

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.147.3-005.6

И.В.Майбородин, В.В.Морозов, А.А.Аникеев, Н.Ф.Фигуренко, Р.В.Маслов, Г.А.Частикин

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ И ЛИГИРОВАНИИ ВЕНЫ

Центр новых медицинских технологий (зав. — проф. А.И.Шевела), ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г. Новосибирск

На срезах, окрашенных гематоксилином–эозином, проведено сравнение нарушений микроциркуляции через 4 сут, 1, 2, 3, 4 и 5 нед после тромбоза бедренной вены и ее лигирования. В экспериментах использованы 155 и 153 крыс-самцов линии Wag соответственно. Обнаружено, что при тромбозе поражается участок вены на большом протяжении вместе с коллатеральными, по этим коллатеральным тромбин ретроградно проникает далеко в ткани и блокирует венозный отток даже по мелким сосудам. Параллельно тромбируются лимфатические сосуды. Проходимость магистральной вены при тромбозе быстро восстанавливается, но длительное время сохраняются нарушения микроциркуляции в значительном тканевом регионе. При лигировании вены непроходимость сосуда локальная, застой быстро компенсируется уже имеющимися коллатеральными. Не происходит значительных изменений лимфатической системы региона, обнаружены только свидетельства компенсации недостаточности венозного оттока. Также не отмечено значительных изменений сосудов мышечной ткани. При этом в паравазальных тканях длительное время присутствуют обширные геморрагии, обусловленные процессами реорганизации оболочек коллатеральных сосудов, и более выражены явления склероза.

Ключевые слова: вена, тромбоз, микроциркуляция, лимфоток

При тромбозе крупной вены параллельно тромбируются и мелкие сосуды, проходящие в обширном тканевом регионе [1, 7, 10, 12, 13]. Это связано не только с препятствием кровотоку, но и с распространением факторов свертывания крови по сосудам антеградно, ретроградно и коллатеральным [13]. Далее магистральный кровоток восстанавливается вследствие тромболизиса, реканализации тромба или развития коллатералей, тогда как в мелких сосудах фибрин организуется и постепенно поглощается фагоцитами, что часто приводит к облитерации просвета таких структур [4, 5].

Флеботромбоз практически всегда сопровождается блокадой регионарного лимфотока вследствие проникновения факторов свертывания из тромбированных кровеносных сосудов в ткани. Эти факторы всасываются в лимфатическую систему и приводят к тромбозу некоторых ее компонентов [6]. В том числе происходит блокада лимфотока на уровне паранодулярных тканей и даже капсулы регионарных лимфатических узлов [6], где имеется своеобразный клапанный аппарат, регулирующий ток лимфы из афферентных сосудов в субкапсулярный синус [3]. Вместе с этим, по мнению S.Proске и соавт. [13], результаты изучения капиллярных реакций при венозном тромбозе

явно недостаточны, что может быть обусловлено отсутствием соответствующей экспериментальной модели.

Восстановление тканевой микроциркуляции при венозном тромбозе происходит в результате формирования новых кровеносных и лимфатических сосудов взамен тромбированных и облитерированных, в том числе и в соединительной ткани вокруг регионарных лимфатических узлов [4–6].

Однако нарушения венозного оттока могут происходить не только из-за тромбирования участка венозного русла, но и вследствие локальных препятствий току крови, например, лигирования или ограниченного повреждения вены во время хирургических манипуляций и травм. В связи с изложенным целью настоящего исследования было сравнение основных морфологических изменений, характерных для флеботромбоза и острого локального нарушения венозного оттока.

Материал и методы. Работа основана на результатах 2 независимых экспериментов, которые проводили на самцах крыс инбредной линии Wag массой 180–200 г в возрасте 6 мес (таблица). Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ

Сведения об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович, Морозов Виталий Валерьевич, Аникеев Анатолий Анатольевич, Фигуренко Николай Федорович, Маслов Роман Владимирович, Частикин Геннадий Анатольевич (e-mail: imai@mail.ru), Центр новых медицинских технологий, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8

МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г.; приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.). На работу получено разрешение локального комитета по медицинской этике Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 21 от 28.09.2012 г.).

Для моделирования венозного тромбоза использовали метод S. Wessler и соавт. [17], применявшийся нами ранее [4–6]. Сущность метода заключается в лигировании бедренной вены как можно ближе к месту впадения в глубокую вену, огибающую подвздошную кость. В нижнюю треть бедренной вены вводили раствор тромбина (0,5 ед/мл) до заполнения всего участка от места инъекции до места лигирования (0,03–0,05 мл). Место инъекции пережимали на 3 мин (до формирования тромба) для исключения ретроградного распространения и элиминации введенного препарата через инъекционное отверстие. Через 1 сут удаляли лигатуру.

Создание локальной венозной непроходимости осуществляли наложением лигатуры из поливолоконного плетеного шовного материала «Викрил 3/0» (который сохранялся в месте применения вплоть до окончания эксперимента) на бедренную вену максимально близко к месту впадения в глубокую вену, огибающую подвздошную кость, и ушивали кожную рану без введения раствора тромбина и последующего удаления лигатуры.

Животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза через 4 сут, 1, 2, 3, 4 и 5 нед после операции. Указанные сроки были выбраны в связи с тем, что начало восстановления микроциркуляции при флеботромбозе может быть отмечено уже на 4-е сутки, максимум выраженности этого процесса обнаружен спустя 1–2 нед, а завершение в основном — к 5-й неделе [4–6]. В качестве контроля использовали интактных и ложнопериоперированных крыс.

Бедренную вену с окружающими тканями фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 ч, обезживали в этаноле возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином — эозином, изучали под световым микроскопом Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз. Дифференцирование кровеносных и лимфатических сосудов проводили в соответствии с рекомендациями J. Casley-Smith [8] и J.R. Head, L.L. Seeling [9].

Результаты исследования. У контрольных животных рядом с магистральными сосудами бедра находилась жировая ткань с прослой-

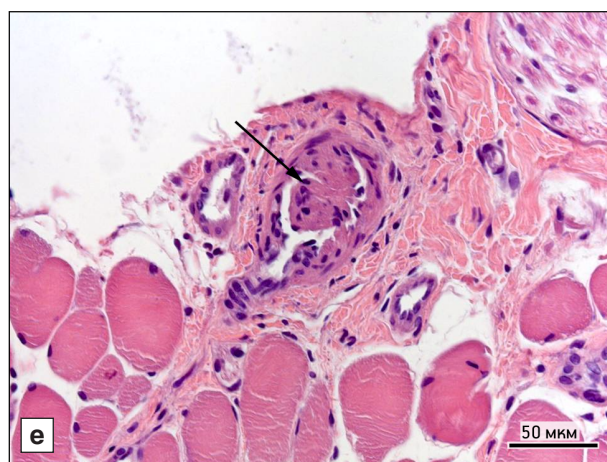
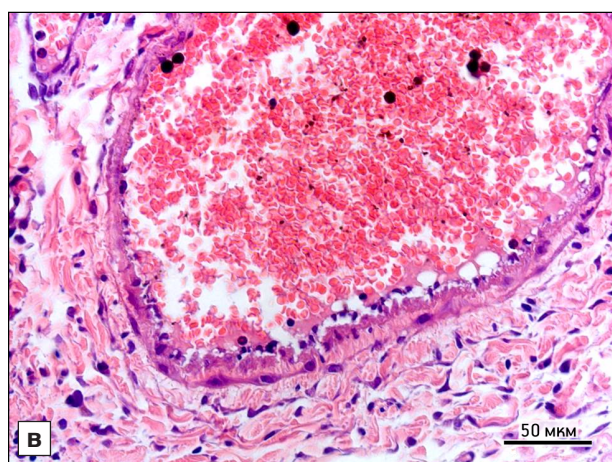
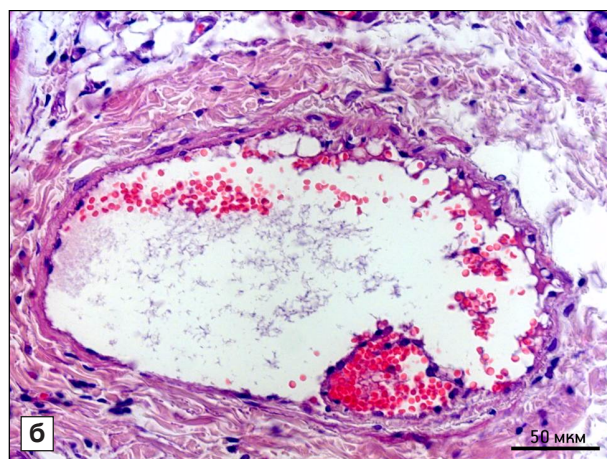
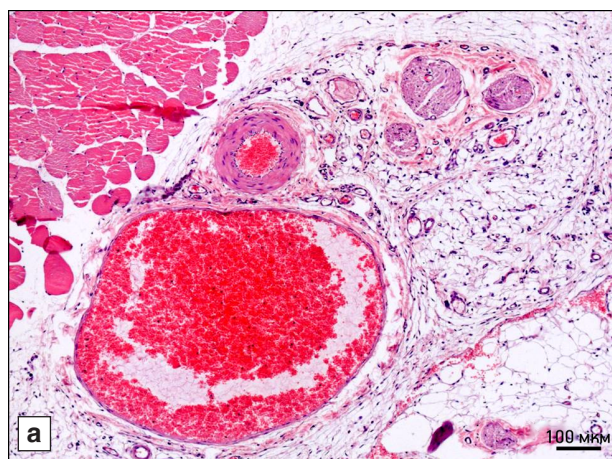
ками рыхлой волокнистой соединительной ткани, где были расположены небольшие артерии, вены и лимфатические сосуды (рис. 1, а). Явления тромбоза в кровеносных сосудах отсутствовали, клапаны в венах и крупных лимфатических коллекторах были сохранены. Последние были иногда оптически пустыми, иногда с гомогенным слабоэозинофильным содержимым, в котором могли находиться единичные клеточные элементы, в основном лимфоциты.

