ($p<0,001$) (Рисунок 23).

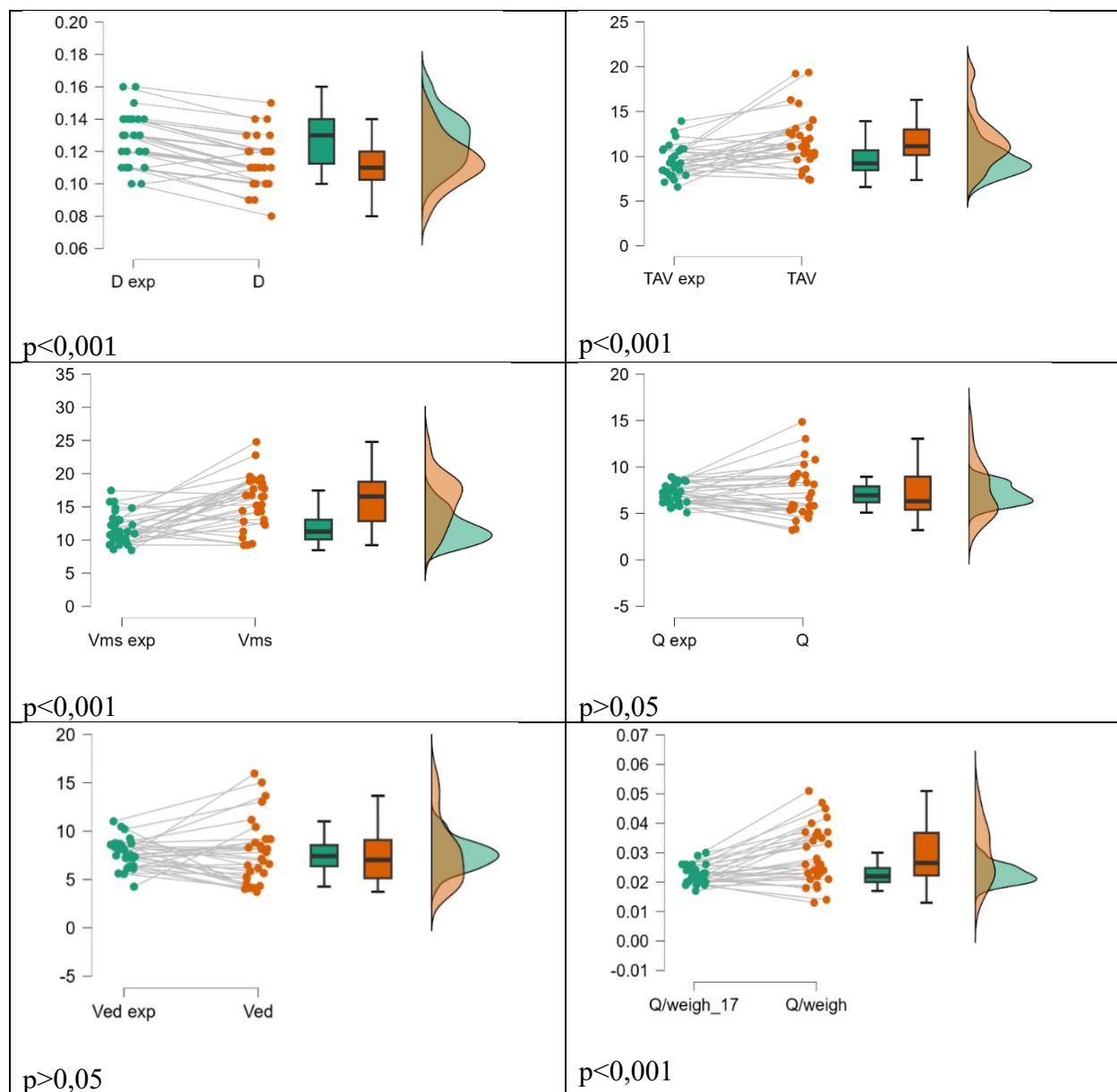


Рисунок 23 – Статистические различия между показателями портальной гемодинамики крыс экспериментальной группы до и после окончания эксперимента

Выявлены сильные прямые корреляционные зависимости между показателями объемной скорости кровотока (Q) в ВВ и диаметра (D) ($R=0,726$), Q и S ($R=0,714$), Q и TAV ($R=0,147$); обратные корреляционные зависимости между Q и V_{ms} ($R=-0,183$), Q и V_{ed} ($R=-0,150$) (Рисунок 24).

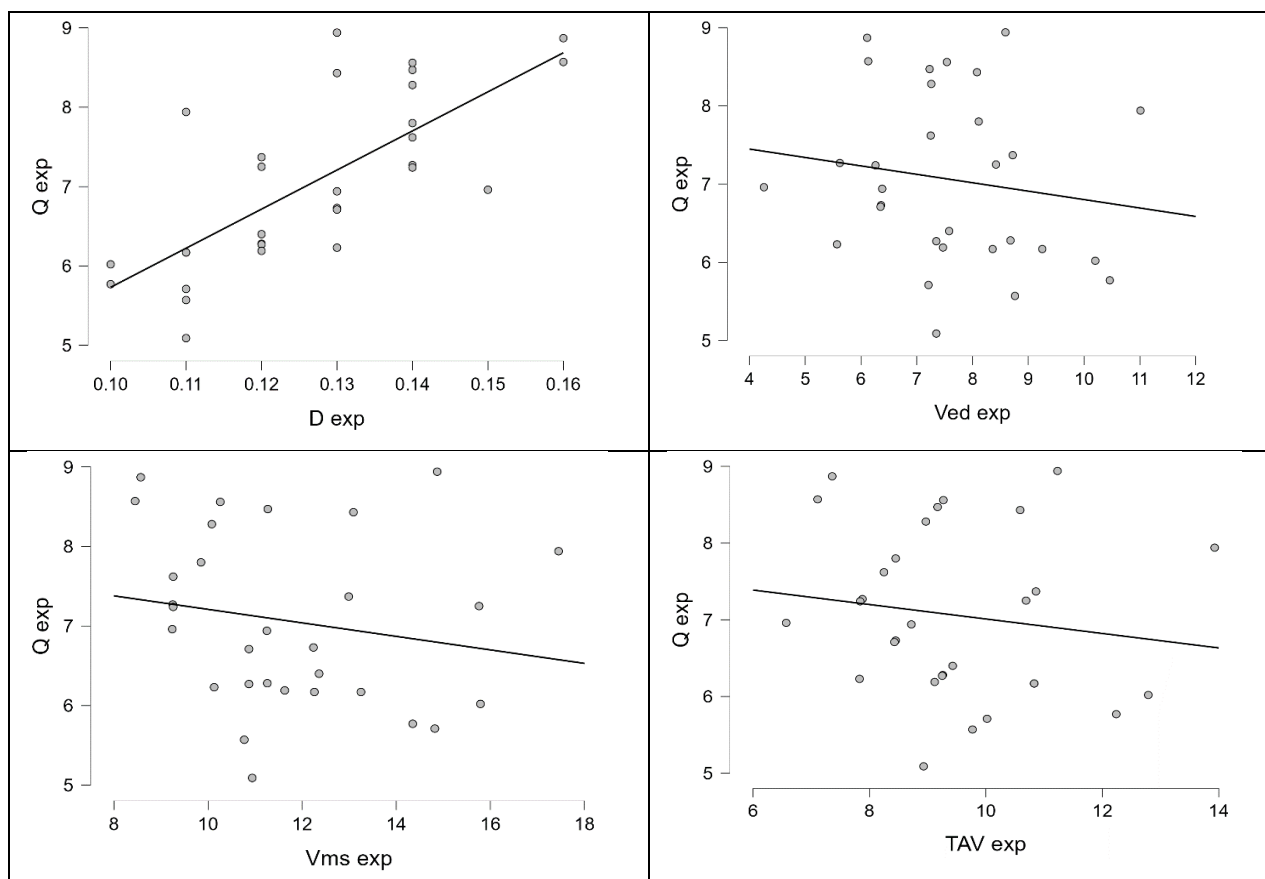


Рисунок 24 – Статистические взаимосвязи между показателями объемной скорости кровотока (Q) и показателями диаметра (D), максимальной систолической (Vms), конечной диастолической (Ved) и усредненной (TAV) скоростей кровотока у крыс экспериментальной группы после окончания эксперимента

Наиболее выраженные зависимости обнаружены между показателем объемной скорости кровотока (Q) и показателем $Q/\text{масса}$ до и после окончания эксперимента – прирост массы на 26,67% ($p < 0,001$) и снижение показателя $Q/\text{масса}$ на 20,69% (Рисунок 25).

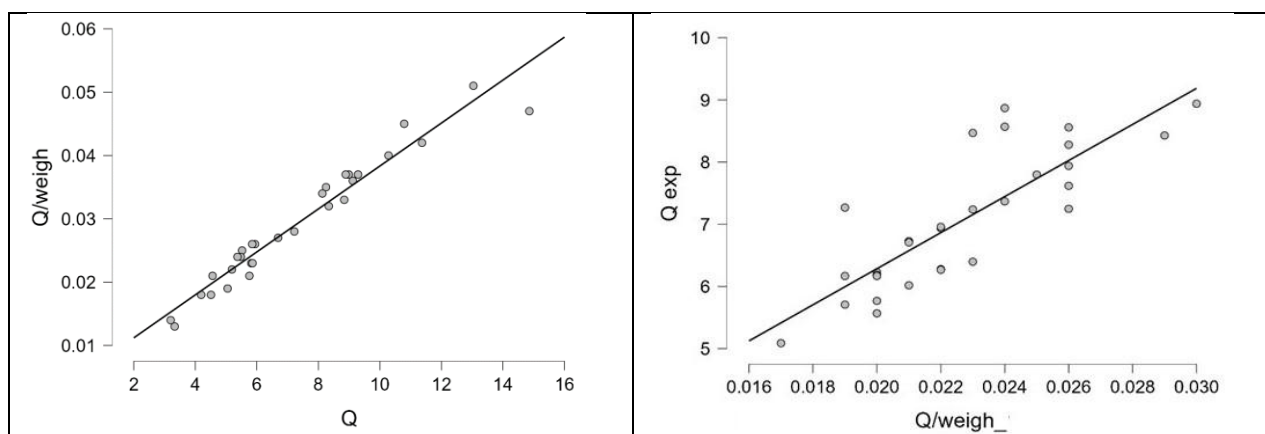


Рисунок 25 – Статистические взаимосвязи между показателем объемной скорости кровотока (Q) и показателем Q/масса у крыс экспериментальной группы до и после эксперимента

Масса животных экспериментальной группы в результате эксперимента увеличилась на 26,67% ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе только на 18,54%. Показатель объемной скорости кровотока (Q) в ВВ уменьшился от 7,324 до 7,061 мл/мин (3,59%), в то время как в контрольной группе он увеличился за это время на 24,33% ($p < 0,05$). Показатель Q/масса в экспериментальной группе снизился на 20,69% ($p < 0,001$), а в контрольной группе увеличился – на 7,14% ($p > 0,05$). Таким образом, в соотношении с массой тела объемная скорость кровотока в ВВ выраженно снизилась.

Таким образом, установлено, что у интактных животных обеих групп наблюдения имеются прямые корреляционные зависимости между показателями объемной скорости кровотока (Q) в ВВ и диаметра (D), Q и V_{ms} , Q и V_{ed} , Q и TAV, что согласуется с данными других авторов [5, 8]. За 10 дней у животных контрольной группы отмечено увеличение массы животных на 18,54% ($p < 0,001$) и увеличение всех исследуемых показателей портальной гемодинамики. У животных экспериментальной группы в результате эксперимента на фоне увеличения массы тела на 26,67% (прирост массы на 43,85% выше, чем в контрольной группе) выявлено достоверное снижение скоростных показателей кровотока в ВВ при увеличении ее диаметра.

3.2. Влияние хронического стресса на показатели микроциркуляции в коже и печени

3.2.1. Показатели микроциркуляции в коже крыс контрольной группы

Исходные показатели микроциркуляции в коже передней брюшной стенки крыс представлены в Таблице 3. При этом большинство показателей не соответствовало нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 3 – Показатели микроциркуляции в коже крыс контрольной группы в 1 сутки наблюдения

Показатели микроциркуляции	Статистические показатели								
	М	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
Масса, г	249,13	18,35	0,96	0,29	238,25	246,00	256,00	216,00	292,00
MI	7,43	2,34	0,94	0,07	5,73	7,31	8,53	3,32	14,91
Flax	2,42	1,10	0,94	0,08	1,66	2,26	3,11	0,78	5,45
Kv	22,66	12,73	0,80	0,001	14,73	18,38	26,49	9,70	63,44
NT	0,78	0,18	0,97	0,41	0,65	0,79	0,91	0,45	1,22
MT	0,73	0,19	0,95	0,16	0,58	0,74	0,86	0,37	1,33
Shunt ind	1,18	0,39	0,95	0,18	0,92	1,20	1,35	0,57	2,32
Ind Eff	1,20	0,33	0,97	0,44	0,98	1,15	1,43	0,36	1,87
Примечание – М – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, MI – показатель микроциркуляции, Flax – флакс, Kv – коэффициент вариации, NT – нейрогенный тонус, MT – миогенный тонус, Shunt ind – показатель шунтирования, Ind Eff – индекс эффективности микроциркуляции									

Корреляционные зависимости между исследуемыми показателями микроциркуляции у крыс контрольной группы в 1-е сутки наблюдения не выявлены. На 11-й день наблюдения (в соответствии со сроком завершения эксперимента у животных экспериментальной группы) выявлено изменение базовых показателей микроциркуляции и показателей АЧС. При этом показатель MI увеличился на 3,09% ($p>0,05$), Flax – на 28,51% ($p>0,05$), MT – на 4,11%

($p>0,05$), Shunt ind skin – на 5,08% ($p>0,05$), Kv уменьшился на 4,99% ($p>0,05$), NT – на 8,97% ($p>0,05$), Ind Eff skin – на 5,84% ($p>0,05$). По критериям Student и Mann-Whitney достоверной взаимосвязи между показателями микроциркуляции в коже крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения не выявлено ($p>0,05$). Корреляционный анализ не обнаружил взаимосвязи между исследуемыми показателями микроциркуляции у крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения (Рисунок 26).

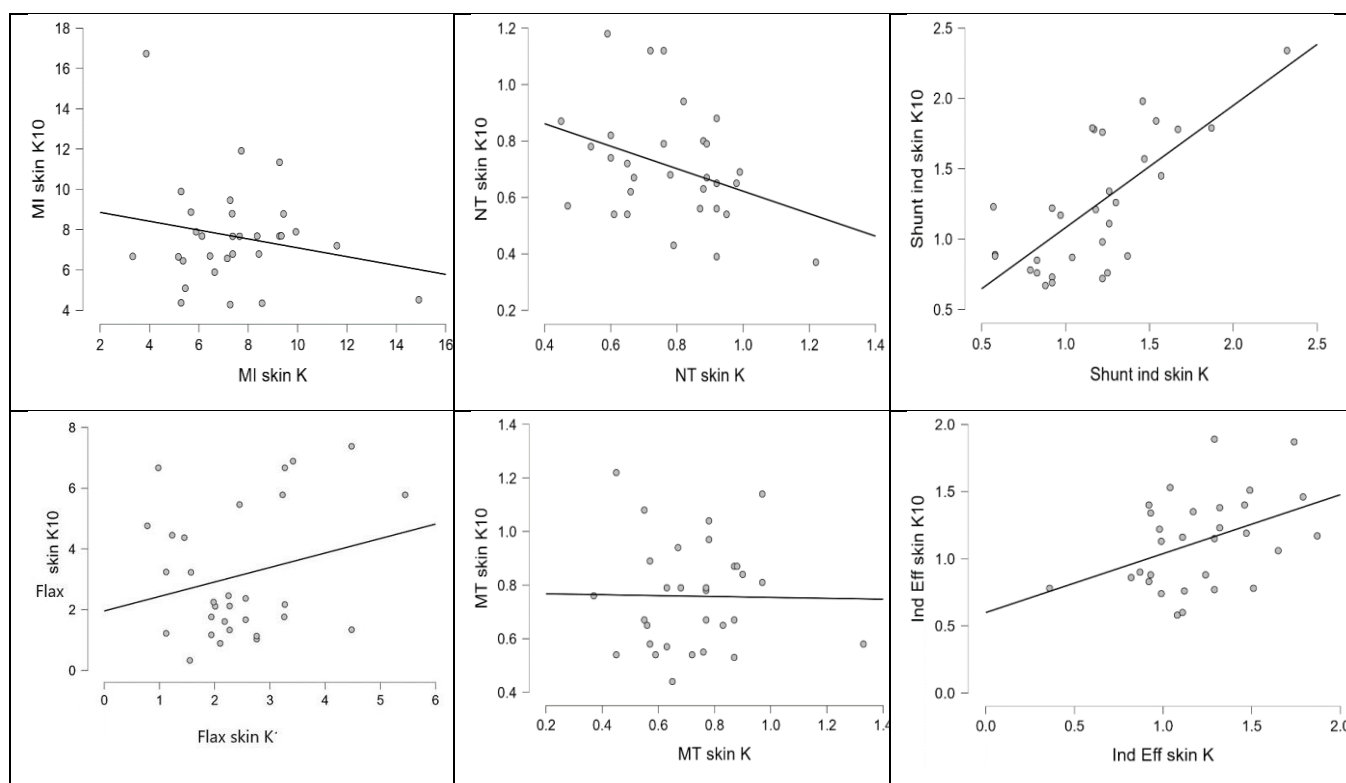


Рисунок 26 – Статистические взаимосвязи между показателями микроциркуляции у крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения ($p>0,05$)

3.2.2. Показатели микроциркуляции в коже крыс экспериментальной группы

Исходные показатели микроциркуляции в коже передней брюшной стенки крыс экспериментальной группы представлены в Таблице 4. При этом большинство показателей не соответствовало нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 4 – Показатели микроциркуляции в коже крыс экспериментальной группы до начала эксперимента

Показатели микроциркуляции	Статистические показатели								
	М	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
Масса, г	248,30	20,62	0,91	0,013	232,00	247,50	256,00	216,00	319,00
MI	7,47	3,41	0,87	0,002	5,07	7,13	8,88	3,28	18,61
Flax	1,71	0,85	0,92	0,02	1,17	1,47	2,23	0,46	3,32
Kv	18,01	6,89	0,97	0,46	14,35	17,01	23,10	7,36	35,56
NT	0,71	0,20	0,90	0,007	0,59	0,68	0,78	0,47	1,22
MT	0,80	0,21	0,93	0,059	0,65	0,72	0,94	0,46	1,33
Shunt ind	1,16	0,27	0,98	0,71	0,97	1,20	1,34	0,69	1,77
Ind Eff	1,19	0,47	0,92	0,03	0,83	1,15	1,42	0,36	2,72
Примечание – М – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, MI – показатель микроциркуляции, Flax – флакс, Kv – коэффициент вариации, NT – нейрогенный тонус, MT – миогенный тонус, Shunt ind – показатель шунтирования, Ind Eff – индекс эффективности микроциркуляции									

До начала эксперимента показатель MI составил 7,13 (0,07:8,88), что было несколько выше соответствующего показателя в контрольной группе. Показатели Flax, Kv, NT и MT были несколько меньше, чем у животных контрольной группы. Показатели Shunt ind и Ind Eff в экспериментальной и контрольной группах не различались (Таблица 3, 4). Это характеризует разброс индивидуальных и групповых показателей микроциркуляции кожи у интактных животных.

В результате проведенного эксперимента обнаружено достоверное снижение основного показателя микроциркуляции – MI – на 25,39% ($p < 0,05$) (Рисунок 27).

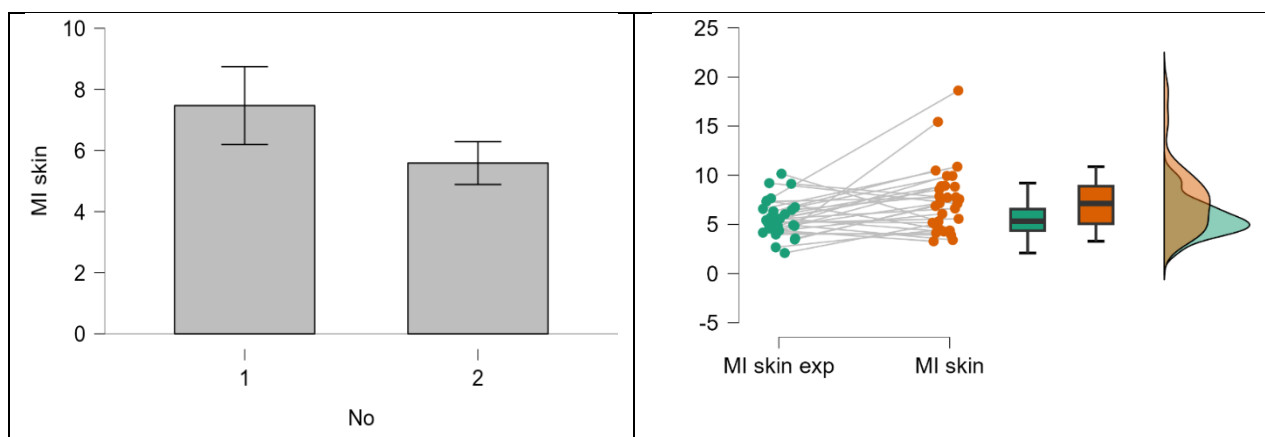


Рисунок 27 – Изменение показателя MI у крыс экспериментальной группы ($p < 0,05$)

Примечание – 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента

Выявлено снижение показателей Flax – на 12,25% ($p > 0,05$) и Kv – на 11,05% ($p > 0,05$) (Рисунок 28).

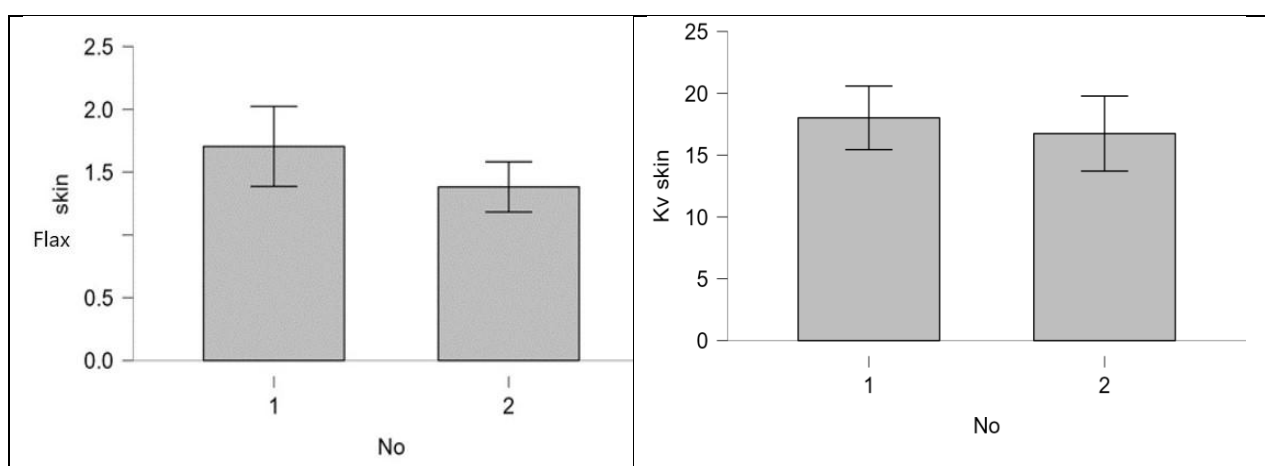


Рисунок 28 – Изменение показателей Flax и Kv у крыс экспериментальной группы ($p > 0,05$)

Примечание – 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента

Выявлено достоверное увеличение показателей АЧС микроциркуляции в результате эксперимента. Показатели NT, MT и Shunt ind увеличились на 70,59%, 34,72% и 22,50% соответственно (Рисунок 29).