Через 4 сут после моделирования флеботромбоза непосредственно в самой вене сохранялись только остатки тромба, большая часть просвета такого сосуда была свободна. Фрагменты тромба на большом протяжении располагались непосредственно у стенки сосуда (пристеночный тромбоз), были фрагментированы на мелкие остатки (см. рис. 1, б) и содержали крупные клетки, скорее всего, макрофаги. Вместе с этим, произошло формирование тромбов в мелких ветвях этой вены, проходящих в толще мышц бедра. Лимфатические капилляры паравазальной соединительной ткани были оптически пустыми, с широким просветом и тонкими стенками.

В этот срок после лигирования магистральной вены она на некотором отдалении от места перевязки имела спавшийся небольшой просвет. Ближе к месту наложения лигатуры он был сужен настолько, что можно говорить о частичной или даже полной облитерации, клетки оболочек этой вены имели признаки деструкции. В соединительной ткани вокруг магистрального сосудисто-нервного пучка были расположены множество свежих геморрагий с пропитыванием больших массивов ткани форменными элементами крови (рис. 2, а). Стенки лимфатических сосудов тонкие, просвет широкий, чаще оптически пустой, но иногда там содержались форменные элементы крови или гомогенное слабоокрашенное содержимое. Признаков тромбоза в лимфатических сосудах, проходящих как паравазально магистраль-

Группы и количество животных, использованных в исследовании процессов восстановления крово- и лимфотока после тромбирования или лигирования магистральной вены

Экспериментальное воздействие	Группы животных	Срок после операции						Итого
		4 сут	1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	5 нед	
Флеботромбоз	Интактные	—	—	—	—	—	—	12
	Ложнопериоперированные	12	12	12	12	12	12	72
	Тромбирование вены	12	12	11	12	12	12	71
Локальное препятствие венозному кровотоку	Интактные	—	—	—	—	—	—	12
	Ложнопериоперированные	12	12	12	12	12	12	72
	Лигирование вены	12	12	12	12	11	10	69
Всего								308



ному сосудистому пучку, так и в соединительной ткани вдали от лигированной вены, не обнаружено. В мышечной ткани бедра можно отметить только явления отека.

Через 1 нед после тромбирования бедренной вены в просвете магистрального сосуда тромб почти полностью был лизирован и от него оставались только мелкие пристеночные фрагменты (см. рис. 1, в). В значительно склерозированной соединительной ткани были расположены лимфатические сосуды с широким просветом, многие из них имели толстые стенки с признаками склероза и эозинофильным содержимым, уже не однородным, а с множеством уплотнений, оптически пустых мест и перетяжек. В прослойках между волокнами в поперечно-полосатой мышечной ткани имелось множество кровеносных сосудов с облитерированным просветом, причем облитерация часто была полной. Клетки в тканях на месте этих сосудов имели признаки деструктивных изменений (кариопикноз и кариорексис) (см. рис. 1, г). В мышечной ткани также были обнаружены варикозно-измененные сосуды (см. рис. 1, д). Лимфатические капилляры там иногда имели тонкие стенки и расширенный просвет.

Через 1 нед после перевязки бедренной вены сосудисто-нервный пучок был заключен в плотную волокнистую соединительную ткань. Вена имела в значительной степени склерозированные оболочки, ее просвет был разделен на несколько частей с небольшим количеством форменных элементов крови. В тканях вокруг магистральных сосудов по-прежнему имелись обширные геморагии с множеством единичных эритроцитов. В соединительной ткани были расположены многочисленные лимфатические сосуды с тонкими, иногда склерозированными стенками, очень широким просветом, оптически пустые или с небольшим количеством гомогенного слабоокрашенного эозинофильного содержимого (см. рис. 2, б). В мышечной ткани бедра данных крыс были обнаружены только незначительные склеротические проявления по ходу сосудов.

После моделирования венозного тромбоза ко 2-й неделе склероз тканей в области сосудисто-

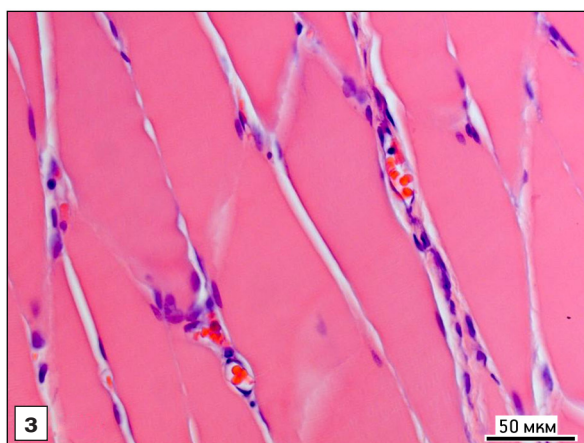
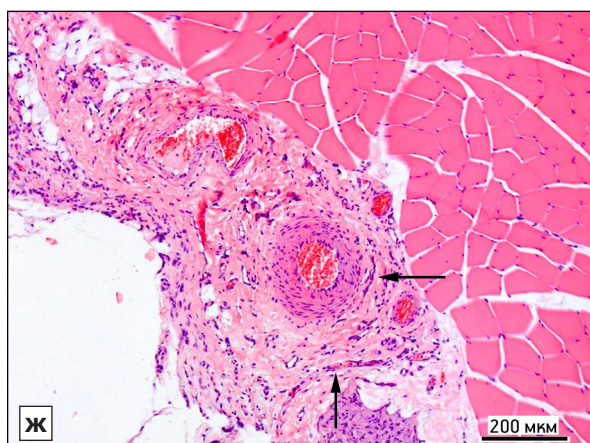
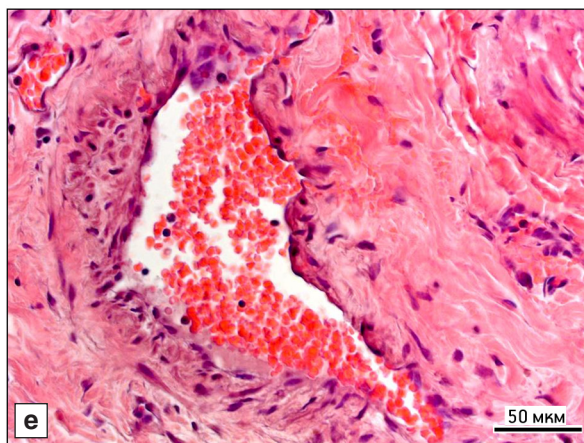
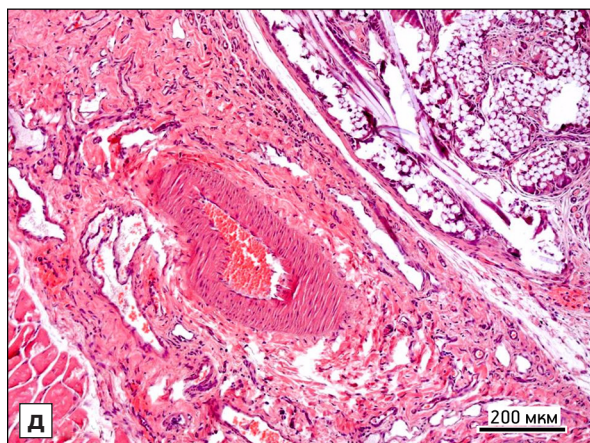
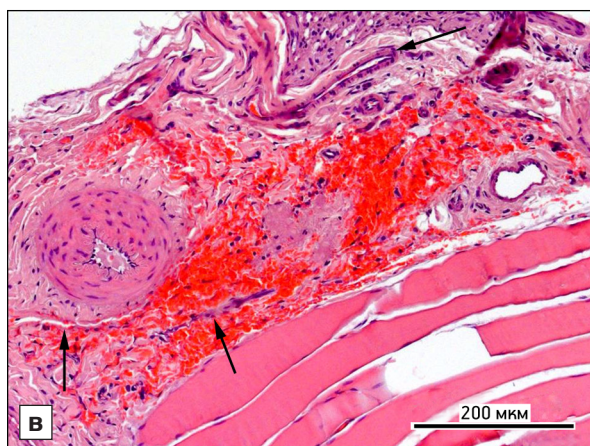
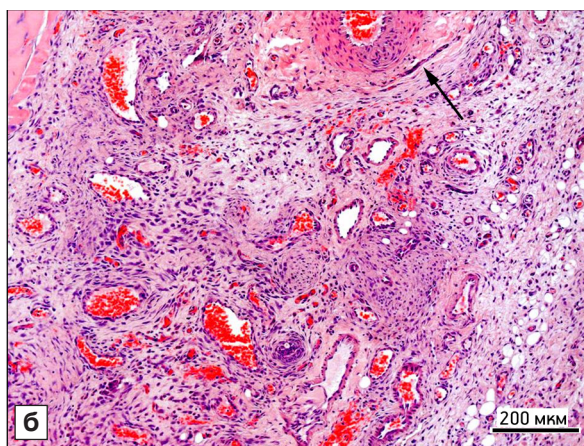
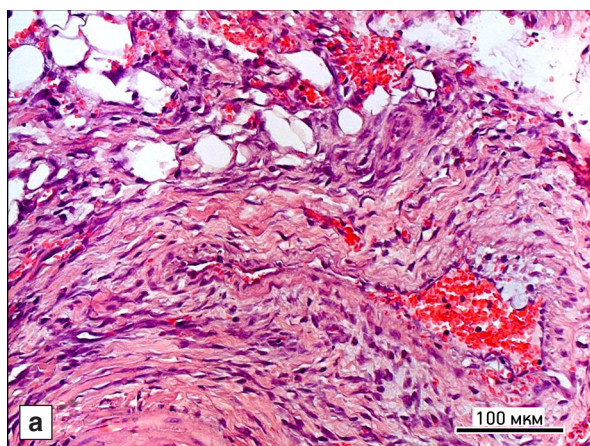
нервного пучка оставался отчетливо выраженным. Проподимость большинства кровеносных сосудов была практически восстановлена, но присутствовали разные по размерам лимфатические сосуды и капилляры со склерозированными стенками и признаками лимфостаза и тромбоза: неоднородное интенсивно окрашенное содержимое с клеточной инфильтрацией (тромболизис с участием фагоцитов). В мышцах бедра были обнаружены сосуды венозного типа в виде цепочек, что свидетельствовало об их варикозной извитости. Иногда в таких мелких сосудах, стенка которых была склеротически изменена, присутствовали остаточные явления тромбоза. В одном наблюдении на серийных срезах удалось проследить не только сам тромб в просвете сосуда, но его конец, место, где тромб прикреплен к сосудистой стенке с повреждением эндотелия (см. рис. 1, е). В некоторых случаях остатки тромба в просвете сосуда были инфильтрированы макрофагами. Иногда такие сосуды с тромбом имели характерный для процесса реканализации вид: стенка сосуда была утолщена, просвет заполнен гетерогенными массами с перетяжками между ними и клеточной инфильтрацией.