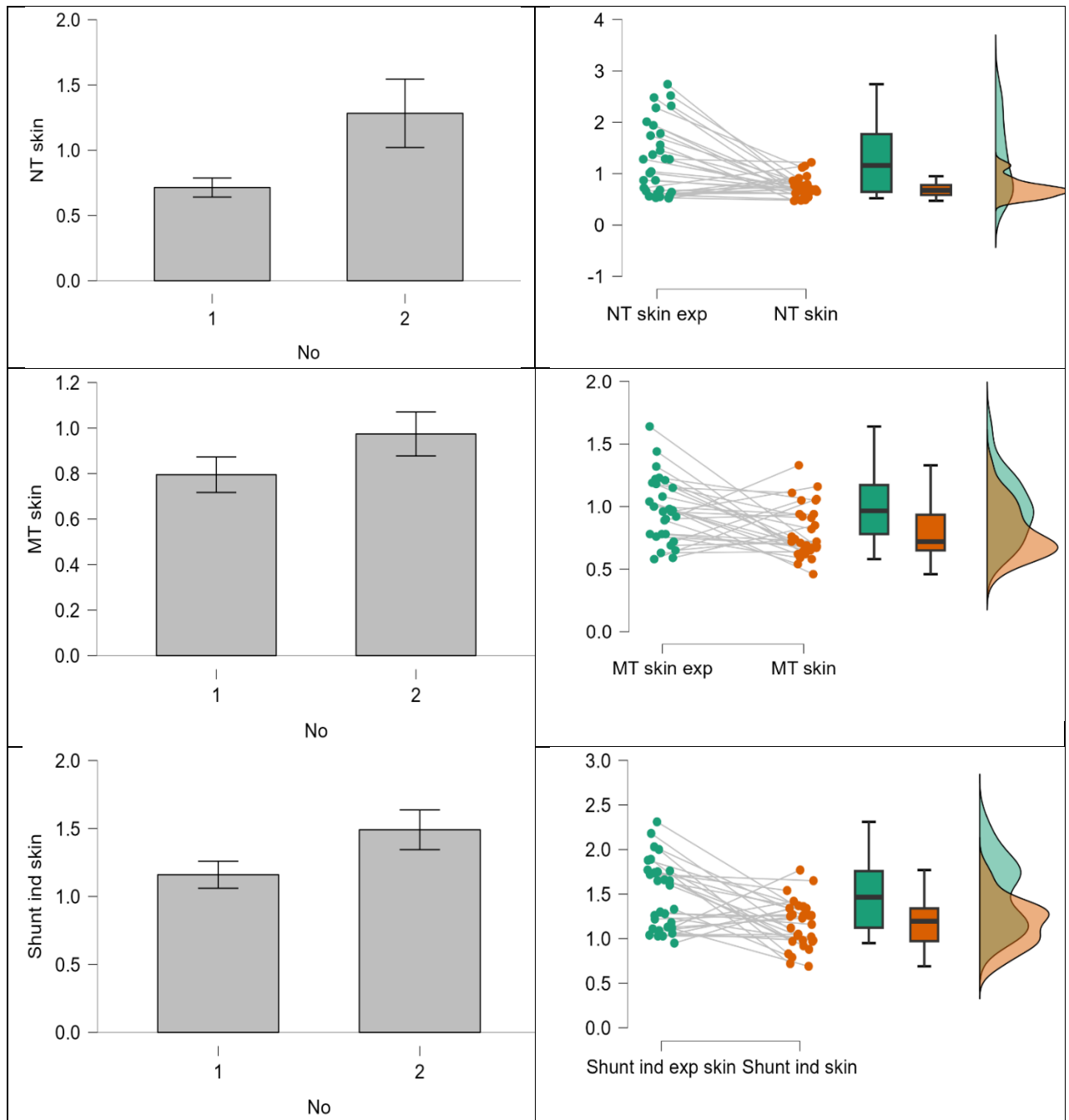


Рисунок 29 – Изменение показателей NT ($p < 0,001$), MT ($p < 0,01$) и Shunt ind ($p < 0,01$) у крыс экспериментальной группы

Примечание – 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента

Показатель Ind Eff в результате эксперимента уменьшился на 5,22% ($p > 0,05$) (Рисунок 30).

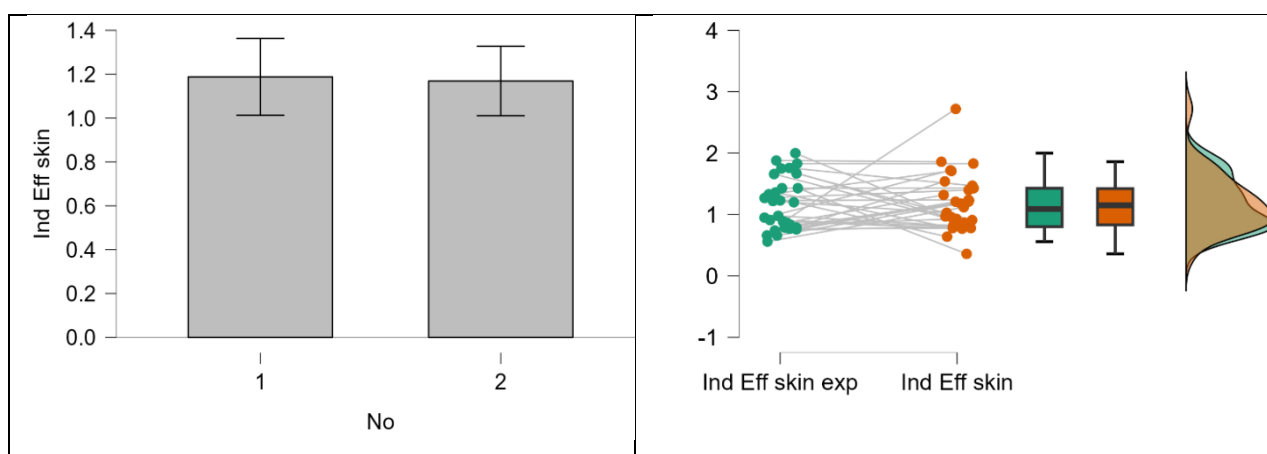


Рисунок 30 – Изменение показателя Ind Eff skin у крыс экспериментальной группы ($p>0,05$)

Примечание – 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента

3.2.3. Показатели микроциркуляции в печени крыс контрольной группы

Исходные показатели микроциркуляции на висцеральной поверхности печени крыс представлены в Таблице 5. При этом большинство показателей не соответствовало нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

Таблица 5 – Показатели микроциркуляции в печени крыс контрольной группы до начала эксперимента

Показатели микроциркуляции	Статистические показатели								
	M	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
Масса, г	249,13	18,35	0,96	0,288	238,25	246,00	256,00	216,00	292,00
MI	28,36	7,51	0,96	0,283	25,06	29,06	33,98	12,01	40,56
Flax	7,69	2,17	0,89	0,004	7,16	8,05	9,24	2,02	10,24
Kv	23,96	6,48	0,95	0,159	19,17	23,22	28,85	13,78	35,68
NT	0,83	0,41	0,69	0,001	0,58	0,68	0,78	0,49	2,02
MT	0,86	0,38	0,72	0,001	0,65	0,78	0,89	0,34	2,21
Shunt ind	1,21	0,30	0,93	0,044	1,06	1,14	1,32	0,68	1,87
Ind Eff	1,19	0,35	0,82	0,001	0,92	1,16	1,34	0,78	2,57

Примечание – M – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, MI – показатель микроциркуляции, Flax – флакс, Kv – коэффициент вариации, NT – нейрогенный тонус, MT – миогенный тонус, Shunt ind – показатель шунтирования, Ind Eff – индекс эффективности микроциркуляции

На 11-й день наблюдения в контрольной группе показатель MI с 1-х по 11-е сутки уменьшился на 19,0% ($p>0,05$), показатель Flax – на 15,66% ($p>0,05$),

показатель Kv– на 7,70% ($p>0,05$), показатель MT– на 6,84% ($p>0,05$), показатель Shunt ind– на 5,55% ($p>0,05$), показатель Ind Eff – на 31,82% ($p<0,05$). Выявлено увеличение показателя NT – на 6,86% ($p>0,05$) (Рисунок 31).

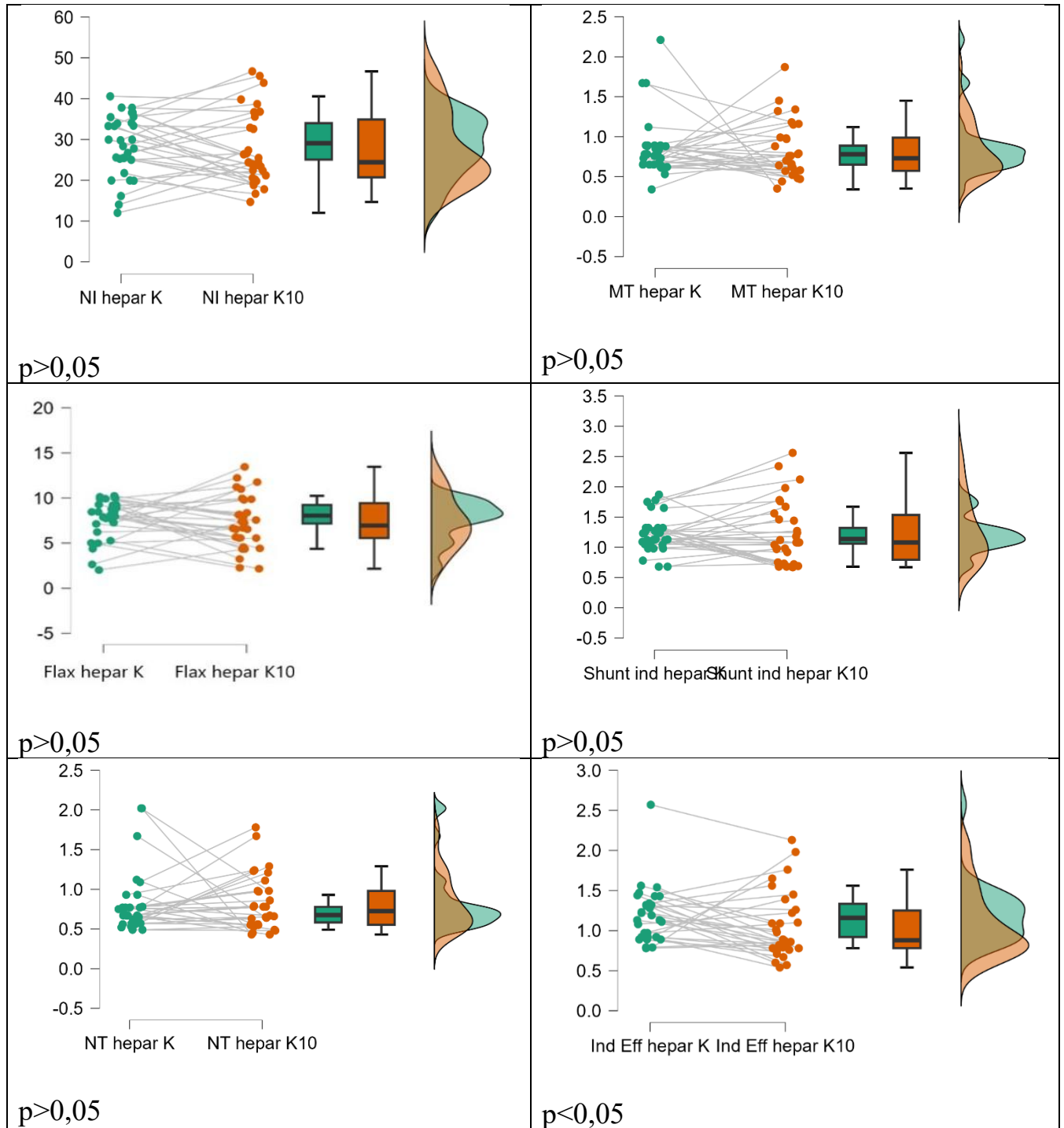


Рисунок 31 – Статистические взаимосвязи между показателями микроциркуляции печени у крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения

Однако по критериям Student и Mann-Whitney достоверной взаимосвязи между показателями микроциркуляции в печени крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения не выявлено за исключением показателя индекса эффективности микроциркуляции, который показал выраженное снижение ($p < 0,05$). Корреляционный анализ не обнаружил взаимосвязи между исследуемыми показателями микроциркуляции у крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения.

3.2.4. Показатели микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы

До начала эксперимента показатель MI составил 26,12 (21,77:29,74), что было несколько ниже соответствующего показателя в контрольной группе. Показатели Flax и Kv также были несколько меньше, чем у животных контрольной группы (Таблицы 5, 6).

Таблица 6 – Показатели микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы до начала эксперимента

Показатели микроциркуляции	Статистические показатели								
	M	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
Масса, г	248,30	20,62	0,907	0,013	232,00	247,50	256,00	216,00	319,00
MI	25,63	6,09	0,974	0,648	21,77	26,12	29,74	10,95	35,45
Flax	5,59	2,93	0,953	0,202	3,15	5,54	8,04	1,28	13,25
Kv	17,68	7,70	0,968	0,474	13,40	16,59	23,81	4,88	34,25
NT	0,70	0,25	0,851	<, 001	0,63	0,70	0,85	0,43	1,67
MT	0,78	0,31	0,752	<, 001	0,53	2,21	0,71	0,84	0,96
Shunt ind	1,12	0,22	0,966	0,447	0,99	1,15	1,32	0,78	1,65
Ind Eff	1,10	0,37	0,909	0,014	0,87	1,04	1,25	0,61	1,99
Примечание – M – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, MI – показатель микроциркуляции, Flax – флакс, Kv – коэффициент вариации, NT – нейрогенный тонус, MT – миогенный тонус, Shunt ind – показатель шунтирования, Ind Eff – индекс эффективности микроциркуляции									

Показатель NT, MT и Shunt ind в экспериментальной группе, напротив,

были несколько выше, а показатель Ind Eff – несколько ниже, чем в контрольной группе. Это характеризует разброс индивидуальных и групповых показателей капиллярного кровотока печени у интактных животных. После окончания эксперимента выявлено выраженное достоверное снижение базовых показателей микроциркуляции. Показатель MI уменьшился на 28,35% ($p<0,01$), показатель Flax – на 100% ($p<0,001$), показатель Kv – на 55,92% ($p<0,01$) (Рисунок 32).

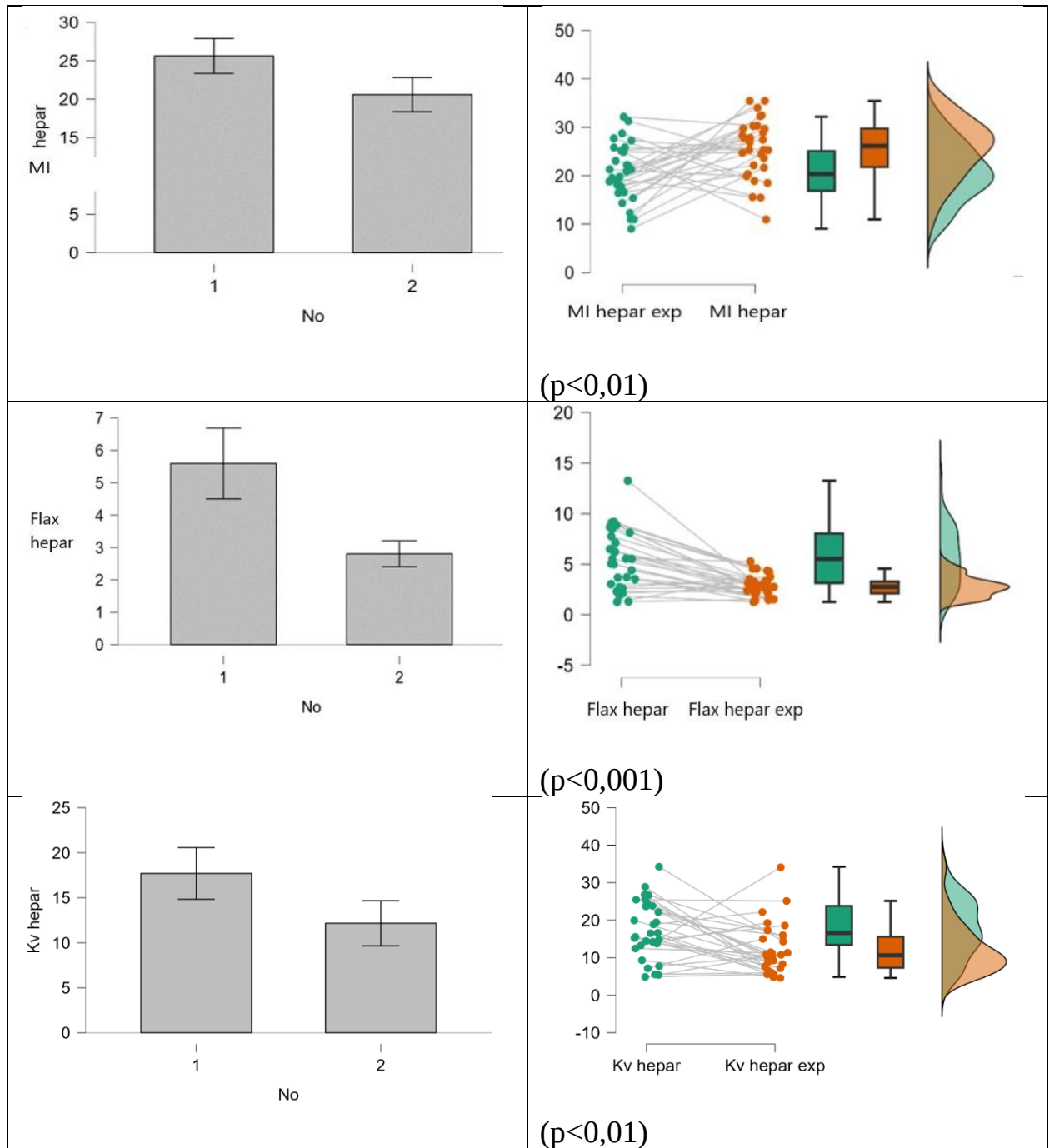


Рисунок 32 – Изменение базовых показателей микроциркуляции MI, Flax и Kv в печени у крыс экспериментальной группы
Примечание – 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента

В результате проведенного эксперимента показатели АЧС микроциркуляции NT, MT и Shunt ind увеличились на 23,91% ($p<0,001$), 25% ($p<0,001$) и 8,73% ($p<0,001$) соответственно (Рисунок 33).

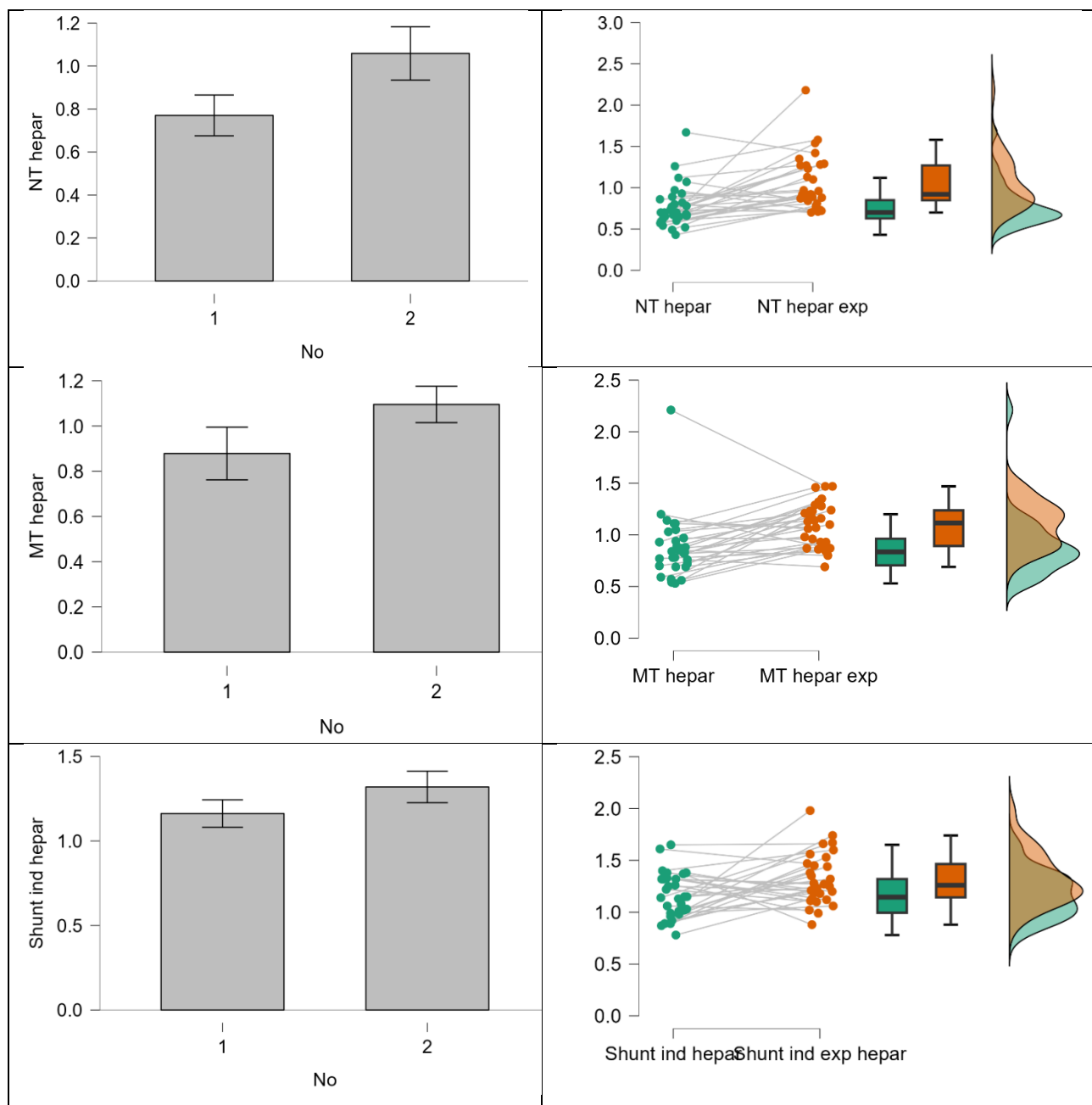


Рисунок 33 – Изменение показателей NT, MT и Shunt ind в печени у крыс экспериментальной группы ($p<0,001$)

Примечание – 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента

Показатель Ind Eff в результате эксперимента уменьшился на 16,85% ($p<0,05$) (Рисунок 34).

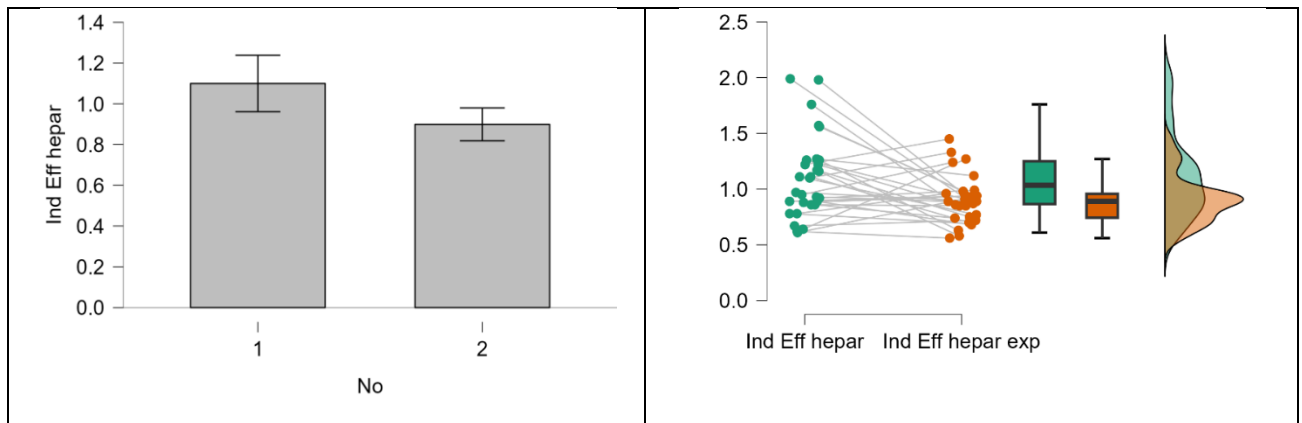


Рисунок 34 – Изменение показателя Ind Eff в печени у крыс экспериментальной группы ($p < 0,05$)

Примечание – 1 – до эксперимента, 2 – после эксперимента

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены выраженные изменения показателей микроциркуляции в коже и печени животных. Выявлена достоверная взаимосвязь между многими показателями микроциркуляции (MI, NT, MT, Shunt index) в коже крыс экспериментальной группы до и после начала эксперимента, а также между всеми изучаемыми показателями микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы до и после начала эксперимента. При моделировании хронического предаторного стресса происходило снижение базовых показателей микроциркуляции в коже и в печени крыс, при этом показатели амплитудно-частотного спектра микроциркуляции (миогенный тонус, нейрогенный тонус и индекс шунтирования) повысились. В наибольшей мере отмечено уменьшение показателя флакс в печени (на 100%), что свидетельствует об ухудшении механизмов модуляции тканевой перфузии печени. Изменения в печени были аналогичны изменениям в коже.

Снижение показателей тканевого кровотока в результате воздействия хронического стресса, вероятно, можно объяснить сужением микрососудов. Психологический стресс связан с повышением уровня норэпинефрина в кровообращении, что может вызвать сужение микрососудов. С помощью ЛДФ было обнаружено, что у здоровых людей с высоким уровнем ежедневного психологического стресса наблюдается большая вазоконстрикция, вызванная норэпинефрином, по сравнению со здоровыми людьми с низким уровнем стресса.

[158]. В работе M. Chudzik et al. (2022) показано, что при различных видах стресса (эмоциональный стресс, физическое истощение или постинфекционный стресс) у людей обнаружено низкое значение NOI ($<60\%$). Параметр NOI (колебательный индекс нормоксии) представляет вклад эндотелиальных и нейрогенных колебаний относительно всех колебаний, регистрируемых с низкочастотными интервалами ($<0,15$ Гц). Хронически низкие значения NOI могут привести к развитию серьезных нарушений сосудистого кровообращения [124].

Фундаментальной особенностью микроциркуляции крови является ее постоянная изменчивость, которая проявляется в спонтанных колебаниях тканевого кровотока. Эти колебания потока крови на микроциркуляторном уровне совершаются с разными биоритмами, что позволяет судить о конкретных соотношениях различных механизмов, определяющих состояние микроциркуляции крови [72].

Также нами было выявлено снижение показателя Flax (флакс или СКО). Этот показатель отражает важную характеристику микроциркуляции, свидетельствующую о постоянной приспособляемости тканевого кровотока к локальным, прежде всего, трофическим, потребностям, а также о его зависимости от состояния системной гемодинамики [72]. При этом более высокие значения флакса отражают лучшее функционирование вазомоторного механизма модуляции тканевого кровотока [27, 90]. Соответственно, снижение показателя флакс характеризует ухудшение механизмов модуляции тканевой перфузии печени, вызванной воздействием хронического стресса. При торможении активных вазомоций, что наблюдается при любых нарушениях микроциркуляции, микрососуды превращаются в пассивные проводники крови, в результате чего возрастает роль модуляции флаксмоций за счет других влияний, в частности, за счет кардиогенного, респираторного и нейрогенного ритмов, рождающихся за пределами системы микроциркуляции [3, 58].

3.3. Влияние хронического стресса на гистоструктуру и показатели морфометрии печени

3.3.1. Изменения гистоструктуры печени крыс при хроническом стрессе

Гистоструктура печени интактных крыс подробно описана в литературе. У животных контрольной группы наблюдали типичную гистологическую картину нормальной печени с сохраненной структурой печеночных долек и балок, поэтому подробное описание гистологических препаратов животных контрольной группы не приводили.

У животных экспериментальной группы выявлено мозаичное поражение печеночной паренхимы в виде чередования практически не измененных участков с измененными в различной степени. Наибольшие изменения обнаружены в периферических отделах печени. Здесь было выражено венозное полнокровие (Рисунок 35).

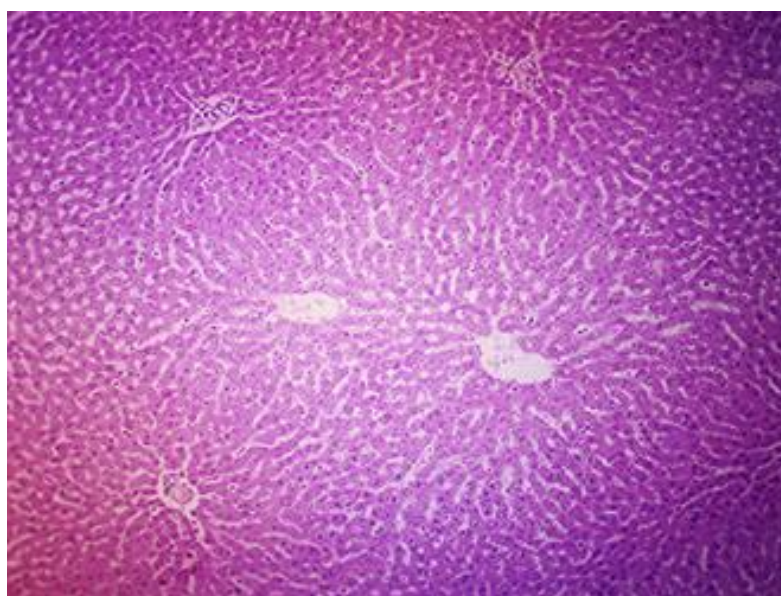


Рисунок 35 – Полнокровные синусоидальные капилляры и центральные вены, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 130$

В плоскости среза гистологических препаратов определяли печеночные дольки с полнокровными центральными венами, в которые впадали

синусоидальные капилляры, диаметр которых увеличивался от периферии печеночной дольки до впадения в центральную вену. Наблюдали признаки венозного застоя в синусоидальных капиллярах с выраженным стремлением слияния соседних печеночных долек с измененной гистоструктурой. Это сопровождалось удвоением центральных вен (Рисунки 35, 36).

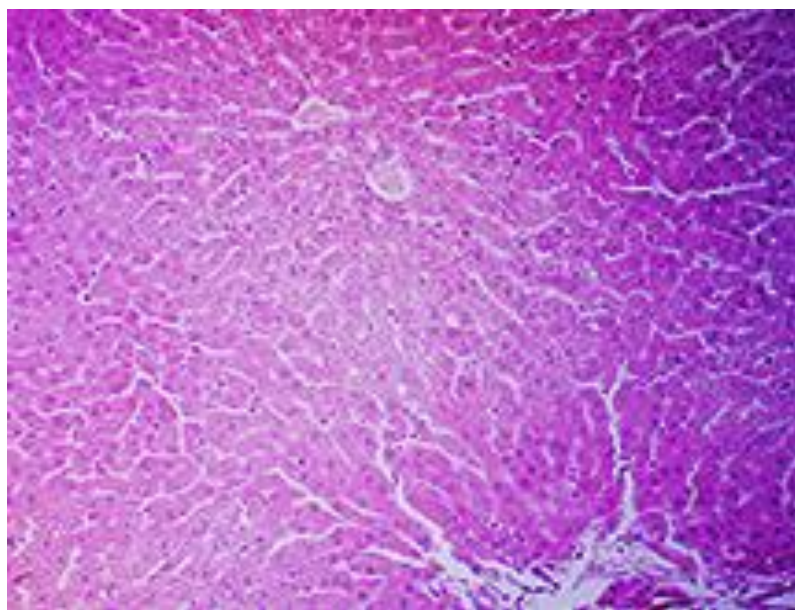


Рисунок 36 – Слияние печеночных долек с удвоением центральных вен, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 130$

Выявлены полнокровные синусоидные капилляры, которые сдавливали набухшие гепатоциты с разреженной цитоплазмой. В гепатоцитах визуализировали многочисленные слабозозинофильные глобулярные включения и множество мелких жировых капель, которые смещали ядро к периферии. Цитоплазма гепатоцитов приобретала пенистый вид. Установлено появление телец Мэллори–Денка (Рисунки 37, 38).

На части гистологических препаратов выявлено удвоение печеночной балки, которая построена двумя и более рядами гепатоцитов с ядрами небольшого диаметра. Цитоплазма этих гепатоцитов выглядела однородной, не имеющей эозинофильных глобулярных включений и жировых капель. Это можно расценивать как включение процесса регенерации (Рисунок 38).

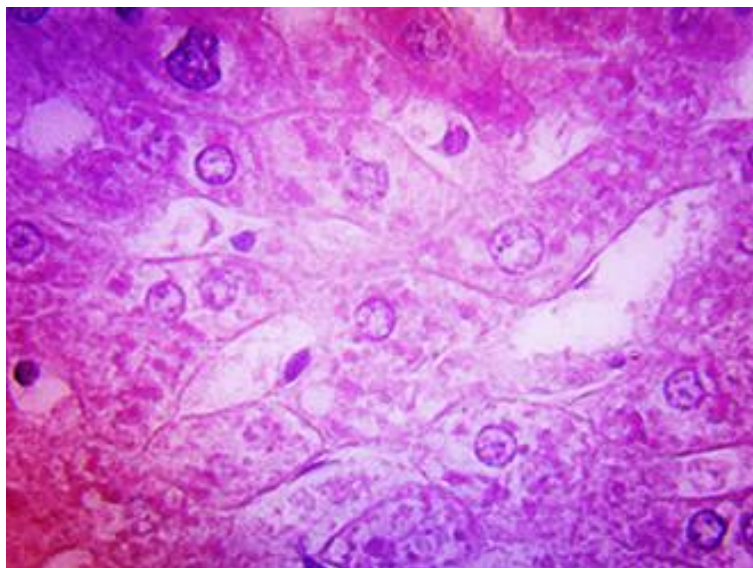


Рисунок 37 – Сдавление гепатоцитов полнокровными синусоидальными капиллярами, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

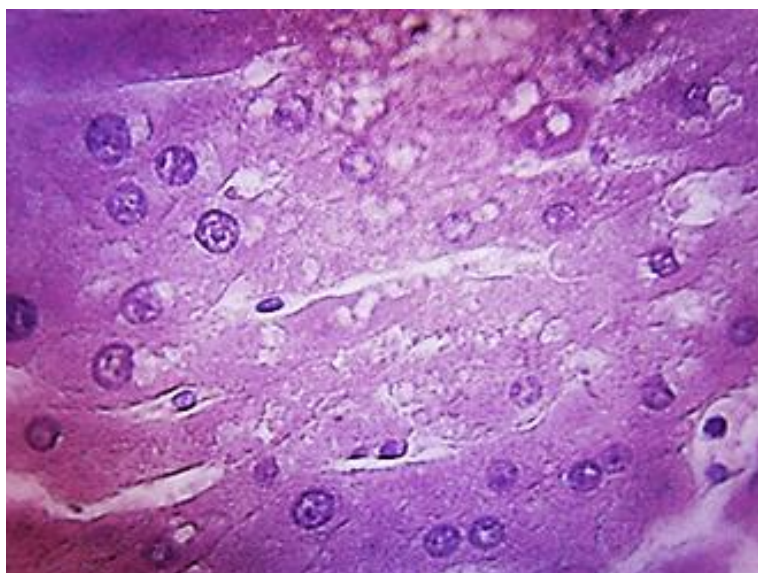


Рисунок 38 – Гепатоциты содержат многочисленные эозинофильные глобулярные включения и мелкие жировые капли, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

Наряду с регенеративными проявлениями на гистологических препаратах определялись очаги пенистого скопления макрофагов без какого-либо существенного некроза, а также единичные или групповые апоптотические гепатоциты, содержащие пикнотическое ядро и сморщенную угловатую гиперэозинофильную цитоплазму без признаков воспалительной реакции (Рисунки 39, 40).

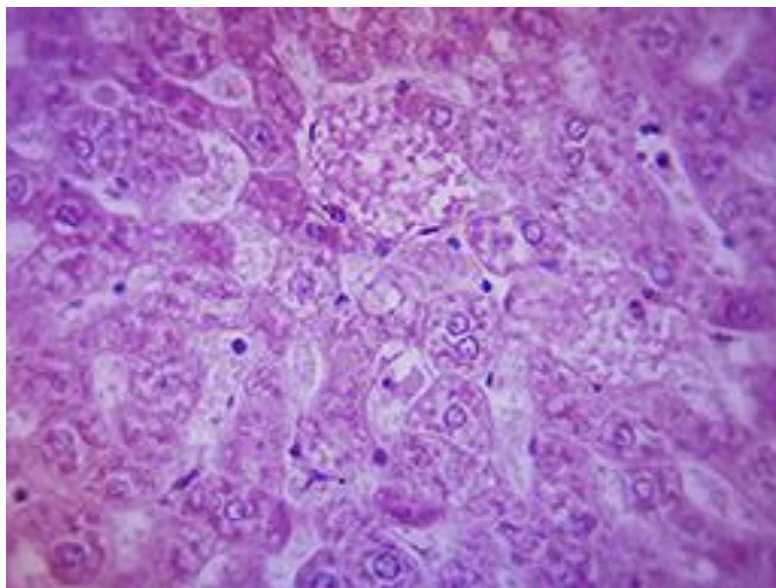


Рисунок 39 – Очаги пенистого скопления макрофагов, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

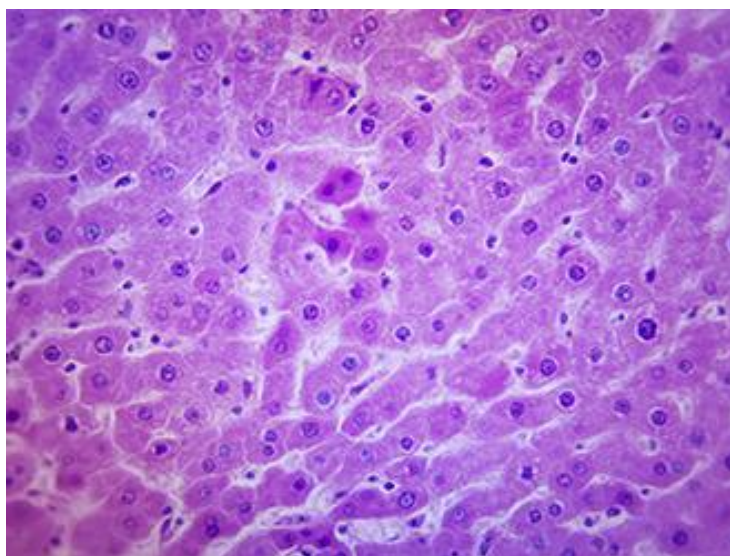


Рисунок 40 – Апоптотические гепатоциты со сморщенной цитоплазмой угловатой формы и пикнотическими ядрами, нарушения балочной структуры печеночной дольки с признаками гидропической дистрофии гепатоцитов, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 380$

Пенистые скопления макрофагов обычно связывают с ослабленным иммунитетом [110]. На гистологических препаратах определялись участки с расширенными синусоидными капиллярами, нарушение балочной структуры печеночной дольки и признаки гидропической дистрофии гепатоцитов, имеющие разную степень выраженности в различных отделах.

В поле зрения микроскопа выявлены диффузно распределенные или мелкоочаговые скопления клеток Купфера (Рисунки 41, 42) с пенистой микровезикулярной цитоплазмой.

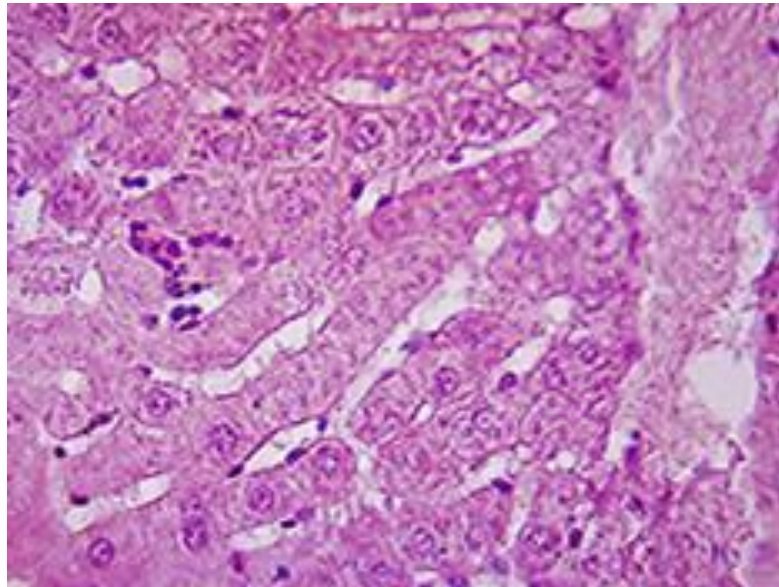


Рисунок 41 – Мелкоочаговое скопление клеток Купфера, фагоцитирующих погибший гепатоцит, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 380$

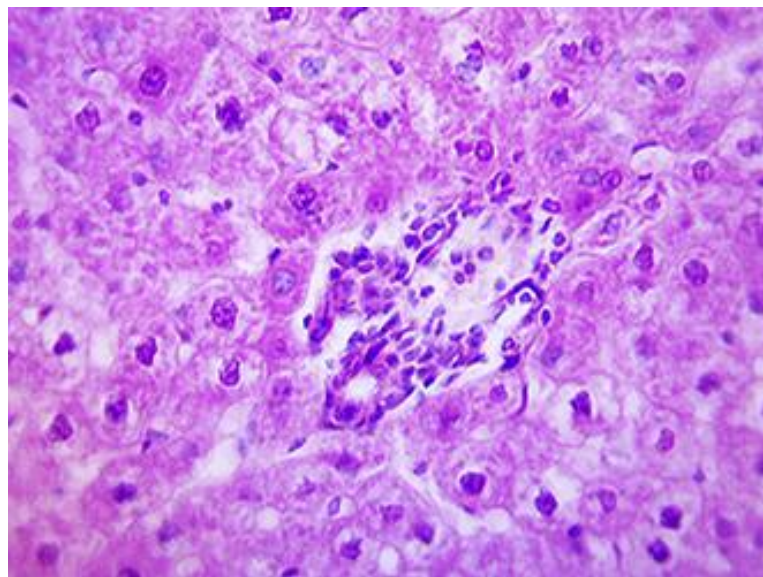


Рисунок 42 – Очаговое скопление клеток Купфера с пенистой микровезикулярной цитоплазмой, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 380$

Групповое скопление клеток Купфера чаще находилось в непосредственной близости с гепатоцитами в стадии апоптоза и признаками нарушения целостности плазмолеммы (Рисунок 43).

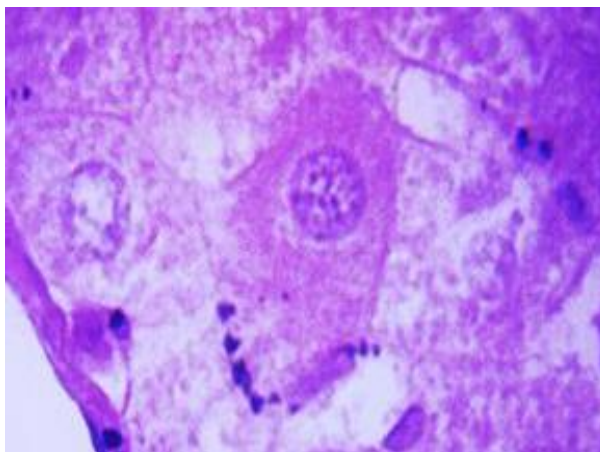


Рисунок 43 – Очаговое скопление клеток Купфера с пенистой микровезикулярной цитоплазмой, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

Кроме того, были определены мелкоочаговые некротические изменения, образовавшиеся при нарушении трофики гепатоцитов в связи с разрушением синусоидального капилляра. В этих местах также обнаружены гепатоциты с гликогенированными ядрами, клетки Купфера и двуядерные гепатоциты. В поврежденных гепатоцитах наблюдали выраженные набухание и разрежение цитоплазмы. В последней имелись многочисленные слабозозинофильные глобулярные интрацитоплазматические включения и мелкие жировые капли. Ядра были смещены к периферии клетки или отсутствовали, по периферии некроза – клетки Купфера и поврежденные гепатоциты с выраженным набуханием цитоплазмы, глобулярными интрацитоплазматическими включениями и мелкими жировыми каплями (Рисунок 44).

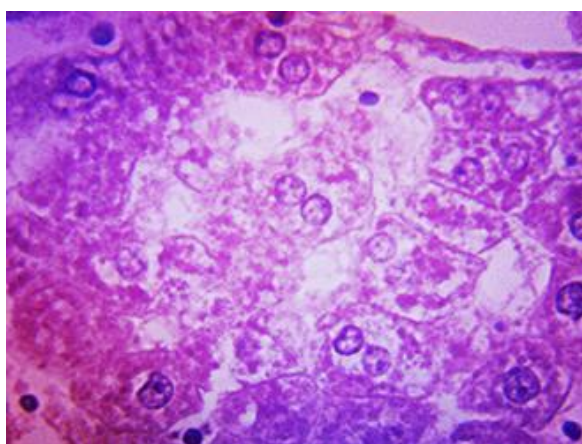


Рисунок 44 – Очаг некротических изменений гепатоцитов при разрушении синусоидального капилляра, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

У крыс экспериментальной группы обнаружено увеличение количества двуядерных гепатоцитов. Биологический смысл двуядерных гепатоцитов долгое время оставался неизвестным. У взрослых животных и человека они встречаются постоянно, но их процент по отношению к общему количеству клеток может быть разойчим. В литературе имеются сведения об увеличении числа двуядерных гепатоцитов в результате старения клетки, незаконченного митоза или амитоза. Некоторые исследователи считают, что образование двуядерных гепатоцитов из одноядерных при регенерации есть резерв полиплоидизации. Вероятно, рост количества двуядерных гепатоцитов свидетельствует об усилении интенсивности регенерации паренхимы печени на внутриклеточном уровне [12, 79] (Рисунок 45).