Вокруг магистральных сосудов в этот срок эксперимента после наложения лигатуры на вену на очень значительном протяжении были обнаружены обширные разрастания плотной волокнистой соединительной ткани с остатками многочисленных грануляций. Имеющаяся в тканях вена имела толстые склерозированные стенки и явно суженный просвет (см. рис. 2, в), наиболее вероятно, что одна из коллатеральных вен постепенно расширялась и компенсировала функцию лигированного сосуда. Значительных изменений лимфатического русла и сосудов мышечной ткани обнаружено не было (см. рис. 2, г).

На 3-й неделе после моделирования тромбоза выраженность склероза в соединительной ткани вокруг магистральных сосудов была несколько уменьшена, лимфатические сосуды не имели признаков тромбирования или лимфостаза: просвет не растянут, содержимого мало, оно было гомогенным, окрашено не интенсивно. Некоторые

Рис. 1. Микроциркуляторное русло в регионе тромбированной вены у крыс.

а — у интактных животных диаметр бедренной вены намного больше, чем бедренной артерии; б — через 4 сут бедренная вена содержит небольшие фрагменты тромба из фибрина и эритроцитов, около эндотелия сосуда расположено много лейкоцитов; в — спустя 1 нед в бедренной вене имеются очень ограниченные фрагменты пристеночного тромба с многочисленными лейкоцитами; вокруг магистральных сосудов появившаяся плотная волокнистая соединительная ткань; г — к исходу 1-й недели в толще мышечной ткани бедра расположен сосуд с полностью облитерированным просветом (стрелка); в плотной волокнистой соединительной ткани на месте этого сосуда клетки с явлениями кариопикноза и кариорексиса; отчетливо выраженный периваскулярный отек; д — 1-я неделя, в мышцах бедра варикозно-измененный (извитой) сосуд; е — 2 нед, организованный тромб, прикрепленный к поврежденному эндотелию сосуда (стрелка), проходящего в мышцах; ж — 3 нед, в мышечной ткани по ходу сосудистого пучка значительные прослойки плотной волокнистой соединительной ткани с частично облитерированными сосудами (стрелки); з — 4 нед, склероз по ходу сосудов в мышечной ткани; слабые явления склеротической трансформации сосудистых оболочек



кровеносные и лимфатические сосуды, расположенные в мышечной ткани бедра, были варикозно изменены: очень широкий растянутый просвет, и на гистологическом срезе они представлены в виде цепочки (поперечный срез через извитой сосуд), остаточных явлений тромбоза в них уже обнаружено не было. Однако по-прежнему присутствовали облитерированные сосуды в прослойках соединительной ткани между пучками мышечных волокон, но вместе с ними были расположены и сосуды с имеющимся просветом, возможно, после реканализации тромба или вновь образованные (см. рис. 1, ж).

В данный срок после перевязывания вены, за исключением склеротических проявлений, рядом с еще не полностью рассосавшимися остатками лигированного сосуда можно было видеть одну или несколько крупных вен с практически нормальными оболочками, клапанными структурами и форменными элементами крови внутри (см. рис. 2, д, е).

Спустя 4 и 5 нед как после моделирования флеботромбоза, так и после лигирования вены, в области сосудистого пучка были обнаружены только склеротические изменения (см. рис. 1, з; 2, ж, з). Лимфатические сосуды были оптически пустыми, с тонкими стенками и незначительными признаками их склероза.

Обсуждение полученных данных. В нормальных условиях отток крови от тканей осуществляется по магистральным венам, кроме того имеется значительная сеть венозных сосудов различного размера. При локальном нарушении проходимости даже магистральной вены эта венозная сеть компенсирует отток крови, и постепенно одна или несколько таких вен реорганизуются в новый магистральный ствол. Одновременно для обеспечения адекватного оттока крови может происходить формирование новых сосудов как за счет роста уже существующих, так и образования *de novo*.

Дистальнее места наложения лигатуры, в связи с нарушением оттока крови и ее застоем, происходит тромбоз вены с последующей облитерацией, а проксимальнее перевязки — запустевание, сужение просвета и также облитерация. Оболочки вены после лигирования атрофируются и подвергаются склеротической трансформации, но такие изменения развиваются на ограниченном протяжении сосуда, только между местом впадения крупных коллатералей ниже и выше места наложения лигатуры.

Участок вены выключается из кровотока, и функции этого сосуда компенсируются коллатеральными, которые существовали еще до момента операции и расширяются при увеличении тока крови через них. Возможно, что обнаруженные на 2-й неделе после наложения лигатуры рядом с бедренной артерией одна или несколько крупных вен с форменными элементами крови являются реорганизованными коллатеральными, взявшими на себя функцию магистральной бедренной вены. Таким образом, в ряде случаев магистральный тип венозного оттока сменяется рассыпным.

Уже через 4 сут после тромбирования вены в ней сохранялись только остатки тромба, большая часть просвета такого сосуда была свободна, т. е. в данном случае восстановление кровотока в тромбированной магистральной вене всегда идет за счет тромболизиса, приводящего к этому сроку у крыс к рассасыванию большей части тромба.

Патогенез тромбирования мелких сосудов, проходящих в мышечной ткани бедра после введения тромбина, скорее всего, точно такой же, как и крупного. После введения тромбина тромбоз присутствует не только в самом сосуде, но и распространяется ретроградно (вследствие перевязки магистрального сосуда и нарушения оттока) на его ветви, осуществляющие сбор крови от тканей. В результате этого происходит тромбирование не только магистральной вены, но и ее более мелких ветвей, даже проходящих в мышцах бедра. Далее

Рис. 2. Микроциркуляторное русло при локальной блокаде магистральной вены у крыс.

а — через 4 сут бедренная вена со значительно уменьшенными размерами и склерозированными оболочками, просвет практически отсутствует; б — через 1 нед значительно склерозированная соединительная ткань вокруг магистральных сосудов с множеством тонкостенных небольших полнокровных вен-коллатералей и расширенных компонентов лимфатического русла; большое количество отдельных эритроцитов и мелких геморагий; предположительное место расположения перевязанной вены (стрелка); в — конец 2-й недели, фрагменты бедренной вены практически отсутствуют, о месте ее первоначального расположения в некоторых случаях точно судить невозможно, можно предположить даже несколько возможных участков (стрелки); в склерозированной соединительной ткани очень обширные кровоизлияния и участки тканей, пропитанные фибрином; г — через 2 нед в толще мышечной ткани по ходу сосудов явления склероза, лимфатические сосуды с очень широким оптически пустым просветом (стрелка); д — через 3 нед рядом с магистральной артерией крупных сосудов венозного типа нет, в соединительной ткани с отчетливо выраженной склеротической трансформацией множество расширенных лимфатических сосудов; в просвете компонентов лимфатического русла форменные элементы крови; е — через 3 нед небольшая вена с толстыми склерозированными стенками расположена в плотной волокнистой соединительной ткани рядом с магистральными сосудами; ж — 4 нед, в соединительной ткани несколько вен различного размера с разных сторон от артерии, не превышающие ее по диаметру; возможные места расположения перевязанной вены (стрелки); з — через 4 нед по ходу сосудов в мышечной ткани незначительная клеточная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов и макрофагов

в мелких сосудах фибрин организуется, что часто приводит к облитерации просвета такого сосуда. Затем рядом развиваются новые сосуды или питание тканей осуществляется за счет уже имеющихся коллатералей.

Литературные данные также свидетельствуют о нарушениях микроциркуляции в большом объеме тканей при тромбировании вены в клинике [1, 7] и эксперименте [10, 12, 13].

Обнаружены тромбы в сосудах микроциркуляторного звена при пережатии на 4 ч основной вены в сосудистой ножке кожно-мышечного лоскута у поросят после 2-часовой ишемии этого комплекса тканей с последующей 2-часовой реперфузией [10]. Расстройства микроциркуляторной гемодинамики, ее блокаду, обнаружили в тканях нижних конечностей при хронической недостаточности вен [7]. Рекомендуются как можно раньше начинать комплексную консервативную терапию, позволяющую блокировать молекулярные и клеточные механизмы повреждения венозной стенки и микроциркуляторного русла у пациентов с разными стадиями хронических заболеваний вен [1]. Расширение вен и капилляров было отмечено в значительных участках коры головного мозга монгольских песчанок при тромбозе переднего сагиттального синуса [12]. Поражение микроциркуляторного звена проксимально расположенных и даже смежных с регионом тромбированной вены тканей связывают со значительным распространением факторов свертывания по коллатералям и веноло-веноулярным каналам [13].

В пользу поражения мелких сосудов после введения тромбина в магистральную вену также свидетельствует наличие в мышечной ткани варикозно-измененных сосудов. Такой вид сосуды приобретают при повышении внутрисосудистого давления, например, при проксимальном нарушении оттока вследствие тромбоза. По нашим данным, морфологические признаки нарушений микроциркуляции исчезают к 4–5-й неделе, но ангиогенез продолжается вплоть до 5-й недели после хирургического вмешательства [4–6].