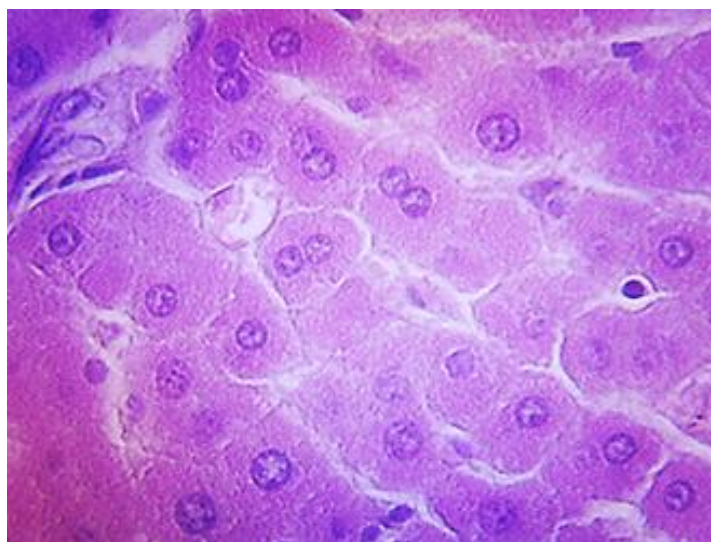


Рисунок 45 – Увеличение количества двуядерных гепатоцитов, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

В процессе исследования установлено, что поражение периферических отделов печени было выражено в большей степени, чем центральных. Однако общая структура печени как центральных, так и периферических отделов имела мозаичный вид, который характеризовался чередованием пораженных участков печеночной паренхимы с практически интактными. Наряду с этим, выявлены гепатоциты с выраженным клеточным набуханием и разрежением цитоплазмы. Также отмечено появление телец Мэллори-Денка и увеличение количества двуядерных гепатоцитов (Рисунок 46).

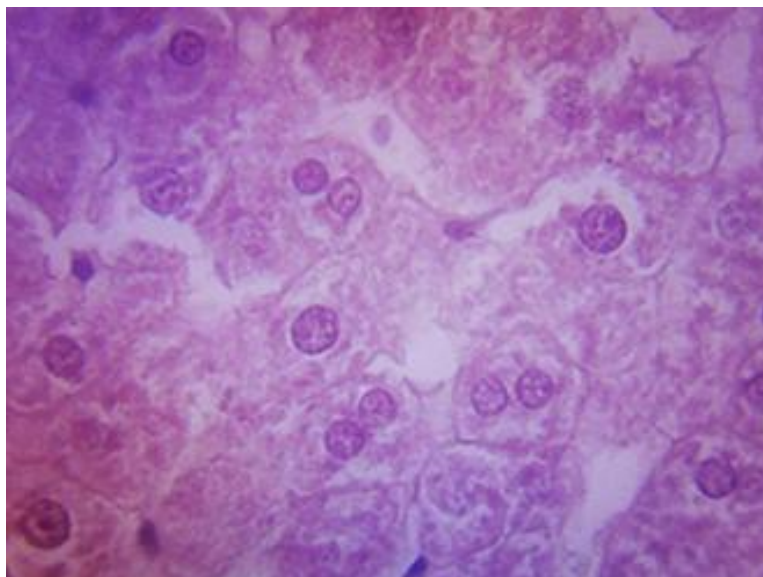


Рисунок 46 – Гепатоциты с выраженным клеточным набуханием и разрежением цитоплазмы, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

Проведенное экспериментальное исследование позволило выявить в пораженных участках печеночной паренхимы стрессиндуцированные изменения гистоструктуры. В доступной литературе мы не нашли однозначного определения структурных изменений в печени в условиях хронического стресса. В большинстве публикаций, вне зависимости от способа моделирования стресса, был описан комплекс стрессиндуцированных изменений печеночной паренхимы, из которых можно выделить следующие: расширение синусоидных капилляров; появление периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации; дезорганизацию балочной структуры с деструктивными изменениями гепатоцитов, признаки неалкогольной жировой дистрофии печени; уменьшение количества многоядерных гепатоцитов [192].

Обнаруженные нами стрессиндуцированные структурные изменения печеночной паренхимы после хронического предаторного стресса частично отличались от литературных данных. Практически во всех отделах органа диаметр синусоидальных капилляров динамично расширялся от периферии печеночной дольки до впадения в полнокровную центральную вену. При этом печеночная долька приобретала вид, характерный для венозного полнокровия.

Набухшие гепатоциты, сдавленные синусоидальными капиллярами и

отечным межклеточным пространством, смещались, что сопровождалось разрушением печеночных балок с деструкцией печеночной дольки. В гепатоцитах выявлены выраженное разрежение цитоплазмы, гидропическая (вакуольная, водяночная) дистрофия и мелкокапельное ожирение. Обнаружено увеличение количества резидентных макрофагов – клеток Купфера (Рисунок 47).

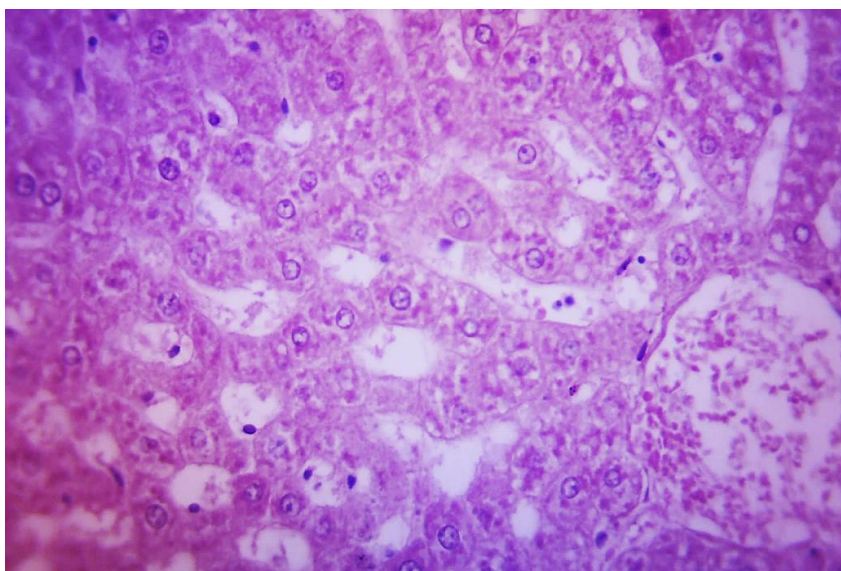


Рисунок 47 – Гистологический препарат печени крысы экспериментальной группы, фрагмент печеночной дольки, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 960$

Известно, что стресс может быть одним из значимых факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [53]. При этом возможно повышение давления в нижней полой вене [189], что может стать причиной замедления оттока крови по печеночным венам в нижнюю полую вену. Об этом свидетельствуют особенности трансформации синусоидно-капиллярного русла печеночной дольки с полнокровной центральной веной. Это, вероятно, явилось основой для формирования венозного застоя в синусоидальных капиллярах. Однако в литературе мы не нашли подтверждения нашим предположениям, что требует дополнительного целенаправленного экспериментального исследования. Кроме того, расширенные, полнокровные синусоидальные капилляры могут способствовать уменьшению паренхиматозно-стромального соотношения [65].

Обнаруженные нами стрессиндуцированные изменения печеночной

паренхимы включали: разрушение балочной структуры печеночной дольки со слиянием печеночных долек и удвоением центральных вен; трансформацию гепатоцитов с выраженным набуханием цитоплазмы, в которой глобулярные интрацитоплазматические включения и мелкие жировые капли придавали ей пенистый вид. Ядра гепатоцитов смещались к периферии клетки или отсутствовали. Пенистый вид цитоплазмы гепатоцитов обычно характерен для паренхиматозных дистрофий – гиалиново-капельной (внутриклеточный гиалиноз), гидропической (вакуольная, водяночная) дистрофий и мелкокапельного ожирения (микровезикулярный стеатоз) [11].

При разрыве стенки сунусоидаального капилляра нарушалась трофика гепатоцитов, что выражалось в формировании некротического очага. В печеночной паренхиме также определялись очаги пенистого скопления макрофагов без каких-либо существенных признаков некроза, что обычно связывают с ослабленным иммунитетом [115]. Кроме этого, были обнаружены гепатоциты в состоянии апоптоза. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец («апоптотические тельца»). Последние фагоцитируются окружающими клетками, которые содержали пикнотическое ядро и имели сморщенную угловатую гиперэозинофильную цитоплазму. В отличие от некроза апоптоз никогда не сопровождается воспалительной реакцией. В развитии апоптоза гепатоцитов значительную роль играет начинающийся стеатоз печени [33].

Выявленные изменения печеночной паренхимы сопровождалось увеличением количества клеток Купфера, которые располагались диффузно вокруг очагового процесса, апоптотических гепатоцитов с признаками нарушения целостности плазмолеммы или образовывали мелкоочаговые скопления. По данным литературы, в условиях эндо- и экзогенного повреждения печени протекторный механизм клеток Купфера включает в себя по крайней мере два адаптационных механизма. Оба механизма активируются в результате высвобождения медиаторов из клеток Купфера в синусоидальное пространство и

их воздействия на гепатоциты. Первый механизм активируется посредством инициации неспецифической реакции на основной механизм клеточного стресса (повреждение), второй – при накоплении, являющегося эффектором тканевого стресса [24].

На ряде препаратов выявлены тельца Мэллори–Денка. До настоящего времени нет единого взгляда на появление телец Мэллори. Обсуждается вопрос об их причастности к аутоиммунной воспалительной реакции [83].

Наряду с дистрофическими стрессиндуцированными изменениями печеночной паренхимы были выявлены печеночные дольки с признаками активизации процесса регенерации. Определены репродукция печеночной балки, которая была построена двумя и более рядами гепатоцитов с ядрами небольшого диаметра [115]. Цитоплазма этих гепатоцитов была однородной и не имела эозинофильных глобулярных включений и жировых капель. Кроме этого, в печеночных дольках увеличивается количество двуядерных гепатоцитов. Некоторые исследователи считают, что образование двуядерных гепатоцитов из одноядерных при регенерации есть резерв полиплоидизации. Вероятно, рост количества двуядерных свидетельствует об усилении интенсивности регенерации паренхимы печени на внутриклеточном уровне [12].

Таким образом, в условиях хронического предаторного стресса в паренхиме печени крыс развиваются стрессиндуцированные изменения с характерными гистоструктурными трансформациями. Эти трансформации связаны с полнокровными синусоидальными капиллярами, которые вытесняют и сдавливают окружающие их печеночные балки, разрушая балочную структуру печеночных долек. Полнокровные синусоидальные капилляры способствуют уменьшению паренхиматозно-стромального соотношения. Происходит трансформация гепатоцитов с выраженным набуханием цитоплазмы, которая приобретает пенистый вид вследствие развития паренхиматозных дистрофий. Появляются признаки неалкогольной жировой дистрофии печени. Снижается иммунная защита, что проявляется очагами пенистого скопления макрофагов без признаков некроза, а также единичных или групповых апоптотических

гепатоцитов. Разрыв стенки синусоидального капилляра вызывает формирование некротических очагов. Развитие стрессиндуцированных изменений ведет к повышенному фагоцитозу, в связи с чем увеличивается количество резидентных макрофагов – клеток Купфера. Наряду с деструктивными изменениями происходит регенерация печеночных балок и увеличение количества двуядерных гепатоцитов.

3.3.2. Стереоморфометрические изменения в печени крыс при хроническом стрессе

Стереометрические показатели распределения синусоидальных капилляров и гепатоцитов в печеночной дольке животных контрольной и экспериментальной групп выявили индивидуальную изменчивость в их количественном распределении и линейных размерах.

Показатели описательной статистики стереометрических показателей плотности распределения синусоидальных капилляров у крыс контрольной группы представлены в Таблице 7. При этом большинство показателей не соответствовало нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

У животных контрольной группы отрезки стандартной прямой пересекали в печеночных дольках от 4 до 6 фрагментов синусоидальных капилляров, показатель суммарного количества фрагментов синусоидальных капилляров (ΣZ) составил 13,00 у.е. (13,00:14,00), средняя длина которых соответствовала 1,50 у.е. (1,22:1,76). Стереометрические показатели суммарной площади (ΣS) и суммарного объема (ΣV) синусоидальных капилляров составляли 34,67 у.е.² (34,67:37,33) и 38,86 у.е.³ (36,00:40,44) соответственно при стереометрическом индексе плотности распределения синусоидальных капилляров в печеночной дольке 0,896 (0,892:0,997) (Таблица 7).

Таблица 7 – Стереометрические показатели плотности распределения синусоидальных капилляров в печеночной дольке животных контрольной группы

Показатели	Статистические показатели								
	М	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
ΣZ	13,20	0,837	0,881	0,314	13,00	13,00	14,00	12,00	14,00
L	1,50	0,035	0,732	0,446	1,22	1,50	1,76	1,16	1,82
ΣS	35,20	2,231	0,881	0,314	34,67	34,67	37,33	32,00	37,33
ΣV	38,35	2,923	0,943	0,684	36,00	38,86	40,44	34,76	41,69
Ster Ind	0,919	0,045	0,761	0,037	0,892	0,896	0,923	0,889	0,997

Примечание – М – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, ΣZ – суммарное количество фрагментов синусоидальных капилляров, L – средняя длина фрагментов, ΣS – суммарная площадь фрагментов, ΣV – суммарный объем фрагментов, Ster Ind – стереометрический индекс плотности распределения синусоидальных капилляров

Показатели описательной статистики стереометрических показателей плотности распределения гепатоцитов у крыс контрольной группы представлены в Таблице 8. При этом большинство показателей не соответствовало нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

У животных контрольной группы отрезки стандартной прямой пересекали в печеночных дольках от 7 до 9 фрагментов гепатоцитов, показатель суммарного количества фрагментов синусоидальных капилляров (ΣZ) составил 24,00 у.е. (24,00:25,00), средняя длина которых соответствовала 6,39 у.е. (6,31:6,52). Стереометрические показатели суммарной площади (ΣS) и суммарного объема (ΣV) синусоидальных капилляров составляли 64,00 у.е.² (64,00:66,67) и 103,33 у.е.³ (100,21:105,40) соответственно при стереометрическом индексе плотности распределения синусоидальных капилляров в печеночной дольке 0,633 (0,622:0,634) (Таблица 8).

Таблица 8 – Стереометрические показатели плотности распределения гепатоцитов в печеночной дольке животных контрольной группы

Показатели	Статистические показатели								
	M	m	Ш-У	p	25%	50%	75%	Min	Max
ΣZ	24,40	1,14	0,961	0,814	24,00	24,00	25,00	23,00	26,00
L	6,36	0,069	0,786	0,347	6,21	6,39	6,52	6,13	6,79
ΣS	65,07	3,04	0,961	0,814	64,00	64,00	66,67	61,33	69,33
ΣV	103,38	4,28	0,972	0,886	100,21	103,33	105,40	98,57	109,38
Ster Ind	0,629	0,009	0,906	0,445	0,622	0,633	0,634	0,619	0,639

Примечание – M – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической, Ш-У – критерий Шапиро-Уилка, p – p-критерий Шапиро-Уилка, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, ΣZ – суммарное количество фрагментов синусоидальных капилляров, L – средняя длина фрагментов, ΣS – суммарная площадь фрагментов, ΣV – суммарный объем фрагментов, Ster Ind – стереометрический индекс плотности распределения синусоидальных капилляров

После проведенного эксперимента в печеночной дольке достоверно уменьшалось количество фрагментов синусоидальных капилляров, пересекаемых отрезками стандартной прямой, до 3-4, что было на 15,38% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (Рисунок 48).

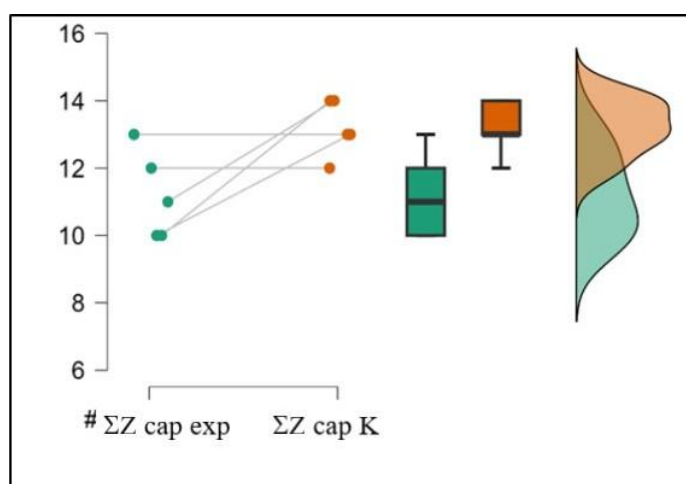


Рисунок 48 – Статистические показатели количества фрагментов синусоидальных капилляров в печени крыс контрольной (ΣZ cap K) и экспериментальной групп (ΣZ cap exp) ($p < 0,05$)

На фоне уменьшения количества фрагментов синусоидальных капилляров их длина увеличивалась на 54,25% ($p < 0,05$) (Рисунок 49).

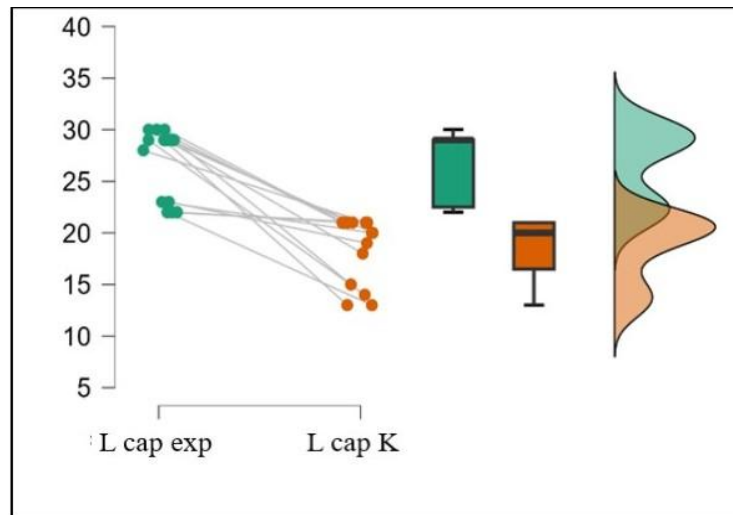


Рисунок 49 – Статистические показатели длины фрагментов синусоидальных капилляров в печени крыс контрольной (L cap K) и экспериментальной групп (L cap exp) ($p < 0,05$)

Уменьшение количества фрагментов синусоидальных капилляров сопровождалось уменьшением их суммарной площади на 15,39% ($p > 0,05$) (Рисунок 50).

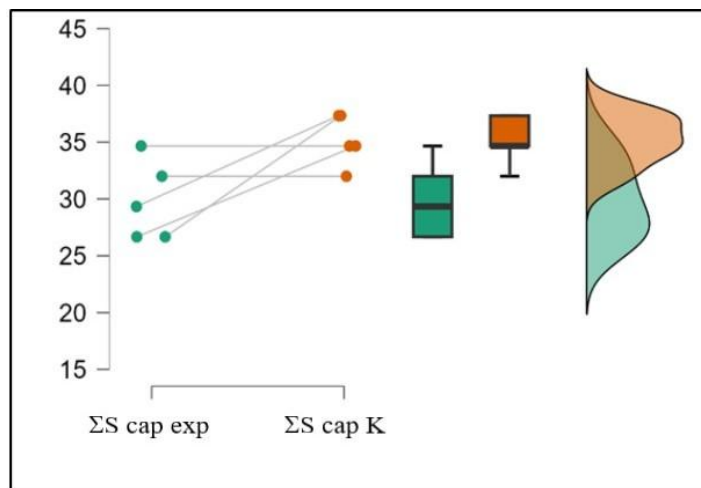


Рисунок 50 – Статистические показатели суммарной площади фрагментов синусоидальных капилляров в печени крыс контрольной (ΣS cap K) и экспериментальной групп (ΣS cap exp) ($p > 0,05$)

При этом в печеночной дольке на 38,91% увеличивался суммарный объем синусоидальных капилляров ($p < 0,01$) (Рисунок 51).

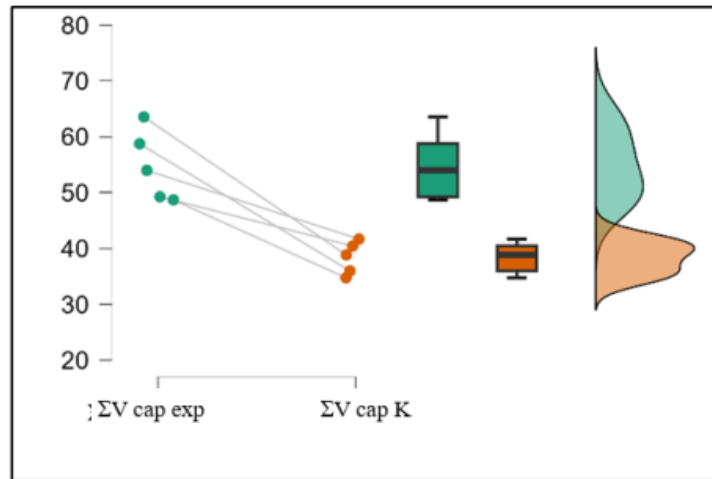


Рисунок 51 – Статистические показатели суммарного объема фрагментов синусоидальных капилляров в печени крыс контрольной (ΣV cap K) и экспериментальной групп (ΣV cap exp) ($p < 0,01$)

Стереометрический индекс плотности распределения синусоидальных капилляров в печеночной дольке уменьшился на 39,17% ($p < 0,001$) (Рисунок 52).

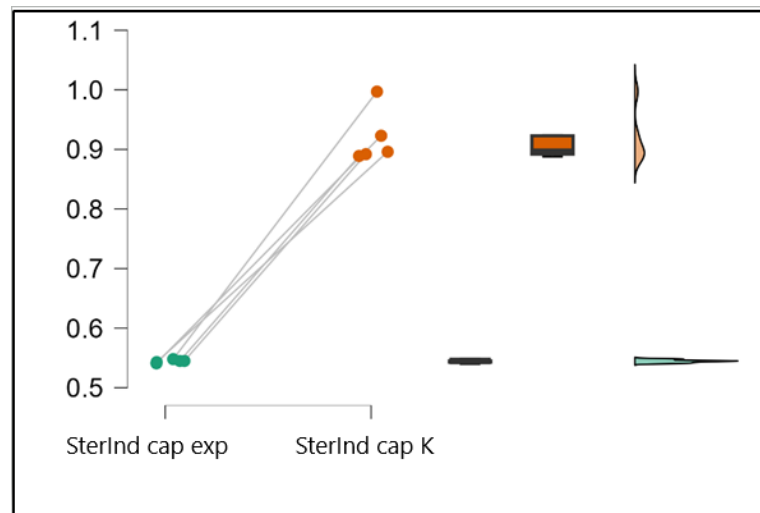


Рисунок 52 – Статистические показатели стереометрического индекса плотности распределения синусоидальных капилляров в печени крыс контрольной (SterInd cap K) и экспериментальной групп (SterInd cap exp) ($p < 0,001$)

После проведенного эксперимента была выявлена зависимость плотности распределения синусоидальных капилляров от плотности распределения гепатоцитов.

У животных экспериментальной группы в печеночной дольке уменьшалось количество фрагментов гепатоцитов, пересекаемых отрезками стандартной

прямой, до 5-6, что было на 29,17% меньше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$) (Рисунок 53).

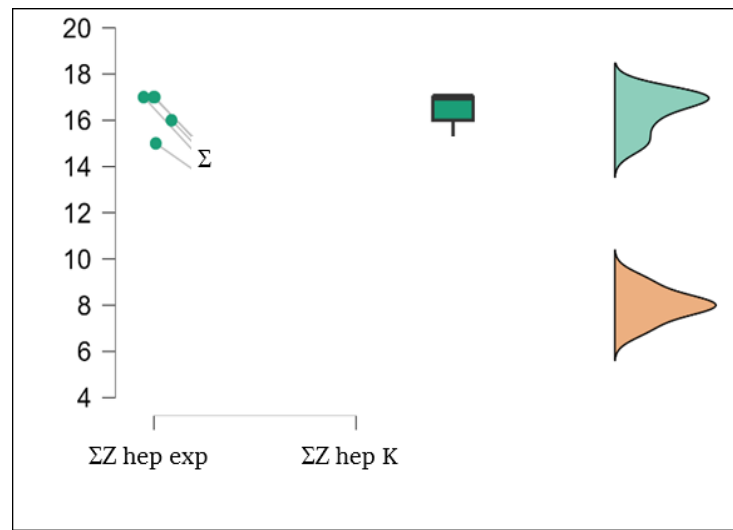


Рисунок 53 – Статистические показатели количества фрагментов гепатоцитов в печени крыс контрольной ($\Sigma Z \text{ hep K}$) и экспериментальной групп ($\Sigma Z \text{ hep exp}$)

Уменьшение количества фрагментов гепатоцитов было связано с увеличением их длины на 56,28% ($p < 0,05$) (Рисунок 54).

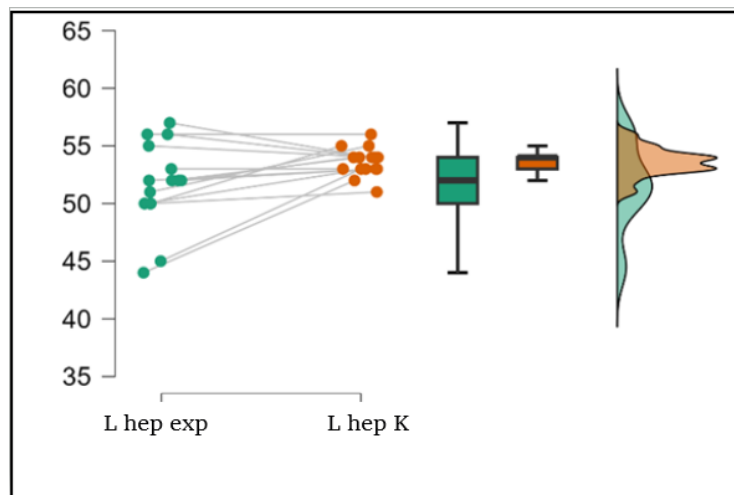


Рисунок 54 – Статистические показатели длины фрагментов гепатоцитов в печени крыс контрольной ($L \text{ hep K}$) и экспериментальной групп ($L \text{ hep exp}$) ($p < 0,05$)

В печеночной дольке выявлено уменьшение суммарной площади фрагментов гепатоцитов на 29,17% ($p < 0,05$) (Рисунок 55).

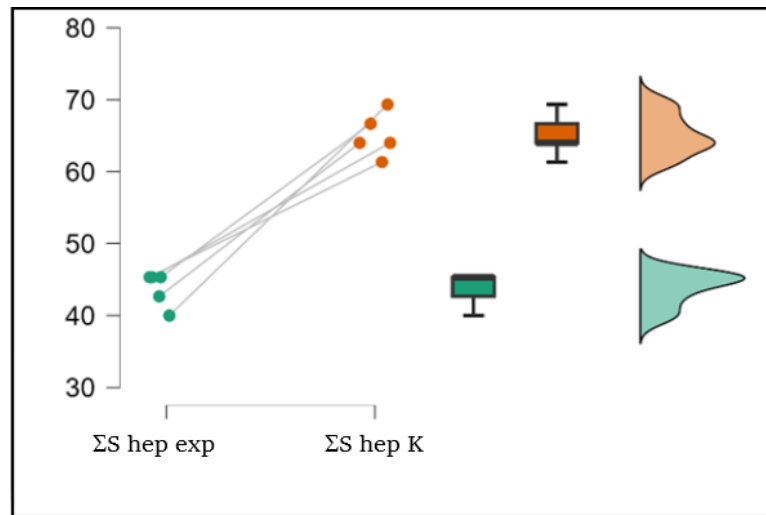


Рисунок 55 – Статистические показатели суммарной площади фрагментов гепатоцитов в печени крыс контрольной (ΣS hep K) и экспериментальной групп (ΣS hep exp) ($p > 0,05$)

При этом в печеночной дольке отмечено увеличение суммарного объема гепатоцитов на 4,72% ($p < 0,01$) (Рисунок 56).

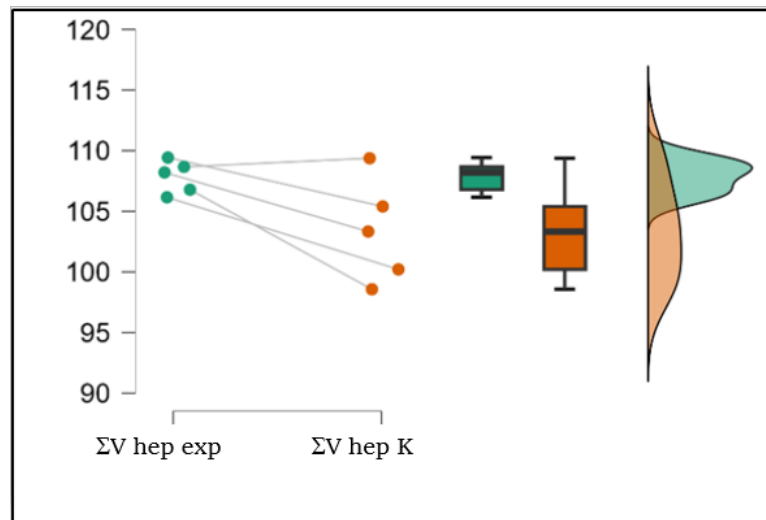


Рисунок 56 – Статистические показатели суммарного объема фрагментов гепатоцитов в печени крыс контрольной (ΣV hep K) и экспериментальной групп (ΣV hep exp) ($p < 0,01$)

Стереометрический индекс плотности распределения гепатоцитов в печеночной дольке уменьшился на 34,60% ($p < 0,001$) (Рисунок 57).

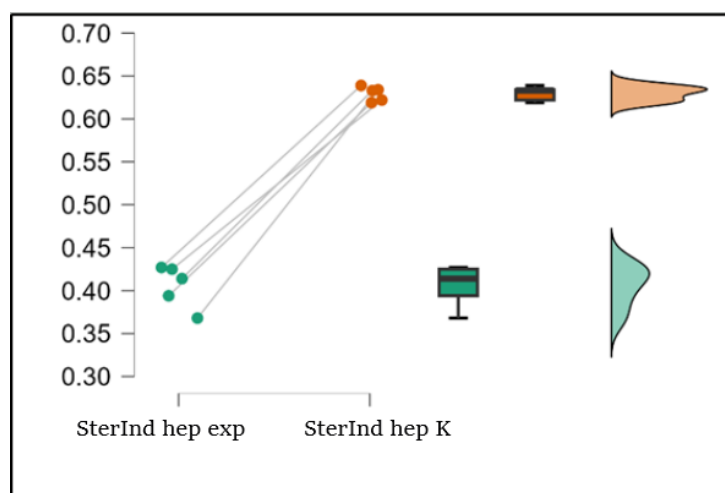


Рисунок 57 – Статистические показатели стереометрического индекса плотности распределения гепатоцитов в печени крыс контрольной (SterInd hep K) и экспериментальной групп (SterInd hep exp) ($p < 0,001$)

При статистическом анализе полученных результатов установлена прямая высокая достоверная взаимосвязь уменьшения количества фрагментов синусоидальных капилляров и гепатоцитов в печеночной дольке с проведенным экспериментом. Коэффициент корреляции для синусоидальных капилляров составил 0,784 при $p < 0,001$, для гепатоцитов – 0,871 при $p = 0,003$.

Увеличение длины фрагментов синусоидальных капилляров и гепатоцитов были статистически достоверны. Коэффициент корреляции для синусоидальных капилляров составил 0,877 при $p < 0,001$, а для гепатоцитов – 0,862 при $p < 0,001$.

Уменьшение суммарной площади распределения синусоидальных капилляров и гепатоцитов в экспериментальной группе достоверно зависело от проведенного эксперимента. Коэффициент корреляции для синусоидальных капилляров был в пределах 0,784 при $p < 0,001$, а для гепатоцитов – 0,871 при $p = 0,003$.

Суммарный объем фрагментов синусоидальных капилляров и гепатоцитов после проведенного эксперимента достоверно увеличивался. Коэффициент корреляции для синусоидальных капилляров был в пределах 0,927 при $p = 0,035$, а для гепатоцитов – 0,971 при $p = 0,021$.

Стереометрический индекс плотности распределения синусоидальных капилляров и гепатоцитов в печеночной дольке после проведения эксперимента

достоверно уменьшался. Так, коэффициент корреляции для синусоидальных капилляров был 0,859 при $p < 0,001$, а для гепатоцитов – 0,863 при $p < 0,001$.

Таким образом, в результате моделирования хронического предаторного стресса выявлены изменения стромально-паренхиматозного взаимоотношения в связи с венозным полнокровием, отеком и набуханием печеночной паренхимы [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте по моделированию хронического предаторного стресса у крыс-самцов линии Wistar выполнено комплексное изучение изменений показателей гемодинамики в воротной вене печени, показателей микроциркуляции в коже и печени, гистоструктуры и стереморфометрических параметров печени.

Установлено, что у животных контрольной и экспериментальной групп до начала эксперимента были прямые корреляционные зависимости между показателями объемной скорости кровотока (Q) в ВВ и диаметра (D) ($R=0,758$), Q и S ($R=0,755$), Q и V_{ms} ($R=0,801$), Q и V_{ed} ($R=0,711$), Q и TAV ($R=0,820$) в 1-е сутки наблюдения ($p<0,05$). В экспериментальной группе наиболее сильные зависимости обнаружены между показателем Q и показателем $Q/\text{масса}$ как до, так после проведения эксперимента ($p<0,01$).

В контрольной группе животных на 11-й день наблюдения (в соответствии со сроком завершения эксперимента у крыс экспериментальной группы) отмечено увеличение массы животных – на 18,54% ($p<0,001$). Показатели портальной гемодинамики также возросли. При этом показатель D увеличился на 6,78% ($p<0,01$), S – на 9,09% ($p<0,05$), V_{ms} – на 9,01% ($p>0,05$), V_{ed} – на 17,94% ($p<0,05$), TAV – на 13,54% ($p>0,05$), Q – на 24,33% ($p<0,05$), $Q/\text{масса}$ – на 7,14% ($p>0,05$). На 11-е сутки наблюдения выявлены более слабые прямые корреляционные зависимости, чем в 1-е сутки наблюдения, между показателями Q и D ($R=0,414$), Q и S ($R=0,391$), Q и V_{ms} ($R=0,489$), Q и V_{ed} ($R=0,355$), Q и TAV ($R=0,500$) ($p<0,05$).

У животных экспериментальной группы до начала эксперимента выявлены прямые корреляционные зависимости между показателями Q и D ($R=0,761$), Q и S ($R=0,783$), Q и V_{ms} ($R=0,523$), Q и V_{ed} ($R=0,596$), Q и TAV ($R=0,672$) ($p<0,05$). После эксперимента (на 11-е сутки) отмечено увеличение массы животных – на 26,67% ($p<0,001$). Показатели портальной гемодинамики изменились следующим образом. Увеличились показатели диаметра и площади поперечного сечения ВВ

на 11,40% ($p < 0,001$) и 30% ($p < 0,001$) соответственно, а скоростные показатели уменьшились: V_{ms} уменьшилась на 25,73% ($p < 0,001$), V_{ed} – на 1,53% ($p > 0,05$), TAV – на 19,54% ($p < 0,001$), Q – на 3,59% ($p > 0,05$), Q/масса – на 20,69% ($p < 0,001$), что свидетельствовало об уменьшении притока крови в печень по ВВ.

После окончания эксперимента выявлены сильные прямые корреляционные зависимости между показателями объемной скорости кровотока Q и D ($R = 0,726$), Q и S ($R = 0,714$), Q и TAV ($R = 0,147$); обратные корреляционные зависимости между Q и V_{ms} ($R = -0,183$), Q и V_{ed} ($R = -0,150$). Наиболее выраженные зависимости обнаружены между показателем объемной скорости кровотока (Q) и показателем Q/масса до и после окончания эксперимента. Масса животных экспериментальной группы в результате эксперимента увеличилась на 26,67% ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе только на 18,54% (прирост массы на 43,85% выше, чем в контрольной группе). Показатель объемной скорости кровотока (Q) в ВВ уменьшился на 3,59%, в то время как в контрольной группе он увеличился за это время на 24,33% ($p < 0,05$). Показатель Q/масса в экспериментальной группе снизился на 20,69% ($p < 0,001$), а в контрольной группе увеличился – на 7,14% ($p > 0,05$). Таким образом, в соотношении с массой тела объемная скорость кровотока в ВВ выражено снизилась.

При изучении показателей микроциркуляции в коже передней брюшной стенки крыс контрольной группы корреляционные зависимости между исследуемыми показателями микроциркуляции в 1-е сутки наблюдения не выявлены. На 11-й день наблюдения в коже крыс выявлено умеренное, но недостоверное увеличение ряда базовых показателей микроциркуляции и показателей АЧС. При этом показатель MI увеличился на 3,09% ($p > 0,05$), Flax – на 28,51% ($p > 0,05$), MT – на 4,11% ($p > 0,05$), Shunt ind skin – на 5,08% ($p > 0,05$), Kv уменьшился на 4,99% ($p > 0,05$), NT – на 8,97% ($p > 0,05$), Ind Eff skin – на 5,84% ($p > 0,05$).

До начала эксперимента показатель MI в коже крыс экспериментальной группы составил 7,13 (0,07:8,88), что было несколько выше соответствующего показателя в контрольной группе. Показатели Flax, Kv, NT и MT были несколько

меньше, чем у животных контрольной группы. Показатели Shunt ind и Ind Eff в экспериментальной и контрольной группах не различались. Это характеризует разброс индивидуальных и групповых показателей микроциркуляции кожи у интактных животных.

В результате проведенного эксперимента в коже крыс обнаружено достоверное снижение основного показателя микроциркуляции – MI – на 25,39% ($p < 0,05$). Выявлено снижение показателей Flax – на 12,25% ($p > 0,05$) и Kv – на 11,05% ($p > 0,05$). Выявлено достоверное увеличение показателей АЧС микроциркуляции в результате эксперимента. Показатели NT, MT и Shunt ind увеличились на 70,59%, 34,72% и 22,50% соответственно.

В печени крыс контрольной группы на 11-й день наблюдения показатель MI уменьшился на 19,0% ($p > 0,05$), показатель Flax – на 15,66% ($p > 0,05$), показатель Kv – на 7,70% ($p > 0,05$), показатель MT – на 6,84% ($p > 0,05$), показатель Shunt ind – на 5,55% ($p > 0,05$), показатель Ind Eff – на 31,82% ($p < 0,05$). Выявлено увеличение показателя NT – на 6,86% ($p > 0,05$). Однако по критерию Mann-Whitney достоверной взаимосвязи между показателями микроциркуляции в печени крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения не выявлено за исключением показателя индекса эффективности микроциркуляции, который показал выраженное снижение ($p < 0,05$). Корреляционный анализ не обнаружил взаимосвязи между исследуемыми показателями микроциркуляции у крыс контрольной группы в 1-е и 11-е сутки наблюдения.

В экспериментальной группе до начала эксперимента в печени показатель MI составил 26,12 (21,77:29,74), что было несколько ниже соответствующего показателя в контрольной группе. Показатели Flax и Kv также были несколько меньше, чем у животных контрольной группы. Показатели NT, MT и Shunt ind в экспериментальной группе, напротив, были несколько выше, а показатель Ind Eff – несколько ниже, чем в контрольной группе. Так же, как и в коже передней брюшной стенки, на поверхности печени был выражен разброс индивидуальных и групповых показателей капиллярного кровотока у интактных животных.

После окончания эксперимента выявлено выраженное достоверное

снижение базовых показателей микроциркуляции в печени: показатель MI уменьшился на 28,35% ($p<0,01$), показатель Flax – на 100% ($p<0,001$), показатель Kv – на 55,92% ($p<0,01$). Показатели АЧС микроциркуляции NT, MT и Shunt ind увеличились на 23,91% ($p<0,001$), 25% ($p<0,001$) и 8,73% ($p<0,001$) соответственно. Показатель Ind Eff в результате эксперимента уменьшился на 16,85% ($p<0,05$).

Таким образом, в результате проведенного исследования обнаружены выраженные изменения показателей микроциркуляции в коже и печени животных. Выявлена достоверная взаимосвязь между многими показателями микроциркуляции (MI, NT, MT, Shunt index) в коже крыс экспериментальной группы до и после начала эксперимента, а также между всеми изучаемыми показателями микроциркуляции в печени крыс экспериментальной группы до и после начала эксперимента. При моделировании хронического предаторного стресса подтверждено снижение базовых показателей микроциркуляции в коже и в печени крыс, при этом показатели амплитудно-частотного спектра микроциркуляции (миогенный тонус, нейрогенный тонус и индекс шунтирования) повысились. В наибольшей мере отмечено уменьшение показателя флакс в печени (на 100%), что свидетельствует об ухудшении механизмов модуляции тканевой перфузии печени. Изменения в печени аналогичны изменениям в коже.

Снижение показателей тканевого кровотока в результате воздействия хронического стресса, вероятно, можно объяснить сужением микрососудов. Психологический стресс связан с повышением уровня норэпинефрина в кровообращении, что может вызвать сужение микрососудов. С помощью ЛДФ было обнаружено, что у здоровых людей с высоким уровнем ежедневного психологического стресса наблюдается большая вазоконстрикция, вызванная норэпинефрином, по сравнению со здоровыми людьми с низким уровнем стресса [158]. В работе M. Chudzik et al. (2022) показано, что при различных видах стресса (эмоциональный стресс, физическое истощение или постинфекционный стресс) у людей обнаружено низкое значение колебательного индекса нормоксии NOI ($<60\%$). Параметр NOI представляет вклад эндотелиальных и нейрогенных

колебаний относительно всех колебаний, регистрируемых с низкочастотными интервалами ($<0,15$ Гц). Хронически низкие значения NOI могут привести к развитию серьезных нарушений сосудистого кровообращения [124].

Фундаментальной особенностью микроциркуляции крови является ее постоянная изменчивость, которая проявляется в спонтанных колебаниях тканевого кровотока. Эти колебания потока крови на микроциркуляторном уровне совершаются с разными биоритмами, что позволяет судить о конкретных соотношениях различных механизмов, определяющих состояние микроциркуляции крови [72].

Также нами было выявлено снижение показателя Flax (флакс или СКО). Этот показатель отражает важную характеристику микроциркуляции, свидетельствующую о постоянной приспособляемости тканевого кровотока к локальным, прежде всего, трофическим, потребностям, а также о его зависимости от состояния системной гемодинамики [72]. При этом более высокие значения флакса отражают лучшее функционирование вазомоторного механизма модуляции тканевого кровотока [27, 90]. Соответственно, снижение показателя флакс характеризует ухудшение механизмов модуляции тканевой перфузии печени, вызванной воздействием хронического стресса.

При торможении активных вазомоций, что наблюдается при любых нарушениях микроциркуляции, микрососуды как бы утрачивают свою мобильность и превращаются в пассивные проводники крови, в результате чего возрастает роль модуляции флаксмоций за счет других влияний, в частности, за счет кардиогенного, респираторного и нейрогенного ритмов, рождающихся за пределами системы микроциркуляции [46].

Проведенное экспериментальное исследование позволило выявить стрессиндуцированные изменения гистоструктуры печени крыс. Обнаружена мозаичность поражения печеночной паренхимы в виде чередования практически не измененных участков с измененными в различной степени. При этом поражение периферических отделов печени было выражено в большей степени, чем центральных. В периферических отделах печени было обнаружено венозное

полнокровие.

В полнокровные центральные вены впадали синусоидальные капилляры, диаметр которых увеличивался от периферии печеночной дольки до впадения в центральную вену. В синусоидальных капиллярах наблюдали признаки венозного застоя с выраженным стремлением слияния соседних печеночных долек с измененной гистоструктурой. Это сопровождалось удвоением центральных вен.

Полнокровные синусоидальные капилляры сдавливали набухшие гепатоциты с разреженной цитоплазмой. В гепатоцитах визуализировали многочисленные слабозозинофильные глобулярные включения и множество мелких жировых капель, которые смещали ядро к периферии. За счет этого цитоплазма гепатоцитов приобретала пенистый вид. У части гепатоцитов ядра отсутствовали. Пенистый вид цитоплазмы гепатоцитов обычно характерен для паренхиматозных дистрофий – гиалиново-капельной (внутриклеточный гиалиноз), гидропической (вакуольная, водяночная) дистрофий и мелкокапельного ожирения (микровезикулярный стеатоз) [11]. Набухшие гепатоциты, сдавленные синусоидальными капиллярами и отеком межклеточным пространством, смещались, что сопровождалось разрушением печеночных балок с деструкцией печеночной дольки.

На отдельных участках печени выявлено удвоение печеночных балок, которые построены двумя и более рядами гепатоцитов с ядрами небольшого диаметра. Цитоплазма этих гепатоцитов выглядела однородной, не имеющей эозинофильных глобулярных включений и жировых капель, что расценивали как процессы регенерации.

В печеночной паренхиме также определялись очаги пенистого скопления макрофагов без какого-либо существенных признаков некроза, что обычно связывают с ослабленным иммунитетом [115]. По данным литературы, в условиях эндо- и экзогенного повреждения печени инициируются защитные свойства клеток Купфера в результате высвобождения медиаторов в синусоидальное пространство. Возникает неспецифическая реакция клеток Купфера на основной механизм клеточного стресса (повреждение) и на накопление продуктов некроза в

результате тканевого стресса [24]. Кроме этого, были обнаружены гепатоциты в состоянии апоптоза. Считают, что в развитии апоптоза гепатоцитов значительную роль играет начинающийся стеатоз печени [33].

На ряде препаратов выявлены тельца Мэллори–Денка. В настоящего времени нет единого взгляда на появление этих телец. Обсуждается вопрос об их причастности к аутоиммунной воспалительной реакции [83].

Наряду с дистрофическими стрессиндуцированными изменениями печеночной паренхимы были выявлены печеночные дольки с признаками активизации процесса регенерации. Обнаружены удвоения печеночных балок в виде двух и более рядов гепатоцитов с ядрами небольшого диаметра [115]. Цитоплазма этих гепатоцитов была однородной и не имела эозинофильных глобулярных включений и жировых капель. Увеличение количества двуядерных гепатоцитов может свидетельствовать об усилении интенсивности регенерации паренхимы печени на внутриклеточном уровне [12, 79].

Стереометрические показатели распределения синусоидальных капилляров и гепатоцитов в печеночной дольке животных контрольной и экспериментальной групп отличались выраженной изменчивостью.

После проведенного эксперимента в печеночной дольке достоверно уменьшалось количество фрагментов синусоидальных капилляров, пересекаемых отрезками стандартной прямой, до 3-4, что было на 15,38% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). На фоне уменьшения количества фрагментов синусоидальных капилляров их длина увеличивалась на 54,25% ($p < 0,05$). Уменьшение количества фрагментов синусоидальных капилляров сопровождалось уменьшением их суммарной площади на 15,39% ($p > 0,05$). При этом в печеночной дольке на 38,91% увеличивался суммарный объем синусоидальных капилляров ($p < 0,01$). Стереометрический индекс плотности распределения синусоидальных капилляров в печеночной дольке уменьшился на 39,17% ($p < 0,001$).

Выявлена зависимость плотности распределения синусоидальных капилляров от плотности распределения гепатоцитов. У животных

экспериментальной группы в печеночной дольке уменьшалось количество фрагментов гепатоцитов, пересекаемых отрезками стандартной прямой, до 5-6, что было на 29,17% меньше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Уменьшение количества фрагментов гепатоцитов было связано с увеличением их длины на 56,28% ($p < 0,05$). В печеночной дольке выявлено уменьшение суммарной площади фрагментов гепатоцитов на 29,17% ($p < 0,05$). При этом в печеночной дольке отмечено увеличение суммарного объема гепатоцитов на 4,72% ($p < 0,01$). Стереометрический индекс плотности распределения гепатоцитов в печеночной дольке уменьшился на 34,60% ($p < 0,001$).

Было установлено влияние стресс-инициированных изменений на стромально-паренхиматозные взаимоотношения в печеночной дольке. Корреляционный анализ показал достоверную высокую степень взаимосвязи уменьшения количества фрагментов синусоидальных капилляров и гепатоцитов в печеночной дольке с проведенным экспериментом ($R = 0,784$ при $p < 0,001$ для капилляров и $R = -0,871$ при $p = 0,003$ для гепатоцитов). Также статистически подтверждены взаимосвязи с проведенным экспериментом увеличения длины фрагментов синусоидальных капилляров и гепатоцитов (0,877 при $p < 0,001$ и $-0,862$ при $p < 0,001$), уменьшение суммарной площади распределения синусоидальных капилляров и гепатоцитов (0,784 при $p < 0,001$ и $-0,871$ при $p = 0,003$), увеличение суммарного объема фрагментов синусоидальных капилляров и гепатоцитов (0,927 при $p = 0,035$ и $-0,971$ при $p = 0,021$), уменьшение стереометрического индекса плотности распределения синусоидальных капилляров и гепатоцитов в печеночной дольке (0,859 при $p < 0,001$ и $-0,863$ при $p < 0,001$).

Выявлены изменения стромально-паренхиматозного взаимоотношения в связи с венозным полнокровием, отеком и набуханием печеночной паренхимы [33]. Уменьшение количества фрагментов синусоидальных капилляров, пересекаемых стандартной прямой, с увеличением их линейных размеров и суммарного объема, указывали на венозное полнокровие. Уменьшение количества фрагментов гепатоцитов, пересекаемых стандартной прямой, с увеличением их

линейных размеров и суммарного объема, указывали на набухание цитоплазмы, подтвержденное дистрофическими изменениями при гистологических исследованиях. Уменьшение суммарной площади, занимаемой синусоидальными капиллярами, связано с уменьшением их количества в плоскости гистологического среза, а уменьшение суммарной площади, занимаемой гепатоцитами, связано с набуханием (увеличением линейных размеров) и вытеснением их с плоскости среза, отеком межклеточным пространством и расширенными синусоидальными капиллярами.

В целом, при моделировании хронического предаторного стресса у крыс выявлены выраженные изменения гемодинамики печени в виде снижения притока крови по воротной вене, уменьшение капиллярного кровотока в виде снижения интегрального показателя микроциркуляции и его флакса наряду с повышением нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов и индекса шунтирования; выраженные гистологические изменения печени в виде ее диффузного мозаичного поражения с развитием очагов жировой дистрофии и некроза гепатоцитов, разрушения балочной структуры, венозного полнокровия, появления признаков регенерации, активизации клеток Купфера и появления телец Маллори-Денка; нарушений стромально-паренхиматозных взаимоотношений в связи с набуханием гепатоцитов, отеком межклеточного пространства и расширением синусоидальных капилляров. Выявленные изменения наряду с выраженным увеличением массы тела животных (прирост массы на 43,85% больше, чем в контрольной группе) могут служить основой формирования стеатогепатита и НАЖБП.

Стресс, определяемый как неспецифический комплексный ответ биологической системы на экстремальные эндогенные или экзогенные воздействия, нарушающие динамическое постоянство её внутренней среды, инициирует формирование общего адаптационного синдрома. Данный процесс направлен на мобилизацию ресурсов и повышение резистентности организма. Однако при длительном или чрезмерном воздействии стресс-фактора истощение компенсаторно-приспособительных механизмов ведёт к дезинтеграции

регуляторных систем – состоянию дизадаптации, которое может приобретать необратимый патологический характер.

В литературе имеются разрозненные данные об изменении гормональных показателей при хронических стрессовых воздействиях. Активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники при стрессе зависит главным образом от характеристик стрессора. Реакция этой оси на стресс также зависит от времени суток, в которое применяется стрессор [119].

У крыс кортикостерон является основным глюкокортикоидом, который участвует в стресс-реакции. ГАМК отражает состояние стресс-лимитирующей системы. По данным В.Э. Цейликмана и соавт. (2021), после моделирования хронического предаторного стресса запахом мочи кошки в течение 10 дней формируется ПТСР, в котором выделяют 3 стадии [89]. На 3 сутки после завершения эксперимента у животных отмечено повышение уровня кортикостерона на 17%, ГАМК – на 21%, снижение норадреналина на 25% (анксиолитическая фаза). Так как мы проводили исследование параметров портальной гемодинамики и микроциркуляции, а также выполняли гистологические исследования через 1-2 дня после 10-дневного моделирования стрессовой реакции, то вероятно предположить, что изменения гормонального профиля соответствовали анксиолитической фазе. Авторы методики анализировали дальнейшие временные изменения гормонального профиля у крыс, но фазы истощения выявлено не было [89].

Основой развития патологического процесса в органе является продолжительное действие гормонов, участвующих в формировании стресс-реакции, приводящих к нарушению метаболических и энергетических процессов. Избыточный адренергический эффект приводит к активации перекисного окисления липидов, являющихся ключевым звеном в патогенезе стрессорных повреждений. Также известно, что стрессорная гиперкатехоламинемия вызывает нарушение не только обменных процессов в печени, но и способствует снижению кровотока с развитием расстройств кровообращения в органе. Возбуждение ГГНС и соответственно значительное увеличение кортикостерона и пролактина,

гиперактивация процессов перекисного окисления липидов с последующим нарушением метаболических процессов и повреждением клеточных мембран, нарушение кровообращения в печени, иммуносупрессивное состояние организма и обуславливают значительные изменения в структуре клеток и тканей в ответ на стрессовое воздействие. Ответная реакция организма животных на ежедневное 6-часовое стрессирование в течение 14 дней характеризовалась изменением гистологической структуры органа. Но, как таковая, стадия резистентности не наблюдалась, хотя на 7 сутки отмечалась относительная стабилизация деструктивных процессов. В ответ на продолжающееся действие стрессора с 10 по 14 сутки вновь нарастала стрессорная альтерация, и в печени, к окончанию сроков исследования, объемная доля гепатоцитов в состоянии дистрофии уже составляла до 68%, из них до 9% клеток – с явлениями некротических изменений [36].

Многочисленные данные современных исследований эмпирически подтверждают корреляцию между хроническим стрессом и этиологией широкого спектра нозологий, включая язвенную болезнь желудочно-кишечного тракта, гипертоническую болезнь, кардиоваскулярные патологии, онкологические процессы и нарушения углеводного обмена.

Тем не менее, детальные молекулярно-биологические механизмы, опосредующие трансформацию психофизиологического стрессового ответа в конкретные патологические состояния, в том числе поражение печени, остаются предметом интенсивного изучения. Моделирование острого иммобилизационного стресса различной продолжительности или хронического стресса ограничения подвижности сопровождалось усилением перекисного окисления липидов, нарушением активности антиоксидантных ферментов, развитием цитолитического синдрома, нарушением синтетической функции в ткани печени, расстройствами липидного и белкового обмена. Выраженность указанных изменений повышалась при увеличении продолжительности иммобилизации. Одним из ключевых звеньев механизмов повреждения печени является интенсификация генерации активных форм кислорода под влиянием

интенсивного стресса. Это провоцирует каскад реакций перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, что в конечном итоге приводит к структурно-функциональным повреждениям на тканевом уровне [84].

В основе адаптивных стрессорных изменений выделяют переключение метаболизма на расходование энергоемких липидных резервов. В результате стресс-воздействия происходила разбалансировка в соотношении фосфолипидных фракций. Снижение содержания основных структурных фосфолипидов при одновременном накоплении их лизоформ, а также активация перекисного окисления липидов оказывали повреждающее воздействие на мембранные структуры гепатоцитов [72].

Стрессорные факторы запускают каскад адаптационно-приспособительных реакций в гепатоцитах и клетках микроокружения. Усиление гликогенолиза и снижение запасов гликогеновых гранул в гепатоцитах приводит к угнетению гликолиза и пентозфосфатного цикла, снижению уровня АТФ в печени. Истощение запасов гликогена в гепатоцитах и компенсация энергетического дефицита за счёт перехода на липиды как энергетический субстрат сопровождается аккумуляцией жиров в гепатоцитах, повышением уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме крови и тканях печени. Нарушение гомеостатической функции печени запускает процессы репарационной регенерации, чрезмерная активация которых может вести к фиброзированию и развитию цирроза печени [100].

У животных, перенесших хронический стресс, морфологические изменения в печени характеризовались нарушениями кровообращения и дистрофическими изменениями гепатоцитов. При этом определялось статистически значимое увеличение числа двухъядерных гепатоцитов и функционального кариоклеточного индекса. Эти изменения можно охарактеризовать как активацию репаративных процессов гепатоцитов в ответ на интенсификацию прооксидантного статуса [50, 84]. При этом последствия стрессорного воздействия во многом определяются не только силой и продолжительностью стресса, но и состоянием стресслимитирующих механизмов организма, которые

ограничивают деструктивные последствия стресса.

Имеются данные об использовании плани- и стереометрии как более достоверных гистологических методиках, которые позволяют с максимальной объективностью произвести количественные измерения в объеме, охарактеризовать структуры и их соотношение в целом [33]. Поэтому изменения стромально-паренхиматозных взаимоотношений можно считать наиболее объективным подтверждением выявленных изменений. Так, по данным А.Е. Белых и соавт. (2016), острый эмоционально-болевой стресс вызывал уменьшение паренхиматозно-стромального соотношения в печени за счет расширения и полнокровия кровеносных сосудов, застойных явлений в желчных капиллярах и холестаза, увеличение текущей интенсивности функционирования печени и развитие дегенеративных и деструктивных изменений в гепатоцитах, повышение текущей пролиферативной активности гепатоцитов со снижением глубины репаративных резервов [65].

У крыс-самцов Вистар при моделировании хронического стресса кортикостероиды индуцировали НАЖБП-подобное повреждение печени из-за увеличения количества глюкокортикоидов. Более того, повышался уровень малонового альдегида и снижалась активность супероксиддисмутазы в образцах печени и сыворотки крови, что свидетельствует о возникновении окислительного стресса. Последние исследования показали роль инфламассом в развитии повреждения печени при хроническом стрессе за счет активации различных воспалительных путей через инфламасому NLRP3 (NLRP3, ASC, каспаза-1). Это приводило к повышению уровня цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в тканях печени. Примечательно, что лечение метирапоном или мифепристоном уменьшало повреждения печени, вызванные хроническим стрессом. Авторы считают, что глюкокортикоиды могут быть важным медиатором воспаления печени, вызванного стрессом, который способствует развитию окислительного стресса и воспаления в печени, а ингибирование передачи сигналов глюкокортикоидов может стать новой терапевтической стратегией при НАЖБП [139].

Таким образом, механизмы развития нарушений макро- и микроциркуляции

в печени под воздействием хронического предаторного стресса сложны и многообразны и не могут быть объяснены только с помощью использованных нами методов исследования. Это открывает широкие возможности для более глубоких исследований. В перспективе дальнейшего изучения целесообразно провести исследование изменений гемодинамики, биохимических маркеров и гистологических нарушений в динамике развития хронического стресса и изучить отдаленные последствия этих процессов, в том числе формирование НАЖБП.

ВЫВОДЫ

1. При моделировании хронического экспериментального стресса в воротной вене происходило увеличение диаметра и уменьшение линейных скоростей кровотока, что приводило к снижению притока крови по воротной вене. Показатель отношения объемной скорости кровотока в воротной вене к массе животных снизился на 20,69%.

2. После окончания эксперимента выявлено выраженное достоверное снижение базовых показателей микроциркуляции в печени: показатель микроциркуляции уменьшился на 28,35% ($p < 0,01$), показатель флакс – на 100% ($p < 0,001$) при одновременном увеличении показателей нейрогенного тонуса на 23,91% ($p < 0,001$), миогенного тонуса на 25% ($p < 0,001$) и индекса шунтирования на 8,73% ($p < 0,001$). Показатель эффективности микроциркуляции в результате эксперимента уменьшился на 16,85% ($p < 0,05$).

3. В коже передней брюшной стенки крыс в результате эксперимента характер изменений показателей микроциркуляции был аналогичен изменению соответствующих показателей в печени: показатель микроциркуляции уменьшился на 25,39% ($p < 0,05$), показатель флакс на 12,25% ($p > 0,05$) при достоверном увеличении показателей нейрогенного, миогенного тонуса и индекса шунтирования (70,59%, 34,72% и 22,50% соответственно).

4. В результате хронического предаторного стресса в печени животных происходили выраженные изменения гистоструктуры в виде ее диффузного мозаичного поражения с развитием очагов преимущественно жировой дистрофии и некроза гепатоцитов, разрушения балочной структуры, венозного полнокровия, появления телец Маллори-Денка, признаков регенерации, активизации клеток Купфера; нарушений стромально-паренхиматозных взаимоотношений в связи с набуханием гепатоцитов, отеком межклеточного пространства и расширением синусоидальных капилляров.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании моделирования стрессового воздействия у крыс целесообразно использовать модель предаторного стресса как простую методику, не связанную с применением грубых физических методов воздействия, но влияющую на психоэмоциональную сферу животных, что можно сопоставить с постоянно встречающимся длительным психоэмоциональным стрессом у человека.

2. При проведении ультразвукового дуплексного сканирования и доплерометрии воротной вены у крыс следует учитывать широкий индивидуальный размах показателей кровотока, в связи с чем нужно строго соблюдать методику сканирования одним оператором, на одном ультразвуковом аппарате с одними и теми же настройками. При этом крысы должны быть в состоянии натошак. Должно применяться единое наркотическое вещество.

3. При выполнении лазерной доплеровской флоуметрии целесообразно изучать изменения показателей микроциркуляции не в виде абсолютных значений, а в виде реакции на воздействие с учетом индивидуальных колебаний.

4. Модифицированную нами модель хронического предаторного стресса можно рассматривать как достаточно универсальную методику моделирования стрессового воздействия на крыс, т.к. она включает элементы острого и хронического стресса, а помещение животных в отдельные клетки добавляет дополнительный механизм стресса – изоляцию животных, что, вероятно, усиливает воздействие. Влияние стресса может быть усилено применением иных дополнительных факторов (воздействие звуков хищников и др.).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В перспективе дальнейшей разработки темы целесообразно провести углубленное исследование механизмов формирования стеатогепатита при длительных стрессовых воздействиях. На наш взгляд, можно изучить изменение биохимических маркеров, отражающих нарушение функции печени, в процессе развития острого и хронического стресса и сопоставить их с изменениями на гистохимическом и электронно-микроскопическом уровне, что позволит глубже понять процессы воздействия стресса на печень.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВ – воротная вена

ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

КПВ – каудальная полая вена

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПГ – портальная гипертензия

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

УДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

D – диаметр сосуда

Flax – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции (флакс)

FMSF – методика флюоресценции кожи

GLP – надлежащая лабораторная практика

Ind Eff – индекс эффективности микроциркуляции

MI – показатель микроциркуляции

NIRS – устройства ближней инфракрасной спектроскопии

NOI – колебательный индекс нормоксии

MT – миогенный тонус

NT – нейрогенный тонус

Q – объемная скорость кровотока

Q/m – отношение объемной скорости кровотока к массе животного

R – коэффициент корреляции Пирсона

S – площадь сечения сосуда

Shunt ind – показатель шунтирования

TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока

V_{ms} – максимальная систолическая линейная скорость кровотока

V_{ed} – конечная диастолическая линейная скорость кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с. – Текст : непосредственный.
2. Адаптационные реакции гемодинамических систем на искусственно модулированный стресс у здоровых субъектов / Ю.Н. Смоляков, Б.И. Кузник, С.А. Калашникова, Е.В. Федоренко [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, №4. – С. 443-450. DOI:10.23888/PAVLOVJ2019274443-450.
3. Александрин, В.В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс /В.В. Александрин. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, №4. – С. 63–66.
4. Андреева, И.В. Атлас нормальной и ультразвуковой анатомии брюшной полости крысы / И.В. Андреева, А.А. Виноградов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 180 с. – Текст : непосредственный.
5. Андреева, И.В. Влияние пищевого нагрузочного теста на показатели микроциркуляции в печени крыс различного пола и возраста / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, В.Д. Телия. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, №1. – С. 71–77. Doi: 10.24884/1682-6655- 2022-21-1-71-77.
6. Андреева, И.В. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях / И.В. Андреева, А.А. Виноградов. – Текст : непосредственный // Наука молодых. – 2015. – № 4. – С. 59-69.
7. Андреева, И.В. Возрастные особенности портальной гемодинамики у крыс / И.В. Андреева, В.Д. Телия. – Текст : непосредственный // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2022. – Т. 14, №3. – С. 105-122. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-3-105-122.
8. Андреева, И.В. Изменения показателей портальной гемодинамики животных в различные возрастные периоды / И.В. Андреева, В.Д. Телия. – Текст :

непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т.12, №2. – С. 5-12. DOI: 10.37279/2224-6444-2022-12-2-5-12.

9. Беляева, Л.Е. Биохимическая оценка системы синтеза оксида азота у пренатально стрессированных крыс / Л.Е. Беляева, А.Н. Павлюкевич. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, №3. – С. 61–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-61-69.

10. Берестень, Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография портального кровообращения печени / Н.Ф. Берестень, О.Н. Нельга. – Текст : электронный // SonoAce International. – 2001. – № 9. – URL: <https://www.medison.ru/si/art129.htm> (дата обращения: 13.02.2025).

11. Бич, Т.А. Болезни печени и желчного пузыря / Т.А. Бич, А.С. Портянко. – Текст : электронный // Минск: БГМУ, 2013. – 40 с. – URL: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/369?show=full> (дата обращения: 13.02.2025). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей.

12. Блинкова, Н.Б. Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у пациентов из разных возрастных групп / Н.Б. Блинкова, С.В. Сазонов, С.Л. Леонтьев. – Екатеринбург: Юника; 2017. – 106 с. – Текст : непосредственный.

13. Виноградов, А.А. Возрастная адаптация портальной гемодинамики крыс в процессе 75 суток наблюдения / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, Е.С. Симакова. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – т. 19, № 2. – С. 125-129. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-125-129.

14. Виноградов, А.А. Адаптация портальной гемодинамики крыс к выполнению ежедневной, дозированной физической нагрузки в виде принудительного бега / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, Е.С. Симакова. – Текст : непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. –Т. 12, № 3. – С. 16-21.

15. Виноградов, А.А. Возрастные изменения гидратации и гистоструктуры печени крысы / А.А. Виноградов, Е.С. Симакова. – Текст :

непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 3. – С. 120-128.

16. Власова, Т.И. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние / Т.И. Власова, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, №2. – С. 4-15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15>.

17. Влияние АКГГ4-7-pgr (семакса) на морфологию печени крыс в условиях острого эмоционально-болевого стресса / О.М. Шепелева, А.В. Иванов, И.И. Бобынцев [и др.]. – Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – Т. 11, №3. – С. 81-85. DOI: 10.21626/vestnik/2017-3/14.

18. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на функциональное состояние гепатоцитов крыс при эмоционально-болевым стрессе / А.Е. Белых, И.И. Бобынцев, А.А. Крюков, В.Т. Дудка. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 6. – С. 700–707.

19. Влияние пептида АКГГ 4-7-ПГП на перекисное окисление липидов в печени крыс и активность сывороточных трансаминаз в условиях иммобилизационного стресса / И.И. Бобынцев, А.А. Крюков, О.М. Шепелева, А.В. Иванов. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 8. – С. 18-21.

20. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при эмоционально-болевым стрессе / Е.В. Фоменко, А.В. Иванов, И.И. Бобынцев [и др.]. – Текст : непосредственный // Морфология. – 2019. – Т.155, № 1. – С. 18-22.

21. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при эмоционально-болевым стрессе / И.И. Бобынцев, Е.В. Фоменко, А.А. Крюков [и др.]. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 2. – С. 11-15.

22. Возрастные изменения гемодинамики и морфометрии воротной вены крыс / И.В. Андреева, В.Д. Телия, И.Б. Глуховец, Р. Ю. Симаков. – Текст :

непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, №4. – С. 67–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74.

23. Возрастные морфологические особенности печени и щитовидной железы беспородных лабораторных крыс / Е.С. Джадранов, М.Ж. Ергазина, З.Н. Джангельдина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник КазНМУ. – 2015. – №3. – С. 220-222.

24. Воробьёва, А.В. Роль клеток Купфера в регуляции функции гепатоцитов / А. В. Воробьёва, Д. М. Бицюк. – Текст : непосредственный // Синергия наук. – 2017. – № 18. – С. 1126-1131. URL: <http://synergy-journal.ru/archive/article1494> (26.12.2024).

25. Галагудза, М.М. Роль оценки основных гемодинамических параметров в современной экспериментальной практике / М.М. Галагудза. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 103–109. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109.

26. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – 3-е изд. – Ростов н/Д : Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 223 с. – Текст : непосредственный.

27. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста / К.В. Омеляненко, А.Ю. Горшков, А.А. Федорович [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 8. – С. 48–55. Doi:10.15829/1728-8800-2021-3111.

28. Гетман, Н.В. Гистометрия селезеночной и воротной вен в норме и при синдроме портальной гипертензии в возрастном аспекте / Н.В. Гетман. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2 (163). – С. 49–53.

29. Гистофизиология капилляров / В. И. Козлов, Е. П. Мельман, Б. В. Шутка, Е. М. Нейко // СПб.: Наука, 1994. – Текст : непосредственный.

30. Гусакова, Е.А. Влияние стресса на микростроение печени достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации / Е.А. Гусакова, И.В. Городецкая. – Текст : непосредственный // Материалы 69-ой научной сессии

сотрудников университета. – Витебск, 2014. – С. 211-212.

31. Гусакова, Е.А. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на гистоструктуры печени крыс при стрессе / Е.А. Гусакова, И.В. Городецкая. – Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т. 4, №12. – С. 5-13.

32. Гущин, Я.А. Применение методов морфометрии для оценки гистопатологии в доклинических исследованиях / Гущин Я.А. – Текст электронный. – Лабораторные животные для научных исследований. – 2024. – № 1. – URL: <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-04> (дата обращения: 13.02.2025). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей.

33. Дуданова, О.П. Апоптоз гепатоцитов при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени / О.П. Дуданова, А.А. Шиповская, И.В. Курбатова. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 157, №9. – С. 81–85. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-157-9-81-85.

34. Забозлаев, Ф.Г. Морфогистометрические показатели стромально-паренхиматозных взаимоотношений при старении организма / Ф. Г. Забозлаев, А. В. Сорокина. – Текст : непосредственный // Клиническая практика. – 2011. – № 2. – С. 26-31.

35. Зарубин, А. Морфологические изменения в печени при стрессе / А. Зарубин, О.Н. Шашкова. – Текст : электронный. – URL: <https://scienceforum.ru/2011/article/2011001992> (дата обращения: 13.12.2025). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей.

36. Зарубина, И.В. Влияние острого гипокинетического стресса на функции печени / И.В. Зарубина, И.А. Юнусов, П.Д. Шабанов. – Текст : непосредственный // Медико-биологические и социальнопсихологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 4. – С. 61-65.

37. Изменение микроциркуляторной картины у больных перемежающейся хромотой после эндоваскулярного восстановления магистрального кровотока конечности / Н.Н. Стрельцова, А.П. Васильев, И.С.

Бессонов, Г.В. Колунин. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 42–48. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-42-48.

38. Киреев, С.С. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) / С.С. Киреев, А.Р. Токарев. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – №2. Публикация 3-3. DOI: 10.12737/11432. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015_2/5156.pdf (дата обращения: 18.03.2025).

39. Козлов, В. И. Анализ флюктуаций капиллярного кровотока у человека методом лазерной доплеровской флоуметрии / В. И. Козлов, Л. В. Корси, В.Г. Соколов. – Текст : непосредственный // Материалы I Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». – Москва, 1996. – С. 38-47.

40. Козлов, В.И. Капилляроскопия в клинической практике / В.И. Козлов. – М.: Практ. мед., 2015. – 232 с. – Текст : непосредственный.

41. Козлов, В.И. Развитие системы микроциркуляции. – М.: Изд-во РУДН, 2012. – Текст : непосредственный.

42. Контроль качества эксперимента при моделировании фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс по методике Koidzumi / А.А. Шмонин, А.С. Дайнеко, М.С. Просвирнина [и др.]. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, №3 (51). – С. 74–79.

43. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени / И.И. Жирков, А.В. Гордиенко, Д.Ю. Сердюков [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 21. – №2. – С. 219 222. – DOI: 10.17816/brmma25948.

44. Кровоснабжение печени и клеточный состав крови и лимфы при экспериментальном токсическом гепатите / Л.Э. Булекбаева, А.Е. Ерлан, Ш.О. Рыспекова [и др.]. – Текст : электронный // Международный журнал прикладных

и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4-4. – С. 724-726. – URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9063> (дата обращения: 18.06.2025).

45. Крупаткин, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия: международный опыт и распространенные ошибки / А.И. Крупаткин. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т.6, № 1. – С. 90-92.

46. Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения / В.И. Беляков, Е.М. Инюшкина, Д.С. Громова [и др.]. – Самара: Издательство Самарского университета, 2021. – 96 с. – Текст : непосредственный.

47. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие для врачей / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин. – М.: Изд-во РУДН, 2012. – 32 с. – Текст : непосредственный .

48. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с. – Текст : непосредственный.

49. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – Москва : Реальное время, 2003. – 336 с. – Текст : непосредственный.

50. Литвиненко, А.Н. Морфологические и морфометрические параметры ткани печени лабораторных животных после моделирования хронического стресса / А.Н. Литвиненко, Д.А. Зиновкин, Т.С. Угольник. – Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – Т. 58, № 4. – С. 56-60.

51. Литвицкий, П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции / П.Ф. Литвицкий. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, №1. – С. 82–92. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.

52. Лукина, О.В. Влияние атипичной артериальной васкуляризации печени на компьютерно-томографические признаки гемангиом / О.В. Лукина, Н.

Алмасри. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 52-57. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-1-52-57>;

53. Малюкова, Т.И. Реакция сердечно-сосудистой системы на стрессовые воздействия / Т.И. Малюкова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. – 2020. – №6. – С. 194-199. DOI: 10.17513/spno.30248.

54. Малютина, Е.А. Влияние стресса и желудочно-кишечных расстройств на прогрессирование гемодинамических нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы) / Е.А. Малютина, С.В. Токарева. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – №1. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-stressa-i-zheludочно-kishechnyh-rasstroystv-na-progressirovanie-gemodinamicheskikh-narusheniy-u-bolnyh-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami> (дата обращения 25.08.2025).

55. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41.

56. Мач, Э.С. Нарушения микроциркуляции при системной склеродермии / Э.С. Мач, Р.Т. Алекперов. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 4.

57. Мезенцева, Л.В. Нелинейный анализ флуктуаций показателей микроциркуляции сосудов симметричных органов у человека на основании данных лазерной доплеровской флоуметрии / Л.В. Мезенцева. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 33–38.

58. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков / К. В. Жмеренецкий, О. В. Каплиева, З. В. Сиротина, Р. Ф. Езерский. – Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – Т. 2. – С. 59–62.

59. Милуков, В.Е. Современные представления о морфофункциональной организации сосудистого русла печени / В.Е. Милуков, Х.М. Шарифова. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, №4. – С. 4–10. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-4–10.

60. Минина, В.И. Использование компьютерной морфометрии в исследовании ядрышковых характеристик клеток / В.И. Минина. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 6. – С. 10.

61. Михайличенко, Л.А. Микрососуды защечных мешков хомячка в условиях снижения системного давления / Л.А. Михайличенко, М.И. Тимкина. – Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 12. – С. 617–621.

62. Морозов, В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 15–17.

63. Морозова, Т.Г. Диагностическое значение мультипараметрической эластографии печени / Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5 (Прил. 50). – С. 100.

64. Морфологические изменения печени крыс при стрессе и их особенности при введении семакса / А.В. Иванов, И.И. Бобынцев, О.М. Шепелева [и др.]. – Текст : непосредственный // Морфология. – 2017. – Т. 151, № 1. – С. 39–43.

65. Морфология печени крыс в условиях острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения дельта-сон индуцирующего пептида / А.Е. Белых, В.Т. Дудка, И.И. Бобынцев, А.А. Крюков. – Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – Т. 10, №4. – С. 59–66. DOI: 10.21626/vestnik/2016-4/10.

66. Морфология печени крыс в условиях хронического эмоционально-болевого стресса на фоне введения дельта-сон индуцирующего пептида / А. Е.

Белых, В. Т. Дудка, И. И. Бобынцев, А. А. Крюков. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. URL: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=26100> (дата обращения 25.08.2025).

67. Морфометрические параметры аорты у крыс разного возраста и в условиях хронического стресса / Н.С. Аверкин, М.Г. Федорова, Д.А. Степанов [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29429>. (дата обращения 15.04.2025).

68. Морфофункциональная характеристика печени крыс в норме и при сахарном диабете в эксперименте / Ю.Р. Согуйко, Ю.Я. Кривко, Е.Н. Крикун, О.О. Новиков. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8297> (дата обращения 19.03.2025).

69. Нарушение обменных процессов в печени крыс под действием стресса / С.Е. Фоменко, Н.Ф. Кушнерова, В.Г. Спрыгин, Т.В. Момот. – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С.67-70.

70. Никоненко, А.Г. Введение в количественную гистологию / А.Г. Никоненко. – Киев: Книга-Плюс, 2013. – 56 с. – Текст : непосредственный.

71. Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом / Е.В. Потапова, М.А. Филина, И.О. Козлов [и др.]. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 58–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-58-64.

72. Оценка состояния микроциркуляции у детей 6–7 лет по данным лазерной доплеровской флоуметрии / В.И. Козлов, В.Н. Сахаров, О.А. Гурова, В.В. Сидоров. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, №3. – С. 46–53. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53.

73. Павлов, С.Е. Адаптация / С.Е. Павлов. – М., «Паруса», 2000. – 282 с. – Текст : непосредственный.

74. Показатели микроциркуляции в коже живота крыс различного пола и возраста при пищевом нагрузочном тесте / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, В.Д. Телия, А.С. Григорьев. – Текст : непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т.12, №1. – С. 16-21. DOI: 10.37279/2224-6444-2022-12-1-15-20.

75. Процак, Е.С. Роль оценки основных гемодинамических параметров в современной экспериментальной практике / Е.С. Процак, Ю.Ю. Борщев, М.М. Галагудза. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 103-109. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-1-103-109>.

76. Радченко, В.Г. Возрастные изменения печени / В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов. – Текст : непосредственный // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 110-116.

77. Рогаткин, Д.А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo* / Д.А. Рогаткин. – Текст : непосредственный // Медицинская физика. – 2017. – №4. – С. 75-93.

78. Роль фотоплетизмографии и пальцевого давления в ранней диагностике тромбозов шунта / А.В. Покровский, Р.М. Догужиева, А.Ф. Хазаров, Л.С. Селезнева. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 133.

79. Романова, Л.П. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс / Л.П. Романова, И.И. Малышев. – Текст : непосредственный // Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С. 398–402.

80. Симакова, Е.С. Влияние дозированной физической нагрузки на портальную гемодинамику и структурно-функциональное состояние печени у лабораторных крыс разного возраста / Е.С. Симакова // Автореф. дисс. ... к.м.н. 1.5.5 – Физиология человека и животных. Рязань, 2023. – 24 с.

81. Сниховская, К.В. Морфометрия в цитологическом исследовании выпотных жидкостей / К.В. Сниховская, И.П. Шабалова. – Текст :

непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 8. – С. 32-36.;

82. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, Т.М. Жесткова [и др.]. – Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – №2. – С. 54-58. DOI:10.35177/1994-5191-2019-1-54-58.

83. Современный взгляд на тельца Мэллори / В.С. Пауков, Ю.А. Кириллов, И.А. Чернов, Е.В. Штемплевская. – Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8, №4. – С. 5-12.

84. Солин, А.В. Влияние опиоидных пептидов на морфологические изменения в печени крыс при длительном стрессе / А.В. Солин, Ю.Д. Ляшев. – Текст : непосредственный // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 4, №19. – С. 132-137.

85. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных / А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова, Э. С. Зубенкова [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63. № 1. – С. 5-27. doi: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014.

86. Сопоставительный анализ экспериментальных показателей внутрикожного напряжения кислорода с параметрами микроциркуляции / И.В. Андреева, А.А. Виноградов, Т.М. Жесткова [и др.]. – Текст : непосредственный // Якутский медицинский журнал. – 2019. – Т. 65, №1. – С. 14-16. DOI:10.25789/YMJ.2019.65.04.

87. Состав фосфолипидов и активность редокс-системы глутатиона печени крыс в условиях пролонгированной высокожировой нагрузки / Ю.К. Караман (Денисенко), Т.П. Новгородцева, Н.В. Жукова, В.И. Янькова. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 8. – С.1000–1007.

88. Состояние микроциркуляторного русла кожи у больных с легочной

гипертензией на фоне врожденных пороков сердца / Е.В. Долгова, А.А. Федорович, Т.М. Мартынюк [и др.]. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 65–70. Doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-65-70.

89. Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс / В.Э. Цейликман, М.С. Лапшин, М.В. Комелькова [и др.] // А61В5/16 G09В23/28 G01N33/68 G01N33/74. <https://patenton.ru/patent/RU2746901C1>.

90. Стрельцова, Н.Н. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертонией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией / Н.Н. Стрельцова, А.П. Васильев. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, №4. – С. 16–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24.

91. Тихомирова, И.А. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции / И.А. Тихомирова, Н.В.Бабошина, С.С. Терехин. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №3. – С. 80–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86.

92. Тихонова, И.В. Возрастные изменения в системе колебательных процессов в микрососудистом русле кожи человека в норме и при сосудистых патологиях / И.В. Тихонова. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 42–57. Doi:10.24884/1682-6655-2018-17-3-42-57.

93. Токарев, А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) / А.Р. Токарев. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – №3. Публикация 3-10. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-10.pdf>. (дата обращения 25.08.2025).

94. Тюзиков, И.А. Влияние острого стресса на обмен биогенных аминов у

крыс в эксперименте / И.А. Тюзиков, А.П. Иванов, И.В. Чернышев. – Текст : электронный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – №2. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Влияние острого стресса на обмен биогенных аминов у крыс в эксперименте/4ad5a49b0107eec55779723e37893bdbed7e8abb>. (дата обращения 14.02.2025).

95. Физиология стресса / Ю.В. Карасева, Э.М. Наумова, А.Р. Токарев, Ю.К. Гусак. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина и фармакология. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 34–41.

96. Фоменко Е.В. Влияние тафтина-пгп (селанка) на морфофункциональное состояние гепатоцитов при различных видах стресса. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.03.03 – патологическая физиология. Курск, 2019.

97. Хадарцев, А.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) / А.А. Хадарцев, Н.А. Фудин. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – №3. Публикация 8-4. DOI: 10.12737/ 13378. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. (дата обращения 25.08.2025).

98. Цейликман, О.Б. Гепатотропные эффекты и монооксигеназная система печени при хроническом стрессе / О.Б. Цейликман. – Текст : непосредственный // Образование Здравоохранение Физическая культура. – 2006. – Т. 7, №1. – С. 121-122.

99. Чхаидзе, И.З. Гендерные особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии / И.З. Чхаидзе. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, №4. – Т. 58–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.

100. Экспериментальная оценка показателей капиллярного кровотока, гемореологии и гемостаза на модели острого респираторного дистресс-синдрома

у крыс / В.А. Пугач, С.Г. Чефу, М.А. [и др.]. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, №3. – С. 86-95. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95>].

101. A brain-to-liver signal mediates the inhibition of liver regeneration under chronic stress in mice / Zhou Y, Lin X, Jiao Y, [et al.]. – Text : visual // L.Nat Commun. 2024;15(1):10361. doi: 10.1038/s41467-024-54827-5.

102. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by Spectral analysis of Laser Doppler / Yuan X., Wu Q., Shang F. [et al.]. – Text : visual // Clin Exp Hypertens. 2019, vol. 41, no. 4, pp. 342-352. DOI: 10.1080/10641963.2018.1481424.

103. A new classification of congenital abnormalities of UPVS: sonographic appearances, screening strategy and clinical significance / Qin Y, Wen H, Liang M [et al.]. – Text : visual // Insights Imaging. 2021;12(1):125. doi: 10.1186/s13244-021-01068-5.

104. A novel potential mechanism for the development of portal vein thrombosis in cirrhosis based on portal hemodynamics / Yan Y, Xiong Z, Wang X, Yang L. [et al.]. – Text : visual // Insights Imaging. 2022;13(1):192. doi: 10.1186/s13244-022-01330-4.

105. A Prolonged Stress Rat Model Recapitulates Some PTSD-like Changes in Sleep and Neuronal Connectivity / Lo Y., Yi P.-L., Hsiao Y.-T. [et al.]. – Text : visual // Commun. Biol. 2023;6:716. doi: 10.1038/s42003-023-05090-9.

106. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh score in Singapore / A.M. Afif, J.P. Chang, Y.Y. Wang [et al.]. – Text : visual // Ultrasound. – 2017. – Vol. 25, № 4. – P. 213-221. DOI:10.1177/1742271X17721265.

107. Abdominal applications of quantitative 4D flow MRI / Oechtering TH, Roberts GS, Panagiotopoulos N. [et al.]. – Text : visual // Abdom Radiol (NY). 2022;47(9):3229-3250. doi: 10.1007/s00261-021-03352-w.

108. Adamec, R.E., Shallow T. Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat / Adamec, R.E., Shallow T. – Text : visual // Physiology and

Behavior, 1993; 54(1), 101109.

109. Advances in intrahepatic and extrahepatic vascular dysregulations in cirrhotic portal hypertension / Li Y, Zhu B, Shi K. [et al.]. – Text : visual // Front Med (Lausanne). 2025;12:1515400. doi: 10.3389/fmed.2025.1515400.

110. Aksu, U. Microcirculation: Current Perspective in Diagnostics, Imaging, and Clinical Applications / Aksu, U., Yavuz-Aksu B, Goswami N. – Text : visual // J Clin Med. 2024;13(22):6762. doi: 10.3390/jcm13226762.

111. Albrechet-Souza, L. The predator odor avoidance model of post-traumatic stress disorder in rats / Albrechet-Souza L., Gilpin N.W. – Text : visual // Behav. Pharmacol. 2019;30:105–114. doi: 10.1097/FBP.0000000000000460.

112. Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview / Iranpour P, Lall C, Houshyar R. [et al.]. – Text : visual // Ultrasonography. 2016;35(1):3-12. <https://doi.org/10.14366/usg.15020>.

113. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications / Coulon S, Heindryckx F, Geerts A. [et al.]. – Text : visual // Liver Int. 2011;31:146-162.

114. Assessment of intrahepatic blood flow by Doppler ultrasonography: Relationship between the hepatic vein, portal vein, hepatic artery and portal pressure measured intraoperatively in patients with portal hypertension / I. Zhang, J. Yin, Y. Duan [et al.]. – Text : visual // BMC Gastroenterology. – 2011. – Vol. 11. – P. 84. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/84>.

115. Atlas of Liver Pathology / Chan A.W.H., Quaglia A., Haug B., Burt A. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2014. – 248 p. – Text : visual.

116. Austrian consensus on the diagnosis and management of portal hypertension in advanced chronic liver disease (Billroth IV) / Mandorfer M, Aigner E, Cejna M. [et al.]. – Text : visual // Wien Klin Wochenschr. 2023;135(Suppl 3):493-523. doi: 10.1007/s00508-023-02229-w.

117. Bacterial translocation occurs early in cirrhosis and triggers a selective inflammatory response / Simbrunner B, Caparrós E, Neuwirth T. [et al.]. – Text : visual // Hepatol Int. 2023;17(4):1045-1056. doi: 10.1007/s12072-023-10496-y.

118. Bibliometric-analysis visualization and review of non-invasive methods for

monitoring and managing the portal hypertension / Sun X, Ni HB, Xue J. [et al.]. – Text : visual // Front Med (Lausanne). 2022;9:960316. doi: 10.3389/fmed.2022.960316.

119. Body weight gain and diurnal differences of corticosterone changes in response to acute and chronic stress in rats / Retana-Márquez S, Bonilla-Jaime H, Vázquez-Palacios G. [et al.]. – Text : visual // Psychoneuroendocrinology. 2003 Feb;28(2):207-27. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00017-3.

120. Braet, F. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review / Braet F, Wisse E. – Text : visual // Comp Hepatol. 2002;23:1.

121. Braverman, I.M. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / Braverman IM, Yen A, Goldminz D. – Text : visual // J. Invest. Dermatol. 1990;95(3):283–286.

122. British Society of Gastroenterology. Management of patients with chronic liver disease. http://www.bsg.org.uk/images/Commissioning_report/BSG_Management_of_Patients_with_Chronic_Liver_Disease.pdf. Accessed October 10, 2016.

123. Căruntu I.-D. Microscopic morphometry - a modern approach / Căruntu I.-D. – Text : visual // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi., 2003, vol. 107 (1), pp. 9-18.

124. Chronic fatigue associated with post-COVID syndrome versus transient fatigue caused by high-intensity exercise: are they comparable in terms of vascular effects? / Chudzik M, Cender A, Mordaka R. [et al.]. – Text : visual // Vasc Health Risk Manag. 2022;18:711–719. doi:10.2147/VHRM.S371468.

125. Chronic stress does not impair liver regeneration in rats / Andersen KJ, Knudsen AR, Wiborg O, Mortensen FV. – Text : visual // Regen Med Res. 2015;3:2 doi:10.1186/s40340-015-0011–8.

126. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice / Liu Y.Z., Chen J.K., Zhang Y., [et al.]. – Text : visual // BMC Gastroenterol. – 2014. – Vol. 14. – P. 106. – doi: 10.1186/1471-230X-14-106.

127. Clinical Applications of 4D Flow MRI in the Portal Venous System / Oechtering TH, Roberts GS, Panagiotopoulos N, [et al.]. – Text : visual // Magn Reson Med Sci. 2022;21(2):340-353. doi: 10.2463/mrms.rev.2021-0105.

128. Close Relationship between Systemic Arterial and Portal Venous Pressure in an Animal Model with Healthy Liver / Lazaro A, Stoll P, von Elverfeldt D. [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9963. doi: 10.3390/ijms24129963.

129. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study / V. Bhardwaj, G. Vikneswaran, P. Rola [et al.]. – Text : visual // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 24, № 9. – P. 783-789. Doi:10.5005/jp-journals-10071-23570: 10.5005/jp-journals-10071-23570.

130. Comparison of conventional sonographic signs and magnetic resonance imaging proton density fat fraction for assessment of hepatic steatosis / M. Kim, B.-K. Kang, D.W. Jun [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports.* – 2018. – Vol. 8. – P. 7759. DOI:10.1038/s41598-018-26019-x.

131. Comparison of Portal Vein Doppler Indices and Hepatic Vein Doppler Waveform in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Healthy Control / E. Solhjoo, F. Mansour-Ghanaei, R. Moulaei-Langorudi, F. Joukar. – Text : visual // *Hepat Mon.* – 2011. – Vol. 11, № 9. – P. 740-744. DOI: 10.5812/kowsar.1735143X.729.

132. Comparison of portal vein hemodynamics with ultrasound-based elastography for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic liver disease / Yamaguchi K, Seko Y, Sakai T. [et al.]. – Text : visual // *Sci Rep.* 2023 Feb 28;13(1):3425. doi: 10.1038/s41598-023-30279-7.

133. Courson, J.A. Intravital Microscopy to Study Platelet-Leukocyte-Endothelial Interactions in the Mouse Liver / Courson, JA, Langlois KW, Lam FW. – Text : visual // *J Vis Exp.* 2022;(188):10.3791/64239. doi: 10.3791/64239.

134. Chronic stress-secreted glucocorticoids induce NAFLD-like changes in male rats: oxidative stress/NLRP3 inflammasome signaling / Q. Shao, C. Zhang, J. Mu [et al.]. – Text : visual // *J Mol Endocrinol.*, 2025, 75(2):e250056. doi: 10.1530/JME-25-0056.

135. Current status of animal models of posttraumatic stress disorder: Behavioral and biological phenotypes and future challenges in improving translation /

Deslauriers J., Toth M., Der-Avakian A., Risbrough V.B. – Text : visual // *Biol. Psychiatry*. 2018;83:895–907. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.11.019.

136. Deslauriers, J. Immune signaling mechanisms of PTSD risk and symptom development: Insights from animal models / Deslauriers J., Powell S., Risbrough V.B. – Text : visual // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2017;14:123–132. doi: 10.1016/j.cobeha.2017.01.005

137. Detection of liver and spleen stiffness in rats with portal hypertension by two-dimensional shear wave elastography / Chen Y, Li J, Zhou Q, Lyu G, Li S. – Text : visual // *BMC Med Imaging*. 2022;22(1):68. doi: 10.1186/s12880-022-00786-6.

138. Diagnostic and Prognostic Values of Noninvasive Predictors of Portal Hypertension in Patients with Alcoholic Cirrhosis / E.J. Cho, M.Y. Kim, J.-H. Lee [et al.]. – Text : visual // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. 135-142. doi:10.1371/journal.pone.0133935.

139. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis / McAvoy NC, Semple S, Richards JMJ. [et al.]. – Text : visual // *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:947-954.

140. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods / Dremin V, Kozlov I, Volkov M. [et al.]. – Text : visual // *J. Biophotonics*. 2019;12(6): E201800317. Doi: 10.1002/jbio.201800317.

141. Effect of Delta Sleep-Inducing Peptide on Functional State of Hepatocytes in Rats During Restraint Stress / I. I. Bobyntsev, A. A. Kryukov, A. E. Belykh, V. T. Dudka // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 160, N 4. – P. 421–424.

142. Effect of Selank on Functional State of Rat Liver under Conditions of Restraint Stress / E.V. Fomenko, I.I. Bobyntsev, A.A. Krykov [et al.]. – Text : visual // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 163, N 4. – P. 415-418.

143. Effect of Selank on Morphological Parameters of Rat Liver in Chronic Foot-Shock Stress/ E.V. Fomenko, I.I. Bobyntsev, A.V. Ivanov [et al.]. – Text : visual // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 167, N 2. – P. 293-296.

144. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anaesthetized rats--an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals / Li Z., Tam E.W., Kwan M.P. [et al.]. – Text : visual // *Phys Med Biol.* 2006;51(10):2681-94. Doi: 10.1088/0031-9155/51/10/020.

145. Eleftheriadis E. Hepatic tissue microcirculation, oxygenation and energy charge in ischemia-reperfusion subjected cirrhotic rat liver / Eleftheriadis E., K. Kotzampassi, S. Iliadis [et al.]. – Text : visual // *Hepatogastroenterology.* – 1997. – Vol. 44, № 16. – P. 1187-1192. DOI:10.1016/j.hepres.1997.04.002.

146. Endocannabinoid and neuroplasticity-related changes as susceptibility factors in a rat model of posttraumatic stress disorder / Szenté B., Balla G.Y., Varga Z.K. [et al.]. – Text : visual // *Neurobiol. Stress.* 2024;32:100662. doi: 10.1016/j.ynstr.2024.100662.

147. Endoscopic ultrasound in portal hypertension: navigating venous hemodynamics and treatment efficacy / Dragomir I, Pojoga C, Hagiú C. [et al.]. – Text : visual // *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2024;12:goae082. doi: 10.1093/gastro/goae082.

148. Endothelial Dysfunction and Liver Cirrhosis: Unraveling of a Complex Relationship / Nesci A, Ruggieri V, Manilla V. [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12859. doi: 10.3390/ijms252312859.

149. Evaluation of Ovarian Vascularity in Children by Using the "Superb Microvascular Imaging" Ultrasound Technique in Comparison With Conventional Doppler Ultrasound Techniques / Ayaz E, Aslan A, İnan İ, Yıkılmaz A. – Text : visual // *J Ultrasound Med.* 2019;38(10):2751-2760. doi: 10.1002/jum.14983.

150. Fagrell, B. Problems using laser Doppler on the skin in clinical practice / Fagrell B. – Text : visual // *Med. Acad. Publ.*, 1994:49–54.

151. Farell, G.C. Hepatic microcirculation in fatty liver disease / G.C. Farell, N.C. Teon, R.S. McCuskey. – Text : visual // *The anatomical record.* – 2008. – Vol. 291. – P. 684-692.

152. Farhan A.R. Evaluation of Melatonin Hormone and Nitric oxide Levels in Non-alcoholic Fatty Liver Patients in Relation to Obesity and Oxidative Stress / A.R. Farhan – Text : visual // *J. Pharm. Sci. Res.* – 2018. – № 10. – P. 1167–1169.

153. Flandreau E.I., Toth M. Animal models of PTSD: A critical review. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018;38:47–68. doi: 10.1007/7854_2016_65.
154. Flowmotion monitored by Flow Mediated Skin Fluorescence (FMSF): a tool for characterization of microcirculatory status / Gebicki J, Katarzynska J, Cholewinski T. [et al.]. – Text : visual // *Front Physiol.* 2020;11:702. doi:10.3389/FPHYS.2020.00702.
155. Gebicki, J. Assessment of microcirculatory status based on stimulation of myogenic oscillations by transient ischemia: from health to disease. Gebicki J, Marcinek A, Zielinski J. – Text : visual // *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:33–36. doi:10.2147/VHRM.S292087.
156. Gebicki J. Effect of Psychological Stress on Microcirculation Oscillations: Diagnostic Aspects / J. Gebicki, J. Katarzynska, A. Marcinek // *Vascular Health and Risk Management* 2023;19 79–82 doi: 10.2147/VHRM.S399082. eCollection 2023.
157. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif [et al.]. – Text : visual // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
158. Greater daily psychosocial stress exposure is associated with increased norepinephrine-induced vasoconstriction in young adults / Greaney JL, Surachman A, Saunders EFH. [et al.]. – Text : visual // *J Am Heart Assoc.* 2020;9(9):e015697. doi:10.1161/JAHA.119.015697.
159. Guven, G. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application / Guven G., Hilty M.P., Ince C. – Text : visual // *Blood Purif.* 2020;49:143–150. doi: 10.1159/000503775.
160. Hadizadeh F. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers / F. Hadizadeh, E. Faghihimani, P. Adibi – Text : visual // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2017. – № 8. – P. 11.
161. Hemodynamics in the microvasculature of thioacetamide-induced cirrhotic rat livers / M. Nakata, K. Nakamura, Y. Koda [et al.]. – Text : visual // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – Vol. 49 (45). – P. 652-656.

162. Hepatic and portal vein Doppler ultrasounds in assessing liver inflammation and fibrosis in chronic HBV infection with a normal ALT level / Tian L, Tang S, Wang N, [et al.]. – Text : visual // *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1178944. doi: 10.3389/fmed.2023.1178944.

163. Hepatic artery resistive index (HARI) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score in NAFLD patients: cut-off suggestive of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) evolution / C. Tana, M. Tana, S. Rossi [et al.]. – Text : visual // *J Ultrasound*. – 2016. – Vol. 19. – P. 183–189. DOI 10.1007/s40477-016-0203-8.

164. Hepatic Hemodynamics and Portal Flow Modulation: The A2ALL Experience / Emond JC, Goodrich NP, Pomposelli JJ. [et al.]. – Text : visual // *Transplantation*. 2017;101(10):2375-2384. doi: 10.1097/TP.0000000000001823.

165. Hepatic hypertrophy and hemodynamics of portal venous flow after percutaneous transhepatic portal embolization / Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H. [et al.]. – Text : visual // *BMC Surg*. 2019;19(1):23. doi: 10.1186/s12893-019-0486-8.

166. Heterogeneity of Doppler waveform description is decreased with the use of a dedicated classification / L. Omarjee, O. Stivalet, C. Hoffmann [et al.]. – Text : visual // *Vasa*. – 2018. – Vol. 47. – P. 471-474. Doi: 10.1024/0301-1526/a000724.

167. Hodges, G.J. Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation / Hodges G.J., Del Pozzi A.T. – Text : visual // *Microvasc Res.*, 2014, vol. 93, pp. 87-91. DOI:10.1016/j.mvr.2014.04.002.

168. Huang, T.D. Non-alcoholic fatty liver disease (nafld): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management / T.D. Huang, J. Behary, A. Zekry. – Text : visual // *Intern Med J*. – 2020. – Vol. 50, № 9. – P. 1038-1047. doi: 10.1111/imj.14709.

169. Ikura, Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease during the last three decades / Y. Ikura. – Text : visual // *World J Hepatol*. – 2014. – Vol. 12, № 6. – P. 894-900.

170. Inescapable foot shock induces a PTSD-like phenotype and negatively impacts adult murine bone / Sidles S.J., Kelly R.R., Kelly K.D. – Text : visual // *Dis.*

Model. Mech. 2024;17:dmm050044. doi: 10.1242/dmm.050044.

171. Influence of ACTG4-7-PGP (Semax) on Morphofunctional State of Hepatocytes in Chronic Emotional and Painful Stress / A.V. Ivanov, I.I. Bobyntsev, O.M. Shepeleva. – Text : visual // Bull. Exp. Biol. Med. – 2017. – Vol. 163, Iss. 1. – P. 105-108.

172. Influence of Footshock Number and Intensity on the Behavioral and Endocrine Response to Fear Conditioning and Cognitive Fear Generalization in Male Rats / Daviu N., Molina P., Nadal R. – Text : visual // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2024;135:111112. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111112.

173. Innovative angiography: a new approach to discover more hepatic vein collaterals in patients with cirrhotic portal hypertension / Liu B, Yue Z, Cui T. – Text : visual // BMC Gastroenterol. 2023;23(1):144. doi: 10.1186/s12876-023-02792-6.

174. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A Consensus Statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound / E.S.H. Kim, A.M. Sharma, R. Scissons [et al.]. – Text : visual // Vascular Medicine. – 2020. – Vol. 1. – P. 23. DOI: 10.1177/1358863X20937665 journals.sagepub.com/home/vmj.

175. Intestinal Claudin-7 deficiency impacts the intestinal microbiota in mice with colitis / Ding Y., Wang K., Xu C. – Text : visual // BMC Gastroenterology. 2022;22:24. Doi:10.1186/s12876-022-02100-8.

176. Iwakiri, Y. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy / Iwakiri Y, Trebicka – Text : visual // J. JHEP Rep. 2021 Jun 4;3(4):100316. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.

177. Kim, M. Comparison of conventional sonographic signs and magnetic resonance imaging proton density fat fraction for assessment of hepatic steatosis / M. Kim, B.-K. Kang, D.W. Jun. – Text : visual // SCientIfIC RePOrTS. – 2018. – Vol. 8. – P. 7759. doi:10.1038/s41598-018-26019-x.

178. Konstandi, M. Psychophysiological stress: a significant parameter in drug pharmacokinetics / Konstandi M. – Text : visual // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2013. – Vol. 9, N 10. – P. 1317-1334. – doi: 10.1517/17425255.2013.816283.

179. Kotani, K. Recent Advances in the Pathogenesis and Clinical Evaluation of Portal Hypertension in Chronic Liver Disease / Kotani K, Kawada N. – Text : visual // Gut Liver. 2024;18(1):27-39. doi: 10.5009/gnl230072.
180. Lechowicz, R. Standards of the Polish Ultrasound Society. Ultrasound examination of the portal system and hepatic vessels / R. Lechowicz, M. Elwertowski. – Text : visual // Journal of Ultrasonography. – 2015. – Vol. 15. – P. 208-226. DOI:10.15557/JoU.2015.0018.
181. Liver cirrhosis: relationship between fibrosis-associated hepatic morphological changes and portal hemodynamics using four-dimensional flow magnetic resonance imaging / Higaki A, Kanki A, Yamamoto A. [et al.]. – Text : visual // Jpn J Radiol. 2023;41(6):625-636. doi: 10.1007/s11604-023-01388-0.
182. Martí, O. Defective ACTH response to stress in previously stressed rats: dependence on glucocorticoid status / Martí O, Andrés R, Armario A. – Text : visual // Am J Physiol. 1999;277(3):R869-77. doi: 10.1152/ajpregu.1999.277.3.R869.
183. Maruyama, H. Collaterals in portal hypertension: anatomy and clinical relevance / Maruyama H, Shiina S. – Text : visual // Quant Imaging Med Surg. 2021;11(8):3867-3881. doi: 10.21037/qims-20-1328.
184. Maruyama, H. Ultrasonography for Noninvasive Assessment of Portal Hypertension / H. Maruyama, O. Yokosuka. – Text : visual // Gut and Liver. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 464-473. <https://doi.org/10.5009/gnl16078>.
185. McEwen, BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress / McEwen, BS. – Text : visual // Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017;1:2470547017692328. doi: 10.1177/2470547017692328.
186. McNaughton, D.A. Doppler US of the Liver Made Simple / D.A. McNaughton, M.A. Monzer. – Text : visual // RadioGraphics. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 161-189. doi:10.1148/rg.311105093.
187. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / S.L. Friedman, B.A. Neuschwander Tetri, M. Rinella [et al.]. – Text : visual // Nat. Med. – 2018. – № 24. – P. 908–922.
188. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health / Sara J. D. S., Toya T.,

Ahmad A. [et al.]. – Text : visual // Mayo Clin Proc., 2022, vol. 97(5), pp. 951-990. Doi: 10.1016/j.mayocp.2022.02.004.

189. Mohrman D.E. Cardiovascular Physiology / Mohrman D.E. – New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006:900. – Text : visual.

190. Nakata M. Hemodynamics in the microvasculature of thioacetamide-induced cirrhotic rat livers / Nakata M, Nakamura K, Koda Y. – Text : visual // Hepatogastroenterology. 2002,49(45):652-656.

191. Neuroinflammation is a susceptibility factor in developing a PTSD-like phenotype / Shanazz K., Nalloor R., Lucas R., Vazdarjanova A. – Text : visual // Front. Behav. Neurosci. 2023;17:1112837. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1112837.

192. Pantopoulos Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease / Allameh R., Niayesh-Mehr A., Aliarab G., Sebastiani K. – Text : visual // Antioxidants, 2023, vol. 12(9), p. 1653. Doi: 10.3390/antiox12091653.

193. Pentkowski, N.S. Characterizing the effects of 2-phenylethylamine and coyote urine on unconditioned and conditioned defensive behaviors in adolescent male and female Long-Evans hooded rats / Pentkowski N.S., Maestas-Olguin C., Martinez G. – Text : visual // Physiol. Behav. 2022;248:113726. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113726.

194. Persistent varices in cured patients: Understanding the role of hepatic venous pressure gradient / Olivas P, Soler-Perromat A, Tellez L. [et al.]. – Text : visual // JHEP Rep. 2024;6(10):101170. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101170.

195. Poeta, M. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease / M. Poeta, L. Pierri, P. Vajro. – Text : visual // Children. 2017. – Vol. 4, № 8. – P. 66. DOI: 10.3390/children4080066.

196. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment / P. Galindo, C. Gasca, E.R. Argaziz, A. Koratala. – Text : visual // World J. Crit. Care Med. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 310-322. DOI: 10.5492/wjccm.v10.i6.310.

197. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy / Bandali MF, Mirakhur A, Lee EW. [et al.]. – Text :

visual // World J Gastroenterol. 2017;23(10):1735-1746. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1735.

198. Portal vein congestion index in patients with and without chronic liver disease / Ogholoh OD, Zaccheus AO, Ikubor JE. [et al.]. – Text : visual // J Ultrason. 2023;23(93):e53-e60. doi: 10.15557/jou.2023.0011.

199. Portal vein flow velocity as a possible fast noninvasive screening tool for esophageal varices in cirrhotic patients / Y.N. Elkenawy, R.A. Elarabawy, L.M. Ahmed, A.A. Elsayy. – Text : visual // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2020. – Vol. 4. – P. 589–594. doi:10.1002/jgh3.12301.

200. Portal Vein Pulsatility Index as a Potential Risk of Venous Congestion Assessed by Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Study on Healthy Volunteers / Abou-Arab O, Beyls C, Moussa MD. [et al.]. – Text : visual // Front Physiol. 2022;13:811286. doi: 10.3389/fphys.2022.811286.

201. Portal Venous Remodeling Determines the Pattern of Cirrhosis Decompensation: A Systems Analysis / Mazumder NR, Jezek F, Tapper EB, Beard DA. Clin Transl Gastroenterol. 2023;14(9):e00590. doi: 10.14309/ctg.0000000000000590.

202. Post-traumatic stress disorder and beyond: An overview of rodent stress models / Schöner J., Heinz A., Endres M. [et al.]. – Text : visual // J. Cell Mol. Med. 2017;21:2248–2256. doi: 10.1111/jcmm.13161.

203. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: a large Dutch population cohort / E.H. van den Berg, M. Amini, T.C. Schreuder [et al.]. – Text : visual // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0171502. DOI: 10.1371/journal.pone.0171502.

204. Pries, A.R. Blood flow in microvascular networks / Pries, A.R. Secomb TW. – In: Handbook of physiology. Microcirculation / eds by RF. Tuma, WN. Duran, R. Ley. Amsterdam-Tokyo. 2008:3–36. – Text : visual.

205. Protection from vascular dysfunction in female rats with chronic stress and depressive symptoms / Brooks SD, Hileman SM, Chantler PD. [et al.]. – Text : visual // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;314(5):H1070-H1084. doi: 10.1152/ajpheart.00647.2017.

206. Rat Models in Post-Traumatic Stress Disorder Research: Strengths, Limitations, and Implications for Translational Studies / Sarapultsev A, Komelkova M, Lookin O, Khatsko S. [et al.]. – Text : visual // *Pathophysiology*. 2024;31(4):709-760. doi: 10.3390/pathophysiology31040051. PMID: 39728686; PMCID: PMC11679995.
207. Rathbone, E. Quantitative Optical Imaging of Oxygen in Brain Vasculature / Rathbone E., Fu D. – Text : visual // *J. Phys. Chem. B*. 2024;128:6975–6989. doi: 10.1021/acs.jpcc.4c01277.
208. Reversed portal flow: Clinical influence on the long-term outcomes in cirrhosis / Kondo T, Maruyama H, Sekimoto T. – Text : visual // *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8894-902. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8894.
209. Review article: the role of the microcirculation in liver cirrhosis / Davies T, Wythe S, O’Beirne J. – Text : visual // *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:825–835. <https://doi.org/10.1111/apt.14279>.
210. Rho-kinase inhibitor coupled to peptide-modified albumin carrier reduces portal pressure and increases renal perfusion in cirrhotic rats / Klein S, Frohn F, Magdaleno F. – Text : visual // *Sci Rep*. 2019;9(1):2256. doi: 10.1038/s41598-019-38678-5.
211. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review / Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. – Text : visual // *Curr Med Chem*. – 2012. – Vol. 19, N 28. – P. 4850-4860;
212. Roustit, M. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods / M. Roustit. – Text : visual // *Microcirculation*. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 47-64.
213. Severe Portal Hypertension in Cirrhosis: Evaluation of Perfusion Parameters with Contrast-Enhanced Ultrasonography / W.K. Jeong, T.Y. Kim, J.H. Sohn [et al.]. – Text : visual // *J PLoS ONE*. – 2015. – Vol.10, № 3. – P. e0121601. doi:10.1371/journal.pone.0121601.
214. Sevoflurane versus ketamine+diazepam anesthesia for assessing systemic and hepatic hemodynamics in rats with non-cirrhotic portal hypertension / Fortea JJ, Puerto M, Fernández-Mena C. [et al.]. – Text : visual // *PLoS One*.

2020;15(5):e0233778. doi: 10.1371/journal.pone.0233778.

215. Shaffer, F. An overview of heart rate variability metrics and norms / Shaffer F, Ginsberg JP. – Text : visual // Front Public Heal. 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.

216. Simultaneous Doppler measurement of portal venous peak velocity, hepatic arterial peak velocity, and splenic arterial pulsatility index for assessment of hepatic circulation? / H. Sugimoto, T. Kaneko, S. Inoue [et al.]. – Text : visual // HepatoGastroenterology. – 2002. – Vol. 49 (45). – P. 793–797.

217. Simultaneous photoacoustic imaging of intravascular and tissue oxygenation / Chen M., Knox H.J., Tang Y. [et al.]. – Text : visual // Opt. Lett. 2019;44:3773–3776. doi: 10.1364/OL.44.003773.

218. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity / Koolhaas J.M., de Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. – Text : visual // Neurobiol. Stress. 2016;6:104–112. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003.

219. Social-Single Prolonged Stress Affects Contextual Fear Conditioning in Male and Female Wistar Rats: Molecular Insights in the Amygdala / Jung J.T.K., Marques L.S., Brambila C.A. [et al.]. – Text : visual // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2024;133:111021. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111021.

220. Sonographic assessment of the portal vein diameter in apparently healthy adults in a northern Nigerian population / G. Luntsi, M. Sani, J.D. Zira [et al.]. – Text : visual // Afri Health Sci. – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 1163-1168. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v16i4.35>.

221. Statement for Doppler waveforms analysis / G. Mahe, C. Boulon, I. [et al.]. – Text : visual // Vasa. – 2017. – Vol. 46. – P. 337–345.

222. Stress Vulnerabilities in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder / Wakizono T., Sawamura T., Shimizu K. [et al.]. – Text : visual // Physiol. Behav. 2007;90:687–695. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.12.008.

223. Sutti S. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD / S. Sutti, E. Albano. – Text : visual // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol.17, № 2. – P. 81-92. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2.

224. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on chronic liver failure / Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ. [et al.]. – Text : visual // *Hepatology*. 2016;64:1249-1264.

225. The Accuracy of Ultrasonography for the Evaluation of Portal Hypertension in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review / R.N. G. Kim, Youn Zoo Cho, Soon Koo Baik [et al.]. – Text : visual // *Korean J Radiol.* – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 314-324. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.314>.

226. The clinical value of color Doppler ultrasonography in measuring the hemodynamics of liver cirrhosis patients' portal and splenic veins / Hui R, Li Z, Liu Z, [et al.]. – Text : visual // *Am J Transl Res*. 2021;13(3):1692-1700. PMID: 33841691; PMCID: PMC8014353.

227. The comparative study of color doppler flow imaging, superb microvascular imaging, contrast-enhanced ultrasound micro flow imaging in blood flow analysis of solid renal mass / Mao Y, Mu J, Zhao J. [et al.]. – Text : visual // *Cancer Imaging*. 2022;22(1):21. doi: 10.1186/s40644-022-00458-2.

228. The frequency histogram – a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion / Hoffman U, Yanar A, Franzeck UK. [et al.]. – Text : visual // *Microvasc. Res*. 1990;40(3):293–301. Doi: 10.1016/0026-2862(90)90028-p.

229. The Impact of Partial Splenic Embolization on Portal Hypertensive Gastropathy in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension / Saeki M, Okubo H, Takasaki Y. [et al.]. – Text : visual // *J Clin Med*. 2023;12(7):2662. doi: 10.3390/jcm12072662.

230. The Liver: Biology and Pathobiology: Fifth Edition / Arias I.M., Alter H.J., Boyer J.L. [et al.]. – Chichester, UK ; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2009. – 1191 p. doi: 10.1002/9780470747919. – Text : visual.

231. The Non-Steroidal FXR Agonist Cilofexor Improves Portal Hypertension and Reduces Hepatic Fibrosis in a Rat NASH Model / Schwabl P, Hambruch E, Budas GR. [et al.]. – Text : visual // *Biomedicines*. 2021;9(1):60. doi: 10.3390/biomedicines9010060.

232. The vascular laboratory: advances of non-invasive techniques / Bollinger

A, Jager K, Junger M, Seifert H. – Text : visual // World J. Surg. 1988;(12):724–731.

233. Thomas R. Applications of near-infrared spectroscopy in neurocritical care
Thomas R., Shin S.S., Balu R. – Text : visual // Neurophotonics. 2023;10:023522. doi:
10.1117/1.NPh.10.2.023522.

234. Ultrasonographic hemodynamics for prediction of poor liver regeneration
induced by severe portal vein stenosis in rats / Ma L, Chen K, Yang L. [et al.]. – Text :
visual // Ann Transl Med. 2020;8(8):527. doi: 10.21037/atm.2020.04.21.

235. Ultrasound Determination of Portal Vein Diameter in Adult Patients with
Chronic Liver Disease in North-Eastern Nigeria / A.U. Usman, P. Ibinaiye, A. Ahidjo
[et al.]. – Text : visual // Sub-Saharan Afr J Med. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 57-63.

236. Ultrasound monitoring of microcirculation: An original study from the
laboratory bench to the clinic / Aghabaglou F, Ainechi A, Abramson H. [et al.]. – Text :
visual // Microcirculation. 2022;29(6-7):e12770. doi: 10.1111/micc.12770.

237. Use of new microcirculation software allows the demonstration of dermis
vascularization / Catalano O, Corvino A, Basile L. [et al.]. – Text : visual // J
Ultrasound. 2023;26(1):169-174. doi: 10.1007/s40477-022-00710-2.

238. Vollmar, B. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and
therapeutic targets in liver injury and repair / Vollmar B, Menger MD. – Text : visual //
Physiol Rev. 2009;89:1269-1339.

239. Wang P., Predictive value of liver and spleen stiffness measurement based
on two-dimensional shear wave elastography for the portal vein pressure in patients
with compensatory viral cirrhosis / Wang P, Hu X, Xie F. – Text : visual // Peer J.
2023;11:e15956. doi: 10.7717/peerj.15956.

240. Yang, Y.Y. Alteration of intrahepatic microcirculation in cirrhotic livers /
Yang Y.Y., Lin H.C. – Text : visual // J. Chin Med Assoc. 2015;78(8):430-7. Doi:
10.1016/j.jcma.2015.05.005. PMID: 26074366.

241. β -Adrenergic Contributions to Emotion and Physiology During an Acute
Psychosocial Stressor / MacCormack J.K., Armstrong-Carter E.L., Gaudier-Diaz M.M.
[et al.]. – Text : visual // Psychosom Med. 2021;83(9):959-968. Doi:
10.1097/PSY.0000000000001009.