Перевязка вены при моделировании венозной непроходимости сопровождается венозной гипертензией [2], по крайней мере, до тех пор, пока не будет сформировано адекватное коллатеральное кровообращение через другие вены. В связи с этим в тканях региона перевязанной вены возрастает численность форменных элементов крови, и формируются свежие геморрагии. В более поздние, чем 4 сут, сроки геморрагии состояли из неизмененных эритроцитов, т. е. кровоизлияния были свежими. Эти геморрагии или были сформиро-

ваны вследствие разрушения, инволюции послеоперационных грануляций, или из-за разрушения стенки лигированной вены вследствие аутолиза, или, что более вероятно, обусловлены временной несостоятельностью, несовершенством оболочек реорганизуемых коллатеральных вен.

В условиях локальной блокады бедренной вены, на основании истонченных стенок и расширения просвета лимфатических сосудов, можно предположить повышенный транспорт бедной белками жидкости по лимфатическому руслу для компенсации нарушенного венозного оттока [2]. На это, скорее всего, указывает и присутствие различных клеточных элементов, в том числе, форменных элементов крови, в частности эритроцитов, в просвете лимфатических сосудов. Косвенно об этом же свидетельствует транзиторный кратковременный отек мышечной ткани бедра.

При флеботромбозе повышение венозного давления должно произойти дистальнее сформированного тромба, т. е. на значительном отдалении от участка моделирования патологии — глубоко в тканях.

Признаки непроходимости лимфатического русла при экспериментальном тромбозе магистральной вены появлялись только через 1 нед и исчезали к 3-й неделе после операции. Многие лимфатические сосуды также были тромбированы. Видимо, часть тромбина из лигированной вены попадает в ткани, например, через инъекционное отверстие, оттуда всасывается в лимфатическую систему и приводит к тромбозу некоторых ее компонентов [6]. Недостаточность лимфотока при блокаде лимфатических сосудов, сопутствующей венозному тромбозу, компенсируется в регионе ростом новых сосудов, лимфангиогенезом, начинающимся только через 3 нед и продолжающимся в течение длительного времени, не менее 5 нед после инъекции тромбина [6].

Ангиогенез после тромбирования бедренной вены был отмечен даже в паранодальной соединительной ткани и капсуле паховых лимфатических узлов [6].

Развитие соединительной ткани вокруг сосудов, скорее всего, связано с последствиями хирургического вмешательства. Поврежденные ткани (разрез, стягивание лигатурами) постепенно лизируются и замещаются сначала грануляциями и далее, постепенно, плотной волокнистой соединительной тканью. Вместе с этим склеротическая трансформация тканей в области магистральных сосудов при простом лигировании вены выражена значительнее, чем при флеботромбозе, что может

быть связано с обширными геморрагиями и пропитыванием тканей плазмой крови и фибрином. Эти вещества стимулируют синтез коллагена и матрикса соединительной ткани [14, 15], а также миграцию фибробластов [11, 16].

Таким образом, при тромбозе поражается участок вены на большом протяжении вместе с коллатеральными, более того, по ним тромбин ретроградно проникает далеко в ткани и блокирует венозный отток даже по мелким сосудам. При этом тромбируются не только кровеносные, но и лимфатические сосуды, нарушаются кровообращение и лимфоток из значительного объема тканей. Необходимо включение массивного ангиогенеза для восстановления микроциркуляции с развитием новых кровеносных и лимфатических сосудов, причем не только рядом с магистральной веной, но и во всем тканевом регионе.

При лигировании вены непроходимость сосуда локальная, застой быстро компенсируется уже имеющимися коллатеральными и перфорантными венами. При этом из-за компенсации нарушенного кровообращения нет значительной гипоксии, и объем пораженных тканей меньше. Не происходит значительных изменений лимфатической системы региона, обнаружены только свидетельства компенсации недостаточности венозного оттока. Также не отмечено значительных изменений состояния сосудов в соединительной ткани. При этом между волокнами поперечно-полосатой мышечной ткани склероз паравазальных тканей выражен значительно сильнее.

Итак, при тромбозе быстро восстанавливается магистральный сосуд, но длительное время сохраняются нарушения микроциркуляции в тканевом регионе. При локальном препятствии венозному оттоку участок сосуда просто выключается, микроциркуляторные нарушения кратковременны и происходят только рядом с лигатурой, в тканевом регионе изменений практически нет.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Фундаментальных исследований президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий (И.ИП)» (проект фундаментальные исследования медицинских технологий № 254 «Разработка новых клеточных технологий коррекции венозных тромботических процессов, основанных на введении мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в участок формирования тромба») и Программы фундаментальных научных исследований (ФНИ) государственных академий наук на 2013–2020 гг., тема № 62.2.3. «Фундаментальные основы регенеративных технологий для замещения тканевых дефектов и влияния на метаболизм костной и хрящевой ткани» (уникальный номер научной темы 0309-2014-0012).

ЛИТЕРАТУРА

1. Богачев В.Ю., Шекоян А.О. Боль и другие симптомы хронических заболеваний вен: патофизиология и принципы лечения // *Ангиол. и сосуд. хир.* 2009. Т. 15, вып. 3. С. 79–85.
2. Бородин Ю.И., Григорьев В.Н. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях. Новосибирск: Наука, 1986.
3. Майбородин И.В., Гаврилин В.Н., Бородин Ю.И., Рейхерт В.Э. Клапаны краевого синуса лимфатических узлов // *Морфология.* 1996. Т. 110, вып. 6. С. 86–88.
4. Майбородин И.В., Морозов В.В., Матвеева В.А. и др. Морфологические изменения при использовании мультипотентных стромальных клеток костномозгового происхождения для восстановления лимфотока в регионе тромбированной вены // *Морфология.* 2015. Т. 148, вып. 5. С. 48–55.
5. Майбородин И.В., Морозов В.В., Новикова Я.В. и др. Морфологические результаты введения стромальных стволовых клеток костномозгового происхождения в тромбированную вену в эксперименте // *Морфология.* 2012. Т. 142, вып. 4. С. 54–61.
6. Майбородин И.В., Морозов В.В., Новикова Я.В. и др. Ангиогенез в тканях после введения стромальных стволовых клеток костномозгового происхождения рядом с тромбированной веной в эксперименте // *Морфология.* 2015. Т. 148, вып. 4. С. 12–18.
7. Barbier A., Carpentier P., Finet M. Hemodynamique veineuse des membres inferieurs // *Presse Med.* 1994. Vol. 23, № 5. P. 206–212.
8. Casley-Smith J. The structure and functioning of the blood vessels, interstitial tissues and lymphatics. *Lymphangiology*: Stuttgart, New York. Schattauer, 1983. Ch. 2. P. 27–143.
9. Head J.R., Seeling L.L.Jr. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats // *J. Reprod. Immunol.* 1984. Vol. 6, № 3. P. 157–166.
10. Hjortdal V.E., Sinclair T., Kerrigan C.L., Solymoss S. Venous ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis // *Plast. Reconstr. Surg.* 1994. Vol. 93, № 6. P. 366–374.
11. McDougall S., Dallon J., Sherratt J., Maini P. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications // *Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2006. Vol. 364, № 1843. P. 1385–1405.
12. Miyamoto K., Heimann A., Kempfski O. Microcirculatory alterations in a Mongolian gerbil sinus-vein thrombosis model // *J. Clin. Neurosci.* 2001. Vol. 8, Suppl. 1. P. 97–105.
13. Proske S., Vollmar B., Menger M.D. Microvascular consequences of thrombosis in small venules: an in vivo microscopic study using a novel model in the ear of the hairless mouse // *Thromb. Res.* 2000. Vol. 98, № 6. P. 491–498.
14. Sanchez M., Anitua E., Azofra J. et al. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices // *Am. J. Sports Med.* 2007. Vol. 35, № 2. P. 245–251.
15. Schwartz-Arad D., Levin L., Aba M. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) extracts in dental implantology and oral surgery // *Refuat Hapeh Vehashinayim.* 2007. Vol. 24, № 1. P. 51–55.
16. Soffer E., Ouhayoun J.P., Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2003. Vol. 95, № 5. P. 521–528.

17. Wessler S., Reimer S.M., Sheps M.C. Biological assay of a thrombosis inducing activity in human serum // J. Appl. Physiol. 1959. Vol. 14. P. 943–946.

Поступила в редакцию 21.08.2016
Получена после доработки 12.01.2017

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL THROMBOSIS AND LIGATION OF THE VEIN

*I. V. Maiborodin, V. V. Morozov, A. A. Anikeyev,
N. F. Figurenko, R. V. Maslov, G. A. Chastikin*

The microcirculatory disturbances on Day 4, weeks 1, 2, 3, 4 and 5 after a femoral vein thrombosis and its ligation were examined in 155 and 153 Wag male rats respectively in sections stained with hematoxylin–eosin. It was found that after thrombosis, a large area of vein was affected together with collateral vessels, moreover, through these collaterals the thrombin spread

retrogradely far into the tissues, blocking venous drainage even through small vessels. Simultaneously, lymphatic vessels were affected by thrombosis. Patency of the main vein after thrombosis was quickly restored, but microcirculatory disturbances within a significant tissue region persisted for a long time. After vein ligation, the obstruction of a vessel was local, and the stasis was quickly compensated by pre-existing collaterals. No significant changes of regional lymphatic system were detected, while some evidence of compensation of venous drainage insufficiency was found. Also, no considerable changes of vessels in muscular tissue were found. At the same time, extensive longstanding hemorrhages persisted in the paravasal tissues that were caused by the processes of reorganization of collateral vessels wall of and the phenomena of sclerosis were more pronounced.

Key words: *vein, thrombosis, microcirculation, lymph flow*

The Center of New Medical Technologies, RAS Siberian Branch Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk