

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ»

На правах рукопису

КУЗІВ Ірина Ярославівна

УДК: 618.17-02:616.39]-092.9

СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА МАТКИ І ЯЄЧНИКІВ САМОК БІЛИХ ЩУРІВ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ ТА АЛІМЕНТАРНОМУ  
ВИСНАЖЕННІ

(експериментальне дослідження)

14.03.01 – нормальна анатомія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Герасимюк Ілля Євгенович

доктор медичних наук, професор

ТЕРНОПІЛЬ – 2012

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ .....	6
Розділ 1	Сучасні погляди на зв'язок жирової клітковини з активністю репродуктивної функції (огляд літератури)
	1.1. Нейроендокринна регуляція, як фактор консолідації організму.....
	12
	1.2. Жирова тканина, як ендокринний орган.....
	14
	1.3. Ожиріння – епідемія ХХІ сторіччя.....
	16
	1.4. Жирова тканина та стероїдогенез.....
	21
	1.5. Захворювання жіночих статевих органів асоційовані з ожирінням.....
	24
	1.6. Дефіцит жирової тканини та жіноча репродуктивна система.....
	30
	1.7. Особливості будови та ембріогенезу внутрішніх статевих органів самок білих щурів.....
	35
Розділ 2	Матеріали та методи дослідження
	2.1. Методика моделювання аліментарного виснаження та експериментального ожиріння.....
	38
	2.2. Морфологічні методи дослідження.....
	39
	2.3. Функціональні методи дослідження.....
	48
Розділ 3	Особливості структурної організації та кровопостачання внутрішніх статевих органів у самок інтактних білих щурів
	50
Розділ 4	Особливості структурної перебудови внутрішніх статевих органів самок білих щурів та їх кровоносного русла в експериментальній групі тварин з аліментарним виснаженням.....
	73
Розділ 5	Особливості структурної перебудови внутрішніх статевих органів самок білих щурів та їх кровоносного русла в групі

	тварин з експериментальним ожирінням.....	94
Розділ 6	Цитологічна характеристика вагінальних мазків самок білих щурів з модельованим ожирінням та аліментарним виснаженням.....	115
Розділ 7	Аналіз і узагальнення результатів дослідження.....	128
Висновки	.....	140
Список використаних літературних джерел.....		143
Додаток А (акти впровадження).....		175

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АВІ - артеріо-венозний індекс
- АВ - група тварин з аліментарним виснаженням
- ВКПШ - внутрішній косо-поздовжній шар міометрію
- Д<sub>0</sub> - діаметр основного стовбура гілок судинних трійників маткових артерій на контрастних рентгенангіограмах
- Д<sub>1</sub> - діаметр товстішої гілки судинних трійників маткових артерій на контрастних рентгенангіограмах
- Д<sub>2</sub> - діаметр тоншої гілки судинних трійників маткових артерій на контрастних рентгенангіограмах
- ЕГ - експериментальна група
- ЕО - група тварин з експериментальним ожирінням
- ЗПШ - зовнішній поздовжній шар міометрію
- ІВ - індекс Вогенворта
- ІСКГ - індекс співвідношення кутів галуження
- КГ - контрольна група
- К<sub>д</sub> - коефіцієнт стадії дієструсу
- К<sub>е</sub> - коефіцієнт стадії еструсу
- К<sub>м</sub> - коефіцієнт стадії метеструсу
- К<sub>п</sub> - коефіцієнт стадії проеструсу
- МЯ<sub>м</sub> - матково-яєчниковий індекс маси
- МЯ<sub>о</sub> - матково-яєчниковий індекс об'єму
- МТ - маса тіла
- НА - нервова анорексія
- Н<sub>2</sub> - коефіцієнт асиметрії
- СЦШ - середній циркулярний шар міометрію
- ТМ - товщина медії
- ЯВ - яєчникові ворота
- d - зовнішній діаметр гілок маткових артерій

- $d_1$  - внутрішній діаметр гілок маткових артерій
- $D_A$  - діаметр артеріальної судини
- $D_B$  - діаметр венозної судини
- $K$  - коефіцієнт галуження
- $L$  - довжина основного стовбура в судинних трійниках маткових артерій на контрастних рентгенангіограмах
- $l_{\text{відн.}}$  - відносна довжина судин
- $SM$  - площа медії
- $S_{\text{Пр}}$  - площа просвіту
- $\Delta t$  - ступінь звивитості артерій (tortuositas)
- $\varphi_0$  - сумарний кут галуження судинних трійників маткових артерій на контрастних рентгенангіограмах
- $\varphi_1$  - кут відхилення товстішої гілки в судинних трійниках маткових артерій на контрастних рентгенангіограмах
- $\varphi_2$  - кут відхилення тоншої гілки в судинних трійниках маткових артерій на контрастних рентгенангіограмах

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Численні дослідження функції жирової тканини доводять, що вона є не лише пасивним резервуаром адипоцитів, як це вважалося раніше, а й автономною, специфічною ендокринною залозою, яка синтезує ряд гормонів і ферментів для забезпечення метаболізму статевих стероїдів [12, 23, 149, 214]. Від процентного вмісту жирової тканини в організмі залежить його нормальне функціонування і фізіологічний перебіг обмінних процесів [13, 34, 226]. Збільшення чи зменшення маси тіла призводить до дисбалансу в системі обміну речовин, що є початковою ланкою у розвитку патологічних процесів в органах і системах [27, 28, 30, 121]. Особливо важлива роль жирової тканини під час встановлення та формування статевої системи жіночого організму, оскільки від цього залежить подальше репродуктивне здоров'я жінки [57, 99, 219, 247].

Сприйняття ожиріння лише як естетичного дефекту є помилковим. Результати досліджень даної патології змусили оцінити цю проблему у зовсім іншому ракурсі [52, 77, 212]. Так встановлено, що частою причиною порушення репродуктивного здоров'я у жінок є ожиріння [118, 128, 129, 130]. Зміна менструального циклу (дисфункціональні маткові кровотечі, олігоменорея, аменорея), первинне чи вторинне безпліддя, висока частота гінекологічних захворювань, невиношування вагітності, розвиток гіпотрофії плода, гестозів, ускладнення під час пологів та в післяпологовому періоді, висока частота репродуктивних втрат – ось неповний перелік порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням [41, 150, 209].

Численними дослідженнями доведено, що надлишок жирової тканини призводить до накопичення в ній стероїдів і активних естрогенів, що в свою чергу сприяє зміні секреції гонадоліберинів, гормонів гіпофізу та яєчників [45, 67, 181]. Надлишкова жирова тканина стає ніби додатковою і «автономною» залозою внутрішньої секреції [36, 71, 148, 189]. Спричинена гіперсекреція лютеїнізуючого гормону стимулює продукцію андрогенів і накопичення їх в

жировій тканині, де відбувається їх ароматизація в естрогени. Так наприклад, практично 100% циркулюючих естрогенів у постменопаузальних жінок і 50% тестостерону у пременопаузальних жінок утворюються в жировій тканині [50, 56].

Протилежним станом ожирінню є схуднення. Гіпотетично стверджується, що однією з умов для встановлення нормальної менструальної функції є певна маса тіла, при чому 22 % загальної ваги має складатися з жиру [53, 106]. У жінок втрата 10-15% маси тіла еквівалентна втраті 33% жиру в організм, що є достатнім для розвитку дисфункції менструації, яка часто переходить в аменорею [6, 101, 102]. Різке зниження органічного жиру може, з другого боку, впливати на метаболізм естрогенів і вести до посилення конверсії біологічно активних естрогенів у відносно неактивні катехолестрогени, а це призводить до подальшого прогресування менструальної дисфункції [8, 107].

У зв'язку з усім вищеперерахованим, стає зрозуміло, що питання дослідження морфологічного стану жіночих репродуктивних органів при різних патологічних станах залишається актуальним в умовах сьогодення [59, 95, 100]. Однак, не зважаючи на велику кількість наукових праць, присвячених дослідженню морфофункціонального стану матки та яєчників [15, 140, 151, 250], питання особливостей їх структурної організації при ожирінні та аліментарному виснаженні в експерименті вивчені недостатньо.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до тематичного плану наукових досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" і є складовою частиною комплексної науково-дослідної теми кафедри анатомії людини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського": "Ремодельовання кровоносних русел внутрішніх органів та тканин при різних патологічних станах в експерименті" (№ державної реєстрації 0111U008026). Автор даного дослідження є співвиконавцем фрагменту вказаної науково-дослідної роботи. Тема дисертації

і основні напрямки її виконання обговорені та затверджені Проблемною комісією МОЗ і АМН України "Морфологія людини" (протокол № 3 від 23 вересня 2010 року).

**Мета дослідження.** Встановити особливості морфологічних змін матки і яєчників та їх кровоносних русел у самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарному виснаженні.

**Завдання дослідження:**

1. На органному і тканинному рівнях вивчити особливості структурної і просторової організації матки і яєчників та їх кровоносних русел самок білих щурів за фізіологічних умов життєдіяльності.

2. Визначити особливості структурної перебудови матки і яєчників самок білих щурів при модельованому ожирінні та аліментарному виснаженні.

3. Провести системне морфологічне та морфометричне дослідження, а також аналіз виявлених структурних змін в кровоносних судинах матки і яєчників самок білих щурів за умов ожиріння та аліментарного виснаження.

4. Виявити морфологічні ознаки адаптації судин органів репродуктивної системи при експериментальному ожирінні та аліментарному виснаженні.

*Об'єкт дослідження:* особливості ремоделювання паренхіми яєчників і стінки матки та їх кровоносних русел.

*Предмет дослідження:* відмінності структурної перебудови кровоносного русла матки та яєчників, а також особливості морфологічних змін репродуктивних органів самок білих щурів за умов експериментального ожиріння та аліментарного виснаження.

*Методи дослідження:* макроскопічний – для візуального вивчення структури матки та яєчників і їх кровонаповнення; органометричний – для визначення маси органів та їх лінійних параметрів; рентгенангіографічний – для встановлення динаміки стереоскопічних змін кровоносних судин матки та яєчників при ожирінні та аліментарному виснаженні; мікроскопічне дослідження гістологічних зрізів – для вивчення мікроструктурної перебудови



судинних стінок та проведення морфометричного аналізу; цитологічний – для визначення гормонального фону самок білих щурів при ожирінні та аліментарному виснаженні; ін'єкційний з просвітленням плівчастих препаратів – для вивчення просторової організації дрібних судин та елементів гемомікроциркуляторного русла; статистичний – для обробки цифрових даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У даній роботі на органному і тканинному рівні з'ясовано особливості структурних змін судинного русла репродуктивних органів самок білих щурів за умов експериментального ожиріння та аліментарного виснаження. Дано топічну і кількісну характеристику просторової реорганізації магістральних маткових судин м'язово-еластичного типу, встановлено морфометричні особливості перебудови інтраорганних судин м'язового типу, простежено реакції мікроциркуляторної ланки. Вивчено цитологічну картину вагінальних мазків та дано характеристику сформованого гормонального фону при ожирінні та аліментарному виснаженні. Доповнено існуючі дані щодо анатомічної будови внутрішніх статевих органів самок білих щурів та джерел їх кровопостачання за фізіологічних умов життєдіяльності.

**Практичне значення отриманих результатів.** Дані, отримані при гормональній кольпоцитології, доповнюють діагностичні критерії даного методу та дають додаткові можливості встановлення дисфункціональних розладів синтезу статевих стероїдів за умов ожиріння та аліментарного виснаження при проведенні експериментальних досліджень на самках білих щурів. Виконане дослідження дозволяє розкрити механізми впливу надлишкової та недостатньої маси тіла на морфофункціональний стан жіночих репродуктивних органів. Його результати на експериментальній моделі предметно обґрунтовують особливості структурної перебудови та патологічні процеси, які виникають в органах жіночої статевої сфери при ожирінні та аліментарному виснаженні.

Отримані результати наукової роботи впроваджені в навчальний та науковий процеси на кафедрі нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі анатомії людини ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”; кафедрі анатомії людини Буковинського державного медичного університету; кафедрі анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; науково-дослідницькому центрі Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедрі анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедрі анатомії людини ДЗ “Луганський державний медичний університет”; кафедрі анатомії і гістології Білоцерківського національного аграрного університету; кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Донецького національного медичного університету імені М. Горького; кафедрі патоморфології з курсами судової медицини, гістології, цитології та ембріології медичного інституту Сумського державного університету; кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Луганського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проаналізовано наукову літературу, визначено обсяг творчого пошуку. Самостійно зібраний і оброблений матеріал дослідження, проведена його статистична обробка і аналіз отриманих даних, написані та проілюстровані всі розділи дисертації. Інтерпретація результатів, основні положення і висновки також належать автору.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також актах впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, висвітлені дані, отримані автором в процесі виконання дисертаційної роботи.

Основні положення дисертації оприлюднені на III науково-практичній конференції “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2010), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми морфології” (Тернопіль, 2010), XV Міжнародному медичному

конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011), науково-практичній конференції “Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології” (Тернопіль, 2011), LIV підсумковій науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2011), III (65) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів і молодих вчених “Актуальні проблеми сучасної медицини” (Київ, 2011) та на I науково-практичній конференції “Морфологія людини та тварини” (Миколаїв, 2011).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, серед яких 5 статей у фахових виданнях (2 - одноосібні), 4 роботи у вигляді тез конгресів і конференцій.

РОЗДІЛ 1  
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЗВ'ЯЗОК ЖИРОВОЇ КЛІТКОВИНИ З  
АКТИВНІСТЮ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ  
(огляд літератури)

1.1 Нейроендокринна регуляція, як фактор консолідації організму

Класично протягом багатьох століть під терміном “ендокринна система” розумілося структурне об’єднання органів, а саме залоз, які не зв’язані між собою анатомічно, але мають спільні морфологічні та функціональні ознаки і продукують біологічно-активні речовини під назвою гормони. Дослівно з грецької мови термін “ендокринний” означає – той що продукує всередину. Така назва виникла не випадково, адже хімічні медіатори завдяки тісному контакту між клітинами залоз і стінкою капілярів потрапляють безпосередньо в кровоносне русло, лімфу або тканину, що розташована поряд [54, 127, 146, 187]. З цієї причини даний вид органів ще називають “залозами внутрішньої секреції”. Особливими ознаками ендокринних органів, які їх об’єднують в єдину функціональну систему є відсутність вивідних проток, розлога капілярна сітка навколо залоз та специфічні клітини, що містять ендоцелюлярні вакуолі або гранули для накопичення синтезованого ними унікального секрету. Гормони, потрапляючи у кров, за посередництвом специфічних рецепторів реалізують свою біологічно активну дію на тканини-мішені. Таким чином вони здійснюють свій багатофункціональний вплив на організм включаючи регуляцію настрою, ріст, розвиток та функціонування тканин, ряд метаболічних реакцій [54, 167, 214]. Класичними представниками залоз внутрішньої секреції є гіпофіз, щитовидна та надниркова залози. При цьому відсутність прямого зв’язку між окремими одиницями ендокринної системи не означає, що вони працюють в автономному не контрольованому режимі. Навпаки, залози внутрішньої секреції підлягають чіткій організації на чолі з гіпоталамусом та гіпофізом. Можна сказати, що усі внутрішньо-

системні зв'язки вибудовані в певній закономірності. Так наприклад: гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. В послідовності наведених назв чітко декламується черговість та напрямок реалізації гормональної реакції. При цьому керівні органи регуляції діяльності ендокринної системи топографічно розміщуються в головному мозку, що в котрий раз підтверджує не лише функціональний але і тісний анатомічний зв'язок ендокринної та нервової систем, основною функцією яких є передача інформаційного сигналу [49, 134, 174, 238, 297].

Протягом останніх десятиліть активізувалася дослідницька діяльність у різних сферах медицини, в тому числі і в ендокринології [11, 67, 122, 192, 219]. Завдяки модернізації методів і засобів клінічних та експериментальних досліджень було виявлено і описано гормональну активність низки органів, які за своїм функціональним призначенням належать до інших систем. Так наприклад нирки, які відносяться до сечовидільної системи, але в той же час синтезують гормони такі як еритропоетин та ренін. Або печінка, яка є функціональною одиницею травної системи, але водночас секретує ряд біологічно активних, а саме тромбопоетин, ангіотензиноген та соматомедин [63, 144, 146, 268]. Таких прикладів чимало і слід зазначити, що практично кожний орган людського тіла по при свою основну функцію додатково вирізняється унікальною ендокринною активністю.

Тривалий час серед представників наукового світу велися дискусії з приводу гормональних властивостей жирової тканини. Але з 1994 року, моменту відкриття біологічно активної речовини, яка продукується адипоцитами і отримала назву лептин, сумніви скептиків розвіялися [96, 101, 149, 176]. На сьогоднішній день відомо, що жирова тканина секретує ряд речовин, серед яких одні є істинними гормонами, а іншим належить роль місцевих регуляторів. Кожен з них має свою специфічну функцію і приймає участь у підтримці гомеостазу [77, 167, 168, 199, 202]. Крім лептину, який є істинним гормоном, на сьогоднішній день відомо, що жирова тканина продукує велику кількість інших регуляторних білків, ряд яких залучений до

енергетичного обміну. Одним, без сумніву, є ліпопротеїнліпаза. Серед інших аполіпопротеїн Е і холестерол-ефір – транспортний білок, чимало цитокінів (пептиди сигнальної взаємодії між клітинами, які потенційно можуть грати роль в запальних процесах), компоненти згортальної системи крові, системи комплементу, а також ASP – білок, стимулюючий естерифікацію жирних кислот в адипоцитах. Таким чином адипоцити приймають участь в місцевій регуляції власного накопичення жиру [173, 207, 216].

## 1.2 Жирова тканина, як ендокринний орган

Лептин (пептидний гормон), який екскретується адипоцитами в стані насичення і складається із 167 амінокислот [96, 101, 176]. Його кількість пропорційна масі жирової тканини, а синтез стимулюється інсуліном та глюकोподібним пептидом ІІ. Рецепція лептину здійснюється вентро-медіальними ядрами гіпоталамуса. Він викликає відчуття насичення і продукцію гальмівних сигналів, адресованих вентро-латеральним центрам голоду, в яких зменшується продукція нейропептиду Y. Цей поліпептид гіпоталамічного походження, що складається з 36 амінокислот впливає безпосередньо на центр апетиту і стимулює прийом їжі, а також знижує продукцію тепла. Перераховані процеси модулюються естрогенами, тому при виникненні дефіциту останніх відчуття ситості не настає [13, 36, 78, 111, 120, 181].

Секреція лептину є захисним механізмом від ожиріння. Однак у пацієток з даною патологією нерідко виявляється не дефіцит, а надлишок даного гормону, і при цьому прогресує наростання маси тіла, що пояснюється формуванням лептинорезистентності [101, 111, 176].

Лептин бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадотропної системи як на центральному, так і на гонадному рівні. Зазначений гормон полегшує секрецію гонадотропін-релізинг-гормону шляхом активації деяких інтернейронних секреторних нейропептидів, стимулює викид лютеїнізуючого

гормону і в меншій мірі фолікулостимулюючого гормону, тобто на центральному рівні даний гормон жирової тканини має опосередковану гонадотропну дію. Достатній рівень циркулюючого лептину є необхідною умовою для активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадотропної системи в пубертатному віці. Тому, для початку гормональної активності яєчників у дівчини, необхідна наявність критичної маси тіла не менше 47 кг, і протягом наступного життя для забезпечення регулярної менструальної функції жінка повинна мати в організмі мінімум 13-17 % жиру [42, 101]. Надмірний стрибок лептину в пубертаті може бути передвісником ожиріння протягом подальшого життя жінки, а недостатній приріст жиру - причиною затримки статевого розвитку і менструальної функції.

У той же час лептин може надавати прямий інгібуючий ефект на функцію яєчників шляхом пригнічення стероїдогенезу зернистих клітин і теки. Гормональна функція яєчників надзвичайно чутлива до дисбалансу лептину. Це пояснює той факт, що жінки з надлишковою масою тіла і, відповідно, великою кількістю лептину нерідко страждають порушеннями менструального циклу і аменореєю [11, 13, 19, 30, 96].

Наступний гормон, котрий секретується адипоцитами є адипонектин. Відомо, що він підвищує чутливість гепатоцитів до інсуліну і в такий спосіб стимулює гліюконеогенез шляхом посилення окислення жирних кислот [77, 176]. Натомість, в м'язах за посередництвом адипонектину відбувається інтенсифікація процесу утилізації глюкози. Отже, налагоджена подвійна функція даного гормону в кооперації з іншими хімічними медіаторами чітко контролює вуглеводний обмін в організмі. По при цьому, не менш важливий метаболічний ефект адипонектина – його ангіопротекторна та антиатерогенна дія, які супроводжуються процесами стимуляції синтезу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах судинної стінки та активацією ангіогенезу [173, 199]. На основі вищеприписаного можна сказати, що адипонектин – унікальний адипокин, який володіє протидіабетичною, протизапальною та антиатерогенною активністю.

В 2001 р. трьома незалежними групами авторів, які використовували різні методи дослідження, був виявлений гормон резистин, який секретується кістковим мозком, легеньми, плацентою, підшлунковою залозою і в тому числі жировою тканиною і спричиняє, при введенні піддослідним мишам, інсулінорезистентність [77, 200, 205, 217, 224]. По при такий ефект, збільшення кількості адипоцитів при ожирінні, може стати причиною локального наростання концентрації резистину, що супроводжується інгібуванням дії інсуліну, порушенням утилізації глюкози жировою тканиною і таким чином перешкоджає подальшій диференціації адипоцитів. Крім того, нещодавно були отримані дані про центральний анорексигенний ефект резистину, що сприяє пригніченню апетиту та зниженню маси тіла.

На три роки пізніше, в 2004 р., групою японських вчених був виділений гормон вісфатин, який продукується переважно вісцеральною жировою тканиною і характеризується інсуліноміметичними, каталітичними та імуномодельючими ефектами [77, 262].

Таким чином, дослідження останніх років продемонстрували, що жирова тканина не лише накопичує енергію у вигляді тригліцеридів, але і секретує ряд активних молекул – адипокінів, які мають безпосередній вплив на споживання їжі, метаболічні процеси, формування оксидативного стресу та порушення з боку серцево-судинної системи, тобто володіють різноманітними локальними, периферичними та центральними ефектами.

### 1.3 Ожиріння – епідемія XXI сторіччя

На сьогоднішній день, одним з найбільш поширених хронічних захворювань у світі є ожиріння [23, 30, 66, 115]. Ряд науковців називають ожиріння “епідемією XXI сторіччя” [5, 26, 178]. Високий ступінь поширення даного захворювання зумовлений урбанізацією, зниженням фізичної активності та споживанням висококалорійної їжі. Відповідно до відомостей ВООЗ, опублікованих в 2003 р., близько 1,7 млрд. людей у світі мають або



надлишкову масу тіла, або ожиріння. Лідирують у цьому відношенні США, Германія та Канада. Наприклад, в США 34% дорослого населення мають надлишкову масу тіла, а 27 % - ожиріння [52, 172, 178, 218]. Результати вибіркового дослідження проведеного в країнах СНГ свідчать, що на сьогоднішній день не менше 30 % працездатного населення нашої країни мають надлишкову масу тіла і 25 % - ожиріння [5, 52, 139].

Ожиріння значно зменшує тривалість життя від 3-5 років при невеликому надлишку маси тіла і до 15 років – при вираженому ожирінні [23, 172, 237, 239]. Відомо, що ожиріння є захворюванням зі спадковою схильністю. І хоча ймовірність розвитку ожиріння й ступінь його прояву багато в чому залежить від способу життя та характеру харчування, у дослідженнях, проведених на близнюках, було показано, що генетичні фактори відіграють важливу роль в етіології ожиріння. Усього в публікаціях минулих років описано понад 430 генів, маркерів і хромосомних ділянок, пов'язаних з ожирінням у людей [77, 170, 254]. Але таке широке розповсюдження, якого набуло ожиріння за останні 20 років не може бути поясненим лише впливом генетичних факторів, воно є також результатом стилю життя, який впливає на всі обмінні процеси, в тому числі енергетичні.

До факторів ризику розвитку ожиріння відносять: генетичну схильність; ендокринні порушення; малорухомий спосіб життя; споживання надлишку енергії; порушення режиму споживання їжі, інфекційні захворювання, порушення сну [166, 215, 255].

Також приводом для появи надлишкової маси тіла є психологічні причини. Сильне хвилювання та тривале емоційне напруження можуть пригнічувати чутливість центру насичення в головному мозку, і людина починає непомітно для себе споживати більшу, ніж потрібно, кількість їжі. Аналогічні ситуації можуть стати наслідком низки психоемоційних факторів, таких як відчуття самотності, туги, смутку, депресії, а також неврози по типу неврастенії. В даних випадках процес споживання їжі служить засобом отримання позитивних емоцій [13, 36].

Центр голоду (апетиту) та центр насичення локалізовані відповідно в вентро-латеральних та вентро-медіальних ядрах гіпоталамуса. Емоційно-поведінкові аспекти споживання їжі регулюються центрами розміщеними в кортикальній частині лімбічної системи (поясна звивина, гіпокамп, інфраорбітальна ділянка), а також мигдалевидне ядро, руйнування котрого викликає психічну байдужість до вигляду та характеру пропонованої їжі, так звана “харчова сліпота” [36, 54, 71, 106, 179].

Ожиріння – це патологічний надлишок триацилгліцеридів в організмі. Залежно від патогенетичних факторів, які викликають дану патологію розрізняють його первинну та вторинну форми.

Первинне ожиріння (ПО) – це захворювання викликане порушенням адипоцитарно-гіпоталамічної інформаційної взаємодії, через яку виникає зміна харчової поведінки людини, її психологія та вибір певного стилю життя [23, 47, 73, 77]. Первинно ПО характеризували як аліментарно-конституційно-гіподинамічне. Вважалося, що хронічне перевищення калорійного вмісту споживаної їжі над енерговитратами організму призводить до накопичення додаткових тригліцеридів в жировій тканині з подальшим розвитком ожиріння. ПО – це аддитивно-полігенне захворювання з пороговим ефектом по дієті (частіше хворіють носії гену HLA-B18) [119, 147]. У дітей здорових батьків воно розвивається не частіше як в 14 % випадків. Якщо хворий один з батьків, то можливість виникнення патології у дитини складає 56 %. Діти із сімей, де повними були і мати, і батько, страждають ожирінням у 76 % випадків. Головною відмінною рисою ПО є відносна або абсолютна лептинова недостатність.

Вторинне ожиріння (ВО) – синдром, що виникає при наявності в організмі будь-яких розладів, що характеризуються посиленням накопичення та зниженням темпів витрат тригліцеридів на фоні первинно нормальних сигнальних взаємовідносин між адипоцитами та гіпоталамусом. ВО здебільшого носить симптоматичний характер та провокується різного роду ендокринопатіями [90, 126].

У жирові тканині налічується декілька різновидів клітин. Серед них найбільш численна популяція – це адипоцити, власне клітини, які відіграють роль накопичувача триацилгліцеридів. Решта клітини – це преадипоцити (клітини невеликих розмірів, які мають здатність диференціюватися в зрілі адипоцити при необхідності накопичення додаткової кількості жиру), ендотеліальні клітини (внутрішня оболонка кровоносних судин) і макрофаги [166, 186, 214].

За проявами гістологічних змін жирової тканини розрізняють два види ожиріння: гіпертрофічне, при якому кількість жирових клітин залишається нормальною, а накопичення жиру відбувається шляхом збільшення їх розмірів, та гіперпластичне, при якому адипоцити не досягають максимальної величини, їх кількість суттєво зростає.

Гіперпластичне ожиріння починається набагато раніше, ніж гіпертрофічне. Диференціювання фібробластичних клітин-попередників в адипоцити відбувається до народження та в ранньому грудному періоді. Саме тому, вважається, що у виникненні гіперпластичного ожиріння величезне значення відіграє спадковість, яка визначає проліферативні можливості даних клітин. Активність преадипоцитів зростає в підлітковому та преклімактеричному віці. Надлишок калорій в критичні періоди може індукувати їх проліферацію. Тому гіперпластичні явища в жировій тканині супроводжують пізні ожиріння у дорослих [77, 119, 147, 220].

У залежності від характеру розподілу жирової тканини розрізняють:

а) андроїдний (яблукоподібний) тип, коли надлишкові відкладення жиру локалізуються на животі та верхній частині тулуба (найбільш характерний для чоловіків);

б) гіноїдний (грушоподібний) тип коли надлишкові відкладення жиру локалізуються на стегнах, сідницях та в нижній частині тулуба (найбільш характерний для жінок);

в) змішаний – комбінує ознаки андроїдного та гіноїдного типів.

Тип розподілу жиру (чоловічий чи жіночий) знаходиться під контролем естрогенів і андрогенів, а також активності відповідного рецепторного апарату. Щільність естрогенових рецепторів (ER) в жировій тканині людини характеризується регіональною варіабельністю, з більш високою їх експресією в периферичному жирі [11, 30, 80, 104, 122, 251].

У жінок в постменопаузі на тлі дефіциту естрогенів нерідко виникає приріст маси тіла. У той же час самі естрогени регулюють накопичення жиру шляхом активації проліферації адипоцитів з метою посилення ароматизації андрогенів в естрогени. Надлишково вироблений естроген накопичується в жировій тканині, що сприяє підтримці нормального рівня циркулюючого гормону в крові [29, 48, 70, 129].

З'являється надлишкова маса тіла і після вагітності. Для вагітної, або жінки, котра годує грудьми, обмін речовин з переважанням накопичувальних процесів – закономірне явище. Але інколи цей тип обміну речовин залишається і після вагітності, після вигодовування дитини. Він має назву післяродовий нейро-ендокринний синдром. Причин для виникнення такого порушення декілька і одна з найбільш поширених – дисбаланс статевих стероїдів, який виникає на фоні зміненої гіпоталамічної регуляції [118, 120, 129, 139].

Та попри все, основною причиною ожиріння є надмірне споживання їжі і як наслідок тривалий позитивний енергетичний баланс. Хронічне переїдання призводить до порушень в роботі центру апетиту в головному мозку, і нормальна кількість спожитої їжі вже не в змозі задовільнити відчуття голоду.

Суттєве значення у розвитку ожиріння відіграє вік. Саме тому, виділяють особливий тип ожиріння – віковий. Цей тип ожиріння пов'язаний з віковими порушеннями діяльності цілої низки центрів головного мозку, в тому числі і центру апетиту. Для пригнічення відчуття голоду, організм з віком потребує більшої кількості їжі. Тому, непомітно для себе, чимало людей з роками починають споживати більше харчових продуктів і кінцевому результаті переїдати. В розвитку вікового ожиріння суттєву роль відіграє

зниження функції щитовидної залози, яка виробляє гормони, що приймають участь в обміні речовин [29, 130, 159].

#### 1.4 Жирова тканина та стероїдогенез

Жирова тканина має властивість захоплювати різноманітні стероїди, можливо, за рахунок їх розчинності в ліпідах [25]. Ароматизація андростендіону в естрон в жировій тканині людини продемонстрована *in vitro* та *in vivo* у жінок в пре- та постменопаузі. Ароматазна активність визначена спочатку в стромі жирової тканини і відсутня в інтактних адипоцитах. Периферична ароматизація зростає з віком і в постменопаузі стає у 2-4 рази вищою в порівнянні з молодим репродуктивним віком [56, 70, 132, 145]. Ефективність ароматизації наростає вторинно підйому специфічної активності ароматаз в стромальних клітинах жирової тканини, незалежно від більш високого рівня гонадотропінів в зв'язку з менопаузою, але корелює з календарним віком. Андростендіон – основний субстрат для утворення естрогенів, а саме естрону, ароматизується 0,74 % гормону. Лише 0,15 % тестостерону ароматизується в естрадіол, але це може мати клінічне значення, оскільки естрадіол більш активний, ніж естрон [25, 145, 149]. Існує тісний зв'язок між масою тіла та ступенем перетворення тестостерону в естрадіол. Хоча жирова тканина є важливим джерелом ароматазної активності у жінок, доведено, що у чоловіків 25-30 % ароматизації відбувається в м'язах і лише 10-15 % в жировій тканині. Печінка та інші органи здійснюють залишкову частку позагонадної ароматизації [25, 45, 126, 146]. Рівень периферичної конверсії андростендіона в естрон чітко корелюється з масою тіла у жінок в пременопаузі та постменопаузі [29, 48, 130, 182, 294]. Оскільки більшість ароматаз жирової тканини знаходяться в стромальній частині і у більшості пацієнток не було гіперпластичного ожиріння, зростання перетворення андростендіолу в естрон зі збільшенням маси жирової тканини викликає здивування. Або кількість стромальної тканини збільшується незалежно від

типу ожиріння, або зростає активність інших джерел позагонадної ароматизації (наприклад, печінкова). Крім того, дослідження *in vitro* дозволяють припустити, що підвищення ступеню конверсії андростендіолу в естрон спостерігаються при ожирінні через збільшення кількості жирових клітин, а не через зміну специфічної активності ферментів [215, 237, 276].

При ожиріння також може порушуватись нормальний перебіг метаболізму естрогенів, який починається з естрадіолу шляхом окислення в естрон [25]. Останній метаболізується в естріол за рахунок 16-альфа-гідроксилази або в катехолестрогени за допомогою С2-гідроксилази. Такі метаболічні порушення можуть спричинити підвищення співвідношення естріол/катехолестрогени. Враховуючи, що естрадіол володіє суттєво вищою естрогенною активністю, ніж 2-гідроксиестрон (катехолестроген), порушення метаболізму може спричинити функціональну гіперестрогенемію, яка має місце при ожирінні. Але слід забувати, що естрогени не є пасивним стороннім продуктом жирової тканини, вони можуть сприяти проліферації адипоцитів. 17-бета-естрадіол (але не 17-альфа) індукує реплікацію і проліферацію попередників жирових клітин *in vitro*. Така ростова стимуляція відмічалася при фізіологічних концентраціях естрадіолу [214].

В організмі жінки присутні три типи естрогенів: естрон (E1), естрадіол (E2) і естрол (E3). Відносна кількість кожного з них залежить від багатьох факторів: генетичного складу, віку, кількості жиру, вагітності, структури харчування, а також наявності клінічних станів або звичок, які порушують нормальну продукцію гормонів. У середньому віці організм починає втрачати естрадіол, і в результаті низки причин жінки стають схильними до повноти. Оскільки існує три абсолютно різних типи, що діють зовсім по-різному, застосування одного терміна до всіх трьох гормонів може викликати плутанину [25, 215, 238].

17-бета-естрадіол (E2; «Хороший»). Це первинний біологічно активний естроген, головний естроген, що функціонує з моменту статевого дозрівання до менопаузи; він несе відповідальність більш ніж за чотириста функцій в

організмі жінки - за все, починаючи від хорошого зору, еластичних якостей шкіри, міцних кісток та м'язів і закінчуючи нормальними сексуальними реакціями і репродукцією. Після клімаксу, коли в яєчниках більше не утворюються фолікули, що виробляють гормони, жіночий організм втрачає джерело 17-бета-естрадіолу. Зниження E2 викликає постклімактеричний зміни шкіри, кісток, волосся, серця, кровоносних судин, мозку і всього організму в цілому. Інші гормонопродукуючі тканини тіла не можуть заповнити втрату E2, тому залишається лише естрон (E1), який синтезується, переважно, в жировій тканині. Але E1 не в змозі в тій же мірі замінити E2.

Естрон (E1; «Поганий»). Це естроген, присутній в організмі жінки постклімактеричного віку, так як він може синтезуватися в жировій тканині навіть тоді, коли яєчники перестають продукувати E2. Естрон (E1) - це форма естрогену, яку багато дослідників називають можливою причиною виникнення раку шийки матки та раку грудей у жінок середнього віку, які страждають ожирінням. Перед менопаузою естрон утворюється в яєчниках, наднирниках і печінці, а також в жировій тканині. Естрон використовується організмом як матеріал для синтезу естрадіолу, але більша частина цього перетворення відбувається в яєчниках до клімаксу. Після менопаузи дуже невелика кількість естрону перетворюється в естрадіол, оскільки функції яєчників поступово згасають. Чим більше жирової тканини в організмі жінки (до або після менопаузи), тим більше в організмі і естрону.

Естріол (E3). Естріол - найслабший з естрогенів людини - виробляється плацентою під час вагітності, тому зазвичай у невагітних жінок його дуже мало. Кілька тисяч досліджень, проведених за останні 30-40 років, підтвердили, що він не відповідає за збереження здоров'я кісток, він не покращує пам'ять, не впливає на пізнавальну функцію мозку, настрої або сон; на відміну від естрадіолу він не покращує роботу серцево-судинної системи.

## 1.5 Захворювання жіночих статевих органів асоційовані з ожирінням

Досить часто ми забуваємо, що жирова тканина – це один з важливих і найбільших ендокринних органів, що беруть участь в процесах синтезу, накопичення та метаболізму гормонів. Тому при зміні кількості цієї тканини або типу її розподілу виникають ті чи інші гормональні розлади, які не завжди розглядаються в контексті ожиріння (або виснаження) і, відповідно, не завжди правильно лікуються [8, 23, 149].

Роль метаболічних порушень у патогенезі ендокринних гінекологічних захворювань на сучасному етапі не викликає ніякого сумніву [11, 30, 99]. Особливої уваги заслуговує проблема виникнення порушень менструального циклу, а саме надмірних маткових кровотеч, при надлишковій масі тіла та при ожирінні у пременопаузальному віці, оскільки за даними ВООЗ, від 64 % до 96 % жінок цієї вікової категорії населення мають проблеми з надлишковою вагою, а надмірні кровотечі преклімактерію зустрічаються з частотою 10–25 %. [62, 164]. Добре відомо, що з віком зменшується м'язова та кісткова маса і паралельно збільшуються жирові відкладення. На фоні поступового згасання функції яєчників деяке накопичення жирової тканини при вихідній низькій або нормальній масі тіла, мабуть має компенсаторно-захисне значення, оскільки вона містить ферменти, які перетворюють андрогенні попередники у естрогени і, таким чином, „згладжує” симптоми естрогенного дефіциту [41, 67, 72].

Більшість дослідників розцінюють зростання частоти порушень менструальної функції як наслідок ожиріння [28, 44]. Нерегулярні менструальні цикли, гіпоменструальний синдром, вторинна аменорея, ациклічні кровотечі неодноразово описані авторами при ожирінні [62, 90, 99, 150, 209]. Збільшення частоти порушень менструальної функції при прогресуючому ожирінні зумовлене зміною позагонадного синтезу естрогену з андрогенів та інгібування циклічної секреції ЛГ. Як відомо, для нормальної функції яєчників необхідна певна частота і амплітуда імпульсної секреції



гонадотропінів. Імпульси мають визначену амплітуду і викликають поступлення ГнРГ в порталну систему, тим самим стимулюють імпульсну секрецію ЛГ і ФСГ клітинами аденогіпофізу. [129, 154]. Проте за умов ожиріння у жінок перелічені процеси зазнають змін. На фоні метаболічних порушень визначається достовірно підвищений рівень гонадотропних гормонів: ФСГ - в 1,34 раза, а ЛГ - в 2,53 раза [28, 29].

Серед розладів репродуктивного здоров'я, які найбільш часто зустрічаються у жінок з ожирінням можна виділити декілька основних груп: а) порушення менструального циклу (зростання ризику аменореї, олігоменореї, меноррагії); б) безпліддя (підвищення частоти ановуляторних циклів і безпліддя, синдром полікістозних яєчників, знижена відповідь на стимуляцію овуляції); в) не виношуванні вагітності (підвищення ризику не виношування як первинного, так і після лікування безпліддя); г) ускладнення вагітності (зростання ризику гіпертонії вагітних, гестаційного діабету, кесарські розтини і синдром Дауна) [30, 41, 46, 57].

Надлишок жирової тканини в організмі є причиною порушення метаболізму естрогенів, які в свою чергу можуть викликати дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі з подальшою овуляторною недостатністю. Функціональна гіперестрогенія при ожирінні асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози і ендометрію. У пошуках паралелей між ожиріння та гормон-чутливими злоякісними пухлинами було з'ясовано, що 48 % пацієток з карциномою ендометрію мали надлишкову вагу тіла у порівнянні з 18 % контрольної популяції [12, 126]. Ступінь ризику зростання даного захворювання лінійно паралельний ступеню ожиріння і досягає десятикратного значення у пацієток з масою тіла на 25 кг вищою від ідеальної. Частота виникнення раку грудей також вища при ожирінні, і на 48 % у жінок з масою тіла більше 80 кг. Ці спостереження були статистично достовірними у жінок віком понад 50 років. Ризик виникнення раку молочної залози, можливість рецидиву та смертність від даної недуги корелюється зі ступенем ожиріння.

Репродуктивна функція жінки починається з моменту менархе, що започатковує циклічні маткові кровотечі в анатомічно і фізіологічно нормальній жінці. Патологічні, або дисфункціональні, маткові кровотечі включають такі стани, як поліменорея, аменорея, дисменорея, міжменструальні інтервальні кровотечі, мено- і метрорагії, постменопаузальні кровотечі і кровотечі відміни [27, 62, 164]. Проліферативні та секреторні зміни в ендометрії протягом менструального циклу контролюються не лише клітинними факторами, але й динамічними та інтерактивними процесами в органах ендокринної і репродуктивної систем. Ендометрій є ендокринним органом, що відповідає на дію циркулюючих у крові естрогенів і прогестерону. Численні ефекти E2 опосередковуються через зв'язування його з естрогеновими рецепторами альфа і бета. Ефект естрогенної стимуляції полягає в індукції синтезу ДНК і мітотичної активності, що призводить до проліферації залоз і стромы ендометрія. Прогестерон також здійснює численні біологічні ефекти, опосередковані через свої рецептори. Він гальмує синтез власних і естрогенових рецепторів, хоча значна кількість прогестеронових рецепторів залишається протягом лютеїнової фази циклу для підтримки дозрівання і секреторної диференціації ендометрія [104, 113].

При ожирінні формується також високий ризик розвитку гіперплазії ендометрія, що, на думку численних дослідників, пов'язане з переважанням ановуляторних циклів і зумовлене пролонгованою секрецією естрадіолу і підвищенням чутливості в естроген-рецепторних комплексах клітинних мембран [50, 97, 141]. Ендогенна гіперестрогенія при ожирінні обумовлена також естрогенами екстрагонадного походження. У 60-70% жінок з ожирінням спостерігається атипова гіперплазія ендометрія з наступною трансформацією в аденокарциному, що дозволило патогенетично обґрунтувати виділення гормонозалежних варіантів розвитку цієї патології і їх схильність до рецидиву. При ожирінні в жінок у віці близько 30 років і з масою тіла більше 85 кг визначається зниження концентрації глобуліну, що

зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що призводить до підвищення рівня вільних естрогенів і збільшення ризику раку ендометрію [67, 153].

Дисфункціональні маткові кровотечі (ДМК) — це симптомокомплекс, який включає будь-які прояви патологічних маткових кровотеч за відсутності вагітності, пухлин, інфекції або іншої внутрішньоматкової патології. Здебільшого ДМК спричинені ендокринною дисфункцією, що пригнічує нормальну овуляцію. Найчастішою причиною ДМК є скасування дії естрогенів або естрогенні кровотечі прориву в ановуляторних пацієнток. Іншим патогенетичним фактором ДМК може бути відсутність координації вазоконстрикції та звільнення ензимів, який існує в нормальному прогестерон-стимульованому ендометрії. Відсутність прогестеронової стимуляції металопротеїназ збільшує активність ендотеліну-1, що спричиняє вазоспазм [62]. Гемостаз в ендометрії, що кровоточить, залежить як від коагуляційних механізмів із тромбоутворенням у поверхневих кровоносних судинах, так і від вазоконстрикції спіральних артеріол, а також від генералізованого спадання («колапсу») ендометрія з компресією судин, що кровоточать. Об'єм крововтрати прямо корелює з рівнем естрогенної стимуляції. Хронічно високий рівень естрогенів, що спостерігається при ожирінні, хронічній ановуляції, у жінок в перименархе і перименопаузі спричинює найбільшу крововтрату при ДМК [164, 226, 252]. Безперешкодна естрогенна стимуляція з часом може призводити до гіперпластичної відповіді в проліферативному ендометрії. У гіперплазованому ендометрії через 10–20 років можуть розвинути атипові й злоякісні зміни [130, 132, 146]. Хоча більшість випадків ДМК спричинені ановуляцією, гістологічні дослідження свідчать про те, що 15–20 % пацієнток із ДМК мають секреторні перетворення в ендометрії, що є доказом періодичної, якщо не регулярної, овуляції. Отже, пацієнтки з «овуляторними ДМК», ймовірно, мають певну органічну патологію, тобто ці кровотечі не є справжніми дисфункціональними матковими кровотечами. Гормонозалежні постменопаузальні маткові кровотечі можуть бути наслідком ендогенних або екзогенних гормональних ефектів. Проліферація ендометрія у

пацієнок у постменопаузі, які не одержували екзогенної гормональної терапії, може бути спричинена ендогенною продукцією естрогену, що синтезується у жировій тканині. Естроген є периферичним конверсійним продуктом слабого андрогенного попередника андростендіону (85 % надниркового, 15 % - яєчникового походження) [44, 62, 131].

Численні дослідження свідчать про важливу роль естрогенів в ініціації та підтримці росту злоякісних пухлин ендометрію. Ферменти синтезу (ароматаза, стероїд сульфатаза) и метаболізму естрогенів (естроген гідроксилази, катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) и глутатіон-S-трансфераза (ГТ)) в значній мірі регулюють співвідношення процесів проліферації, диференціювання, апоптозу та ангиогенезу в злоякісних пухлинах ендометрію [31, 80]

У період перименопаузи різко зростає число ановуляторних циклів, в результаті чого в інтегральній нейроендокринній системі формується стан хронічної гіперестрогенії, що, безумовно, в тій чи іншій мірі впливає на тканини-мішені. З цих позицій в ендометрії, який піддається надмірному естрогеновому впливу неминуче повинні індукуватися різноманітні гіперпластичні процеси, що спостерігається в ряді клінічних досліджень [31, 50, 117].

Так, при настанні менопаузи після 52 років ризик виникнення раку тіла матки (РТМ) в 2-3 рази вище, ніж при настанні менопаузи до 49 років. Це пояснюється збільшенням з віком числа ановуляторних менструальних циклів. Щодо ожиріння доведено, що при наявності у жінки надлишкової маси тіла в межах 15 кг ризик виникнення РТМ збільшується в 3 рази, при 25 кг - в 10 разів. Як фактор ризику розвитку РТМ розглядається і СД, причому переважно 2 типу. Багато дослідників відводять основну роль у патогенезі РТМ надлишкової естрогенної стимуляції ендометрію, що поєднується з недостатністю прогестерону [51, 113, 126].

Серед захворювань, які належать до факторів ризику розвитку онкологічної патології першість належить міомі матки. Міома матки часто

поєднується з різноманітними екстрагенітальними захворюваннями: ожирінням (64 %), захворюваннями серцево-судинної системи (60 %), функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту (40 %), гіпертонічною хворобою (19 %), неврозама та неврозоподібними станами (11 %), ендокринопатіями (4,5 %).

Відомо, що міома матки – найбільш поширене доброякісне пухлиноподібне утворення, яке виникає, за даними різних авторів, від 10 до 30% жінок репродуктивного віку, переважно старших за 30 років та у 40 % жінок старших 50 років. Відомо, що в структурі жіночого безпліддя частота цього захворювання складає 30-51 %. Гормональні порушення виявляються у значній кількості хворих з міомою матки і потребують проведення патогенетично обґрунтованого лікування. Встановлено, що ріст клітин лейоміоми регулюється стероїдними гормонами та їх метаболітами, в стимуляцію проліферативних каскадів задіяні цитокіни та ростові фактори. [141, 146]. За даними Савіцького Г.А. і співав., вузли міоми починають формуватися з зон росту, розміщених навколо дрібних судин, коли в наслідок появи гіперплазії стовбурових клітин формуються мікроскопічні проліферати. З вузлика бувшої материнської судини починається процес капіляроутворення. В результаті, будова вузла має багатопверхову структуру однотипних клітин, які не можна віднести ні до артеріальної, ні до венозної систем. Особливістю судин міоми є пасивна зміна їх діаметру за рахунок тиску крові. Відмінна стійкість матки до ішемії в порівнянні з міомою, ймовірно, обумовлена її призначенням – дітородною функцією [24].

Моноклональна характеристика міоми матки дозволила заперечити теорію того, що ця пухлина розвивається внаслідок системних гормональних змін, визначивши це утворення як переважно локальну патологію міометрію. Відомо, що міома матки, як правило, розвивається при овуляторному менструальному циклі, що доведено цілою низкою функціональних тестів гормональної активності яєчників, дослідженням статевих гормонів в крові і гістологічними даними при резекції або видаленні яєчників під час операцій з

приводу міоми матки, які свідчать про наявність в них жовтих та численних білих тіл. Існує дві теорії походження клітин-попередників міоми матки: перша – поява дефекту клітини під час онтогенетичного розвитку матки внаслідок тривалого нестабільного періоду формування ембріональних гладком'язевих клітин і друга, яка припускає можливість пошкодження клітин в зрілій матці. Пошкоджуючим фактором може бути ішемія, зумовлена спазмом спіральних артерій під час менструації, запальний процес, травматичний вплив внаслідок медичних маніпуляцій або осередки ендометріозу. Отже, значення гормонального фону для росту міоматозного вузла до певного етапу критичне. Зі збільшенням розмірів міоми формування аутокринно-паракринної регуляції росту і встановлення локальних автономних механізмів роблять її ріст відносно незалежним. В даному випадку в більшій мірі йдеться мова про те, що суттєвого регресу розмірів міоматозних вузлів не спостерігається навіть за умов нормалізації гормонального фону [162].

## 1.6 Дефіцит жирової тканини та жіноча репродуктивна система

Дослідження жирової тканини і її гормональної активності отримали широке поширення спочатку в контексті проблеми ожиріння і його негативного впливу на соматичне і репродуктивне здоров'я [149]. Пізніше з'явилися дані про її участь в нейроендокринній дисфункції при станах фізичного виснаження різного генезу [54, 101, 102, 124].

Здатність накопичувати жир вважається важливою передумовою виживання організму в умовах дефіциту їжі. Жирова тканина, яка складає 10-20 % маси тіла здорової людини, розташовується в двох основних депо: підшкірному і внутрішньоабдомінальному, що включає в себе вісцеральний або інтраперитонеальний (сальниковий і брижових) жир і ретроперитонеальні жирові відкладення вздовж дорсальній поверхні кишки і вентральної поверхні нирок. У молодих жінок підшкірний жир переважає над вісцеральним [30, 47].

У жировій тканині, що служить свого роду резервуаром і місцем метаболізму статевих стероїдів, відбувається ароматизація андрогенів, зокрема тестостерону та андростендіону, в естрадіол та естрон. Припущення щодо значення ролі жирової тканини у патогенезі аменореї у хворих НА висловлювалося вже чверть століття тому [42].

У жінок наявність досить вираженої жирової тканини та продукція нею ж естрогенів має не аби яке значення для підтримки нормальної статевої функції. Менструації у дівчаток, які не досягли критичної маси (48 кг – по Р. Фрішу), не починають навіть якщо вік пубертатного періоду закінчився. У повних дівчаток менструації з'являються раніше, але ще протягом тривалого часу мають нерегулярний характер. Зазвичай навіть при сильно вираженому ожирінні у жінок не страждає фертильність. Та попри це, зі збільшенням маси тіла зростає ризик виникнення інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників, раку молочної залози та ендометрію, раннє настання менопаузи. Натомість, втрата жирової тканини має більш виражені наслідки, спричиняючи дисменорею та аменорею [101].

Аменорея внаслідок втрати маси тіла виникає після дотримання строгої дієти з нав'язливим прагненням до схуднення на тлі неправильної самооцінки хворий і втрати нею здатності адекватно сприймати свою худобу. При цьому аменорея з'являється до вираженого виснаження пацієнтки. Порушення менструальної функції за типом вторинної аменореї в умовах харчового дефіциту можна розглядати в даному випадку як захисну реакцію організму [136]. Патогенетичні механізми розвитку вторинної аменореї зумовлені порушенням нейромедіаторного обміну ЦНС і різким зниженням секреції гонадотропінів. При цьому рівні естрогенів в яєчниках знижуються, порушується їх метаболізм. При огляді звертає на себе увагу різке зменшення підшкірно-жирової тканини, зниження маси тіла. При гінекологічному огляді і УЗД відзначається гіпоплазія матки. [9, 124].

Вплив зниження маси тіла на метаболізм не до кінця вивчений. Низка науковців відзначили, що після схуднення в середньому на 4,5 кг,

концентрація естрадіолу та естрону дещо знижувалася у жінок в постменопаузі, а в жінок пременопаузального віку спостерігали падіння сироваткового рівня естрадіолу після зниження маси тіла на 13,2 кг [70, 79, 99, 207, 208]. При цьому рівень естрону залишався без змін. Ряд інших вчених відмітили, що після втрати 13-14 кг ваги сироватковий рівень естрону піднімався, в той час як естрадіол залишався без суттєвих змін у жінок в пре- і постменопаузі. Отже, отримані результати різних груп вчених досить суперечливі, можливо через відсутність певної уніфікації вибору методів і процедури досліджень. Але попри все, вплив голодування, незалежно від маси тіла, обов'язково повинен враховуватися. Окремі групи дослідників у своїх спостереженнях відзначили суттєве зниження сироваткового рівня естрадіолу після голодування, який повертався до вихідного рівня після відновлення звичного споживання їжі [6, 106].

Стромальні клітини жирової тканини – це основне джерело периферичної ароматазної активності. Отже, зменшення розмірів адипоцитів не повинно в значній мірі впливати на стромальний компонент і на індекс конверсії андростендіолу в естрон. Тому автори запропонували версію, що голодування та втрата маси тіла можуть загострювати активність печінкової ароматизації [4].

Однією з найбільш важливих проблем сучасної клінічної гінекологічної ендокринології є вивчення нервової анорексії. Порушення репродуктивної функції при психічних захворюваннях, зокрема нервової анорексії (НА), є загальновизнаним фактом. Актуальність проблеми НА обумовлюється значним зростанням цієї патології в популяції, а також зсувом піку захворюваності на більш ранній підлітковий вік [6, 8, 121].

За даними різних дослідників [53, 102], щорічна захворюваність НА варіює від 0,37 до 1,6 на 100 000 населення, а серед жінок у віці 15-24 років цей показник сягає 30,0 і більше. Згідно з статистичними даними [42], НА страждають 1 з 100 дівчат та 1 з 1000 юнаків віком до 18 років. Маніфестуючи переважно в підлітковому і ранньому дорослому віці, НА



негативно впливає на формування репродуктивної функції у жінок [6, 9, 121, 136].

У жінок статеве дозрівання і настання менархе співвідноситься з накопиченням в їх організмі жирової тканини в кількості, що становить не менше 17 % від маси тіла, при цьому пороговою для появи менструацій вважається маса тіла близько 47 кг [101].

У цивілізованих країнах від анорексії страждають приблизно 25% дівчат підлітків (ДП) і молодих жінок. Вцілому число пацієток з анорексією в останні десятиліття збільшилося - це називають "анорексичним бумом в популяції" [42]. У ДП з нервовою анорексією часто спостерігається запізніле статевий дозрівання, затримка настання менархе і вторинна аменорея, розвиток якої зумовлений різким зниженням секреції гонадотропіну в порівнянні з нормою [9, 121, 124]. Розвиваються гемодинамічні, гематологічні та ендокринні порушення, зниження щільності кісткової тканини [136]. У юних жінок з нервовою анорексією відбувається пригнічення гіпоталамічної продукції гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). Як наслідок цього зменшення частоти і амплітуди імпульсного виділення лютеїнізуючого гормону (ЛГ), зниження концентрації естрадіолу і збільшення рівня тестостерону, що пояснює порушення метаболізму цих сполук в результаті виникнення патології ферментних систем. Стан гіпоестрогенії обумовлює схильність пацієток до зниження щільності кісткової тканини, при цьому ступінь остеопенії позитивно корелює з тривалістю аменореї. Крім того, у пацієток з анорексією діагностувалася незначна гіпоплазія матки, зменшення розмірів яєчників, що підтверджено ультразвуковим дослідженням. Зниження концентрації естрадіолу та стійка ановуляція стали причиною гіпопластичних процесів ендометрію [4].

Порушення репродуктивної функції і поява аменореї при НА в більшості дослідників асоціюється зі зниженням вмісту лептину в крові і, як наслідок, з редукцією секреції гіпоталамічного гонадотропін-рилізінг гормону та ФСГ,

які секретується гіпофізом, з наступним зменшенням оваріальної продукції естрогенів [54, 101].

Зміни концентрації лептину можуть викликати голодування або надмірне споживання їжі. Так, різке зниження МТ на 10 % призводить до зниження концентрації лептину на 53 %, а голодування може знизити її показники до критичних, недоступних визначенням. У той же час 10 % збільшення МТ здатне багаторазово збільшити рівень сироваткового лептину. Всього 1 день значного переїдання піднімає цей показник на 40 % [121].

Рівень лептину в сироватці крові відображає сумарний енергетичний резерв жирової тканини і може змінюватися при порушенні енергетичного балансу та зміни концентрації деяких цитокінів та гормонів, також циркулюючих в крові. У здорових жінок вміст лептину в плазмі майже в 2 рази більше, ніж у чоловіків [101]. Відповідно до гіпотези про участь лептину в адаптації організму до часткового і повного голодування його основними функціями є зниження витрат енергії шляхом зменшення синтезу гормонів щитовидної залози і теплоутворення, мобілізації енергетичних ресурсів за рахунок підвищеної продукції глюкози і пригнічення репродуктивної функції, що вимагає додаткових витрат енергії.

Згідно сучасним уявленням, лептин не тільки є інформатором головного мозку про кількість запасів жиру, а й визначальним гормоном в різних фізіологічних процесах, таких як запалення, ангіогенез, гепатопоез, імунні реакції і, що найбільш важливо, в репродукції. Лептин взаємодіє з генеративною системою в багатьох центрах, справляє стимулюючий ефект на гіпоталамус і гіпофіз та пригнічує дію гонад [149, 174, 176].

V. Matkovic і співавт. досліджували рівні лептину в сироватці крові і час настання менархе у 343 дівчаток пубертатного віку. Показники лептину строго асоціювалися з масою тілесного жиру і її змінами. Підйом концентрації лептину сироватки до 12,2 нг/мл співвідносився із зниженням віку настання менархе (збільшення концентрації на 1 нг/мл зменшувала його на 1 міс).

Нейроендокринні дисфункція при нервовій анорексії (НА) представляють серйозну медичну проблему, що має самостійну теоретичну значимість. Знання її механізмів дозволить наблизитися до розуміння складних патогенетичних процесів формування численних соматичних і ендокринних порушень, супутніх цій патології. Згідно сучасним уявленням первинною ланкою гормональних розладів, що спостерігаються при НА, вважається різке зменшення маси тіла і пов'язані з ним обмінні порушення, що підтверджує нормалізація гормонального статусу хворих НА по мірі відновлення МТ, насамперед маси жирової тканини в організмі.

### 1.7 Особливості будови та ембріогенезу внутрішніх статевих органів самок білих щурів

Перш ніж приступити до опису особливостей репродуктивної системи самок білих щурів, слід згадати загальні принципи ембріогенезу внутрішніх статевих органів ссавців і більш детально розглянути цей процес на прикладі людини. Отже джерелом для утворення маткових труб є верхні відділи парамезонефральних проток, або мюллерових каналів [15, 108, 114]. В свою чергу, при злитті каудальних ділянок цих же парамезонефральних проток утворюється матка і піхва. В зв'язку з тим, що на початку свого ембріонального розвитку тіло матки має серединну перетинку, воно характеризується так званою дворогістю. Але до кінця 19-20 тижнів внутрішньоутробного життя людського плоду відбувається реканалізація і повне розсмоктування даної перетинки з утворенням єдиної порожнини тіла матки. Щодо яєчників, то вони беруть свій початок з первинної нирки та жовткового мішка [16].

Принципи формування репродуктивної системи гризунів такі ж як і в людини. Але в щурів злиття каудальних відділів мюллерових протоків, а власне рогів матки з утворенням єдиного тіла, не відбувається в повній мірі, а реканалізація і розсмоктування серединної перетинки, яка утворилася

внаслідок вище зазначеного процесу, зовсім відсутні. Це може бути пов'язане з коротким терміном внутрішньоутробного розвитку даного виду тварин. Саме тому, матка самок білих щурів залишається дворогою, при цьому в її нижньому відділі можна виділити непарну спаяну частину, власне тіло матки, а в верхньому – вільні роги матки, які сполучаються з матковими трубами. Так як анатомічної межі між рогами та трубами матки не існує, можна сказати, що труби матки є безпосереднім продовженням рогів матки [93, 114].

Отже, аналіз інформації, отриманої з доступних джерел наукової літератури, дозволяє вважати, що жирова тканина як частина ендокринної системи є активним учасником підтримки внутрішнього гомеостазу. Збільшення чи зменшення маси тіла призводить до дисбалансу в системі обміну речовин, що може бути пусковим механізмом у розвитку патологічних процесів в органах і системах. У зв'язку з конверсією гормональних механізмів, одним з перших на зміну маси тіла реагує функціональний стан жіночих репродуктивних органів. Тому низка патологічних станів жіночої статеві системи пов'язана зі збільшенням або зменшенням відсотку жирової клітковини в організмі жінки. В більшості опрацьованих наукових джерел, що присвячені дослідженню матки та яєчників за умов ожиріння та аліментарного виснаження, основна увага приділяється визначенню їх функціонального стану [8, 19, 41, 44, 101, 107, 117]. Разом з тим, в публікаціях різних авторів наявна суперечлива інформація, особливо та, що стосується показників гормонального фону [28, 29, 122, 126, 128].

Якщо морфологічний стан репродуктивних органів самок щурів детально досліджений в експерименті на тваринах при моделюванні різних патологічних станів, зокрема при: гормонозамісній терапії, впливі електромагнітних хвиль, застосуванні протипухлинних та інших фармакологічних засобів [3, 32, 35, 69, 76, 91, 110, 157, 158, 189, 206], то є лише поодинокі і малоінформативні повідомлення щодо структурних особливостей матки і яєчників при ожирінні та аліментарному виснаженні [142, 201, 211, 230]. Саме тому, з метою розкриття морфологічного підґрунтя

тих патологічних станів жіночої репродуктивної системи, які часто зустрічаються в клініці на фоні ожиріння та дефіциту маси тіла, проведення комплексного дослідження матки та яєчників при модельованому ожирінні та аліментарному виснаженні в експерименті є доцільним і своєчасним.

Таким чином, до кінця не з'ясованими продовжують залишатися питання ремоделювання судинних русел органів репродуктивної системи самок щурів залежно від ступеня живлення організму і їх можливий вплив на подальшу репродуктивну функцію.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Методи моделювання аліментарного виснаження та експериментального ожиріння

Для досягнення основної мети і реалізації поставлених завдань дослідження виконане на 56 самках білих лабораторних щурів з масою тіла від 170 до 180 г та віком 5 місяців. Такий підхід до підбору визначений необхідністю використання статевозрілих невагітнівших самок з метою уніфікації результатів експериментальних досліджень та виключення вікових та генеративних особливостей внутрішніх статевих органів. Залежно від експериментальної моделі та об'єму денного раціону тварини були розділені на 3 експериментальні групи. Серед них 18 тварин склали інтактну контрольну групу з віковою відповідністю до експериментальних тварин. Ще 18 щурам моделювали експериментальне ожиріння і 20 – аліментарне виснаження.

Всі дослідження виконувалися з дотриманням “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”. Комісією з біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” порушень біоетичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 9 від 16.11.2011 р.). Утримання тварин та експериментальні дослідження проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсинської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). При проведенні експериментів на лабораторних тваринах (щурі) були дотримані вимоги ”Правила проведення

робіт з використанням експериментальних тварин“, затверджені наказом № 1045–73 МОЗ СРСР від 06.04.1973 р., Мінвузу СРСР № 742 ВІД 13.11.1984 р., а також методичні рекомендації “Доклінічні дослідження лікарських засобів” (Київ, 2001р.). Із експерименту тварин виводили шляхом внутрішньо-плеврального введенням великих доз концентрованого розчину тіопенталу натрію з розрахунку 25 мг/кг.

Тривалість експерименту становила 21 день. Протягом експериментального періоду проводилося спостереження за контрольною групою тварин, які перебували на стандартному раціоні віварію, а також за групами з аліментарним виснаженням та модельованим ожирінням. Аліментарне виснаження моделювали шляхом обмеження добового раціону тварин на 50 % при достатньому питному режимі. За для уникнення випадків канібалізму, кожна тварина утримувалася в окремій клітці. Модель ожиріння базувалася на використанні натрієвої солі глютамінової амінокислоти, яку додавали до корму тваринам з метою підвищення смакових якостей харчового продукту та стимуляції центру апетиту. За для виключення надмірної рухової активності, піддослідних тварин розміщували в окремі клітки невеликої площі, близько 20×15 (см).

## 2.2 Морфологічні методи дослідження

З метою комплексної оцінки динаміки морфологічних змін і більш повного уявлення про адаптаційно-компенсаторні процеси, матку і яєчники, а також їх кровоносні русла досліджували на органному, тканинному та клітинному рівнях.

За допомогою торсійної ваги визначали масу матки, правого та лівого яєчників. При вимірюванні лінійних розмірів кожного органа брали до уваги їх товщину, ширину та довжину, які визначалися у трьох взаємоперпендикулярних площинах між найвіддаленішими точками органа і враховувалися для подальшого визначення об’ємів органів за формулою [20].

$$V = \frac{\pi ABC}{6} \quad (2.1)$$

де  $V$  – об'єм органа,  $\text{мм}^3$ ;

$A$  – довжина,  $\text{мм}$ ;

$B$  – ширина,  $\text{мм}$ ;

$C$  – товщина органа,  $\text{мм}$ .

При вимірюванні яєчників за орієнтир приймалося місце розташування яєчникових воріт (ЯВ). Відповідно, довжина органа визначалася паралельно до ЯВ між точками, які займають крайні позиції і розташовуються на протилежних полюсах яєчника. Перпендикулярно до довжини, від місця положення ЯВ і до найбільш виступаючої точки протилежного краю, визначалася ширина органа. Товщина – це величина, яка лежить також перпендикулярно, але вже до обох попередніх розмірів і вимірювалася між найбільш виступаючими точками обох поверхонь яєчника [93, 151]. При визначенні розмірів матки, беручи до уваги її анатомічні особливості, для оптимізації процесу вимірювання, орган розділявся на три частини, а саме: тіло матки з шийкою та роги матки з трубами. Межа, яка відділяє перераховані частини, проходить паралельно до дна матки в місці її біфуркації на правий і лівий роги. Отже, довжина тіла матки була рівною розміру лінії, яка проходила вздовж серединної борозни від вагінального кінця шийки матки до місця маткової біфуркації. Ширина матки визначалася як розмір, який проходить поперечно до передньої поверхні посередині лінії довжини. Товщина вимірювалася в сагітальній проекції між найбільш виступаючими точками передньої і задньої поверхонь. Щодо рогів матки з трубами, то їх довжина встановлювалася від місця біфуркації матки до яєчникового кінця маткової труби. Ширина визначалася в середній третині довжини даної структури між медіальним та латеральним краями. У тому ж місці вимірювали і товщину, але в даному випадку між виступаючими точками передньої і задньої поверхонь.

У ході розрахунків визначався показник відносної маси органа [20].



$$M_{\text{відн}} = \frac{M_{\text{абс}}}{M_{\text{твар}}} \times 100\% \quad (2.2)$$

де  $M_{\text{відн}}$  – відносна маса органа, %;

$M_{\text{абс}}$  – абсолютна маса органа, г;

$M_{\text{твар}}$  – маса тварини, г.

Доцільність використання цього показника в наших дослідженнях, обґрунтовувалася потенційною можливістю зміни маси органа не пропорційно до зміни загальної маси тіла експериментальної тварини. Крім того, даний показник може вказувати на характер адаптаційних механізмів за змінних умов життєдіяльності. Саме тому, в ході подальших досліджень з метою порівняльного аналізу виявлених змін між інтактними тваринами і тваринами з модельованим ожиріння та аліментарним виснаженням був використаний показник відносної маси органа. Його збільшення чи зменшення вказували на зміну питомої частки, яку займав орган в тілі тварини залежно від патологічного процесу, що в свою чергу акцентує увагу на тому, як окремі органи адаптуються до нових умов функціонування, і яка при цьому значимість складових частин репродуктивної системи для організму в цілому.

У ході експериментальних досліджень було відмічено, що зміна абсолютних величин (маси і об'єму) матки та яєчників мали спільний однонаправлений характер, тобто або збільшення, або зменшення. Але інтенсивність зміни зазначених параметрів відрізнялася. Це наштовхує на думку, що при різних патологічних станах, які впливають на функціональну активність репродуктивних органів, виникає зміна щільності тканини як матки, так і яєчників, але зі специфічними особливостями в кожному окремому органі. Тому, використовуючи параметри маси і об'єму ми вираховували питому вагу, або щільність тканини матки та яєчників за формулою [20]:

$$P_{пит} = \frac{M_{абс}}{V} \quad (2.3)$$

де  $P_{пит}$  – питома вага органа, мг/мм<sup>3</sup>;

$M_{абс}$  – абсолютна маса органа, мг;

$V$  – об'єм органа, мм<sup>3</sup>.

Визначення даного показника є актуальним, оскільки залежно від щільності тканини органа змінюються особливості інтраорганного та екстраорганного кровотоку. При цьому, залежно від характеру зазначених змін визначається подальша структурна перебудова, а також функціональна активність органа.

Крім того, в ході наших досліджень, ми визначали ще один вид показника. При порівнянні між собою загальних мас матки та яєчників, а також їх об'ємів, нами був виведений матково-яєчниковий індекс маси та матково-яєчниковий індекс об'єму [82].

$$МЯІ_{м(о)} = \frac{M(O)_{абс. м}}{M(O)_{абс. я}} \quad (2.4)$$

де  $МЯІ_{м}$  – матково-яєчниковий індекс маси, об'єму;

$M(O)_{абс. м}$  – абсолютна маса (об'єм) матки, мг (мм<sup>3</sup>);

$M(O)_{абс. я}$  – абсолютна маса (об'єм) яєчників, мг (мм<sup>3</sup>).

Дані показники дозволяють визначити у порівняльних умовах інтенсивність зміни ідентичних параметрів різних органів однієї системи, наприклад репродуктивної в нашому випадку, і дати характеристику їхнім адаптаційним можливостям за різних патологічних станів. При цьому даний вид показника дозволяє з'ясувати, який із параметрів, а саме маса чи об'єм активніше реагують на зміну загальної маси тіла у контексті порівняння ідентичних параметрів різних репродуктивних органів між собою.

Просторову організацію кровоносного русла матки та яєчників вивчали шляхом контрастної рентгенангіографії. Для рентгенангіографічного дослідження здійснювали наливку судинного русла матки та яєчників. Для цього канюлювали грудну аорту і промивали судинне русло теплим фізіологічним розчином. Ін'єкцію судин здійснювали підігрітою водною суспензією свинцевого сурика за допомогою апарата Боброва під тиском 120 мм рт. ст. [93] протягом 10 – 15 хв. Рентгенографію у передньо-задній проекції здійснювали за допомогою апарату Koch & Sterzel. Тип апарату – двопівперіодний, тип рентгенівської трубки – ДВ–100. Рентгенівська зйомка проводилась при наступних параметрах: напруга на трубці – 70–80 кВ; сила струму – 100–110 мА; фокусна відстань – 60 см; час експозиції – 35 сек. Рентгенівські знімки виготовлялись на рентгенографічній медичній плівці “КРОВЛЕКС ОРГС–4”. Замість екрануючих касет для плівки використовували звичайні картонні пакети. Кількісну оцінку просторової організації судин малого кола кровообігу проводили за оригінальною методикою К.А. Шошенко і співавт. [160], згідно якої структурною одиницею судинного русла визначено трійник (розгалуження, біфуркацію), який складається із трьох судин: стовбура і двох його гілок (рис. 2.1), і конфігурація якого детермінується гемодинамічним фактором. В судинному трійнику вимірювали діаметр основного стовбура ( $D_0$ ), товстішої ( $D_1$ ) і тоншої ( $D_2$ ) гілок, сумарний кут галуження ( $\varphi_0$ ) і його складові частини: кут відхилення товстішої ( $\varphi_1$ ) і тоншої ( $\varphi_2$ ) гілок наступних порядків, довжину основного стовбура ( $L$ ).

Необхідною умовою, яка визначає напрям руху крові, є поступове збільшення сумарної площі поперечного перерізу судинного русла. Саме це забезпечує наявність певного градієнта тиску і може здійснювати вплив на інтенсивність руху крові по судинах. Причому ефективність такого руху в значній мірі залежить від ступеня перепаду сумарної площі поперечного перерізу судин.

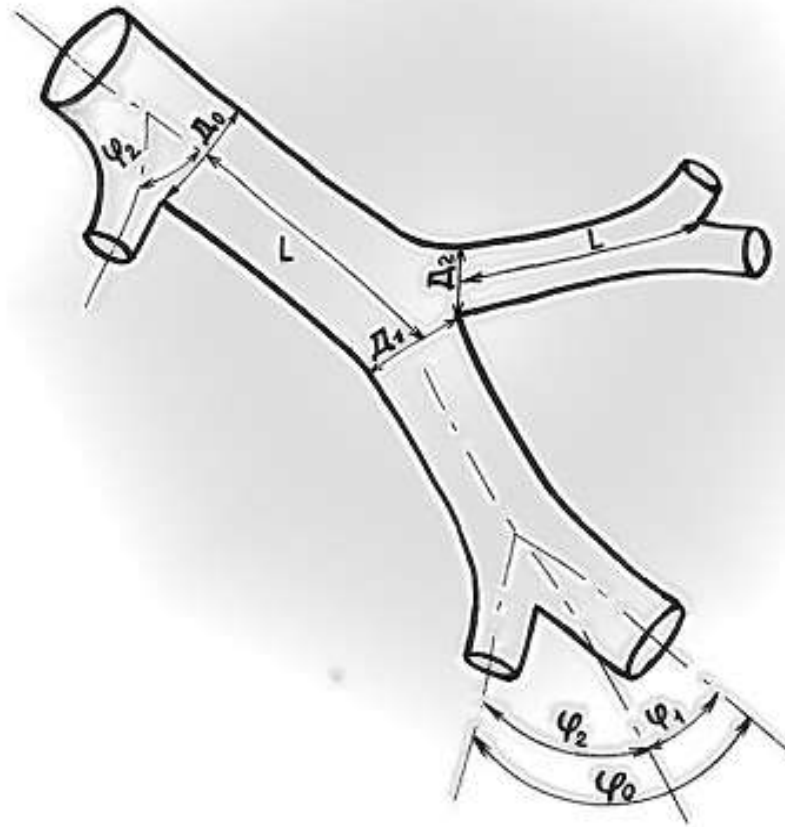


Рис. 2.1. Схема судинного трійника.

На підставі вимірюваних характеристик трійника розраховували:

- коефіцієнт симетрії :

$$H_2 = \frac{D_2^2}{D_1^2 + D_2^2} \quad (2.5)$$

- коефіцієнт галуження :

$$k = \frac{D_1^2 + D_2^2}{D_0^2} \quad (2.6)$$

- відносну довжину судини :

$$I_{\text{відн}} = \frac{L}{D_0} \quad (2.7)$$

Діаметри галузень маткових артерій біля їх усть вимірювали за допомогою бінокулярної лупи МБС-2 з вимірювальною лінійкою в окулярі.

Ступінь звивистості МА, для отримання відносних величин, що піддаються кращому співставленню, розраховували за формулою [144]:

$$\Delta t = \frac{(l_k - l_n)}{l_n} \times 100 \% \quad (2.8)$$

де  $\Delta t$  (tortuositas) – ступінь звивистості, %;

$l_n$  – відстань по прямій між двома точками відрахунку на судині, мм;

$l_k$  – істинна довжина судини між вибраними точками, мм.

Враховуючи, що кровоносні судини формують чутливу систему, яка реагує на зміну будь-яких зовнішніх або внутрішніх факторів шляхом ремоделювання його основних параметрів, до яких входять кути галузнення  $\varphi_1$  та  $\varphi_2$ , доречним є визначення співвідношення між ними, яке зазнає зсуву за умов змінного гемодинамічного навантаження. Даний показник отримав назву індекс співвідношення кутів галузнення і визначався наступним чином:

$$ISKГ = \frac{\varphi_1}{\varphi_2} \quad (2.9)$$

де ISKГ – індекс співвідношення кутів галузнення;

$\varphi_1$  – кут відхилення товстішої гілки, °;

$\varphi_2$  – кут відхилення тоншої гілки, °.

Просторову організацію артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів і венул, а також співвідношення між артеріальними та венозними судинами кровоносного русла матки та яєчників вивчали після наливки маткових та яєчникових судин 10 % розчином коларголу і приготування просвітлених плівчастих препаратів [55]. В ході даного дослідження визначали артеріо-венозний індекс, числовий еквівалент якого відображає реакцію елементів судинного русла органа на зміну його функціонального стану. Даний показник вираховувався наступним чином:

$$ABI = \frac{D_A}{D_B} \times 100 \% \quad (3.0)$$

де ABI – артеріо-венозний індекс, %;

$D_A$ - діаметр артеріальної судини, мкм;

$D_B$ - діаметр венозної судини, мкм.

Для гістологічного дослідження шматочки матки та яєчників фіксували в 10 %-му розчині нейтрального формаліну, рідині Карнуа і в 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5 – 7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, а також резорцин-фуксином за методом Вейгерта [125].

З метою проведення мікрометричного дослідження і морфометричного аналізу, артерії судинного русла матки розподіляли на наступні групи: екстраорганні та інтраорганні артерії. Екстраорганні судини представлені артеріями змішаного (м'язово-еластичного типу) із зовнішнім діаметром від 51 до 70 мкм, а інтраорганні судини – артеріями м'язового типу з діаметром перерізу 31 – 50 мкм та артеріолами, до яких ми відносили судини з діаметром меншим за 30 мкм.

Морфометричну оцінку дрібних гілок маткової артерії здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15× шляхом визначення величини

зовнішнього ( $d$ ) і внутрішнього ( $d_1$ ) діаметрів. Товщину м'язового шару ( $TM$ ) розраховували за формулою [2]:

$$TM = \frac{d - d_1}{2} \quad (3.1)$$

Зважаючи, що переріз судин нерідко мав еліпсовидну або наближену до неї форму, то для визначення діаметрів цих судин за їхньої правильної округлої конфігурації використовували формулу [112]:

$$D = 1,5 \frac{a+b}{2} - \frac{a-b}{2} \quad (3.2)$$

де  $a$  – мала вісь еліпса, мкм;

$b$  – велика вісь еліпса, мкм.

Оцінку функціонального стану судини проводили шляхом обчислення індекса Вогенворта [55, 112]:

$$IB = \frac{SM}{SPr} \times 100 \% \quad (3.3)$$

де  $IB$  - індекса Вогенворта, %;

$SM$  – площа медії, мкм<sup>2</sup>;

$SPr$  - площа просвіту, мкм<sup>2</sup>.

Обчислення кількісних показників ґрунтується на тому, що саме вони дають змогу зафіксувати найменші зміни будь-яких структурних одиниць органа, а отже є головним доказом можливості отримати об'єктивні стандартизовані морфологічні параметри, на основі яких може бути створена база даних для оцінки не тільки окремих елементів органів і систем організму, але і стану біологічної системи в цілому.

Паралельно до кількісної проводилася якісна оцінка структурних елементів досліджуваних органів. При мікроскопічному вивченні гістологічних препаратів матки експериментальних тварин особливу увагу акцентували на ознаках ремоделювання артерій різного типу. Зверталася увага на форму судини в поперечному зрізі (округла чи овальна), стан внутрішньої еластичної мембрани, наявність ознак набряку ендотелію та можливе формування сфінктерів в місцях відгалуження гілок від основного стовбура, а також гіперпластично-гіпертрофічні і деструктивні зміни в клітинних елементах судинних стінок.

### 2.3 Функціональні методи дослідження

Для більш цілісного уявлення про характер і динаміку морфологічних процесів, що відбуваються в репродуктивних органах та їх кровоносному руслі за умов експериментального ожиріння та аліментарного виснаження, ми проводили їх вивчення у співставленні з визначенням гормонального фону, який формувався в організмі піддослідних тварин за умов моделювання патологічних станів. У першу чергу це торкається зміни балансу статевих стероїдів, а саме естрогенів та прогестерону, які мають безпосередній вплив на функціональну активність репродуктивних органів, і, відповідно, на їх структурну організацію.

У ході експериментальних досліджень, з метою визначення балансу стероїдних гормонів в організмі піддослідних тварин, використовувався метод гормональної кольпоцитології. Щодня, протягом 18 днів о 12 годині, у самок білих щурів проводили забір вагінального вмісту з наступним приготуванням мазків, які фарбували за методом Романовського – Гімзи. Такий термін експериментального спостереження був визначений тривалістю найдовшого естрального циклу, зафіксованого в ході досліджень, який становив 6 діб. Так як для оцінки гормонального фону вимагається спостереження протягом трьох послідовних естральних циклів, був встановлений термін 18 діб. На основі



даних, отриманих при мікроскопії вагінальних мазків, вираховували коефіцієнти кожної стадії естрального циклу за формулою [20]:

$$K = \frac{a}{b} \times 100\% \quad (3.4)$$

де  $K$  – коефіцієнти стадії циклу, %;

$a$  – кількість діб, які належать до даної стадії за період спостереження;

$b$  – загальна тривалість дослідження (у наших дослідженнях – 18 діб).

Відповідно до цього визначали коефіцієнт проєструсу ( $K_p$ ), еструсу ( $K_e$ ), метеструсу ( $K_m$ ), дієструсу ( $K_d$ ).

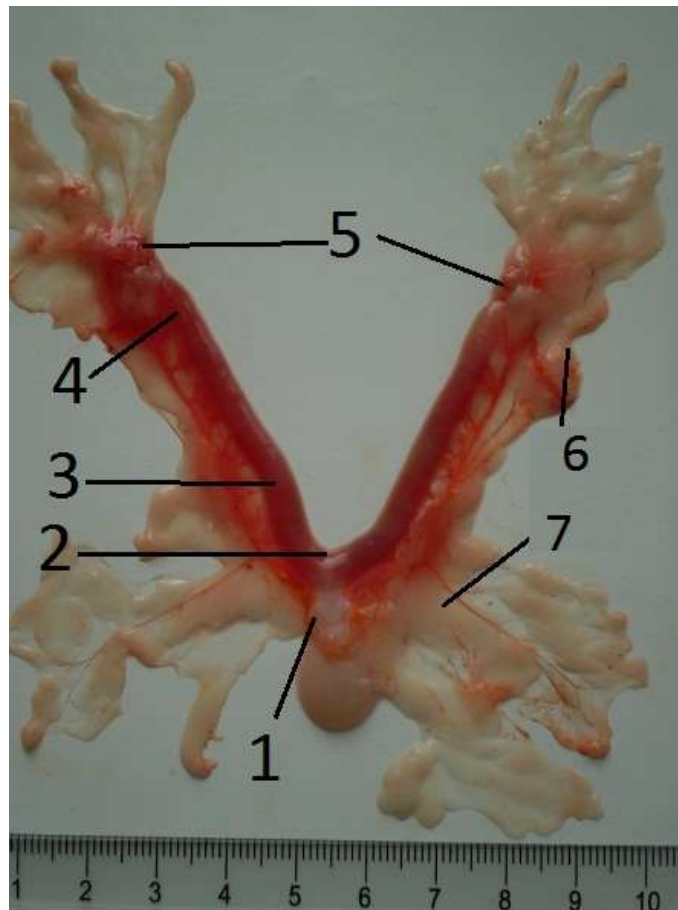
Отриманий при проведенні морфологічних і функціональних дослідженнях цифровий матеріал піддавали статистичній обробці за допомогою Microsoft Excel for Windows 98 із визначенням середніх величин та їх стандартних похибок. Достовірність різниць встановлювали за критерієм Стьюдента при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА  
КРОВОПОСТАЧАННЯ ВНУТРІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У САМОК  
ІНТАКТНИХ БІЛИХ ЩУРІВ

При макроскопічному огляді внутрішніх органів експериментальних тварин було з'ясовано певні видові особливості. Зокрема те, що репродуктивні органи розміщуються в двох порожнинах, а саме в тазовій та черевній. Водночас слід зазначити, що до внутрішніх статевих органів самок білих щурів, як і решти ссавців, належать матка, піхва, права і ліва маткові труби, а також правий і лівий яєчники. Однак, матка самок білих щурів також має свої анатомічні особливості. До її складових частин належать: тіло матки, шийка та правий і лівий роги, які поступово переходять в маткові труби. Усі вище зазначені структури мають передню і задню поверхні, медіальний та латеральний краї, що відмічено й іншими авторами [114]. Лінійний розмір довжини даного репродуктивного органа, починаючи від шийки, вздовж рогів і закінчуючи яєчковим кінцем труби контрольної групи тварин, був рівний  $(43,12 \pm 1,24)$  мм, причому співвідношення тіла до рогів матки в середньому складає 1:5 (рис. 3.1). В нижній п'ятій своїй загальній довжини, тобто в місці де своїми медіальними стінками права і ліва мюллерові протоки з'єдналися одна з одною, утворюється тіло матки, яке, власне, і розташоване вже в порожнині тазу. Спереду вона межує з сечовим міхуром, а ззаду дотикається до ампули прямої кишки. Посередині, вздовж передньої поверхні в вертикальному напрямку проходить неглибока борозна, яка в верхній ділянці тіла матки сполучається з аналогічною борозною протилежної поверхні, і позначає місце її біфуркації на правий і лівий роги. Дана борозна вказує на ділянку злиття мюллерових каналів, з утворенням серединної перетинки, котра в сагітальній площині розділяє порожнину тіла матки на дві симетричні половини, кожна з яких сполучається з власними порожнинами рогів матки

тієї ж сторони. Продовженням тіла матки в її нижньому відділі є шийка. Цервікальний канал даної частини органа за тим же принципом, що і тіло матки, розділений сагітальною перетинкою на дві симетричні половини і сполучає порожнину тіла матки з піхвою. Піхва має форму трубки, яка назовні відкривається присінком в ділянці промежини. Той факт, що в піхві немає жодних перетинок, є свідченням того, що в ході ембріогенезу процес злиття парамезонефральних проток починається в найбільш віддалених каудальних ділянках, а у нижніх відділах шляхом реканалізації утворюється єдина піхвова порожнина [16].



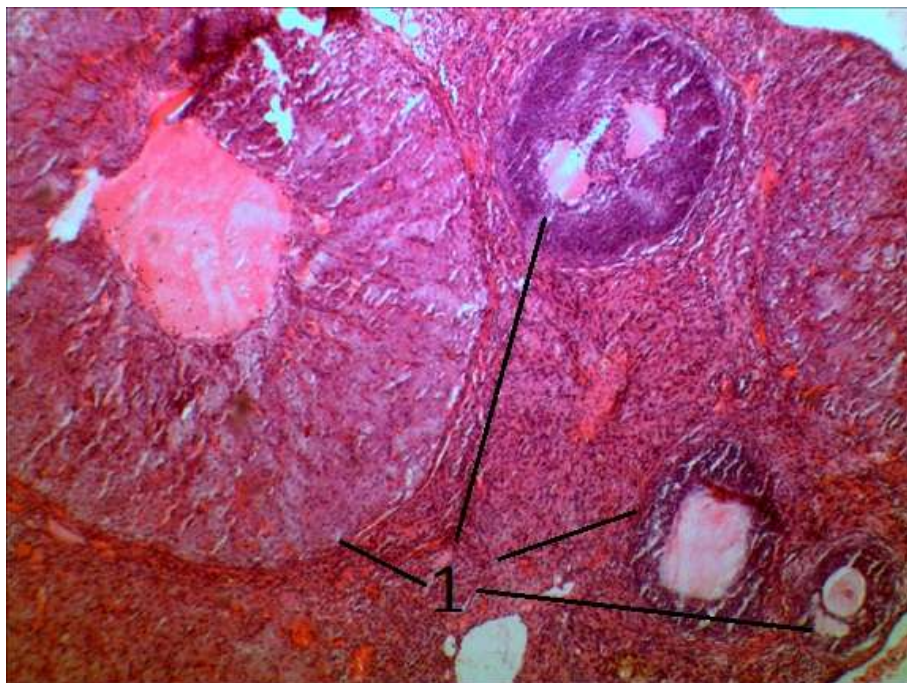
1 - піхва; 2 - тіло матки; 3 - роги матки; 4 - маткові труби; 5 - яєчники; 6 – широка зв'язка матки з помірною кількістю жирової клітковини; 7 – жировий привісок матки.

Рис. 3.1. Органний комплекс внутрішніх статевих органів самки білого щура контрольної групи (загальний вигляд).

Розсмоктування перетинки лише в дистальних відділах мюллерових каналів, де в майбутньому утворюється піхва, пояснюється коротким терміном внутрішньоутробного розвитку даного виду гризунів.

Щодо вільної частини рогів тіла матки, то вони в місці біфуркації відходять від тіла матки під кутом близько  $45^\circ$  і разом з трубами матки лягають в бокові ділянки черевної порожнини по обидві сторони від хребтового стовпа. Своєю задньою поверхнею роги і труби безпосередньо дотикаються до задньої стінки черевної порожнини, на якій розташовані м'язи поперекової ділянки спини, а також права і ліва нирки. Спереду вони межують з частинами тонкої та товстої кишки. Якщо більш детально розглядати анатомічні особливості маткових труб, то слід зазначити, що вони мають два кінці. Один з них без видимої межі сполучається з рогом матки, а інший сліпо закінчується біля яєчникових воріт. Слід згадати, що усі органи, які належать до сечостатевої системи, розвиваються з одного ембріонального зачатка. Щодо нирок, то в сформованому організмі щурів вони розміщуються інтраперитонеально в поперековій ділянці по обидві сторони від абдомінальної аорти на рівні III–V поперекових хребців. При цьому на відміну від людей права нирка знаходиться на 0,5 см краніальніше, ніж ліва. Яєчники і кінці маткових труб, які до них дотикаються, займають положення біля нижнього полюсу нирки своєї сторони. Можливо, саме така закладка органів сечостатевої системи є причиною анатомічної різниці в довжині маткових структур з правого і лівого боку. Адже в ході органометричних вимірювань нами було встановлено, що маткова труба і ріг зліва значно коротші (на 24 %), ніж аналогічні частини репродуктивного органа справа. Окрім того, в ході експериментальних досліджень було виявлено декілька унікальних органокомплексів репродуктивних органів. Особливість їх полягала у тому, що в матці був наявний тільки один ріг, який безпосередньо сполучався з тілом матки і розміщувався в правій ділянці черевної порожнини. Такий тип організації внутрішніх жіночих репродуктивних органів самок білих щурів був зафіксований у 3 % випадків.

Яєчники як складова репродуктивної системи є невід'ємною часткою ендокринної ланки організму. Вони мають овоїдну або округлу форму. Також в їх будові можна виділити передню – вільну, та задню поверхню, якою вони дотикаються до дорзальної стінки черевної порожнини. Яєчники мають випуклий, вільний, та ввігнутий з воротами (ЯВ) у центрі краї. До ЯВ як зазначалося раніше підходить яєчниковий кінець маткової труби. Також можна виділити два полюси: медіальний спрямований до хребтового стовпа, і латеральний – повернутий до бокової стінки черевної порожнини. Зовнішня поверхня яєчників горбиста, нагадує гроно виноградної лози, і покрита міхурцями різної величини, які представляють собою фолікули на різних стадіях розвитку (рис. 3.2).



1 – фолікули яєчника різного ступеню зрілості.

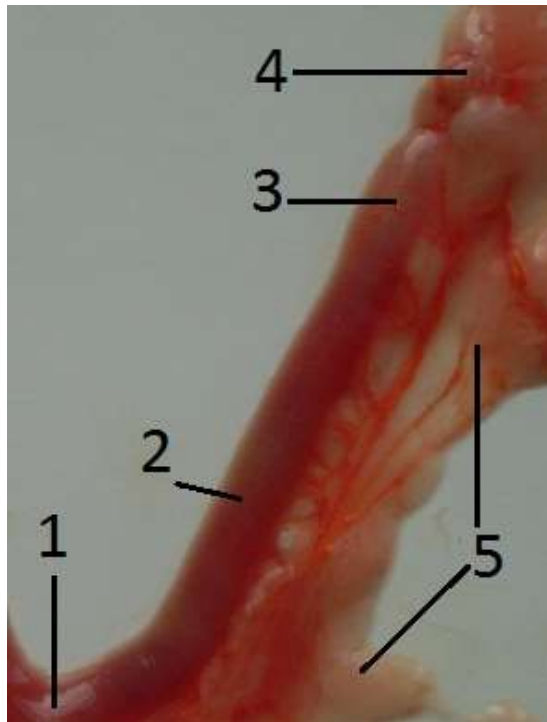
Рис. 3.2. Зріз яєчника самки білого щура контрольної групи. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.  $\times 50$ .

У контрольній групі тварин при візуальному обстеженні внутрішніх статевих органів відмічалось помірне накопичення жиру в зв'язковому апараті матки і яєчників (див. рис. 3.1). Слід зазначити, що весь органокomплекс

репродуктивної системи самок білих щурів за допомогою брижі фіксується до задньої стінки черевної порожнини. Це здійснюється наступним чином. Парієтальна частина очеревини переходячи з діафрагми на задню стінку черевної порожнини направляється каудально в напрямку малого тазу. На своєму, шляху досягнувши верхнього полюсу нирки та ниркових воріт, розділяється на два листки, які покривають передню і задню поверхню нирок. Тому, згідно наших спостережень, нирки розміщуються інтраперитонеально по відношенню до очеревини. Досягнувши нижнього полюсу нирки, обидва листки вісцеральної очеревини знову переходять на задню черевну стінку, від якої шляхом формування брижі досягають латерального краю яєчників, труб та тіла матки з рогами і огортають генеративні органи з усіх сторін, тобто інтраперитонеально. Між листками брижі, від задньої черевної стінки і до репродуктивних органів, прямують кровоносні судини, які забезпечують живлення та венозний дренаж яєчників і частин матки. Таким чином, ділянка очеревини, яка розміщена між задньою черевною стінкою і маткою утворює широку зв'язку матки. В її нижній третині візуалізується відгалуження частини вісцеральної очеревини, яке містить в собі кровоносні судини і розташовується вільно в порожнині малого тазу, не фіксуючись до його стінок, так званий жировий привісок матки (див. рис. 3.1). Слід зазначити, що за фізіологічних умов життєдіяльності, а саме перебування на стандартному раціоні віварію, дана частина зв'язкового апарату матки містить в собі значний об'єм жирової тканини. При цьому, решта частин брижі матки також містять певну кількість жирової тканини, але у меншій мірі. (рис. 3.3) .

Від яєчникового кінця маткової труби і до яєчникових воріт направляється власна зв'язка яєчника, за допомогою якої фіксується положення статевих залоз в черевній порожнині. Брижа яєчника такої функції не виконує. Беручи свій початок від латерального краю яєчників, вона спрямована латерально і розміщується вільно в підреберних ділянках, дорзально по відношенню до органів травного тракту, не фіксуючись до

бокової стінки черевної порожнини. Так само як і жировий привісок матки, брижі яєчників відрізняються підвищеним вмістом жирової клітковини.



1- тіло матки; 2- рiг матки; 3- маткова труба; 4- яєчник; 5- брижі з помірною кількістю жирової клітковини.

Рис. 3.3. Органний комплекс внутрішніх статевих органів самок білих щурів контрольної групи (ліва труба з яєчником).

Окрім візуального огляду, в ході наших досліджень проводилася кількісна оцінка фізичних параметрів репродуктивних органів. Для визначення органометричних даних матки та яєчників в контрольній групі тварин були відібрані самки білих щурів, середня маса тіла яких становила  $(181,00 \pm 1,33)$  г. Після реєстрації результатів проведених вимірювань, був отриманий ряд показників з абсолютними значеннями органометричних величин. Разом з тим, для порівняльного аналізу їх використання було не достатнім, оскільки обмежувало аналітичність та доказовість даного методу дослідження. Саме тому, для реалізації поставленого завдання використовувалися переважно відносні величини, які виводилися з абсолютних шляхом використання ряду математичних формул, і які є більш чутливими до змін. (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Органометричні параметри репродуктивних органів самок білих щурів контрольної групи ( $M \pm m$ )**

Орган	Загальна маса, мг	Об'єм, мм <sup>3</sup>	Відносна маса, %	Питома вага, мг/мм <sup>3</sup>
Матка	346,00±11,29	229,83±5,96	0,1906±0,0042	1,503±0,016
Яєчники	88,00±4,19	70,33±2,41	0,0481±0,0018	1,242±0,032

Обрана методика дозволила більш демонстративно провести порівняльний аналіз зміни органометричних параметрів експериментальних тварин контрольної групи та за умов моделювання патологічного процесу. В окремих випадках визначалися показники, значення яких було рівне сумі параметрів обох органів, як у випадку з яєчниками, або сумі параметрів окремих частин органа, як у випадку з маткою. Щодо органометричних даних, то нами було з'ясовано, що загальна маса матки приблизно в чотири рази перевищує загальну масу яєчників. При цьому об'єм матки лише втричі більший від об'єму жіночих статевих гонад. В процесі розрахунків, під час експериментальних досліджень, у контрольній групі самок білих щурів, визначався показник відносної маси органа (матки або яєчників), який відображав співвідношення між абсолютною масою органа і загальною масою тіла тварини і в процентному еквіваленті вказував на частку, яку займає даний орган в тілі піддослідної тварини. В контрольній групі значення показника відносної маси матки було в чотири рази більшим за показник відносної маси яєчника.

При виконанні органометричних вимірювань, була відмічена одна особливість. Зміна величин (маси і об'єму) матки та яєчників мали спільний однонаправлений характер, тобто або збільшення, або зменшення. Але інтенсивність зміни зазначених параметрів відрізнялася. Це наштовхує на думку, що при різних патологічних станах, які впливають на функціональну активність репродуктивних органів, виникає зміна щільності тканини як

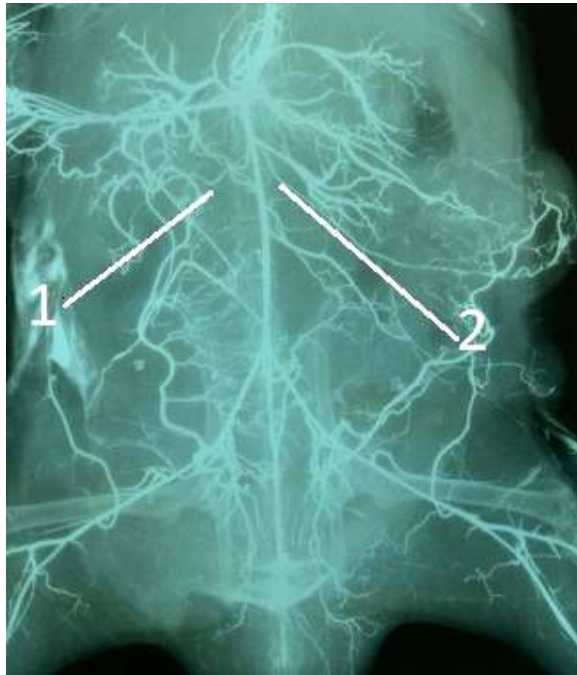


матки, так і яєчників, але зі специфічними особливостями в кожному окремому органі. Тому, використовуючи параметри маси і об'єму ми вирахували питому вагу, або щільність тканини матки. Таким чином було з'ясовано, що незважаючи на велику різницю між абсолютними органометричними параметрами матки та яєчників, питома вага матки всього на 17 % перевищувала аналогічний показник яєчників. Пояснити дане явище можна наступним чином. Враховуючи, що матка – це трубчастий орган і значну частину її загального об'єму займає внутрішньоорганний простір, якого в яєчнику не має, показники питомої ваги матки та яєчників відрізняються не суттєво, в порівнянні з їх абсолютними розмірами. Але з метою з'ясування, який все ж таки з параметрів (маса чи об'єм) матки та яєчників активніше реагують на зміну умов життєдіяльності, визначався матково-яєчниковий індекс маси, який становив  $(3,98 \pm 0,09)$  рази, та матково-яєчниковий індекс об'єму з відповідним середньо-груповим значенням  $(3,26 \pm 0,04)$  рази.

Разом з тим, стан будь-якого органа, а саме його фізичні та функціональні параметри, залежать від багатьох факторів внутрішнього і зовнішнього середовища. При виникненні захворювання, до патологічного процесу, поряд з іншими регуляторними системами, залучається і система живлення органа, а саме кровопостачання, яка за умов декомпенсації може стати причиною поглиблення негативного впливу пошкоджуючого фактора. Залежно від тривалості і характеру захворювання, різні елементи гемоциркуляторного русла зазнають специфічних змін. Особливості цих змін визначають подальшу долю органа, а саме компенсацію або декомпенсацію його функціонального призначення. Саме тому, визначальним є знання організації різних елементів гемоциркуляторного русла за фізіологічних умов життєдіяльності та при виникненні патологічного процесу.

Джерелом кровопостачання внутрішніх статевих органів самок білих щурів є маткова та загальна яєчникова артерії. Маткова артерія бере свій початок від внутрішньої клубової артерії, а загальні яєчникові артерії у 80 %

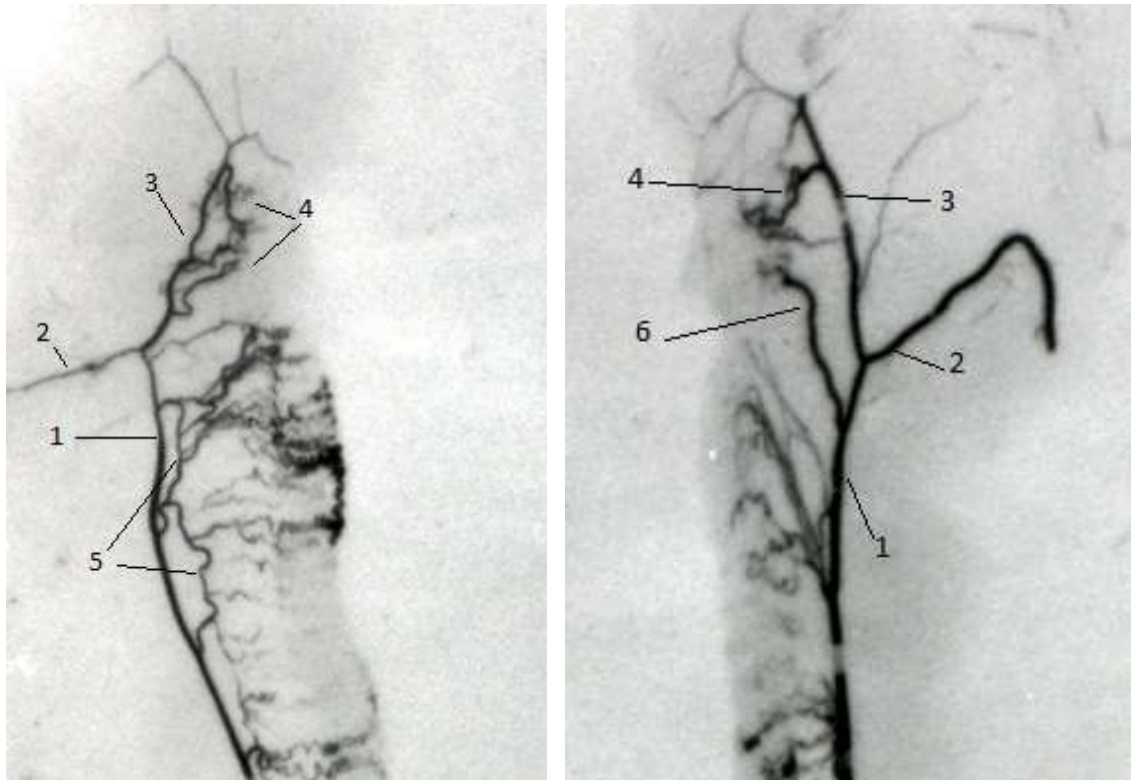
випадків відходить безпосередньо від черевного відділу аорти на 0,2-0,4 см нижче місця відходження ниркових артерій. У 20 % випадків ліва загальна яєчникова артерія відгалужується безпосередньо від лівої ниркової артерії. (рис. 3.4)



1 – права яєчникова артерія; 2 – ліва яєчникова артерія.

Рис. 3.4. Фото з оглядової контрастної рентгенангіограми самки білого щура контрольної групи.

У ділянці власної зв'язки яєчника, маткова та загальна яєчникова артерії тієї ж сторони утворюють анастомоз, який дає початок власній яєчниковій артерії. Від неї, в свою чергу, радіально в латеральному напрямку відгалужуються брижові гілки, а медіально – вісцеральні гілки, які направляються до яєчника. Зазвичай, безпосереднє кровопостачання гонад забезпечується трьома основними гілками. У переважній більшості випадків справа усі три гілки відгалужуються від власної яєчникової артерії, а зліва – дві з них беруть свій початок від власної яєчникової артерії, а одна – від кінцевого відділу маткової артерії, перед місцем утворення анастомозу із загальною яєчниковою артерією. (рис.3.5)



А

Б

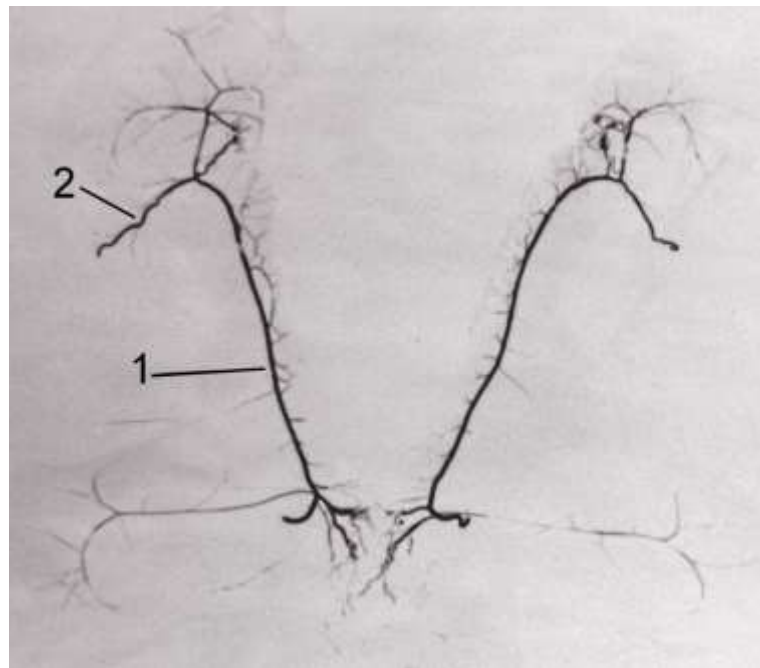
1 – маткова артерія; 2 – загальна яєчникова артерія; 3 – власна яєчникова артерія; 4 – вісцеральні гілки власної яєчникової артерії; 5 – артеріальні аркади; 6 – гілка маткової артерії, що кровопостачає яєчник.

Рис. 3.5. Контрастна рентгенангіографія судинного русла рогів матки та яєчників. А – справа; Б – зліва.

При візуальній оцінці препаратів генеративної системи контрольної групи тварин, судинне русло яких було ін'єксоване водною суспензією свинцевого сурика, було відмічено, що маткова артерія відрізнялася помірно звивистим, а то й майже прямолінійним ходом. (рис. 3.6).

Вздовж маткової артерії, на всьому її протязі, було відмічено відходження непарних гілок II-го порядку, які відзначалися помірно звивистим характером ходу та прямували від головного стовбура медіально до тіла і рогів матки та маткових труб в товщі широкої зв'язки матки. В подальшому кожна з них ділилася ще на 2 дочірні гілки, з яких в середньому 65 % анастомозували з аналогічними похідними сусідніх судин II-го порядку, утворюючи в такий спосіб аркади. Таких аркад могло налічуватися від двох до

п'яти. У подальшому від згаданих аркад відгалужувалися судини III-го порядку, з вираженою звивистістю, в кількості від 2-ох до 4-ох, які в свою чергу розділялися на передню і задню гілки для безпосереднього кровопостачання тіла, рогів матки та маткових труб. Окрім того, від маткової артерії, в проекції біфуркації матки, в латеральному напрямку, відгалужується ще одна судина, котра розміщується і розгалужується в товщі жирового привіску матки.



1- маткова артерія; 2- яєчникова артерія.

Рис. 3.6. Судини ізольованого препарату матки та яєчників контрольної групи тварин. Фото з рентгенангіограми.

Аналіз стереометричних показників контрастних рентгенангіограм (табл. 3.2) дозволив встановити, що матковій артерії властива досить виражена асиметричність галужень як за  $H_2$ , так і за  $k$  та  $\varphi_2$ . За класифікацією К.А. Шошенко і співавт. [176] гілки маткової артерії I-го, II-го та III-го порядків судинного русла формують трійники III класу асиметрії ( $H_2 > 0,35$ ) причому зі зменшенням діаметрів судин симетрія їх галужень поступово зростає, про що свідчить послідовне збільшення значень  $H_2$  і  $k$  у напрямку від магістральних судин до капілярів. Ситуація протилежного характеру

спостерігається за  $\varphi_0$  та його складовими частинами. Із наближенням до капілярів  $\varphi_0$  зменшується, а співвідношення між  $\varphi_1$  і  $\varphi_2$  поступово збільшуючись, прямує до 1,0. Саме така динаміка показників дозволяє оцінювати тип галуження артерій I порядку як магістральний і набуття ними у наступних порядках властивостей розсипного.

Характерною ознакою маткових артерій є досить виражена звивистість їхнього ходу. Так як високий ступінь звивистості притаманний переважно для артерій тих органів, які за особливістю функціонування здатні змінювати свій об'єм, то можна припустити, що звивистість маткових артерій також пов'язана з фізіологічними властивостями матки та обумовленою цим просторовою мобільністю її складових структур.

За підсумками підрахунків, відображених у таблиці 3.2, було встановлено, що усі рентгенангіографічні параметри в своєму кількісному еквіваленті представляють зміну аналогічних якісних ознак в напрямку зростання від I-го до III-го порядків судинного русла.

*Таблиця 3.2.*

**Кількісні показники рентгенангіограм судин матки контрольної групи самок білих щурів ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Порядок трійника судинного русла	$H_2$	k	$\Delta t$
Контрольна група тварин	I	$41,28 \pm 0,72$	$119,52 \pm 2,25$	$18,21 \pm 1,02$
	II	$44,58 \pm 0,32$	$135,40 \pm 1,95$	$19,63 \pm 2,67$
	III	$45,31 \pm 0,40$	$140,29 \pm 2,66$	$28,53 \pm 2,38$

Це вказує на те, що зі зменшенням калібру судин, інтенсивність живлення репродуктивних органів регулюється в тому числі і змінами фізичних параметрів складових частин гемомікроциркуляторного русла у вигляді наростання симетрії, галуження та звивистості.

Скоріш за все, причиною такого явища є висока щільність тканини матки, про яку велася мова в органометричних методах дослідження, котра опосередковано моделює перешкоду для вільного току крові і створює умови для підвищення гемодинамічного тиску в колекторі екстраорганичних судин за фізіологічних умов перебування. В свою чергу кінцева ланка позаорганичного русла, яка характеризується звуженням судинного просвіту, нівелює підвищене гемодинамічне навантаження посиленням звивистості.

Поряд з тим, наведені дані підтверджуються характером розподілу кутів галуження елементів судинного трійника в різних порядках судинного русла (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Дані стереометричного аналізу кількісних показників рентгенангіограм судин матки контрольної групи самок білих щурів ( $M \pm m$ )**

ЕГ	Порядок трійника судинного русла	$\varphi_1$	$\varphi_2$	$\varphi_0$	ІСКГ
КГ	I	$29,66 \pm 2,09$	$55,00 \pm 2,58$	$84,66 \pm 2,90$	$0,54 \pm 0,04$
	II	$27,16 \pm 0,96$	$45,50 \pm 0,96$	$72,66 \pm 1,93$	$0,60 \pm 0,01$
	III	$23,83 \pm 1,29$	$39,33 \pm 0,80$	$63,16 \pm 1,27$	$0,60 \pm 0,03$

Так наприклад, кут галуження між центральними осями дочірніх гілок основного стовбура ( $\varphi_0$ ) в I-му порядку судинного русла становив в середньому ( $84,66 \pm 2,90$ ) °. Поступово, в наступних порядках судинного русла значення  $\varphi_0$  зменшувалося причому переважно за рахунок  $\varphi_2$ . Таке протиріччя між наростанням симетрії галужень по  $H_2$  і  $k$  з одночасним зниженням величини  $\varphi_0$  може бути обумовлене функціональним станом невагітної матки як резерв для зростання при збільшенні розмірів органа під час вагітності.

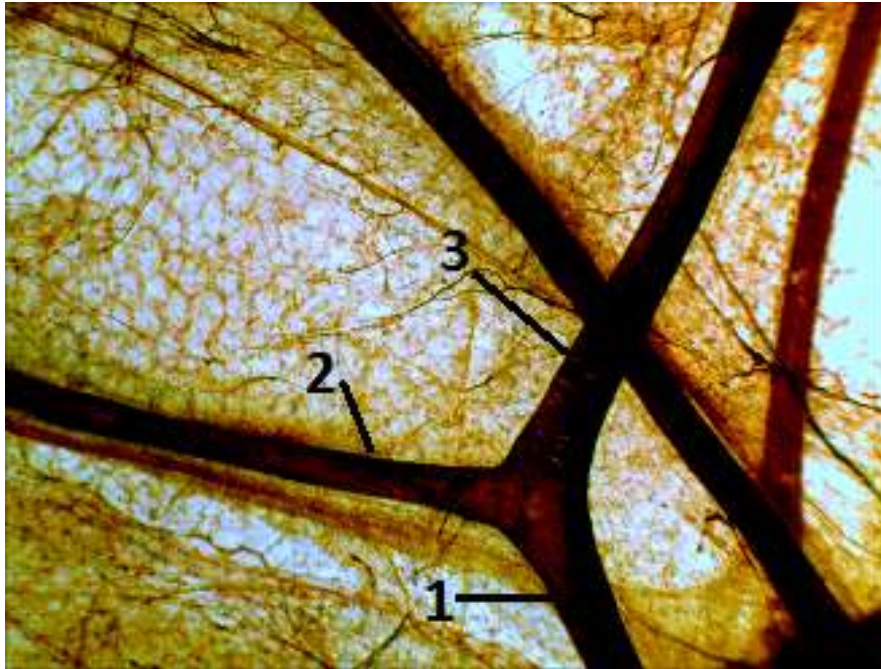
Додатковим підтвердженням висловленої тези було зростання значення індексу симетрії галуження кутів в II-му та III-му порядках судинного русла у порівнянні з I-м. Це свідчить про зменшення різниці між абсолютними

значеннями діаметрів гілок основного стовбура по мірі галуження і дозволяє висловити думку про рівномірний розподіл гемоциркуляторного навантаження зі зменшення калібру судини.

Сама по собі контрастна рентгенангіографія має дещо обмежені можливості щодо оцінки стану гемомікроциркуляторного русла зокрема матки та яєчників. Тому, для уточнення отриманих даних, була використана методика наливки судинного русла 10 % розчином коларголу з подальшим виготовленням просвітлених плівчастих препаратів. При цьому світлооптична мікроскопія дозволила отримати інформацію, яка доповнила дані щодо організації судинного русла матки та яєчників самок білих щурів контрольної групи, а саме його гемомікроциркуляторної ланки. Було з'ясовано, що артерії отримують більш інтенсивне забарвлення, аніж вени, які їх супроводжують. Виявлено, що розмір поперечного перерізу артерій менший, ніж у вен. Саме тому артеріо-венозний індекс має значення  $(0,71 \pm 0,01)$ . При цьому, артеріальні судини вирізняються більш прямолінійним характером ходу і звужуються по мірі галуження. Кути галуження переважно в межах  $75-85^\circ$ , але при зменшенні калібру судин кути галуження також зменшуються і становлять в середньому  $63^\circ$ . Однак, на рівні галуження дрібних артерій і артеріол всі кути між складовими судинних трійників нерідко були однаковими і наближалися до значення  $120^\circ$ . (рис. 3.7).

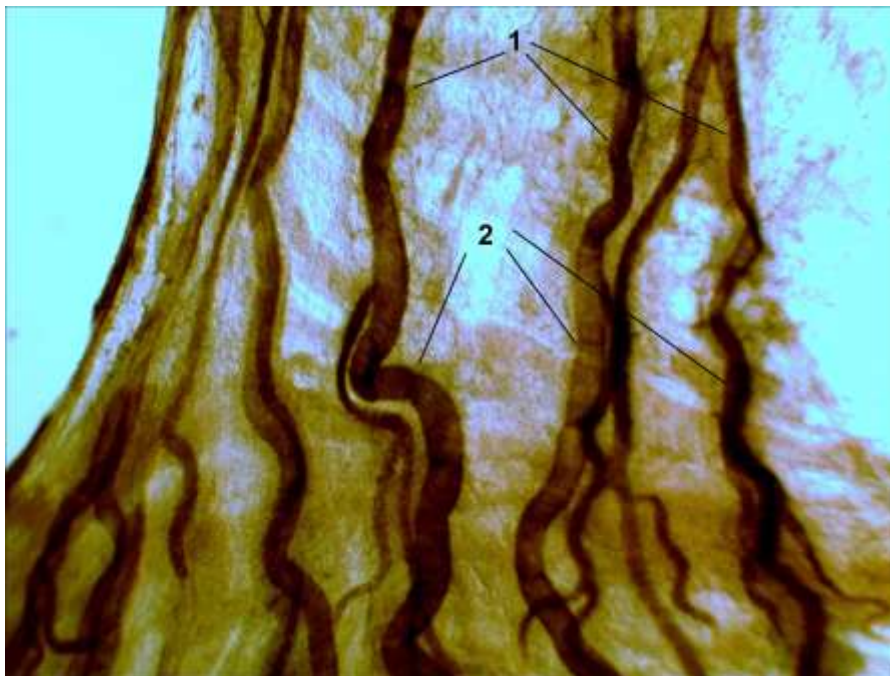
Артеріальні судини, які проходять в товщі брижі матки, утворюють між собою анастомози, а у приорганній ділянці між ними формуються аркади. Від аркад беруть початок артерії наступного порядку в кількості від 2 до 4 гілок, які паралельним ходом по відношенню одна до одної прямують до стінки матки.

На межі переходу з брижі у стінку матки, розмір їх поперечного перетину збільшується, звивистість наростає, а характер ходу набуває ознак хаотичності (рис. 3.8). При мікроскопії плівчастих препаратів було з'ясовано, що в зв'язковому апараті матки міститься певна кількість жирової тканини, з комірчастим типом організації, що візуально нагадують собою бджолині соти.



1 – основний стовбур судинного трійника; 2 – менша гілка судинного трійника; 3 – більша гілка судинного трійника.

Рис. 3.7. Плівчастий препарат брижі яєчника. Рівномірний розподіл кутів галуження в середньому по  $120^\circ$ . Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 160$ .



1 – звуження просвіту екстраорганних гілок; 2 – дилатація внутрішньоорганних гілок.

Рис. 3.8. Галуження маткової артерії у самки білого щура контрольної групи. Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 180$ .

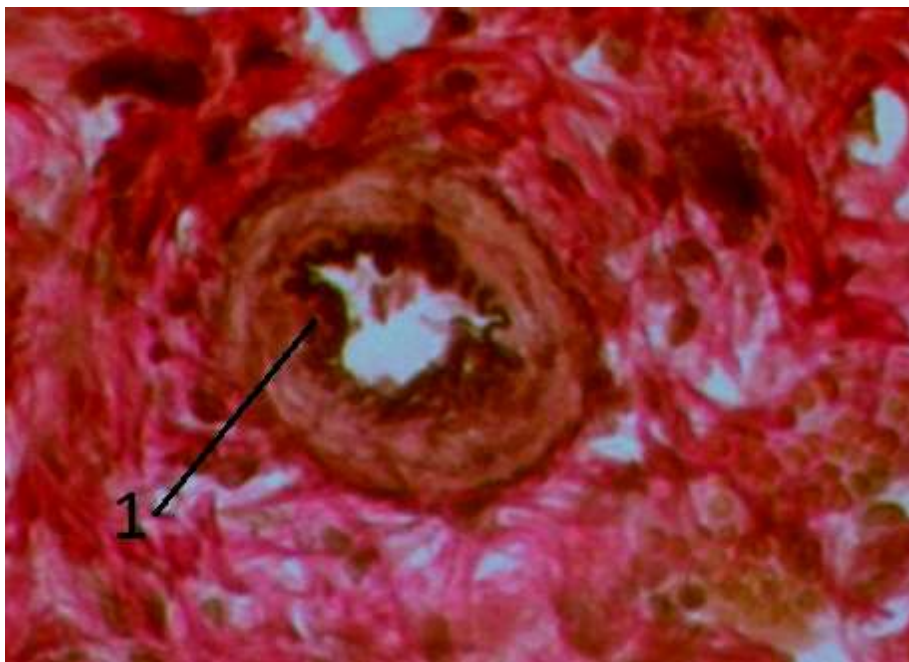


При цьому капілярна сітка брижі матки та яєчників досить розвинута з поздовжньо-петлистим характером ходу.

Паралельно до визначення макроскопічних органометричних параметрів матки та яєчників і їх судинного русла проводилося дослідження зазначених структур на мікроскопічному рівні. Гістологічна структура стінок маткової артерії за ходом її галужень дещо змінюється. Можна досить чітко верифікувати артерії змішаного (м'язово-еластичного) типу, артерії м'язового типу та артеріоли.

Артерії м'язово-еластичного типу складають групу артерій розподілу. Важливим структурним елементом їх стінок є еластичні мембрани (зовнішня і внутрішня), між якими розташовується прошарок гладком'язових волокон. Із зменшенням калібру судин у середній оболонці їх стінок поступово зростає питомий об'єм гладком'язових елементів. Гладком'язові клітини мають переважно циркулярну спрямованість. Між ними розміщені тонкі еластичні волокна. Наступні за порядком судини – артерії м'язового типу, які належать до судин опору і мають добре виражену середню м'язову оболонку. Особливістю інтраорганних гілок маткової артерії, що відрізняє їх від вен, можна вважати наявність досить виражених периваскулярних сполучнотканинних просторів, які відмежовують стінки судин від паренхіми. Це дозволяє створювати резерв для розширення просвіту при зростанні внутрішньосудинного тиску. Іншою морфологічною відмінністю є наявність в артеріях двох еластичних мембран – зовнішньої та внутрішньої, між якими розміщений гладком'язовий шар. У судинах контрольних тварин іноді зустрічалися гладком'язові клітини поздовжнього і косопоздовжнього спрямування. Але за умов нормальної гемодинаміки вони були репрезентовані, за звичай, лише окремими пучками невеликих об'ємів, що локалізувалися під адвентицією в місцях повороту і галуження артерій м'язово-еластичного типу. Логічно при цьому буде припустити, що скорочення таких гладком'язових елементів може змінювати радіус кривизни судинних звивистостей і тим самим впливати на характер кровоплину по них.

Субінтимальні пучки гладкої мускулатури з поздовжньою орієнтацією волокон, іноді формували так звані подушки Ебнера, які виявлялися лише в дрібних артеріях м'язового типу (рис. 3.9). Активне рефлекторне скорочення таких субінтимальних подушок, безумовно, може змінювати діаметр, а то й повністю перекривати просвіт судини, розподіляючи і регулюючи кровоплин по ній. Це дає підстави відносити артерії з даними структурами до замикаючих.



1 - субінтимальні пучки гладкої мускулатури з поздовжньою орієнтацією волокон. (подушка Ебнера).

Рис. 3.9. Інтраорганна гілка маткової артерії самки білого щура контрольної групи з посиленням тонусом судинної стінки в нормі. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 420$

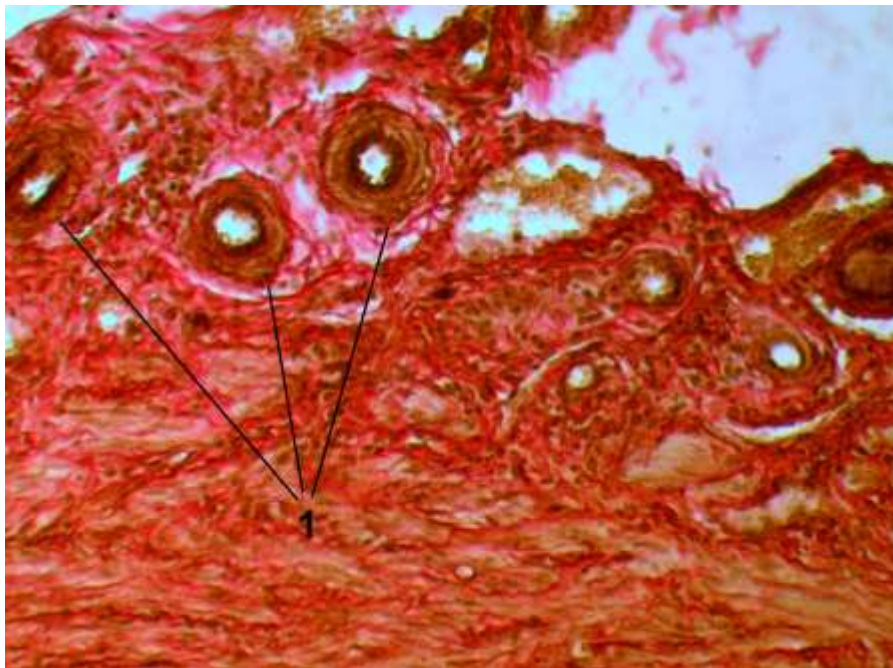
До важливих структурних компонентів, які також беруть участь у забезпеченні стабільності мікроциркуляторної функції матки, належать міжсудинні анастомози.

Ще раз необхідно зазначити, що морфологічною особливістю стінок гілок маткової артерії всіх рівнів галуження є наявність у середніх оболонках двох виражених шарів гладком'язових клітин: поздовжнього і циркулярного,

що разом з високим показником сумарної товщини медії та високим рівнем індекса Вогенворта в артеріях із зовнішнім діаметром в 51 – 70 мкм свідчить про їх високу функціональну активність.

Для об'єктивної оцінки особливостей кровопостачання матки і яєчників нами було проведено морфометричне дослідження їх судин.

В ході світлової мікроскопії гістологічних препаратів контрольної групи тварин візуально було відмічено, що артерії мали, здебільшого, округлу форму і розміщувалися попарно або трійками (рис. 3.10). Така особливість розташування судин пояснюється характером галуження гілок маткової артерії та їх входженням в стінку органа.



1 – поперечний зріз артеріальних судин.

Рис. 3.10. «Тріади» інтраорганичних маткових артерій самки білого щура контрольної групи з підвищеним тонусом судинної стінки в нормі. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 200$ .

Із зменшенням калібру судин товщина медії (ТМ) та індекс Вогенворта (ІВ) також зменшувалися (табл. 3.4). Згідно інформації, яка вже накопичена на сьогоднішній день, ІВ зі зменшенням калібру судини, як правило, зростає. Це відбувається за рахунок відносного потовщення судинної стінки, що створює

сприятливі умови для формування градієнту тиску і забезпечення адекватного кровопостачання органа. Виявлені нами морфометричні особливості можуть бути наслідком того, що матка є потужним м'язовим органом зі значними потенційними можливостями до збільшення об'єму під час вагітності (приблизно в 100 разів) і поверненням до практично тих самих розмірів після пологів.

Таблиця 3.4

**Рівень індексу Вогенворта судин матки самок білих щурів контрольної групи ( $M \pm m$ )**

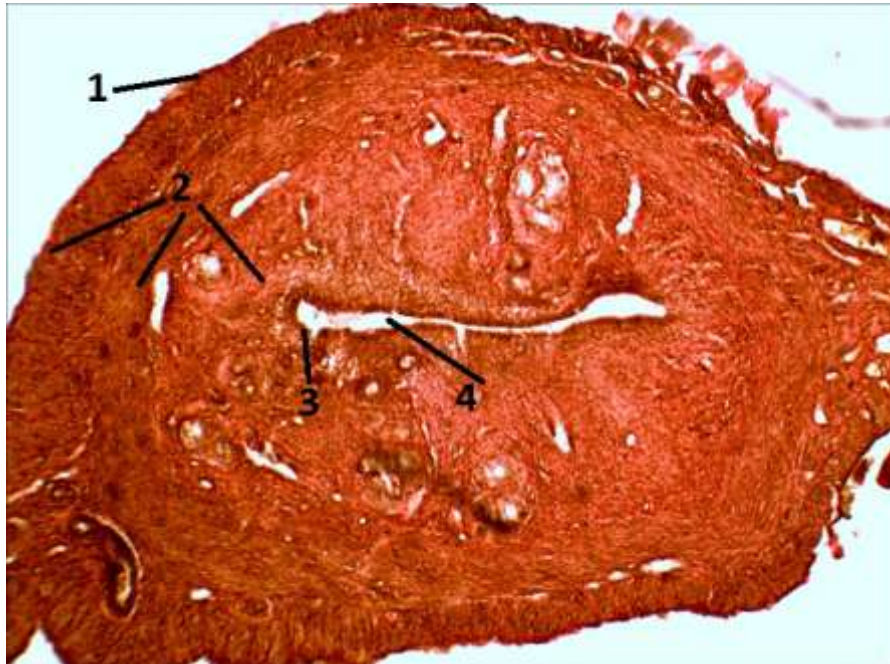
Тип судин	SPp, мкм <sup>2</sup>	SM, мкм <sup>2</sup>	IB, %
Судини змішаного типу	393,00 ± 22,25	2779,00 ± 122,41	712,00 ± 19,35
Судини м'язового типу	163,00 ± 13,70	953,00 ± 37,58	592,00 ± 35,64
Артеріоли	62,00 ± 4,67	275,00 ± 42,09	437,00 ± 36,29

Така унікальність зумовлена досить розвинутим міометрієм, загальна товщина якого становить (660,67±12,58) мкм, при цьому в середньому 65 % його загальної товщини складає внутрішній косо-поздовжній шар, 19 % - середній циркулярний шар і 16 % - зовнішній поздовжній шар (рис. 3.11).

Можливо, саме у цьому полягає причина виявленої нами особливості, згідно якої відносна товщина судинної стінки інтраорганних артерій зменшується в силу того, що частину її функції по створенню тиску потоку крові для адекватного кровопостачання, на себе перебирають м'язові волокна міометрію матки.

Унікальність матки адаптуватися до розмірів плоду, що в ній росте, при цьому збільшуватись в об'ємі більше як в 100 разів, і по закінченню вагітності повертатися до практично вихідних розмірів, є не єдиною. Її артеріальні судини, особливо на ділянках перед безпосереднім входженням в міометрій, перебувають у стані підвищеного тонуусу з метою попередження критичного перевантаження гемомікроциркуляторного русла. Крім того, індекс Вогенворта, який в інших органах і тканинах зростає по мірі зменшення

калібру судини, в інтраорганних артеріях матки змінюється у протилежному напрямку, тобто зі зменшенням калібру судини він також зменшується.



1 – периметрій; 2 – міометрій; 3 – ендометрій; 4 – порожнина матки.

Рис. 3.11. Гістологічний препарат поперечного січення рогу матки самки білого щура контрольної групи. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 50$ .

На нашу думку пояснення тут можна знайти в потужності м'язового шару органа. Цілком можливо, що частину роботи судинної стінки артерій з регулювання інтенсивності кровотоку в органі виконують власне міоцити матки, які щільно прилягають до судин ззовні. З цієї причини товщина судинної стінки інтраорганних артерій в нормі є відносно невеликою, але реагує на зміну його щільності за інших патологічних умов.

Однак, слід зазначити, що судини усіх типів і змішаного, і м'язового типу, і артеріоли характеризувалися незначним підвищенням тонуру стінки, який проявлявся у вигляді складок внутрішньої еластичної мембрани.

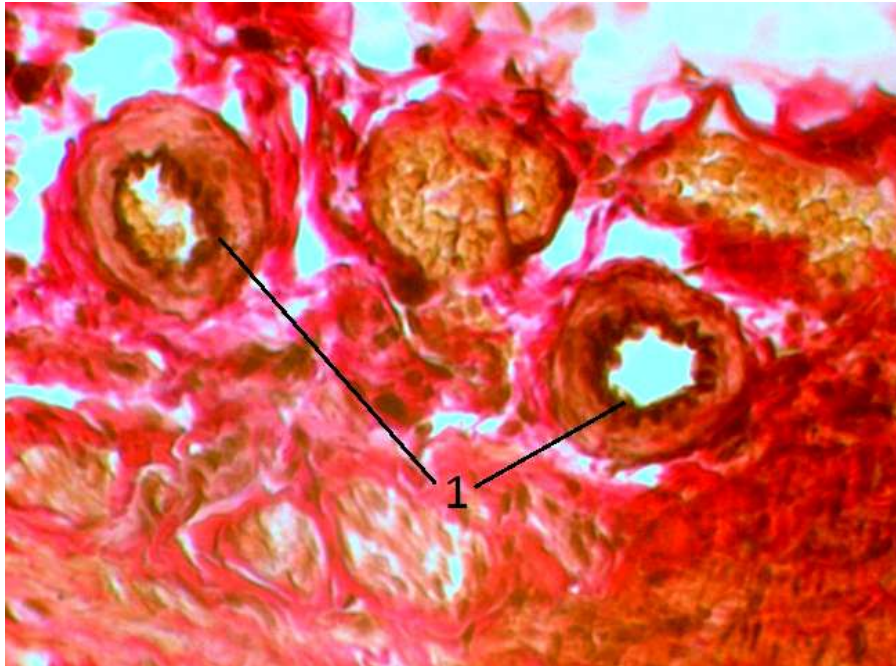
Підсумовуючи викладене, можна сказати, що проведені дослідження дозволили виявити певні особливості структурної організації внутрішніх статевих органів та їх кровоносного русла у самок білих щурів, які необхідно враховувати при порівнянні експериментальних даних.

Таким чином, за результатами проведених досліджень, було з'ясовано, що матка самок білих щурів є досить щільним порожнистим органом. Щодо яєчників, як органу фолікулогенезу з гормоносинтезуючою активністю, то його питома вага залежить від кількості і розмірів фолікулів. Виявлені при світловій мікроскопії фолікули різних розмірів, відповідно свідчили про ступінь їх дозрівання, що підтверджувало циклічність, послідовність та збалансованість функції яєчників з метою попередження передчасного виснаження їх потенціалу. При цьому загальна маса матки перевищувала загальну масу яєчника в середньому у 4 рази, а об'єм у 3 рази.

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів контрольної групи тварин візуально було відмічено, що артерії здебільшого мали округлу форму. Вони проникали в товщу міометрію попарно або трійками, відповідно до галуження кінцевих гілок екстраорганних артерій з наступним їх паралельним проходженням.

Поряд з тим було встановлено, що кровоносне русло матки самок білих щурів за фізіологічних умов життєдіяльності являє собою систему з підвищеним гемодинамічним навантаженням. Це підтверджувалося високим ступенем асиметрії судинних трійників та наростанням звивистості у кожному наступному порядку судинних галужень. Порівняно високий ступінь звивистості і невеликий кут галуження органних гілок маткової артерії можуть складати резерв для їх зміни при збільшенні розмірів матки під час вагітності. Крім того, високий градієнт судинного опору формувався ще й за рахунок наявності підвищеного тонуусу судинної стінки артерій незалежно від калібру, що підтверджувалося гофрованістю внутрішньої еластичної мембрани як екстра-, так і інтраорганних судин. Дане явище свідчить про існування за фізіологічних умов життєдіяльності адаптаційних механізмів у вигляді підвищеного тонуусу судинної стінки артерій, так званого “фізіологічного спазму” (рис. 3.12).

Крім того, індекс Вогенворта, який в інших органах і тканинах зростає по мірі зменшення калібру судини, в інтраорганних артеріях матки змінюється у



1 – гофрована внутрішня еластична мембрана.

Рис. 3.12. Інтраорганні маткові артерії самки білого щура контрольної групи з посиленням тонусом стінки в нормі та гофрованою внутрішньою еластичною мембраною. Зabarвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 360$ .

протилежному напрямку, тобто зі зменшенням калібру судини він також зменшується. На нашу думку пояснення тут можна знайти в потужності м'язового шару органа. Цілком можливо, що частину роботи судинної стінки артерій з регулювання інтенсивності кровотоку в матці виконують власне міоцити міометрію, які щільно прилягають до судин ззовні. З цієї причини товщина судинної стінки інтраорганних артерій в нормі є відносно невеликою, але реагує на зміну щільності середньої м'язової оболонки матки за інших патологічних умов.

Поряд з тим, виявлені в артеріях матки високі значення індексу Вогенворта можуть бути обумовлені тим, що кінцеві гілки екстраорганних маткових судин відіграють роль своєрідних «замків», які лише періодично відкриваються в міру фізіологічних потреб органа (при вагітності, частково при циклічних змінах), а в усі інші періоди вони перебувають у підвищеному тонусі, що сприяє гіпертрофії їх гладком'язової оболонки.

## Висновки

1. Отримані результати свідчать про досить високий рівень асиметрії галужень артеріальної ланки гемомікроциркуляторного русла жіночих репродуктивних органів у тварин даного виду, який прогресивно наростає по мірі зменшення калібру судин.

2. Враховуючи той факт, що найбільшим гідродинамічним опором володіють симетричні галуження, виявлені особливості просторової організації маткових судин свідчать про їх високу резистивну функцію, особливо у віддалених від маткової артерії гілках. Все це, в поєднанні з великою товщиною середньої оболонки артерій, створює уявлення про кровоносне русло жіночих генеративних органів як про систему з підвищеним гемодинамічним навантаженням і високим градієнтом опору.

3. Порівняно високий ступінь звивистості і невеликий кут галуження органних гілок маткової артерії є особливостями просторової організації, які є необхідними для органів, що здатні змінювати свої розміри, зокрема під час вагітності.

4. Органометричні параметри яєчників в контрольній групі тварин пов'язані із фазою естрального циклу. Відповідно, у фолікулінову фазу, виявлялися фолікули різної величини, які свідчать про різний ступінь їх зрілості, що підтверджує поступовість процесу фолікулогенезу з метою попередження передчасного виснаження репродуктивного та гормонального потенціалу яєчників.

Основні положення даного розділу висвітлені в наступних друкованих працях [82, 83, 86].



## РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ВНУТРІШНІХ  
СТАТЕВИХ ОРГАНІВ САМОК БІЛИХ ЩУРІВ ТА ЇХ КРОВОНОСНОГО  
РУСЛА В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГРУПІ ТВАРИН З АЛІМЕНТАРНИМ  
ВИСНАЖЕННЯМ**

Обмеження денного раціону самок білих щурів на 50 % протягом 21 дня у експериментальній групі тварин з аліментарним виснаженням, призвело до зменшення загальної маси тіла піддослідних тварин на 22 % ( $p < 0,01$ ). При загальному огляді внутрішніх органів черевної порожнини після лапаротомії було виявлено суттєве зниження кількості вісцеральної та підшкірної жирової клітковини. Однак, варто зазначити, що елімінація жирової клітковини з організму піддослідних тварин була не єдиною причиною зниження загальної маси тіла. Органометричні параметри внутрішніх органів, в тому числі репродуктивних, також зазнавали значних змін (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Особливості зміни органометричних параметрів самок білих щурів з аліментарними виснаженням ( $M \pm m$ )**

Орган	ЕГ	Загальна маса, мг	Об'єм, мм <sup>3</sup>	Відносна маса, %	Питома вага, мг/мм <sup>3</sup>
Матка	КГ	345,66±11,29	229,83±5,96	0,1907±0,0041	1,503±0,016
	АВ	241,66±12,25**	144,00±5,32**	0,1707±0,0045**	1,676±0,047**
Яєчники	КГ	87,50±4,19	70,33±2,41	0,0482±0,0018	1,242±0,032
	АВ	108,66±4,19**	85,83±2,09**	0,0769±0,0016**	1,266±0,025
Примітки: 1. * – $p < 0,05$ ; 2. ** – $p < 0,01$ ; 3. ЕГ – експериментальна група; 4. КГ – контрольна група; 5. АВ – група тварин з аліментарним виснаженням					

Під час дослідження органокомплексу внутрішніх статевих органів було з'ясовано, що за умов аліментарного виснаження ремодельовання параметрів генеративних органів мало свої особливості. Перш за все, вирізнялося те, що у

зв'язковому апараті матки і яєчників кількість жирової тканини була різко зменшеною. В окремих випадках вона була практично відсутньою (Рис. 4.1).

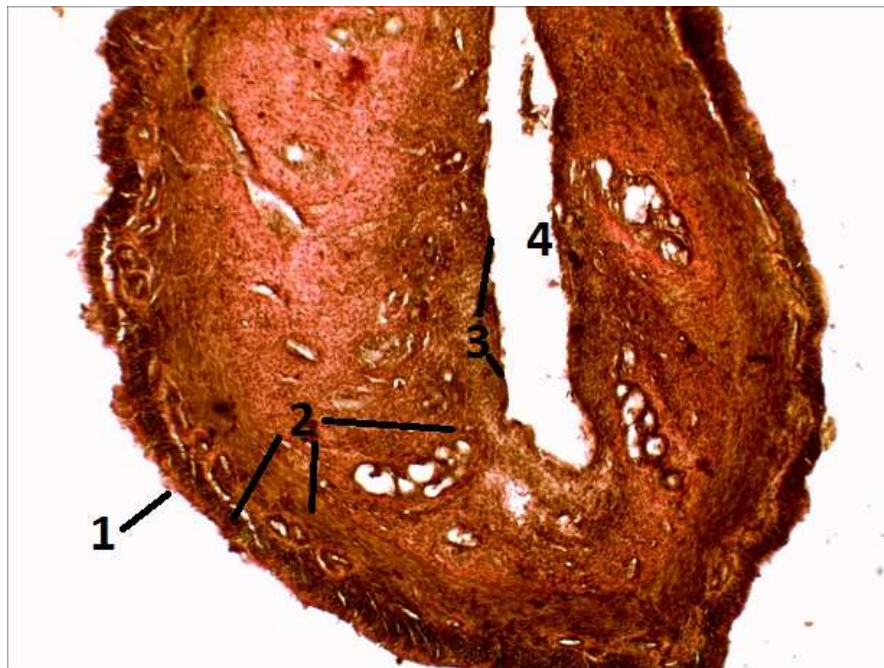


1 – правий і лівий роги матки з трубами; 2 – тіло матки; 3 – правий яєчник; 4 – сечовий міхур; 5 – маткова артерія; 6 – брижа яєчника; 7, 8 – широка зв'язка матки, 9 – жировий привісок матки.

Рис. 4.1. Органний комплекс самки білого щура з аліментарним виснаженням (матка, яєчники та брижі із різко зменшеною кількістю жирової клітковини та зміненими органометричними співвідношеннями).

Лише в окремих особин експериментальної групи з аліментарним виснаженням після закінчення терміну досліду при лапароскопії була виявлена незначна кількість жирової тканини в жировому привіску матки, а також в брижі яєчників. Виявлені зміни органометричних параметрів в першу чергу стосувалися матки. Власне кажучи при макроскопії органокомплексу генеративних органів була виявлена виражена інволюція матки. Це підтверджувалося зменшенням показника загальної маси матки на 30 %, ( $p < 0,01$ ). Даний процес супроводжувався одночасною зміною об'єму матки на 37 % ( $p < 0,01$ ), переважно завдяки зменшенню довжини тіла та рогів цього дітородного органа. Однак, видові особливості матки, а саме наявність двох

рогів і розміщення у черевній порожнині та порожнині малого тазу зберігалися. Слід зазначити, що різниця довжини рогів матки, з перевагою правого рогу над лівим також зберігалася, але при цьому довжина правого рогу матки переважала довжину лівого рогу матки на 22 % (у контролі ця різниця сягала 24 %). Поряд з цим, зберігалася морфологічна організація стінки матки, а саме розподіл її на три шари: периметрій, міометрій та ендометрій (рис. 4.2).

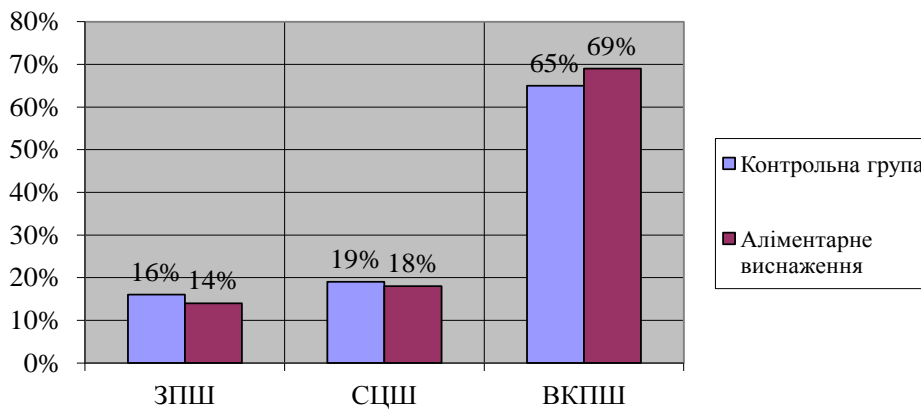


1 – периметрій; 2 – міометрій; 3 – ендометрій; 4 – порожнина матки.

Рис. 4.2. Гістологічний препарат поперечного перерізу рогу матки самки білого щура з аліментарним виснаженням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.: $\times 50$ .

При збереженій структурній будові, все ж таки мали місце певні зміни. Переважно вони стосувалися перебудови кількісного співвідношення шарів міометрію, товщина якого на поперечному перерізі було зменшеною на 9 % ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи. Відчутну роль у стоншенні м'язового шару в цілому відіграло зменшення товщини його циркулярних волокон внутрішнього циркулярного шару на 16 % ( $p < 0,01$ ) і особливо зовнішнього поздовжнього шару міометрію на 21 % ( $p < 0,01$ ). Внутрішній косо-поздовжній шар також зазнавав тенденції до зменшення, але

лише на 4 %. Причому останнє не було статистично достовірним. Виходячи з наведених даних, можна припустити, що зменшення товщини саме зовнішнього поздовжнього шару, яке мало найбільш суттєве значення, спричинило інволюцію довжини матки. Зменшення ж в цілому товщини міометрію рогів матки при збереженні її зовнішніх параметрів товщини і ширини супроводжувалося відчутним розширенням просвіту порожнини матки. Таким чином, зважаючи на перераховані зміни, процентне співвідношення між шарами міометрію набувало нових значень у порівнянні з контрольною групою тварин. (рис. 4.3).



Примітки: ЗПШ – зовнішній поздовжній шар; СЦШ – середній циркулярний шар; ВКПШ – внутрішній косо-поздовжній шар.

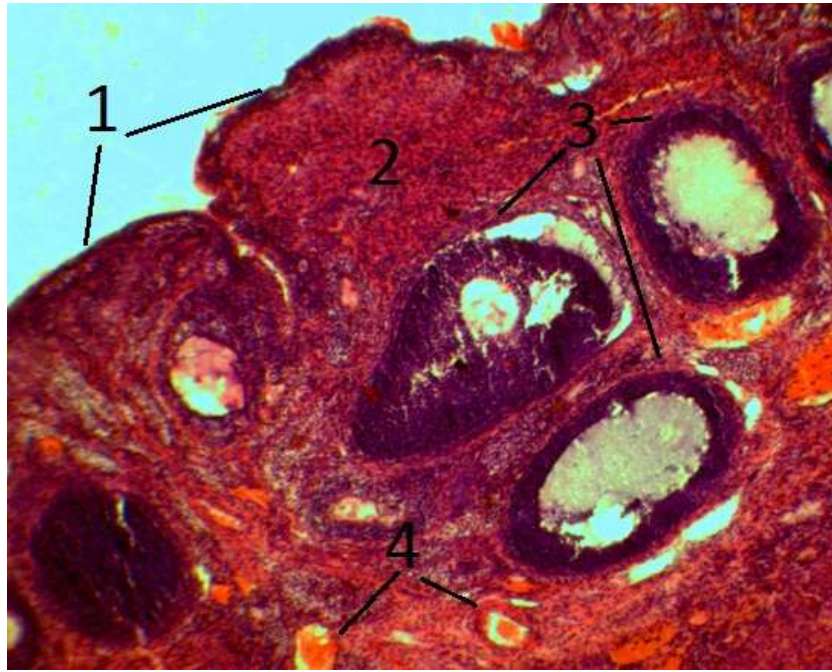
Рис. 4.3. Порівняльна діаграма процентного співвідношення шарів міометрію в самок білих щурів контрольної групи та групи з аліментарним виснаженням

Слід зазначити, що зміна і маси, і об'єму матки мали однонаправлений характер, однак інтенсивність їх зменшення була різною. На тлі загальних дистрофічних змін структура матки стала щільнішою. Це проявлялося збільшенням питомої ваги матки в середньому на 12 % у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи. (табл. 4.1)

Поряд з тим, на тлі загальних дистрофічних змін організму самок білих щурів, зменшення загальної маси матки мало більш виражений характер, ніж зниження загальної маси тіла, що свідчить про зниження питомої частки, яку займає даний генеративний орган в тілі тварини. За версією ряду авторів [9, 98], в процесі втрати маси тіла, адаптаційні механізми направлені на підтримку функції життєво важливих органів, саме тому репродуктивна функція, яка вимагає збільшених енергетичних витрат, зазнає пригнічення. Що, власне, і знайшло своє підтвердження в ході наших досліджень зменшенням показника відносної маси матки в середньому на 10 % у порівнянні з контрольною групою.

В той же час, активність метаболічних процесів та можливість адаптуватися до нових умов життєдіяльності прямо пропорційно залежать від багатьох гормональних чинників. Про це свідчать численні публікації про результати досліджень з приводу вивчення антистресової функції естрогенів [72, 190, 196, 214]. Як відомо основним джерелом синтезу естрогенових гормонів є жіночі статеві залози. Однак, не слід забувати і про наявність екстрагонадних джерел їх продукції, серед яких одним з найбільш потужних є жирова тканина. Зважаючи на це, за умов прогресуючої втрати жирової маси, відбувається інверсія естрогенопродукуючої функції адипоцитів на яєчники, шляхом посилення їх гормональної активності. Але останнє можливе лише за умов гіпертрофії жіночих гонад. Таке припущення було підтверджене результатами, отриманими в ході наших експериментальних досліджень. На противагу до матки, органометричні параметри яєчників при аліментарному виснаженні мали тенденцію до зростання. Так загальна маса яєчників збільшилася на 24% ( $p < 0,01$ ), а їх об'єм, на 22% ( $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що зміна об'єму яєчників відбувалася переважно за рахунок збільшення параметру товщини гонад. Дане явище супроводжувалося збільшенням кількості одночасно дозріваючих фолікулів (рис. 4.4). Цей факт є додатковим підтвердженням центральної регуляції яєчничкової функції. Шляхом формування негативного зворотного зв'язку, гіпоталамус, який фіксує

зниження базового рівня естрогенів, через прогресуюче зменшення вмісту активно синтезуючого позагонадного джерела продукції естрогенів, а саме жирової клітковини, стимулює посилення фолікулогенезу в яєчниках. [174, 297].



1 – білкова оболонка яєчника; 2 – паренхіма яєчника; 3 – дозріваючі фолікули; 4 – кровоносні судини.

Рис. 4.4. Гістологічний препарат яєчника самки білого щура з аліментарним виснаженням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.:  $\times 50$ .

Враховуючи, що лише в процесі дозрівання фолікула, яєчники інтенсивно синтезують естрогени, то для забезпечення необхідного рівня даного гормону в сироватці крові виникає потреба у активації росту декількох фолікулів, що власне і стало причиною збільшення органометричних параметрів яєчників. При цьому, на фоні прогресивного зниження загальної маси тіла, загальна маса яєчників наростала, а їх відносна маса збільшувалася на 60 % ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з аналогічного показника контрольної групи. Аналізуючи якість органометричних змін репродуктивних органів самок білих щурів за умов аліментарного виснаження, було відмічено зміну процентного

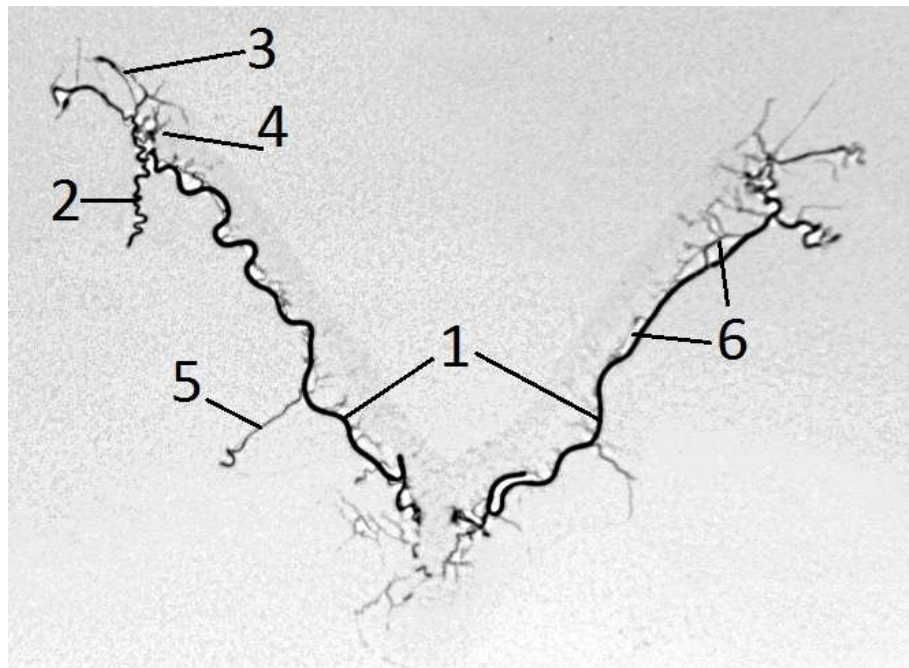
вмісту і яєчників, і матки в тілі піддослідних тварин на фоні загальних дистрофічних змін. Таким чином, можна зробити висновок, що внаслідок аліментарного виснаження відбувається функціональна інверсія між жіночими репродуктивними органами з формуванням домінуючої активності яєчників, що в свою чергу вказує на важливість функції жіночих статевих залоз у процесі адаптації до нових стресових умов життєдіяльності.

Крім того, в ході математичних підрахунків було визначено, співвідношення між однотипними параметрами, а саме масою та об'ємом, матки та яєчників з метою визначення домінуючого за нових умов життєдіяльності органа репродуктивної системи, шляхом вирахування матково-яєчникового індексу маси ( $MЯI_M$ ) та об'єму ( $MЯI_O$ ). Таким чином було з'ясовано, що обидва показники і ( $MЯI_M$ ), і ( $MЯI_O$ ) однонаправлено, однаково активно зазнавали змін, відображаючи процес перерозподілу функцій органів жіночої репродуктивної системи шляхом зміни їх органометричних параметрів. У такий спосіб, було з'ясовано, що значення матково-яєчникового індексу маси групи експериментальних тварин з аліментарним виснаженням було нижчим від аналогічного показника контрольної групи на 44 % ( $p < 0,01$ ), а матково-яєчниковий індекс об'єму – на 48 % ( $p < 0,01$ ). Запропоновані показники доводять, що об'єм органів активніше реагує на зміну функціонального стану, а ніж їх маса. Наведені результати підрахунків додатково підтверджують домінування функції яєчників над функцією матки в експериментальній групі самок білих щурів з аліментарним виснаженням, що проявлялося інволюцією матки на фоні гіпертрофії яєчників.

У той же час, стереоскопічна оцінка контрастних рентгенангіограм галужень маткової артерії свідчить, що за наявних значних органометричних змін репродуктивних органів мала місце виражена просторова перебудова артеріального відділу судинного русла матки і додатків (рис. 4.5).

Як загальний вигляд рентгенангіограм, так і всі показники, за якими проводилася їх кількісна оцінка, свідчили про зміни гемодинамічних параметрів у гемомікроциркуляторному руслі репродуктивних органів. При

цьому спостерігалася часткова редукція судинного русла маткової артерії з вираженим одночасним збільшення ступеня звивистості її гілок. Водночас, посилення звивистості супроводжувалося зменшенням діаметра просвіту маткової артерії, що визначалося на контрастних рентгенангіограмах і могло бути наслідком редукції маткового кровотоку на фоні інволютивних процесів в матці.



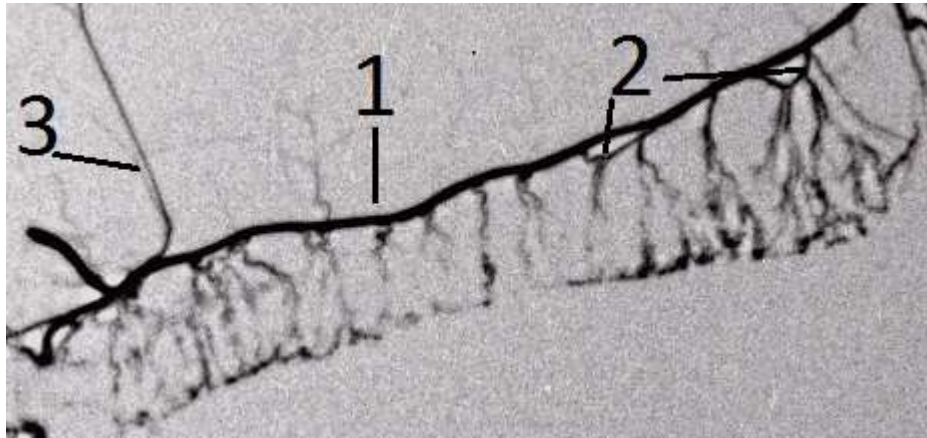
1 – маткова артерія; 2 – загальна яєчникова артерія; 3 – брижові гілки власної яєчникової артерії; 4 – вісцеральні гілки власної яєчникової артерії; 5 – артерія жирового привіска матки; 6 – артеріальні аркади маткової артерії.

Рис. 4.5. Фото з контрастної рентгенангіограми ізольованого препарату матки та яєчників самки білого щура з аліментарним виснаженням.

Усі перераховані зміни мали місце на фоні збережених видових особливостей. Так само, як і в контрольній групі при аліментарному виснаженні гілки маткової артерії II – го порядку утворюють між собою аркади, від яких відгалужуються гілки наступного порядку в кількості від 2-х до 4-х. Дані судини характеризуються паралельним характером ходу в медіальному напрямку від магістральних судин до стінки матки. Але кількість



таких аркад не значна – від 3-х до 5-ти. Решта гілок маткової артерії II-го порядку не приймають участі в утворенні аркад (рис. 4.6).



1 – маткова артерія; 2 – артеріальні аркади; 3 – артерія жирового привіску матки.

Рис. 4.6. Фото з контрастної рентгенангіограми ізольованого препарату матки та яєчників самки білого щура з аліментарним виснаженням. Судинне русло рогу матки.

При дослідженні стереометричних даних кровоносного русла матки та яєчників самок білих щурів за умов моделювання аліментарного виснаження також були виявлені певні зміни, які мали свою специфічну характеристику.

Свідченням підсилення опору судинного русла матки і одночасно однією із складових частин механізму цього процесу було прогресивне наростання звивистості артерій. Так, наприклад, було відмічено, що коефіцієнт звивистості ( $\Delta t$ ) в даній експериментальній групі тварин мав тенденцію до зростання в 1-му та в 3-му порядку судинних біфуркацій приблизно на 33%, а в 2-му судинних біфуркацій, які належать до приорганних – на 82%.

Однак симетрія судинних галужень ( $H_2$ ) на відміну від попередньої серії експерименту, а саме контрольної групи тварин, знижувалася на 26 %. В той же час коефіцієнт галуження ( $k$ ) зростав на 8 % (табл. 4.2). Причиною виявлених змін могло стати збільшення питомої ваги матки, тобто щільності тканини органа, що в свою чергу формувало підвищений опір органній

перфузії. Таким чином, компенсація гемодинаміки відбувалася шляхом зміни параметрів складових гемоциркуляторного русла. За умов практично не зміненого кута  $\varphi_0$ , зростання гемодинамічного навантаження відбувалося шляхом збільшення кута відхилення меншої гілки ( $\varphi_2$ ) в середньому на 13 %, з одночасним зменшенням  $\varphi_1$  приблизно на 38 %. У зв'язку з цим індекс симетрії кутів галуження знизився в середньому на 46 % у порівнянні з контрольною групою до значення  $(0,29 \pm 0,01)$ . Така динаміка показників могла розвиватися на фоні зниження перфузії судинного русла як наслідку інволютивних процесів в матці, що підтверджується її масометричними показниками.

Таблиця 4.2

**Показники вимірювання параметрів судинного русла матки самок білих щурів в контрольній групі тварин та за умов аліментарного виснаження ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Порядок трійника	$H_2$	k	$\Delta t$
КГ	I	$41,28 \pm 0,72$	$119,52 \pm 2,25$	$18,21 \pm 1,02$
	II	$44,58 \pm 0,32$	$135,40 \pm 1,95$	$19,63 \pm 2,67$
	III	$45,31 \pm 0,40$	$140,29 \pm 2,66$	$28,53 \pm 2,38$
AB	I	$30,56 \pm 0,38^{**}$	$129,13 \pm 0,82^*$	$24,39 \pm 1,36^*$
	II	$39,94 \pm 0,75^{**}$	$149,91 \pm 3,32^*$	$35,20 \pm 5,25^*$
	III	$43,76 \pm 0,12^*$	$153,93 \pm 4,55^*$	$38,23 \pm 2,48^*$

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$ ;  
 2. \*\* –  $p < 0,01$ ;  
 3. КГ – контрольна група тварин;  
 4. AB – група тварин з аліментарним виснаженням.

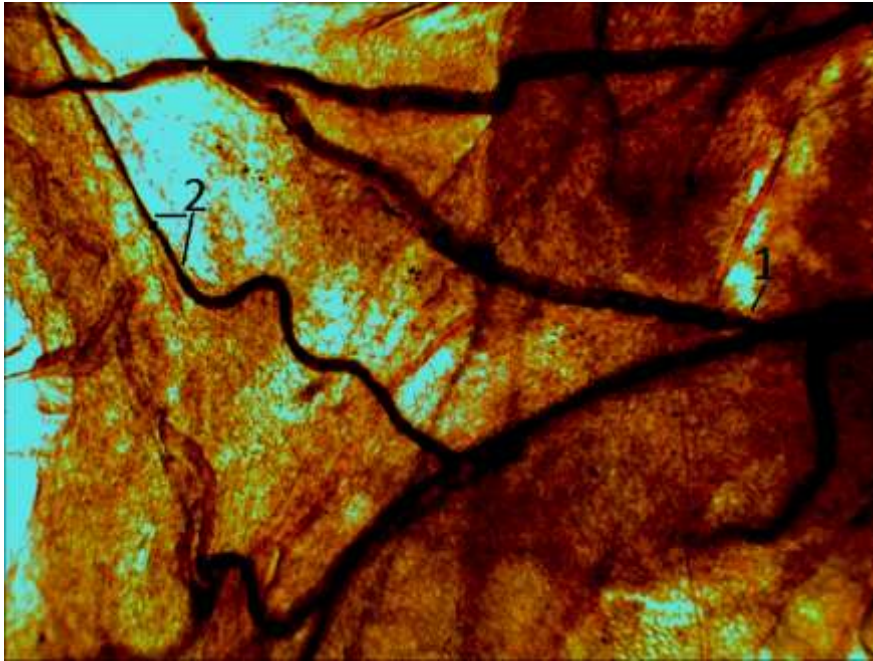
Виявлені при стереоскопії та стереометрії контрастних рентгенангіограм ізольованих препаратів матки та яєчників зміни у самок білих щурів з аліментарним виснаженням мали досить виражений характер і являли собою результат інволютивних явищ, які за морфогенетичними механізмами наближені до післяродового адаптаційного процесу в матці. Саме тому, внаслідок дефіциту живлення, органометричні параметри матки зазнавали змін гіпопластичного характеру з наступним ремоделюванням гемомікро-

циркуляторного русла. Подальше прогресування перерахованих явищ на тлі порушення метаболізму статевих стероїдів внаслідок нестачі жирової тканини в організмі можуть стати причиною втрати функціонального призначення даного репродуктивного органу. Не слід забувати, що подібний тип ремоделювання внутрішніх статевих органів може мати місце і у жінок. Адже для того, щоб у жінки виник і встановився нормальний менструальний цикл, а отже і здатність до дітонародження, 22 % загальної маси її тіла жінки має складати жирова тканина, так як вона бере активну участь у регуляції гормонального балансу, а відповідно, і репродуктивної функції [6, 42]. Тому, часто у випадках схуднення або дефіциту маси тіла ще з дитинства, внаслідок недостатнього надходження поживних речовин до дітородного органа, формується гіпопластична матка, яка за даними ряду авторів, в майбутньому може стати причиною затримки росту вагітної матки і призвести до втрати плоду [98, 121].

Разом з тим відомо, що функціональний стан будь-якого органа людини залежить від багатьох факторів внутрішнього і зовнішнього середовища. Зокрема, при виникненні захворювання до патологічного процесу залучається і система живлення органа, а саме його кровопостачання. При цьому залежно від тривалості і характеру захворювання різні елементи гемоциркуляторного русла зазнають специфічних змін. Особливості цих змін визначають подальшу долю органа, а саме компенсацію або декомпенсацію його функціонального призначення. Тому, вивчення особливостей гемомікроциркуляторного русла матки може бути одним із критеріїв оцінки її морфофункціонального стану.

Методом світлової мікроскопії просвітлених плівчастих препаратів нами було виявлено, що при аліментарному виснаженні кровоносне русло матки та яєчників зазнає певних змін. Особливості даних змін полягали перш за все у тому, що судини відрізнялися не прямолінійним ходом, а набували звивистого характеру. Мікроскопічно в брижі яєчника візуалізувалися комірочки, які містять адипоцити. Але у порівнянні з аналогічними препаратами контрольної групи їх розміри були різко зменшені а контури нечіткими, внаслідок зменшення

об'єму жирових клітин як результату вираженого схуднення. Поряд з цим по ходу артерій, які мали більш інтенсивне забарвлення, ніж вени, досить часто відмічалася наявність локальних звужень. Ділянки підвищення судинного тонузу виявлялися переважно в місцях відгалуження гілок від основного стовбура, а також по ходу самих артеріальних судин. При цьому хід спазмованих артерій набував більш прямолінійних контурів (рис. 4.7).

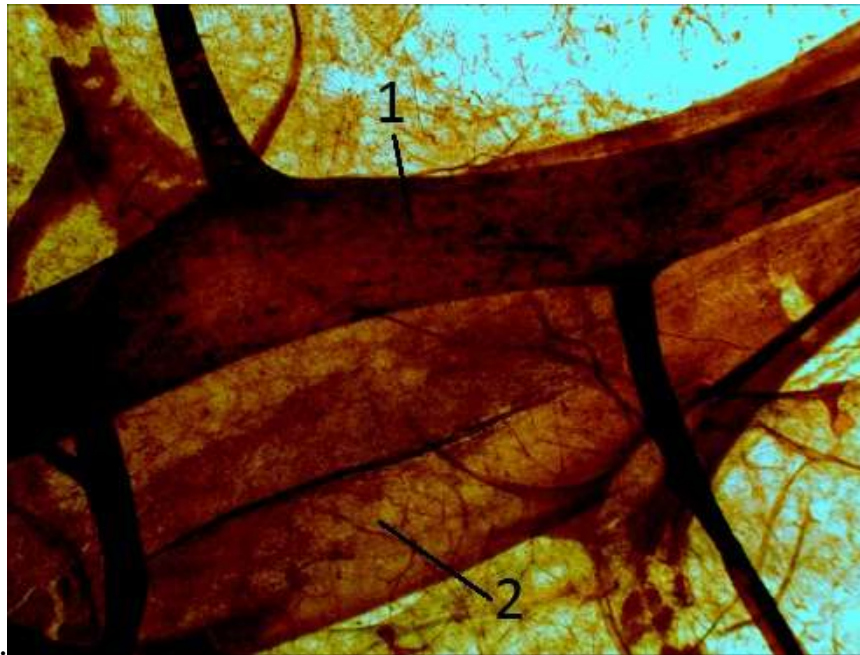


1 – звуження артерії в місці її відгалуження від основного стовбура; 2 – звуження вздовж ходу артерії.

Рис. 4.7. Плівчастий препарат брижі яєчника самки білого щура з аліментарним виснаженням. Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 120$ .

У зв'язку з тим, що при дослідженні плівчастих препаратів були виявлені ознаки генералізованого звуження артерій, діаметр їх поперечного перерізу знижувався, при збережених розмірах венозних судин. Таким чином співвідношення між діаметрами артерій і вен, які їх супроводжують набувало нових значень. При цьому артеріо-венозний індекс зменшувався на 14 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 4.8). Стереометрично кути галуження знаходилися переважно в межах 70-80°, що свідчить про зниження їх величини в середньому на 9 %.

Але при зменшенні калібру судин кути галуження також зменшувалися і становили в середньому  $57^\circ$ .



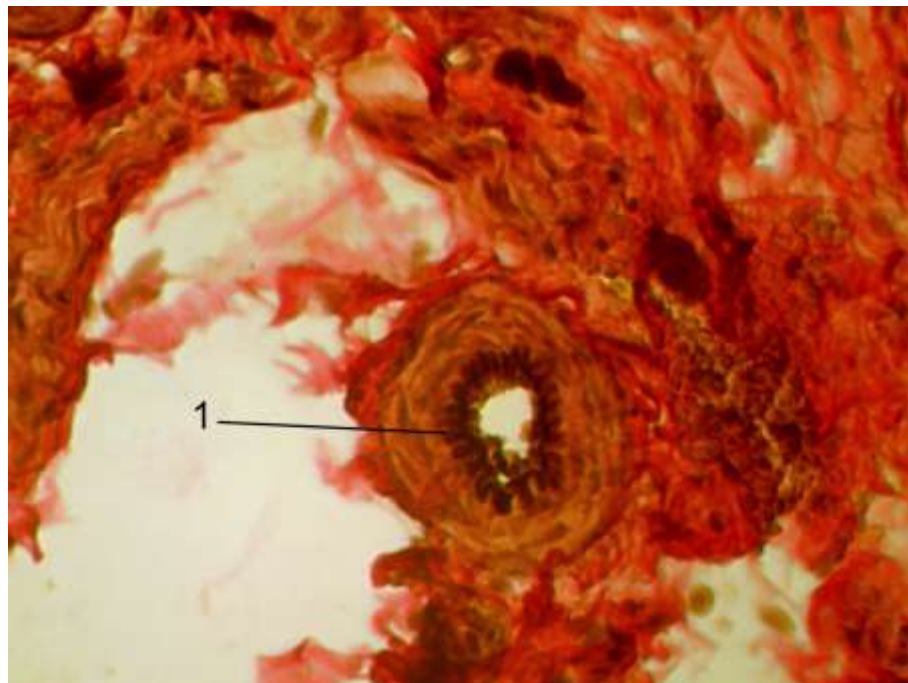
1 – артерія; 2 – вена.

Рис. 4.8. Плівчастий препарат брижі яєчника самки білого щура з аліментарним виснаженням зі зміненим артеріо-венозним індексом. Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 120$ .

Поряд з тим, зберігалися певні видові особливості. Так наприклад, артеріальні судини, які проходять в товщі брижі матки у приорганній ділянці характеризуються утворенням аркад. Від аркад беруть початок артерії наступного порядку в кількості від 2 до 4 гілок, які паралельним характером ходу у відношенні одна до одної прямують в напрямку до стінки матки. Слід нагадати, що подібна організація гемомікроциркуляторного русла матки була виявлена в експериментальній групі інтактних тварин. На межі переходу з брижі на стінку матки, їх поперечний розмір незначно збільшувався, звивистість суттєво наростала, а характер ходу набував ознак хаотичності. Таким чином, враховуючи органометричні зміни репродуктивних органів, можна припустити, що реакція гемомікроциркуляторного русла була

спрямована в основному на посилення ефективності перфузії матки та яєчників шляхом зміни якості стереометричних характеристик складових системи кровопостачання.

У той же час, при гістологічному дослідженні було встановлено, що внаслідок аліментарного виснаження ремоделювання судинного русла набувало певних особливостей. Візуально при світловій мікроскопії відмічалися артеріальні судини, більшість з яких мали чіткі округлі контури (рис. 4.9). Як і в препаратах експериментальної групи інтактних тварин відмічалось їх розміщення попарно або трійками (рис. 4.10).



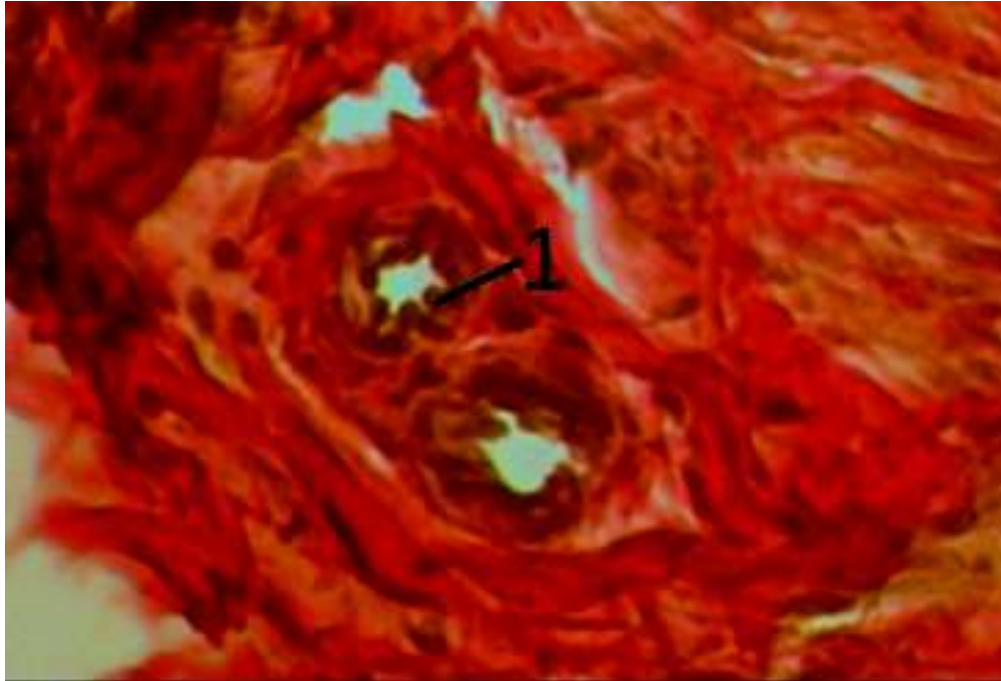
1 – потовщення м'язового шару і складчастість внутрішньої еластичної мембрани гілок маткової артерії

Рис. 4.9. Гістологічний препарат рогу матки самки білого щура з аліментарним виснаженням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 300$ .

Причиною виявленого явища є особливість галуження маткової артерії та входження її гілок в стінку матки. Зовнішня еластична мембрана помірно виражена, нерівномірно звивиста. Ззовні до судин щільно прилягають м'язові волокна міометрію матки. Судинна стінка різко потовщена, завдяки чому

артеріальні судини на поперечному січенні набувають округлої форми. Ознаки підвищення тонуусу судинної стінки, які проявлялися дрібнопетлистою складчастістю внутрішньої еластичної мембрани були присутні в усіх артеріальних судинах незалежно від їх калібру (див. рис. 4.9).

При цьому судинний просвіт суттєво звужувався. Набряклий ендотелій випинався у просвіт артерій і нерідко мав вигляд «частоколу» (рис. 4.10).



1 – набряк ендотелію у вигляді «частоколу» гілки маткової артерії.

Рис. 4.10. Гістологічний препарат рогу матки самки білого щура з аліментарним виснаженням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 360$ .

У той же час спостерігалось суттєве збільшення величини індекса Вогенворта (табл. 4.3). Зокрема в екстраорганих артеріях, тобто судинах м'язово-еластичного типу, де приріст ІВ складав 98 % ( $p < 0,01$ ), спостерігалось звуження судинного просвіту на 40 % ( $p < 0,01$ ) і потовщенням судинної стінки на 12 % ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка змін, але меншої інтенсивності, відмічалась і в інтраорганих судинах. Так, в артеріях м'язового типу ІВ зростав на 53 % ( $p < 0,01$ ), з одночасним зменшенням площі просвіту судин на 22 % ( $p < 0,05$ ) та збільшенням площі судинної стінки на 19 % ( $p < 0,05$ ). В артеріолах ІВ зростав

на 55 % ( $p < 0,01$ ), просвіт судин зменшувався на 28 % ( $p < 0,05$ ), товщина судинної стінки незначно зростала. Хоча слід зазначити, що принцип поступового зниження ІВ у інтраорганних артеріях зберігався по тому ж типу як і в контрольній групі.

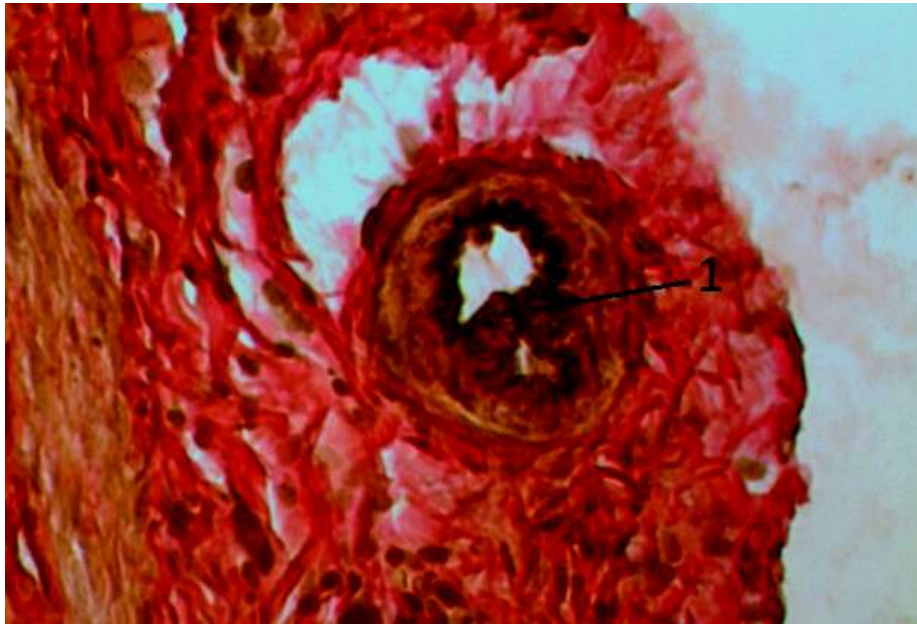
Таблиця 4.3

**Рівень індексу Вогенворта судин матки щурів контрольної групи та при аліментарному виснаженні ( $M \pm m$ )**

ЕГ	ІВ		
	Екстраорганні судини	Інтраорганні судини	Артеріоли
КГ	712,00 ± 19,35	592,32 ± 35,64	437,43 ± 36,29
АВ	1408,06 ± 150,64**	904,55 ± 52,41**	678,09 ± 34,03**
Примітки: 1. * - $p < 0,05$ ; 2. ** - $p < 0,01$ ; 3. КГ – контрольна група; 4. АВ – група тварин з аліментарним виснаженням.			

Однак, слід відмітити, що в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи, у тварин з аліментарним виснаженням його значення для інтраорганних артерій було дещо вищим. Про підвищення тонуусу артеріальних стінок дрібних артерій свідчила гофрована складчастість їх еластичних мембран. Периваскулярні простори в цей час виглядали розширеними за рахунок збільшення в них сполучнотканинних елементів. Субінтимальні пучки гладенької мускулатури з поздовжньою орієнтацією волокон, скупчення яких формували так звані подушки Ебнера, виявлялися, як правило, лише в дрібних артеріях м'язового типу. Активне рефлекторне скорочення таких субінтимальних подушок, безумовно, може змінювати діаметр, а то й повністю перекривати просвіт судини, розподіляючи і регулюючи кровоплин по ній. Це дає підстави відносити артерії з даними структурами до замикаючих (рис. 4.11).

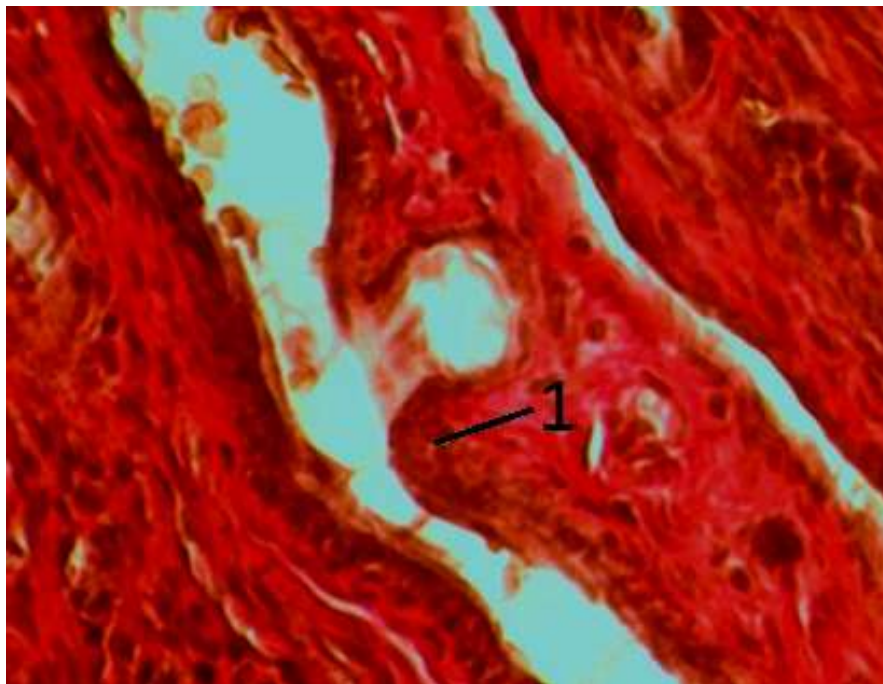




1 – субінтимальні пучки гладенької мускулатури з поздовжньою орієнтацією волокон.

Рис. 4.11. Гістологічний препарат рогу матки самки білого щура з аліментарним виснаженням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 280$ .

Іноді в поле зору потрапляли судини із звуженням просвіту усть в місцях відходження від них бокових гілок наступного порядку за рахунок підвищення тонуусу розміщених довкола усть м'язово-еластичних сфінктерів (рис. 4.12).

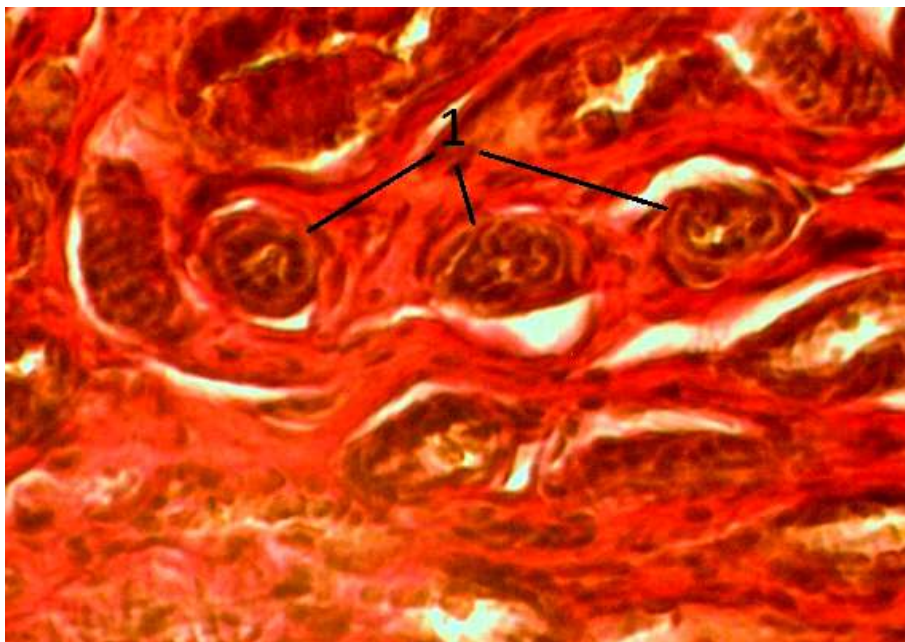


1 – м'язово-еластичних сфінктер довкола устя бокової гілки.

Рис. 4.12. Гістологічний препарат рогу матки самки білого щура з аліментарним виснаженням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 240$

Отримані результати дозволяють зробити певні висновки та провести відповідні паралелі між даними експерименту та деякими клінічними ситуаціями. Отже, на фоні пониженого живлення, матка, за результатами органометричних методів дослідження, ставала щільнішою. Оскільки інволютивні процеси не потребують інтенсивного кровопостачання, тому у цій групі тварин як екстра-, так і інтраорганні судини реагували різким підвищенням тону судинної стінки, який проявлявся складчастістю внутрішньої еластичної мембрани, потовщенням гладком'язової оболонки та ознаками набряку ендотелію.

Крім того, слід зазначити, що площа просвіту дрібних судин м'язового типу та артеріол суттєво зменшувалася. Інколи в артеріолах відмічалася його повна відсутність, що супроводжувалося збільшенням площі судинної стінки у порівнянні з аналогічним параметром контрольної групи тварин (рис. 4.13).



1 – артеріоли зі зменшеним судинним просвітом.

Рис. 4.13. Гістологічний препарат рогу матки самки білого щура з аліментарним виснаженням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 420$

Усі перераховані зміни вказують на формування посиленого гемодинамічного опору із зниженням органного кровотоку. З часом процеси,

які первинно були спрямовані на забезпечення адекватного кровопостачання ущільненої гіпопластичної матки, можуть набувати патологічних ознак з розвитком недостатності органного кровопостачання. Адже, за таких умов виникає зниження пропускної здатності артерій із закономірним послідуєчим розвитком ішемічних змін. Можливо, саме такі зміни судинного русла і стають причиною загрози невиношування вагітності, внаслідок затримки гіперплазії вагітної матки при недостатньому кровопостачанні. Гіпотетично, можна припустити, що потовщення судинної стінки, яке початково розвинулося як адаптаційний момент внаслідок інволютивних процесів матки через схуднення організму, може зберігатися під час майбутньої вагітності навіть після нормалізації маси тіла і стати причиною затримки росту вагітної матки в результаті дефіциту надходження поживних речовин до органа через порушення механізмів перфузії.

Результати, отримані в ході експерименту дещо перегукуються з деякими клінічними даними. Інформація щодо гіпоплазії матки не одноразово висвітлювалася в доступних наукових джерелах, в яких описувалися інволютивні зміни дітородного органа у пацієток з нервовою анорексією [4, 6, 9, 42, 53, 102]. На тлі недостатнього надходження поживних речовин внаслідок різкого обмеження в прийомі їжі, у пацієток формувалися загальні дистрофічні зміни, основним критерієм чого була значна втрата загальної маси тіла. В ході прогресування зазначеного патологічного процесу стан внутрішніх органів також набував ознак гіпоплазії.

Таким чином, за результатами проведених досліджень було встановлено, що аліментарне виснаження у самок щурів супроводжується інволютивними процесами в матці з одночасною гіперплазією яєчників. Це підтверджується зміною відповідних масометричних показників. Така динаміка перебудови внутрішніх статевих органів може бути наслідком зменшення питомої частки жирової тканини в тілі тварини в результаті недостатнього харчування. І як наслідок, компенсація втрати функції одного з джерел продукції естрогенів, а саме жирової клітковини, відбувалася шляхом підсилення

гормонопродукуючого потенціалу яєчників, з наступними гіперпластичними змінами цього ж органа. При цьому маса матки зменшувалася, що могло бути спричинене недостатнім поступленням поживних речовин при встановленому для цієї серії експерименту раціоні. Саме це і спостерігалось в ході наших експериментів, результати яких в певній мірі перегукуються з дослідженнями ряду науковців (Богданова Е.А., Андреева В.О., Мазаева Н.А., Осипова А.А.). В свою чергу, паралельно до ремоделювання органометричних параметрів репродуктивних органів мала місце відповідна редукцією судинного русла. До комплексу зазначених змін можна віднести підвищення тонуусу і пов'язане з цим зниження пропускної здатності дрібних артерій м'язового типу, підсилення звивистості і наростання симетрії галужень магістральних артерій м'язово-еластичного типу, що спрямовано на сповільнення магістрального та внутрішньоорганного кровотоку.

## Висновки

1. Для інтраорганных маткових артерій є характерним поступове зменшення індекса Вогенворта по мірі галуження на відміну від судин інших органів, у яких даний показник із зменшенням калібру артерій закономірно наростає, що може бути обумовлено особливістю функціональних станів матки.
2. При аліментарному виснаженні характерними є процеси інволюції матки на фоні збільшення масометричних показників яєчників, які супроводжуються збільшенням ступеня звивистості і асиметрії артеріальних судин з одночасним зростанням коефіцієнта галуження, а також суттєвим зниження пропускної здатності за рахунок збільшення товщини судинної стінки і зменшення площі судинного просвіту, що обмежує приток крові до інволюючого органу.
3. Адаптаційно-компенсаторні зміни в структурі яєчників, за умов зниженого вмісту жирової клітковини, спрямовані на балансування рівня

естрогенів шляхом підсилення фолікулогенезу яєчниками, що в подальшому може спричинити їх виснаження і призвести до втрати їх функціональної активності.

Основні положення даного розділу висвітлені в наступних друкованих працях [82, 83, 86].

## РОЗДІЛ 5

**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ВНУТРІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ САМОК БІЛИХ ЩУРІВ ТА ЇХ КРОВОНОСНОГО РУСЛА В ГРУПІ ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ**

У ході експерименту, модель якого полягала у збільшенні денного раціону лабораторних щурів на 50 % з додаванням до корму натрієвої солі глютамінової амінокислоти, яка є одночасно стимулятором апетиту центральної дії та смаковою добавкою, було зафіксовано збільшення маси тіла піддослідних тварин в середньому на 24 %. На тлі надмірного споживання харчових продуктів, збільшення загальної маси тіла відбувалося в основному за рахунок інтенсивного накопичення підшкірної та вісцеральної жирової клітковини. У той же час поведінка тварин була спокійною, мало активною. Зовнішній вигляд був задовільний. Хутро мало блискучий вигляд, було м'яким на дотик, гладким.

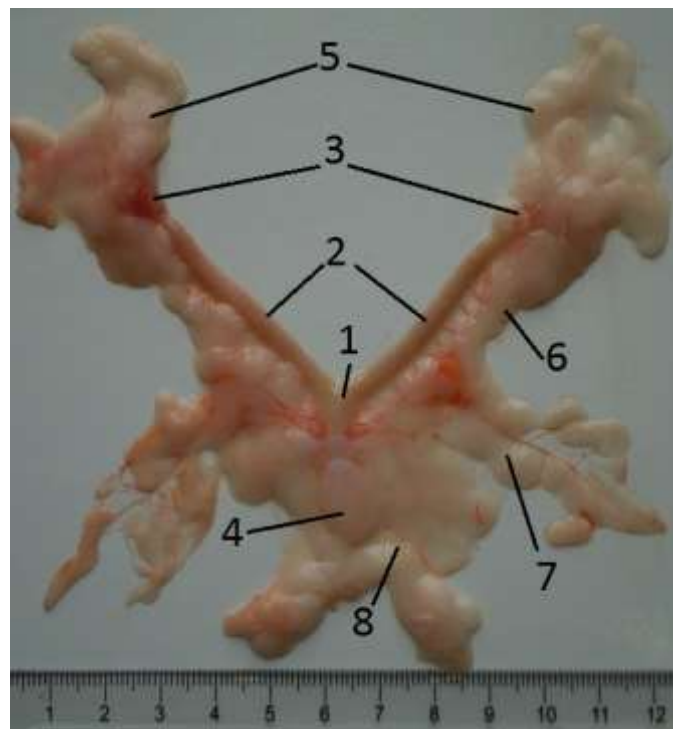
Внаслідок елімінації і засвоєння спожитих нутрієнтів, органометричні параметри та зовнішній вигляд внутрішніх органів, у тому числі репродуктивних, зазнавали відповідних змін (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Порівняльна таблиця органометричних параметрів самок білих щурів контрольної групи та групи з експериментальним ожирінням (M±m)**

Орган	ЕГ	Загальна маса, мг	Об'єм, мм <sup>3</sup>	Відносна маса, %	Питома вага, мг/мм <sup>3</sup>
Матка	КГ	345,66±11,29	229,83±5,96	0,1907±0,0042	1,503±0,016
	ЕО	489,83±30,80**	371,50±23,87**	0,2167±0,0011*	1,321±0,029**
Яєчники	КГ	87,50±4,19	70,33±2,41	0,0482±0,0018	1,242±0,032
	ЕО	98,66±2,41*	76,66±1,29*	0,0437±0,0007*	1,286±0,018
Примітки: 1. * – p<0,05; 2. ** – p<0,01; 3.ЕГ – експериментальна група; 4. КГ – контрольна група тварин; 5. ЕО – група тварин з експериментальним ожирінням.					

Під час огляду органокomплексу внутрішніх статевих органів самок білих щурів з експериментальним ожирінням, звертало на себе особливу увагу надмірне накопичення жирової клітковини, зокрема в зв'язковому апараті матки. Найбільш суттєвим і вираженим воно було в брижі тіла та рогів матки, тобто в місцях де у інтактних тварин жирова тканина розвинута незначно. Крім того, візуально фіксувалося збільшення лінійних параметрів матки внаслідок її гіперплазії (рис. 5.1).



1 – тіло матки; 2 – правий і лівий роги матки з трубами; 3 – правий і лівий яєчники; 4 – сечовий міхур; 5 – брижі яєчників; 6, 8 – широка зв'язка матки; 7 – жировий привісок матки.

Рис. 5.1. Органний комплекс самки білого щура з експериментальним ожирінням (матка, яєчники та брижі з різко збільшеною кількістю жирової клітковини та зміненими органометричними співвідношеннями).

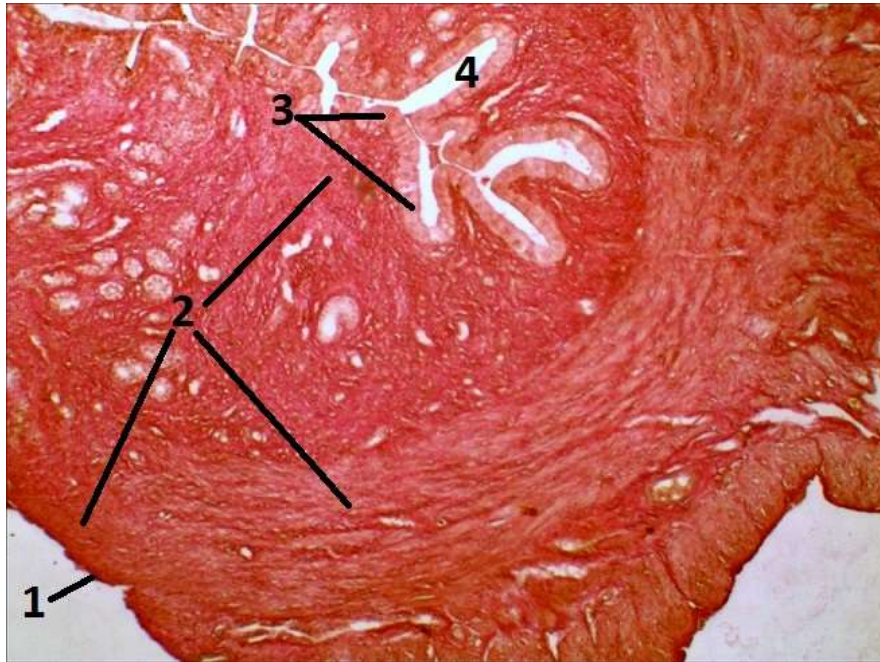
При визначенні характеру ремоделювання структурної організації репродуктивних органів самок білих щурів з модельованим ожирінням, було з'ясовано, що загальна маса матки збільшилася у порівнянні з контрольною групою на 42 %, а її об'єм перевищував аналогічний параметр інтактних

тварин аж на 62 %. Однак, зважаючи на те, що загальна маса матки зростала паралельно до збільшення загальної маси тіла тварини, було встановлено, що відносна маса матки перевищувала аналогічний показник контрольної групи на 14 %. Поряд з тим, органометричні параметри яєчників також зазнавали змін. Так, наприклад, загальна маса статевих залоз зросла в середньому на 13 %, а їх об'єм – на 9 %. Але інтенсивність збільшення лінійних і вагових показників яєчників була значно меншою за інтенсивність зростання загальної маси тварин. Саме тому, шляхом визначення відносної маси яєчників, було з'ясовано, що даний показник зменшився на 9 %. Разом з тим встановлено, що об'єм матки активніше реагував на зміну умов життєдіяльності, а ніж її маса. В яєчниках зафіксована ситуація протилежного характеру, а саме, в зв'язку з надмірним надходженням поживних речовин, інтенсивність наростання параметра маси органа перевищувала ступінь збільшення об'єму. Таким чином, було встановлено, що питома вага матки в середньому зменшилася на 12 %, а щільність яєчника, навпаки, мала тенденцію до збільшення (на 4 %). При цьому матково-яєчниковий індекс маси був рівний  $(4,93 \pm 0,20)$  ( $p < 0,01$ ), що свідчить про його збільшення на 24 % в порівнянні контрольними тваринами. Водночас, матково-яєчниковий індекс об'єму досягнув середнього групового значення  $(4,83 \pm 0,27)$  ( $p < 0,01$ ), що на 48 % перевищує аналогічний показник групи інтактних тварин. Дані показники свідчать, що за умов посиленого надходження поживних речовин в організм піддослідних тварин, інтенсивність зміни параметрів об'єму репродуктивних органів перевищувала зміну маси в два рази. При цьому, домінуюча роль в зміні органометричних параметрів внутрішніх статевих органів відводиться саме матці.

Однак, слід зазначити, що поряд з виявленими змінами все ж таки зберігалися певні видові особливості. Зокрема правий ріг, як і в контрольній групі тварин, був довшим від лівого. Але різниця між параметрами довжини правого і лівого рогів в групі тварин з модельованим ожирінням була дещо меншою, у порівнянні з інтактними щурами, і становила в середньому 20 %. Крім того, варто наголосити, що об'єм матки збільшувався переважно за



рахунок зростання параметрів товщини і більшою мірою ширини рогів матки на 13 % та 43 % відповідно. Додатково, на збільшення об'єму дітородного органу в цілому впливало зростання параметру довжини тіла матки на 16 %. Водночас, зберігалися принципи організації стінки матки, яка складалася з трьох шарів, а саме периметрію, міометрію та ендометрію (рис. 5.2).

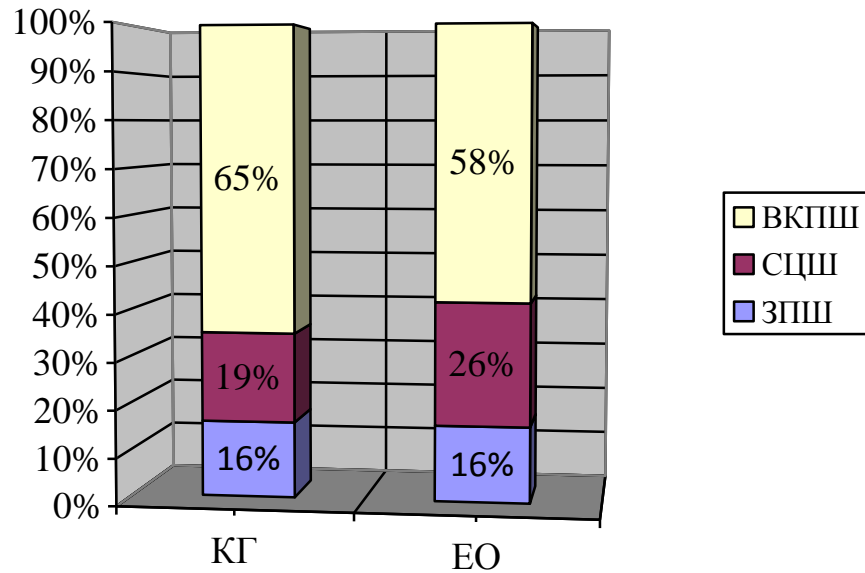


1 – периметрій; 2 – міометрій; 3 – ендометрій; 4 – просвіт матки.

Рис. 5.2. Гістологічний препарат поперечного січення рогу матки самки білого щура з експериментальним ожирінням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.:  $\times 50$ .

Однак, враховуючи, що як абсолютні, так і відносні органометричні параметри матки зазнавали суттєвих змін, то закономірно під час світлової мікроскопії було зафіксовано ремоделювання її гістологічної структури. Переважно процес перебудови торкався середнього шару матки – міометрію. В процесі вимірювання товщини різних шарів м'язової оболонки матки, було виявлено зміну їх процентного співвідношення (рис. 5.3). Даний процес відбувався завдяки перерозподілу гіперпластичних процесів між різними шарами міометрію. Так наприклад, при загальному зростанні товщини міометрію за умов експериментального ожиріння в середньому на 20 %, його

внутрішній косо-поздовжній шар збільшився всього на 6 %, в порівнянні з контрольною групою. Потовщення міометрію в цілому відбувалося переважно за рахунок внутрішнього циркулярного шару, який зростав на 60 %, та зовнішнього поздовжнього шару, що був розширеним на 26 %.



Примітки: 1) ЗПШ – зовнішній поздовжній шар; 2) СЦШ – середній циркулярний шар; 3) ВКПШ – внутрішній косо-поздовжній шар; 4) КГ – контрольна група; 5) ЕО – група тварин з експериментальним ожирінням.

Рис. 5.3. Порівняльна діаграма процентного співвідношення шарів міометрію в самок білих щурів контрольної групи та з експериментальним ожирінням

Такі гістологічні зміни структурної організації міометрію якраз і пояснюють збільшення органометричних параметрів матки. Так, завдяки збільшенню товщини середнього циркулярного шару, зростали параметри товщини і ширини рогу матки, що було зафіксовано органометричними методами дослідження. В той час, як гіперплазія зовнішнього поздовжнього шару спричинила зміну довжини тіла матки, то потовщення внутрішнього косо-поздовжнього – зменшення просвіту даного дітородного органу, що було підтверджено під час світлової мікроскопії. Крім того, гістологічний метод дослідження дозволив виявити гіперплазію ендометрію. За даними низки

дослідників таке явище має місце за умов посиленої естрогенової стимуляції. [50, 80, 153]. Разом з тим в яєчниках не було зафіксовано активації процесу фолікулогенезу. Навпаки, дана функція була навіть дещо пригніченою (рис. 5.4).



1 – дозріваючі фолікули.

Рис. 5.4. Гістологічний препарат яєчника самки білого щура з експериментальним ожирінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: × 50.

У такому разі, можна припустити, що підвищений естрогеновий фон формувався позагонадними джерелами синтезу даного стероїдного гормону, а саме жировою клітковиною. Таке твердження може бути цілком справедливим у відношенні до тварин експериментальної групи з модельованим ожирінням, в яких зафіксовано підвищений вміст жирової клітковини. Саме за умов розвитку ожиріння активніше відбуваються процеси ароматизації стероїдних гормонів в естрогени. Таким чином, жирова тканина перебирає на себе частину гормонопродукуючої функції яєчників, що спричиняє поступове зниження їх функціональної активності, а відповідно, і зменшення відносних органометричних параметрів.

Усі вище перераховані зміни внутрішніх статевих органів самок білих щурів могли розвинути лише за умов посиленого притоку крові до органів малого тазу. Підґрунтям для реалізації зазначеного процесу за змінених умов життєдіяльності було ремоделювання судинного русла.

Комплексний аналіз стереометричних показників контрастних рентгеноангіограм дозволив виявити у самок білих щурів з експериментальним ожирінням ряд змін, які проявлялися відповідними просторовими і морфофункціональними реакціями маткових судин (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

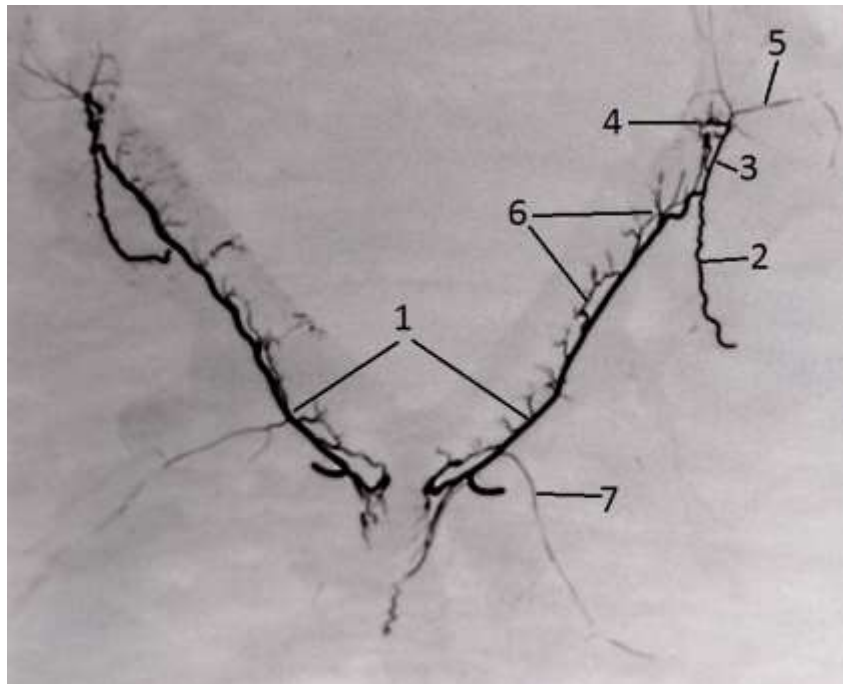
**Параметри судинного русла матки самок білих щурів контрольної групи та групи з експериментальним ожирінням ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Порядок трійника	$H_2$	k	$\Delta t$
КГ	I	$41,28 \pm 0,72$	$119,52 \pm 2,25$	$18,21 \pm 1,02$
	II	$44,58 \pm 0,32$	$135,40 \pm 1,95$	$19,63 \pm 2,67$
	III	$45,31 \pm 0,40$	$140,29 \pm 2,66$	$28,53 \pm 2,38$
ЕО	I	$45,46 \pm 0,49^{**}$	$89,47 \pm 1,41^{**}$	$20,97 \pm 0,55^*$
	II	$47,33 \pm 0,37^{**}$	$128,87 \pm 1,25^{**}$	$29,50 \pm 3,54^*$
	III	$48,20 \pm 0,23^{**}$	$131,20 \pm 2,16^*$	$48,39 \pm 4,12^{**}$
Примітки: 1. * – $p < 0,05$ ; 2. ** – $p < 0,01$ ; 3. КГ – контрольна група тварин; 4. ЕО – експериментальне ожиріння.				

Як впливає з даних таблиці, спостерігалася тенденція до розширення просвіту артерій, яке супроводжувалося незначним наростанням симетрії гілок I - III порядку за  $H_2$  з одночасним зниженням в них k.

Дані стереометричного аналізу контрастних рентгенангіограм артерій розподілу свідчать про збільшення ємкісних властивостей маткового артеріального русла з одночасним посиленням у них ознак наростання судинного опору. Збільшення ємкості підтверджувалося зростанням діаметра просвіту судин всіх рівнів галуження, особливо I порядку, а також зниженням у них коефіцієнта галуження на 25 %. Тонус дрібних артерій навпаки

підвищувався, що посилювало судинний опір матки. Зниженню пропускної здатності судинного русла сприяло наростання симетрії по  $H_2$  і кутів галузень, особливо в трійниках I і III порядку, зокрема в значній мірі (на 51 %) за рахунок  $\phi_1$ , що може бути результатом наростання звивистості судинних магістралей як реакції на підвищення в них гідродинамічного навантаження (рис. 5.5).

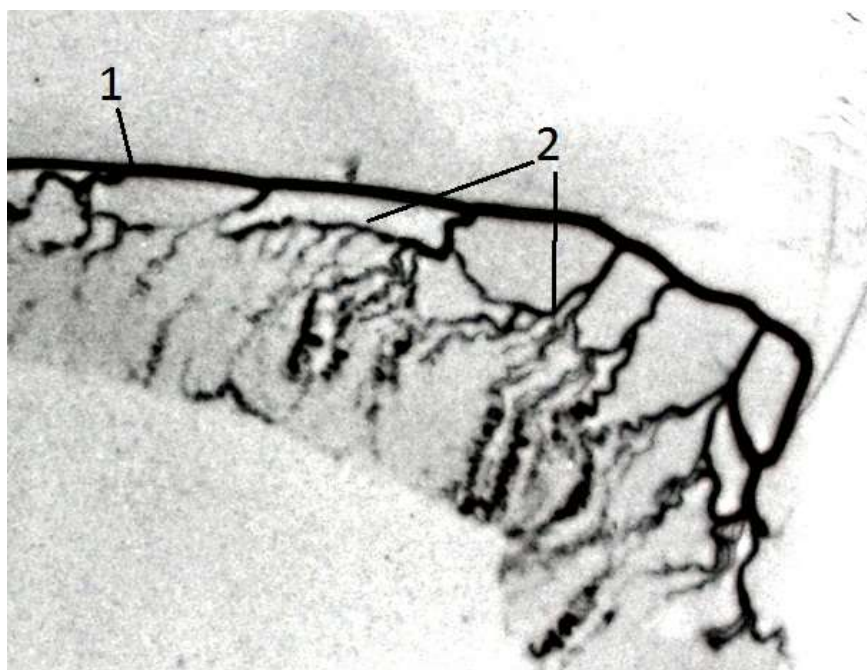


1 – маткова артерія; 2 – загальна яєчникова артерія; 3 – власна яєчникова артерія; 4 – вісцеральні гілки власної яєчникової артерії; 5 – брижові гілки власної яєчникової артерії; 6 – артеріальні аркади маткової артерії; 7 – артерія жирового привіску матки.

Рис. 5.5. Фото з контрастної рентгенангіограми ізольованого препарату матки та яєчників самки білого щура з експериментальним ожирінням.

Джерелом кровопостачання лівого яєчника як вже було відмічено є 2 вісцеральні гілки власної яєчникової артерії, а також 1 гілка, котра відгалужується від термінального відділу маткової артерії перед місцем її злиття з загальною яєчниковою артерією. Правий яєчник отримує живлення за посередництвом 3-х вісцеральних гілок власної яєчникової артерії. Слід також

згадати, що гілки II порядку маткової артерії утворюють між собою аркади. У самок з модельованим ожирінням кількість таких аркад була значно більшою, ніж в інтактних тварин. Лише поодинокі судини II порядку не брали участі в утворенні аркад (рис. 5.6).



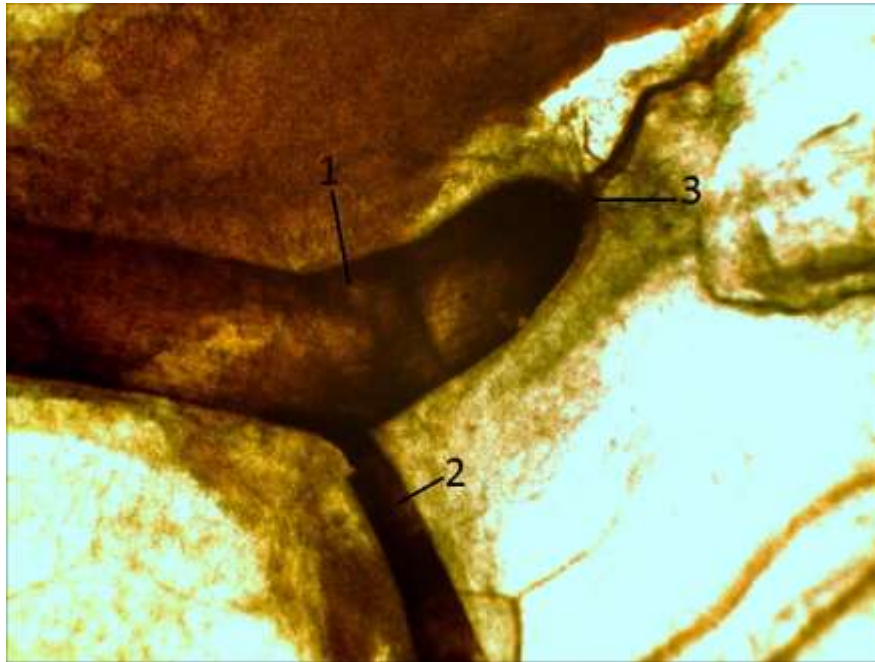
1 – маткова артерія; 2 – артеріальні аркади маткової артерії.

Рис. 5.6. Фото з контрастної рентгенангіограми ізольованого препарату матки та яєчників самки білого щура з експериментальним ожирінням. Судинне русло рогу матки.

Згадані аркади дають початок гілкам наступного порядку. При чому їх кількість часто наближається до 9-ти. Стероскопічні дані контрастних рентгенангіограм дають підстави припустити, що під час розвитку ожиріння активуються процеси неоангіогенезу, про що свідчить збільшення кількості функціонуючих судин з одночасним наростанням інтенсивності судинного рисунка в колекторі маткової артерії.

З метою підтвердження висловленої тези був проведений комплексний аналіз стану гемомікроциркуляторного русла матки шляхом світлової мікроскопії плівчастих препаратів самок з модельованим ожирінням. За результатами опрацьованого матеріалу було виявлено досить значну кількість

випадків, які по своїй морфологічній структурі [12, 80, 165] нагадують відгалужені судини, що перебувають у фазі активного росту (рис. 5.7).



1 – новоутворена артерія; 2 – сформована гілка новоутвореної артерії; 3 – гілка новоутвореної артерії, в процесі формування.

Рис. 5.7. Плівчастий препарат брижі труби матки самки білого щура з експериментальним ожирінням з ознаками неоангіогенезу. Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. 36. × 120.

Слід зазначити, що процеси новоутворення судин були зафіксовані не лише у зв'язковому апараті матки але й в брижі яєчників. (рис. 5.8). Отже, шляхом світлової мікроскопії просвітлених плівчастих препаратів, нами було встановлено, що при експериментальному ожирінні кровоносне русло матки та яєчників зазнає абсолютно нових якісних змін, які безумовно впливають на перерозподіл гемодинамічного навантаження у колекторі маткового та яєчникового кровотоку. Враховуючи те, що стан серцево-судинної системи у значній мірі залежить від рівня естрогенів в організмі [31, 72], можна припустити, що саме зростання естрогенової стимуляції стає пусковим механізмом активації новоутворення судин.



1 – новоутворена артерія; 2 – гілка новоутвореної артерії, в процесі формування.

Рис. 5.8. Плівчастий препарат брижі яєчника самки білого щура з експериментальним ожирінням з ознаками неоангіогенезу.. Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 120$ .

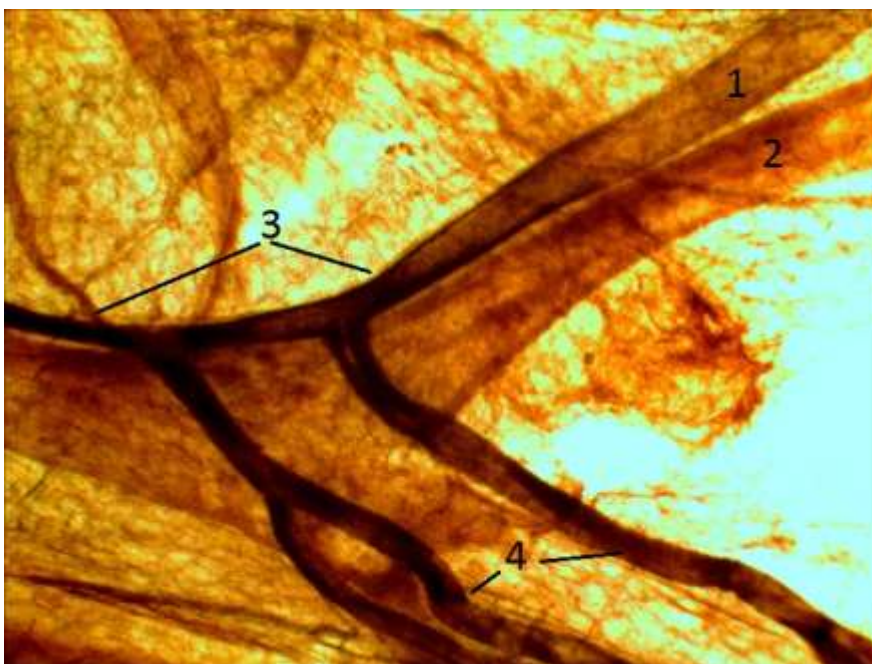
Однак перераховані зміни були не єдиними. Візуально при огляді плівчастих препаратів визначалося наростання ступеню звивистості артерій. Вени повторювали хід артерій і мали менш інтенсивне забарвлення. Але вздовж ходу артеріальних судин неодноразово фіксувалися ділянки звуження. Часто діаметри артерій і вен, що їх супроводжували, відрізнялися незначно, внаслідок дилатації артеріальних судин, що наближало значення розміру їх поперечного січення до показника вен.

Саме тому, у зв'язку зі змінами характеристик кровоносних судин матки і яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні, артеріо-венозний індекс загалом збільшувався на 13 % ( $p < 0,01$ ) до значення  $(0,80 \pm 0,02)$  (рис. 5.9). Така неоднозначність реакції судинного русла жіночих репродуктивних органів за умов ожиріння, вказує на глибокий дисбаланс в



системі регуляції судинного тону, що в подальшому визначає розвиток функціональних порушень матки та яєчників.

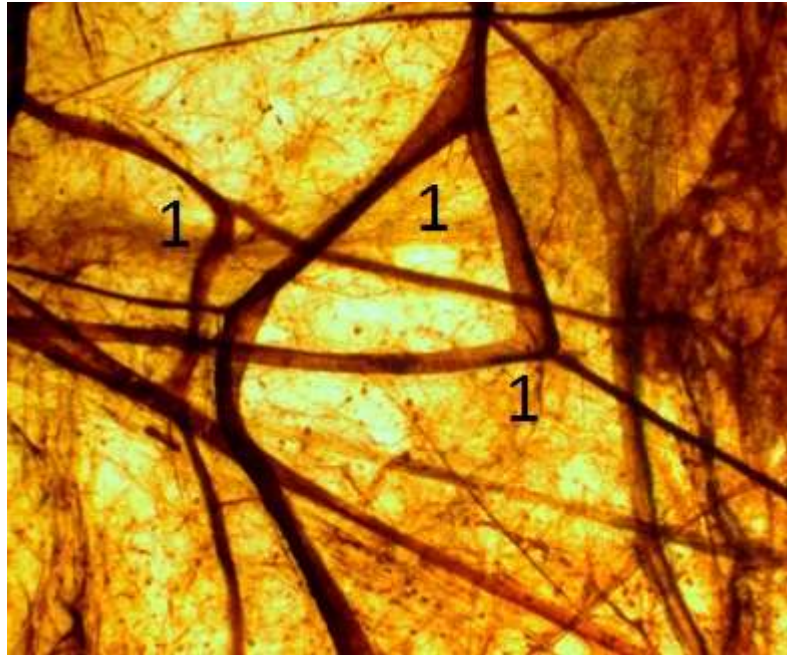
Крім того, при світловій мікроскопії, відмічалось значне накопичення жирової тканини в брижах репродуктивних органів. Комірки, які містять жирову клітковину відрізнялися збільшеними розмірами і чіткими контурами.



1 – артерія; 2 – вена; 3 – ділянки підвищеного тону артерії; 4 – посилення звивистості артерії.

Рис. 5.9. Плівчастий препарат брижі труби матки самки білого щура з експериментальним ожирінням. Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 120$ .

Не зважаючи на те, що кути галуження знаходились переважно в межах  $85 - 100^\circ$ , при зменшенні калібру судин кути галуження також зменшуються і становили в середньому  $68^\circ$ . Однак, на рівні галуження дрібних артерій і артеріол всі кути між складовими судинних трійників, типово як і в контрольній групі тварин нерідко були однаковими і наближалися до  $120^\circ$  (рис. 5.10).

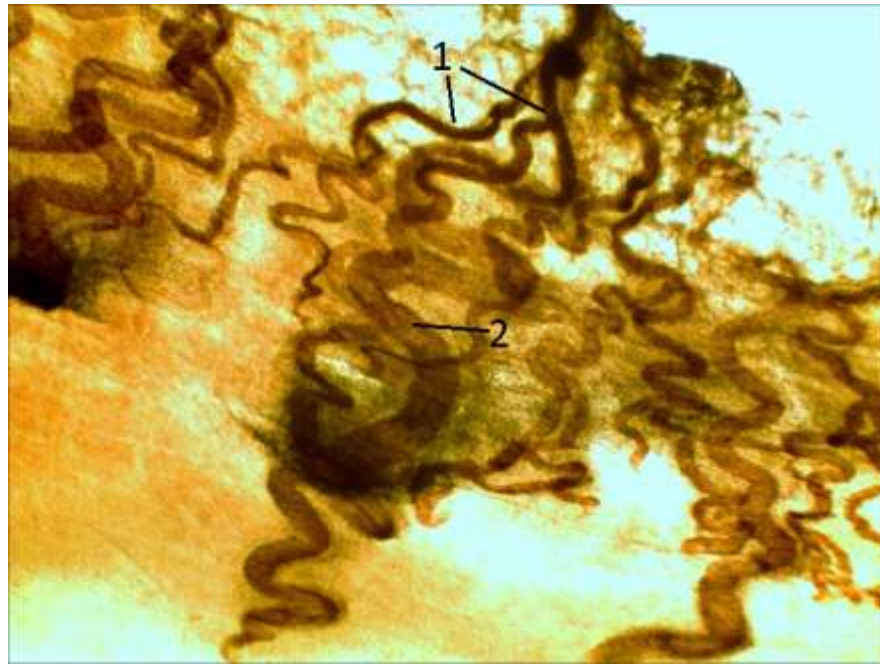


1 – судинні трійники з кутами галуження приблизно  $120^\circ$

Рис. 5.10. Плівчастий препарат брижі яєчника самки білого щура з експериментальним ожирінням. Рівномірний розподіл кутів галуження в середньому по  $120^\circ$ . Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 240$ .

Аналогічно інтактним тваринам, у самок з експериментальним ожирінням просвіт артерій при переході з брижі у стінку матки зазнавав розширення. Водночас, приорганна частина артерій вирізнялася ознаками підвищення тонуусу судинної стінки, а органна її частина, характеризувалася суттєвим розширенням судинного просвіту (рис. 5.11).

У той же час шляхом світлової мікроскопії гістологічних мікропрепаратів матки було встановлено, що при експериментальному ожирінні переважали ознаки підвищення тонуусу судинної стінки, що супроводжувалося помірним набряком периваскулярних просторів навколо судин змішаного типу, розміщених екстраорганно. Натомість в дрібних артеріях м'язового типу та артеріолах спостерігалось розширення просвіту з явищами повнокрів'я. Перераховані зміни підтверджувалися наростанням складчастості еластичних мембран в екстраорганних судинах м'язово-еластичного типу і частковою втратою звивистості як внутрішньої, так і

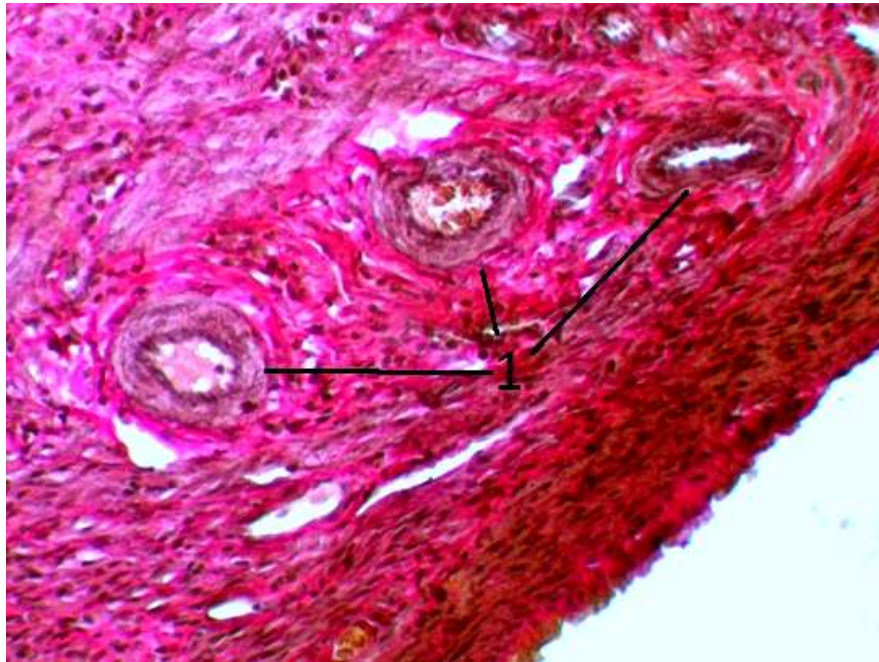


1 – звуження просвіту екстраорганних гілок; 2 – дилатація внутрішньоорганних гілок.

Рис. 5.11. Плівчастий препарат брижі рогу матки самки білого щура з експериментальним ожирінням. Галуження екстраорганних та інтраорганних гілок маткової артерії. Наливка судин 10 % розчином коларголу з наступним просвітленням в імерсійному маслі. Зб.  $\times 180$ .

зовнішньої еластичних мембран в інтраорганних відділах артерій, в яких вони набували помірнохвилястого вигляду.

Мікроскопічною особливістю інтраорганних судин матки була також зміна форми їх поперечного перерізу, який переважно набував полігональних або овальних характеристик. Разом з тим просвіт артерій був розширеним, що супроводжувалося зменшенням товщини судинної стінки інтраорганних артерій. Виявлена ознака додатково підтверджувала зниження тонуусу судинної стінки. Як і в препаратах групи інтактних тварин, при експериментальному ожирінні було виявлено розміщення судин попарно або трійками, що визначалося особливістю галуження маткової артерії та входження її гілок в стінку матки (рис. 5.12).



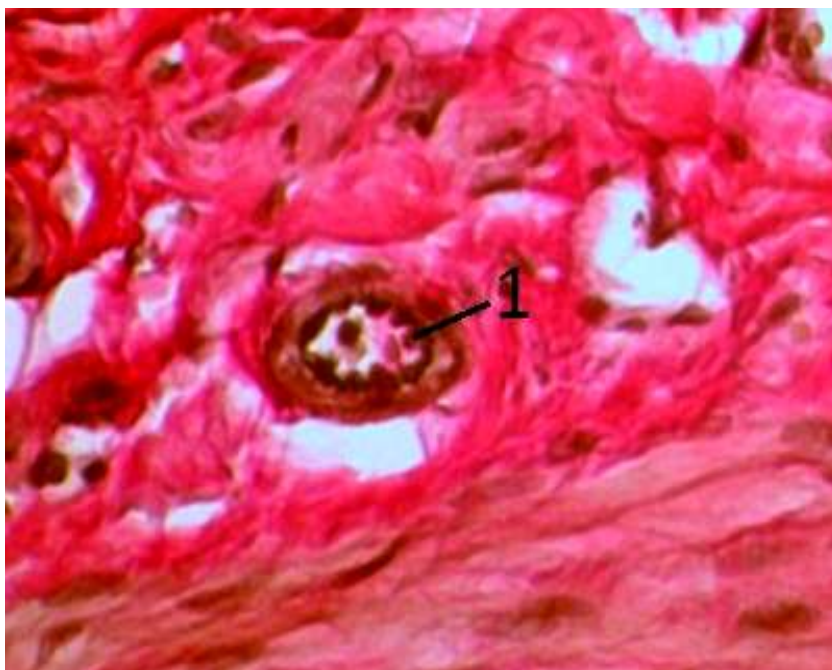
1 – поперечний зріз артеріальних судин.

Рис. 5.12. «Тріади» інтраорганних маткових артерій самки білого щура з експериментальним ожирінням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 200$ .

Однак, як зазначалося вище і було підтверджено результатами світлової мікроскопії плівчастих препаратів, дилатація судинної стінки інтраорганних артерій мала місце поряд з ознаками підвищеного тонуусу гілок маткової артерії, що знаходилися екстраорганно. При гіпертонусі просвіт таких судин суттєво звужувався, а набряклий ендотелій нерідко розміщувався вигляд «частоколу» (рис. 5.13). Ознаки набряку ендотелію, які свідчать про посилення гідродинамічного навантаження, спостерігалися переважно в судинах змішаного типу, розташованих екстраорганно і лише зрідка в інтраорганних судинах.

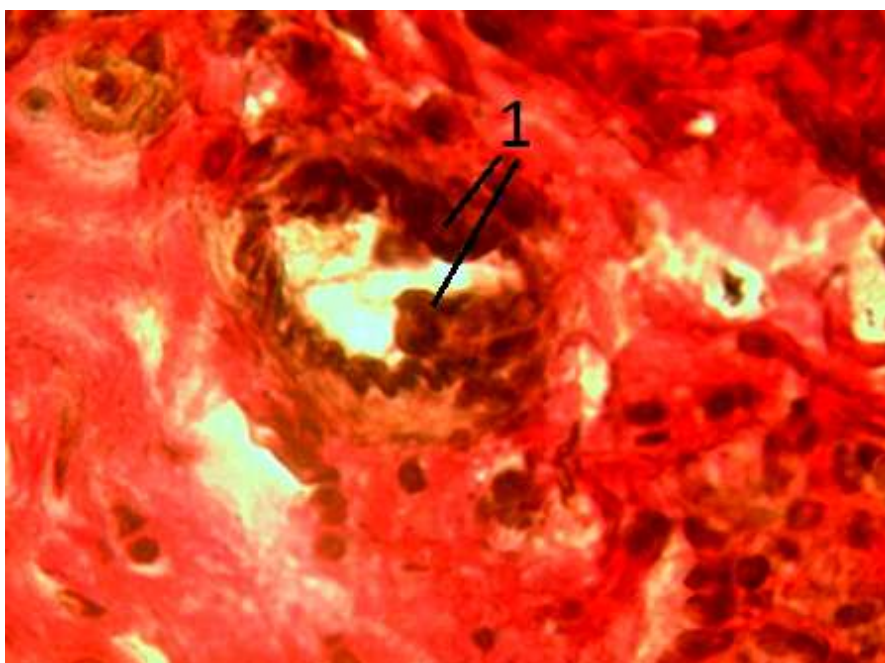
Ділянки підвищеного тонуусу судинних стінок з одночасним звуженням просвіту часто спостерігалися і в місцях відгалуження бокових гілок від основного стовбура, що супроводжувалося гіпертрофією гладко-м'язових волокон навколо їх устя з формуванням м'язово-елатичних сфінктерів.

Рефлекторне скорочення таких утворів, безумовно, може змінювати діаметр, а то й повністю перекривати просвіт судини, розподіляючи і регулюючи кровоплин по ній (рис. 5.14).



1 – набряк ендотелію у вигляді «частоколу» гілки маткової артерії.

Рис. 5.13. Гістологічний препарат рогу матки самки білого щура з експериментальним ожирінням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 360$ .



1 – м'язово- еластичних сфінктер довкола устя бокової гілки.

Рис. 5.14. Гістологічний препарат рогу матки самки білого щура з експериментальним ожирінням. Забарвлення за Вейгертом. Зб.  $\times 360$ .

Результати, отримані після завершення дослідження групи тварин з експериментальним ожирінням відрізнялися рядом особливостей кількісних морфометричних характеристик судинного русла репродуктивних органів самок білих щурів. Як і в контрольній групі тварин, індекс Вогенворта зі зменшенням калібру інтраорганних артерій також зменшувався (табл. 5.3). Однак, кількісні показники вказували на певні особливості цього процесу.

Таблиця 5.3

**Рівень індексу Вогенворта судин матки щурів контрольної групи та при експериментальному ожирінні ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Індекс Вогенворта		
	Екстраорганні судини	Інтраорганні судини	Артеріоли
КГ	712,00 ± 19,35	592,32 ± 35,64	437,43 ± 36,29
ЕО	1088,06 ± 139,67*	447,15 ± 31,45*	306,04 ± 20,48*
Примітки: 1. * – $p < 0,05$ ; 2. КГ – контрольна група; 3. ЕО – група з експериментальним ожирінням.			

Так в судинах змішаного типу зростання ІВ на 53 % ( $p < 0,05$ ) супроводжувалося зменшенням площі судинного просвіту на 30 % ( $p < 0,05$ ), що вказує на посилення судинного тонуусу. внаслідок чого спазм судин наростає. На противагу до екстраорганних, в інтраорганних судинах ІВ знижувався. Так, зокрема, в артеріях м'язового типу ІВ зменшувався на 25 % ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось розширенням площі просвіту на 38 % ( $p < 0,05$ ). Зміни аналогічного характеру були виявлені і в артеріолах, де ІВ зменшувався на 30 % ( $p < 0,05$ ), а от площа просвіту зростала на 42 % ( $p < 0,05$ ). Перераховані явища в інтраорганних судинах асоціюються зі зникненням ознак підвищеного тонуусу судин, на зміну якого настає вазодилатація. Мікроскопічно така картина характеризувалася зміною форми поперечного перерізу артерій з

округлої на овальну і полігональну. При цьому еластичні волокна внутрішньої еластичної мембрани частково втрачали ознаки звивистості і набували помірнохвилястого вигляду.

Таким чином, на противагу до екстраорганних судин в інтраорганних артеріях ознаки підвищеного тонузу були відсутніми, індекс Вогенворта у них знижувався, що забезпечувало достатню перфузію гемомікроциркуляторного русла. Цьому також сприяло зменшення щільності тканини матки. Однак, за таких умов усувається “фізіологічний” спазм інтраорганних артеріальних судин, що само собою знижує ефективність першого етапу гемостазу і створює умови для подальшого порушення гемомікроциркуляції [62, 164]. Відомо, що у жінок з надмірною масою тіла на тлі гормональних порушень, особливо в ювенільному, преклімактеричному та клімактеричному періодах, часто виникають дисфункціональні маткові кровотечі, які нерідко мають затяжний а той профузний характер. Можливо саме такий тип ремоделювання гемомікроциркуляторного русла, виявлений в експерименті на моделі ожиріння у самок білих щурів, може бути поясненням виникнення зазначених функціональних порушень матки у жінок.

Крім того, вплив зовнішніх факторів на метаболічні процеси в організмі людини реалізується через нервову і ендокринну системи [49]. Жирова тканина, як частина останньої, що на сьогоднішній день є вже незаперечним фактом і підтверджено низкою авторів [101, 149, 176, 199], також приймає активну участь у регуляції обміну речовин. Отже її надлишок або недостача може мати прямий вплив на функціональний стан ряду органів і систем, в тому числі статевої. Таким чином, ожиріння може призвести до змін репродуктивної функції у жінок або обтяжувати вже наявні порушення. У науковій літературі широко обговорюється вплив ожиріння на фертильність, оскільки дисбаланс обмінних процесів призводить до виникнення різних форм менструальної дисфункції як з моменту становлення менархе, так і в активному репродуктивному віці [41, 47, 50, 99, 130]. Патологічним станом, який доволі часто реєструється у жінок з ожирінням (приблизно в 40 %),

незалежно від віку, є дисфункціональні маткові кровотечі, які виникають на фоні порушення синтезу статевих гормонів.[62, 164].

Численними дослідженнями доведено, що надлишок жирової тканини призводить до накопичення в ній стероїдів і активних естрогенів, що в свою чергу сприяє зміні секреції гонадоліберинів, гормонів гіпофізу та яєчників. Клінічно це проявляється зміною менструального циклу у вигляді дисфункціональних маткових кровотеч, олігоменореї, аменореї, первинного чи вторинного безпліддя, неопластичних процесів матки, додатків та ін. [41, 47, 50, 99, 116, 128, 130, 138]. У наших дослідженнях якраз і відмічалось значне збільшення жирової клітковини в оточуючих матку і яєчники тканинах зв'язкового апарату. При цьому масометричні показники матки і яєчників зазнавали суттєвих змін. Хоча, і визначався незначний приріст абсолютної маси яєчників, але на тлі збільшення загальної маси тіла їх відносна маса зменшувалася, а по відношенню до маси матки, то органометричні параметри яєчників зазнавали суттєвої редукції. Дане явище може бути результатом конверсії естрогенопродукуючої функції яєчників на жирову тканину, яка в даному випадку розвинута надмірно. Слід враховувати, що естрогенопродукуюча функція жирової тканини не підвладна центральній регуляції. Саме тому, в результаті активації негативного зворотнього зв'язку в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники знижується продукція фолікулостимулюючого гормону передньою долею гіпофіза, що спричиняє припинення стимуляції яєчників до секреції естрогенів і, в подальшому, провокує гіпопластичні зміни в тканині гонад. Подальше прогресування ожиріння може привести до припинення фолікулогенезу і як наслідок до ановуляторних циклів. При цьому, все таки залишається високий рівень естрогенів, який є результатом підвищеної ароматазної активності жирової тканини. У свою чергу підвищений естрогеновий фон стає причиною гіперпластичних процесів ендометрію матки. Наші судження підкріплюються результатами масометричних і гістологічними методів дослідження,



отриманими під час експерименту, і мають своє підтвердження в працях ряду науковців [128, 140].

Поряд з перерахованими змінами гемомікроциркуляторне русло репродуктивних органів самок білих щурів з експериментальним ожирінням також зазнавало ремоделювання. Щодо звивистості артерій, то в порівнянні з контрольною групою вона дещо посилювалася. При цьому спостерігалось наростання рівня симетрії з одночасним зниження коефіцієнта, що може бути проявом підвищення судинного опору артерій дрібного калібру з одночасним наростанням ємності судин попереднього порядку. Зростання судинного опору підтверджувалося також збільшенням рівня ступеня звивистості, особливо в 2-му і 3-му порядках судинного русла маткової артерії. Такий характер ремоделювання може бути обумовлений посиленням притоку крові до органів малого тазу щурів внаслідок розвитку в них гіперпластичних процесів, про що свідчать збільшення маси і розмірів матки.

## Висновки

1. При ожирінні посилення звивистості з одночасним наростанням інтенсивності судинного рисунка та збільшення діаметру основного стовбура маткової артерії виникає внаслідок посилення кровотоку в матці при її гіперплазії з одночасною відносною гіпоплазією яєчників та пригніченням фолікулогенезу, що може бути наслідком конкурентного позагонадного синтезу естрогенів вісцеральною та підшкірною жировою тканиною.

2. Збільшення ємкісних характеристик артеріального відділу кровоносного русла матки, яке підтверджувалося вираженим розширенням просвіту артерій м'язово-еластичного типу і крупних гілок м'язового тип з одночасним зниженням у них коефіцієнта галуження, може бути обумовлено посиленням притоку крові до органів малого тазу щурів в результаті гіперпластичних змін в тканинах матки.

3. При ожирінні екстраоргани артерії реагують помірним зниженням пропускної здатності з одночасним розширенням просвіту інтраорганичних судин, що забезпечує достані умови живлення органа і одночасно попереджає критичне перевантаження його гемомікроциркуляторного русла.

4. Характерною особливістю гемомікроциркуляторного русла у тварин з модельованим ожирінням є збільшення кількості функціонуючих мікросудин і розширення їх просвіту, який в переважній більшості випадків містив скупчення еритроцитів без ознак агрегації. Така реакція капілярів спрямована на покращення обмінних функцій за рахунок збільшення площі дотику і тривалості контакту еритроцитів з клітинами ендотелію.

Основні положення даного розділу висвітлені в наступних друкованих працях [82, 83, 86].

## РОЗДІЛ 6

ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІНАЛЬНИХ МАЗКІВ САМОК  
БІЛИХ ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ОЖИРІННЯМ ТА  
АЛІМЕНТАРНИМИ ВИСНАЖЕННЯМ

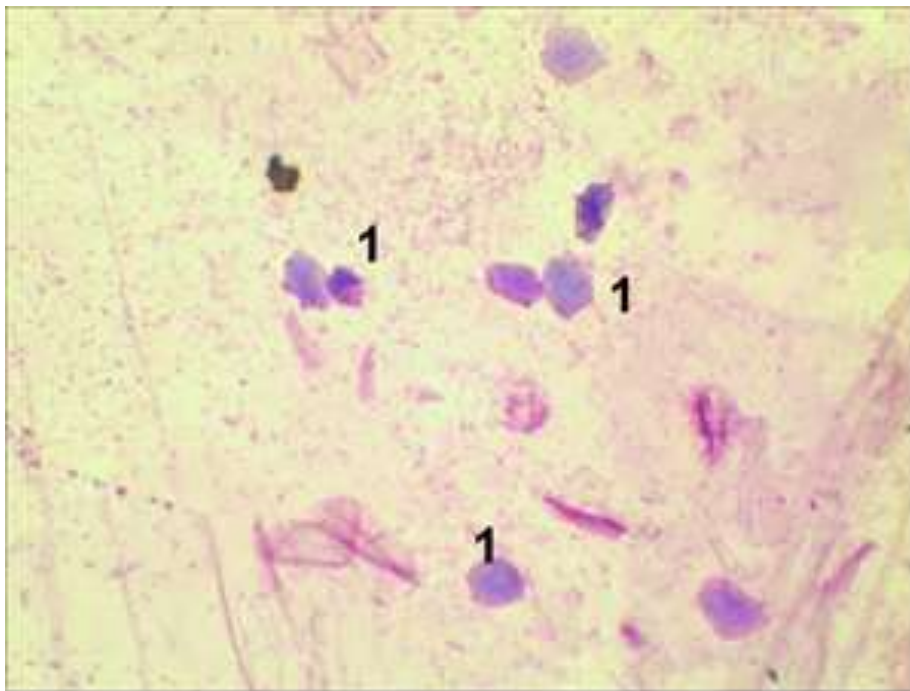
На сьогоднішній день результатами клінічних досліджень доведено, що у жінок з ожирінням часто виникають зміни менструального циклу (дисфункціональні маткові кровотечі, олігоменорея, аменорея), первинне чи вторинне безпліддя, неопластичні процеси матки та яєчників та ін. [62, 129, 130, 148]. З іншого боку, порушення менструальної функції у вигляді вторинної аменореї, гіпоменструального синдрому, що супроводжується нейро-вегетативними розладами, можуть бути наслідком різкого зниження маси органічного жиру в результаті схуднення [6, 9, 53, 102, 121, 152]. Таким чином, стає очевидним той факт, що перераховані патологічні стани мають прямий наслідковий зв'язок з процентним вмістом жирової тканини в тілі жінки, адже вона є джерелом синтезу ряду біологічно активних речовин, серед яких одними з найважливіших є естрогени. Шляхом ароматизації, чоловічий статевий гормон андростендіон, що синтезується наднирниками, трансформується в естрон, який частково в ході ряду метаболічних реакцій перетворюється в естрадіол. Таким чином, під чітким контролем гіпоталамо-гіпофізарної системи в процесі низки біохімічних перетворень при участі числа ферментів та каталізаторів за фізіологічних умов життєдіяльності відбувається підтримка балансу продукції статевих стероїдів. Від циклічності та збалансованості гормонального фону залежить процес формування та становлення жіночої репродуктивної системи, а в подальшому її генеративний статус та спроможність народити здорове потомство [25, 27, 57]. Саме тому, до комплексу досліджень для з'ясування причини порушення фертильного статусу жінки входить визначення концентрації стероїдних гормонів у крові. З даною метою найчастіше використовується метод імуноферментного аналізу [29, 67, 71]. Процедура виконання такого дослідження досить проста, але

потребує спеціального технічного забезпечення та набору реактивів, які на сьогоднішній день досить дорогі. Але не це є основним недоліком даного методу. Слід пам'ятати, що гормони надходять в кров в імпульсному режимі, саме тому їх вміст в сироватці крові не завжди відповідає середньому рівню на даний період менструального циклу [67, 97, 128]. Крім того, нормальний рівень гормонів в сироватці крові ще не є гарантією повноцінної ефект-відповіді органів мішеней, до яких належить матка, яєчники, маткові труби та піхва. Для того, щоб тканина адекватно прореагувала на дію біологічно активної речовини необхідна успішна рецепція між ними, яка за різних причин може бути порушена [104, 145, 171]. Разом з тим, відомий факт, що під впливом жіночих статевих гормонів в органах-мішенях, відбуваються циклічні зміни. З цієї причини ефект гормонального впливу доцільно визначати по реакції тканин органів, яка реально відображає дію біологічно активних речовин на них [140, 161]. Саме тому, з метою визначення гормонального фону піддослідних тварин в ході експериментальних досліджень був використаний метод гормональної кольпоцитології.

Гормональна кольпоцитологія – це проста і водночас досить інформативна методика визначення ступеню проліферації вагінального епітелію під впливом стероїдних гормонів. Мікроскопічному дослідженню підлягають десквамовані епітеліальні клітини слизової оболонки піхви. Оцінка кольпоцитологічних даних базується на змінах клітинного складу вагінального вмісту, який залежить від фази естрального циклу.

У ході дослідження вагінальних мазків самок білих щурів контрольної групи шляхом світлової мікроскопії було виявлено ряд різних за формою, розміром, забарвленням та характеристиками ядер епітеліоцитів. Найчастіше в полі зору зустрічалися проміжні епітеліоцити. Це клітини овоїдної або трикутної форми діаметром близько 25-30 мкм, які характеризуються світлою цитоплазмою та округлими або овальними везикулярними ядрами з вираженою сіткою хроматину. Такий тип клітин був присутній у вагінальних мазках, взятих практично у всіх фазах естрального циклу контрольної групи

тварин, окрім еструсу. Хоча, слід зауважити, що їх кількість в різних препаратах була різною. Зростання концентрації проміжних клітин було свідченням посилення процесу дозрівання вагінального епітелію під дією естрогенових гормонів і мало місце у відповідних фазах естрального циклу, а саме в проеструсі. Крім того під впливом наростаючого естрогенового насичення вагінальний епітелій зазнавав подальшого дозрівання, що стверджується наявністю в мазку поверхневих епітеліоцитів. Ці клітини відрізнялися більшим діаметром (30-60 мкм), полігональністю форми, більш прозорою цитоплазмою та маленьким ядром. У подальшому, ядра, які мали діаметр менше 6 мкм піддавалися пікнозу. Каріопікноз поверхневих епітеліоцитів свідчив про їх максимальну зрілість, яка наступала під впливом естрогенової стимуляції. Такі епітеліоцити у подальшому ставали без'ядерними і набували вигляду лусочок, максимальна кількість яких була характерна для періоду еструсу (овуляції) (рис. 6.1).



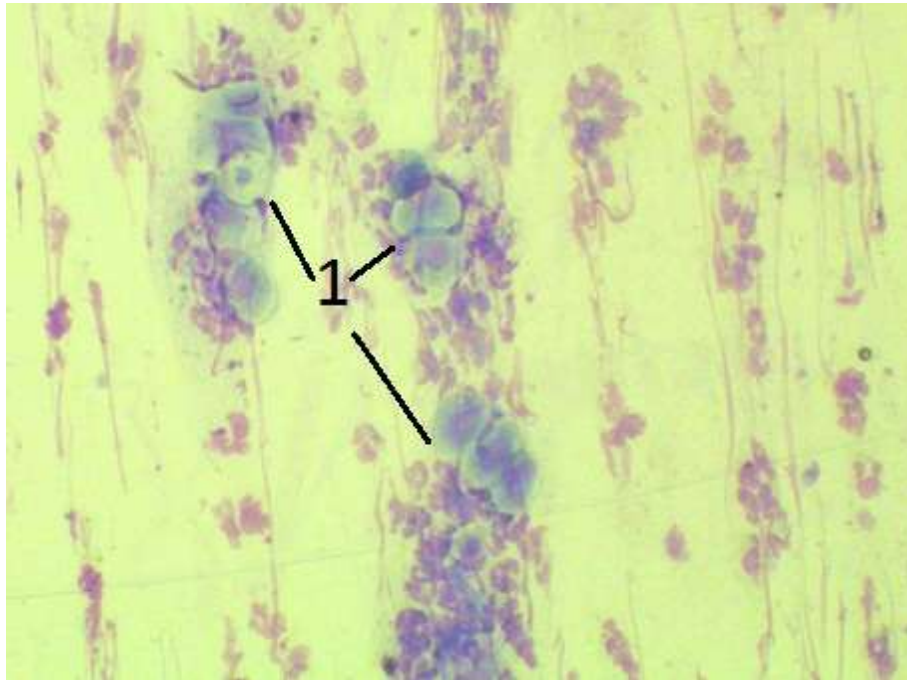
1 – без'ядерні епітеліоцити.

Рис. 6.1. Мікроскопічна картина вагінального мазка щура контрольної групи у фазі еструсу. Забарвлення за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 140$ .

Після того, як під час овуляції досягається пік естрогенової стимуляції, за механізмом негативного зворотного зв'язку, відбувається пригнічення секреції фолікулостимулюючого гормону передньою часткою гіпофіза. Закономірно, на зниження концентрації естрогенів, вагінальний епітелій реагує зниженням проліферативної активності. Таким чином, при зменшенні концентрації естрогенових гормонів у сироватці крові з початком наступної фази естрального циклу метеструсу, у вагінальних мазках контрольної групи тварин зникали поверхневі і без'ядерні епітеліоцити і знову з'являлися проміжні епітеліоцити.

Зважаючи на те, що інтенсивність естрогенової активності знижувалася а концентрація прогестерону наростала, процеси епітеліальної проліферації в піхві самок білих щурів дещо призупинялися. Проте, попри всі коливання статевих стероїдів, концентрація естрогенів кардинально не знижувалася і залишалася на певному, так званому базовому рівні. Дана теза підтверджувалася наявністю проміжних епітеліоцитів у вагінальних мазках самок контрольної групи експериментальних тварин в усіх фазах естрального циклу за виключенням еструсу, коли концентрація естрогенів досягає свого максимального значення. Однак слід зазначити, що попри наведений факт, цитологічна картина вагінальних мазків різних фаз естрального циклу мала свої особливі діагностичні критерії. Так наприклад, у фазу діеструсу вагінальні мазки набували більш темного, тьмяного характеру, а наявні поверхневі епітеліоцити розміщувалися не поодинокі як в проеструсі, а групами від 3 до 8 клітин. Групування проміжних епітеліоцитів відбувалося під дією прогестерону, який впливає на в'язкість вагінального слизу і є домінуючим в період ранньої та пізньої лютеїнових фаз. Відповідно, розташування клітин у мазку визначалося активністю прогестеренової стимуляції (рис. 6.2). А саме, чим більша кількість епітеліальних клітин входить до складу групи, тим вища концентрація прогестерону в сироватці крові на момент дослідження. Крім того, під час лютеїнової фази яєчникового циклу, у вагінальних мазках з'являються лейкоцити, кількість яких зростає зі збільшенням концентрації

прогестерону в крові, що ми і спостерігали при мікроскопії вагінальних мазків самок контрольної групи тварин



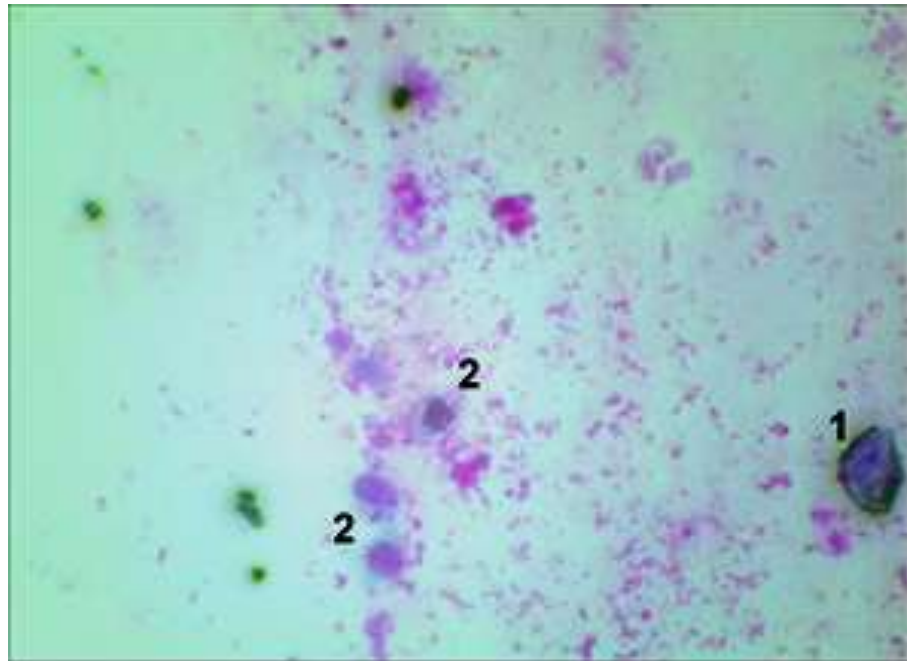
1 – групування проміжних епітеліоцитів.

Рис. 6.2. Мікроскопічна картина вагінального мазка щура контрольної групи у фазу дієструсу. Забарвлення за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 140$ .

Отже, даючи коротку характеристику фазам естрального циклу експериментальної групи інтактних тварин слід виділити наступне: фаза проєструсу (фолікулінова фаза) характеризувалася наявністю проміжних та поверхневих епітеліоцитів, а також поодиноких парабазальних епітеліоцитів; для еструсу (овуляція) (див. рис. 6.1) була характерна наявність без'ядерних та каріопікнотичних епітеліоцитів; метеструс (рання лютеїнова фаза) відрізнявся переважанням проміжних епітеліоцитів, а також присутністю поодиноких поверхневих та без'ядерних епітеліоцитів і незначної кількості лейкоцитів; у фазі дієструсу (пізня лютеїнова фаза) відмічалася групування проміжних епітеліоцитів та значна кількість лейкоцитів, які покривали все поле зору (рис. 6.2). Усі цитологічні зміни вагінального вмісту характеризувалися поступовим переходом від одної фази естрального циклу до наступної, що віддзеркалювало фізіологічність та завершеність проліферативних процесів в

слизовій оболонці піхви. Таким чином, функціональний стан вагінального епітелію відображає гармонійність і збалансованість взаємодії усіх учасників гормональної регуляції репродуктивної функції.

Особливо суттєві зміни в кількісному та якісному сенсі були відмічені у тварин з аліментарним виснаженням. Цитологічна картина вагінальних мазків даної групи експериментальних тварин однозначно свідчила про низький рівень естрогенів. Це цитологічно стверджувалося відсутністю клітин поверхневого епітелію та переважанням в мазках різних фаз естрального циклу щурів парабазальних епітеліоцитів (рис. 6.3, 6.4).



1 – без'ядерний епітеліоцит, 2 – парабазальні епітеліоцити.

Рис. 6.3. Мікроскопічна картина вагінального мазка щура з аліментарним виснаженням у фазу еструсу. Забарвлення за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 140$ .

Для парабазальних епітеліоцитів характерна овальна або округла форма. Вони вповнину менші від проміжних епітеліоцитів з діаметром близько 15-20 мкм. Ядро їх велике округле, інколи з невеликими ядерцями, розміщене по центру. Парабазальні клітини нижніх шарів характеризуються дуже маленькими розмірами, інколи не більші від лімфоцита, округлої форми і

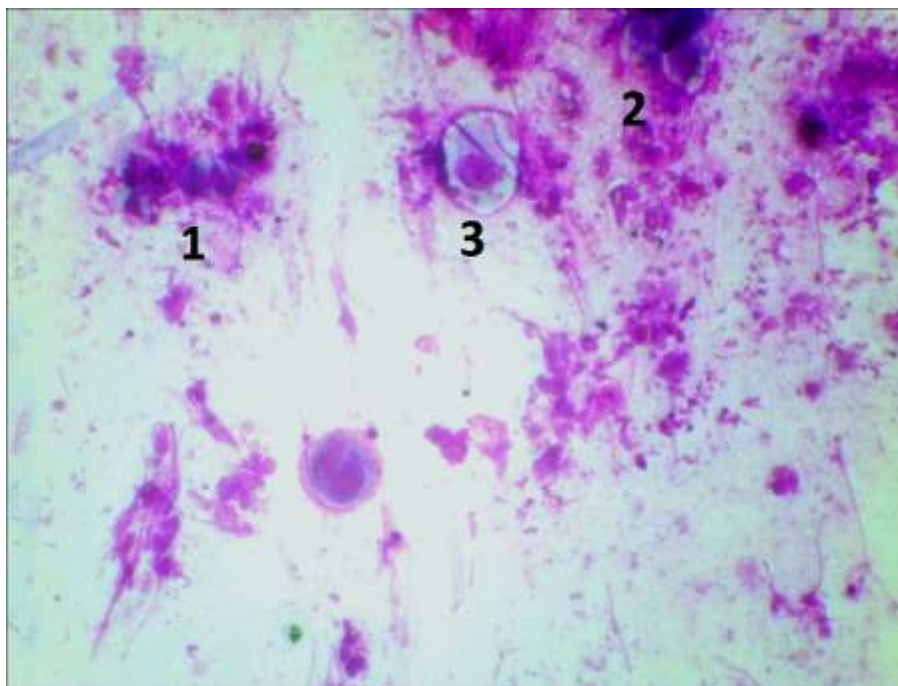


з великими ядрами, які займають практично всю поверхню цитоплазми. При цьому парабазальні клітини верхніх шарів в 2-3 рази більші, в порівнянні з клітинами нижньої зони. Разом з тим, чим поверхневіше знаходиться епітеліоцит, тим менший діаметр його ядра. Поява у вагінальних мазках парабазальних клітин свідчить про стани, коли не відбувається достатньої гормональної стимуляції, а відповідно, і дозрівання вагінального епітелію, що і спостерігалось у фазі проєструсу експериментальної групи тварин з аліментарним виснаженням. Виявлення парабазальних клітин при кольпоцитологічній мікроскопії поряд з проміжними епітеліоцитами та лусочками в фазі еструсу, є додатковим свідченням атрофічних змін в слизовій піхви (див. рис. 6.3).

Усі вище перераховані процеси вказують на недостатній рівень естрогенових гормонів. Саме тому, серед клітинних елементів вагінального вмісту експериментальної групи тварин з аліментарним виснаженням переважають проміжні епітеліоцити, дуже рідко зустрічаються поверхневі, і на противагу до них, часто спостерігаються парабазальні епітеліоцити, що підтверджує думку про низьку проліферативну активність вагінального епітелію. Цитологічна картина у фазу метеструсу, яка фіксувалася вкрай рідко протягом усього терміну спостереження за експериментальними тваринами з аліментарним виснаженням, мала ознаки слабкої прогестеронової стимуляції, а саме групування епітеліоцитів від 3 до 4 клітинних елементів.

Найчастіше за період проведення дослідження фіксувалася фаза дієструсу, або так званого спокою (рис. 6.4). Це фаза, в якій домінуюча роль у гормональній стимуляції відводиться прогестерону. Відповідно, при мікроскопії відзначалося більш темне, мутне забарвлення фону вагінального мазка, характерною була наявність лейкоцитів і групування епітеліальних клітин. Але кількість епітеліоцитів, яка приймає участь в утворенні клітинних груп не перевищувала шести. Цей тезис доводить той факт, що у тварин з аліментарним виснаженням прогестеронова стимуляція також є недостатньо вираженою. Ймовірною причиною такого гормонального дисбалансу може

бути відсутність додаткового джерела синтезу статевих стероїдів, а саме підшкірної та вісцеральної жирової клітковини, яка у тварин даної експериментальної групи була практично відсутньою. Саме це і могло призвести до відповідних змін естрального циклу, якісного цитологічного складу вагінального вмісту та атрофічних змін слизової піхви внаслідок недостатньої гормональної стимуляції.



1 – група парабазальних епітеліоцитів; 2 – проміжні епітеліоцити; 3 – поверхневий епітеліоцит.

Рис. 6.4. Мікроскопічна картина вагінального мазка щура з аліментарним виснаженням у фазу дієструсу. Забарвлення за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 140$ .

При кольпоцитологічному дослідженні мазків експериментальної групи тварин з модельованим ожирінням, навпаки, були виявлені ознаки гіперестрогенової стимуляції слизової оболонки піхви. Це проявлялося у тому, що проліферативні зміни в слизовій оболонці піхви мали більш стійкий і виражений характер. Так у фазу проєструсу, в ході гормональної кольпоцитології, поряд з проміжними епітеліоцитами, в полі зору відмічалася

суттєво більша кількість епітеліальних клітин, які піддавалися диференціації у поверхневі епітеліоцити під впливом естрогенової стимуляції. Закономірно, за більш короткий термін, концентрація естрогенів досягала свого піку, що проявлялося ознаками каріопікнозу і появою у вагінальних мазках клітинних лусочок. Перераховані ознаки вказували на перехід до наступної фази естрального циклу, а саме еструсу (рис. 6.5). Після настання овуляції, концентрація естрогенів закономірно починала знижуватися. Та по при все, їх рівень залишався досить високим.

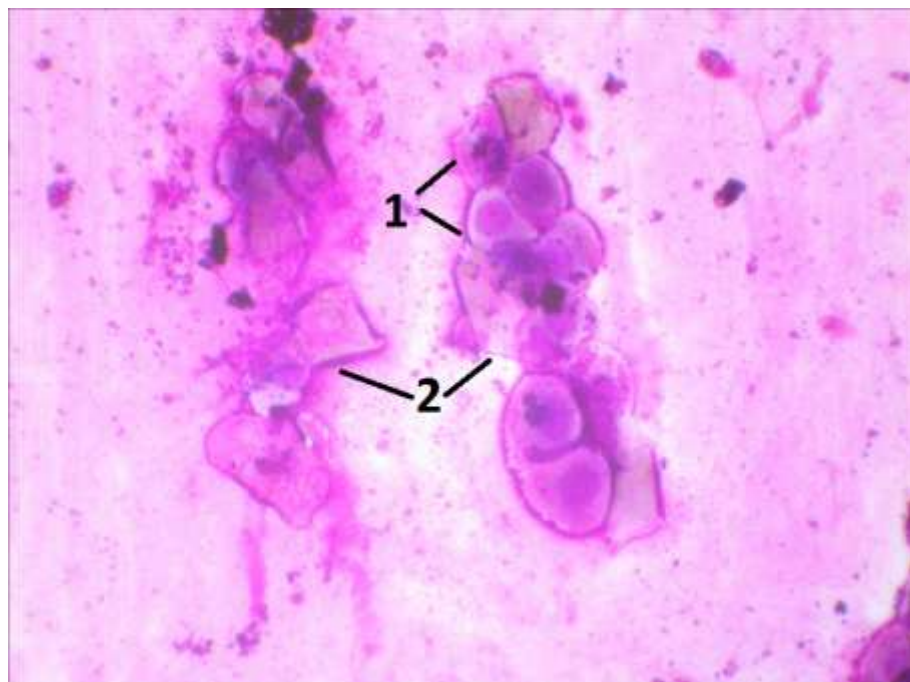


1 – групи клітинних лусочок.

Рис. 6.5. Мікроскопічна картина вагінального мазка щура з експериментальним ожирінням у фазу еструсу. Забарвлення за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 140$ .

Ознакою такого гормонального явища була наявність поверхневих епітеліоцитів у вагінальних мазках в період фази метеструсу. Цитологічна картина даної фази естрального циклу мала ознаки як естрогенової так і прогестеронової стимуляції. Остання була більш вираженою у наступній фазі естрального циклу, а саме в діеструсі, і проявлялася групуванням епітеліоцитів

комплексами по 6-10 клітинних елементи та збільшенням інтенсивності забарвлення фону мазка. Та слід зазначити, що активність естрогенових гормонів у пізню лютеїнові фазу залишалася досить високою. Даний факт підтверджувався наявністю поверхневих епітеліоцитів у вагінальних мазках фази дієструсу, для якої в нормі таке явище не є характерним (рис. 6.6). Це могло бути результатом лише надмірної естрогенової стимуляції, так як саме під впливом естрогенів відбувається дозрівання епітеліоцитів від проміжних до поверхневих.



1 – група проміжних епітеліоцитів; 2 – клітинні лусочки.

Рис. 6.6. Мікроскопічна картина вагінального мазка щура з експериментальним ожирінням у фазу дієструсу. Забарвлення за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 140$ .

Виявлені ознаки проліферативної активності слизової оболонки піхви суперечать закономірному перебігу фізіологічного естрального циклу, адже саме в цей період, який ще має назву "період спокою", органи мішені мали б зазнавати мінімального гормонального впливу зі сторони естрогенів. Усі вище перераховані аргументи підтверджують факт наявності стійкого гіперестрогенового фону у тварин з модельованим ожирінням. Найбільш

ймовірною причиною такого явища могло бути додаткове джерело синтезу естрогенів, а саме жирова клітковина, яка у тварин даної групи експериментального дослідження надміру розвинута.

Завдяки гормональній кольпоцитології нами були виявлені не лише якісні цитологічні зміни, але і кількісні, які додатково і достовірно підтвердили виявлені явища. Протягом терміну спостереження, а саме 18-ти діб, нами фіксувалися відрізки часу між днями еструсу. Таким чином, було визначено середню тривалість естральних циклів у кожної піддослідної тварини і в експериментальних групах в цілому.

Отже, тривалість естральних циклів в експериментальній групі інтактних тварин в середньому становила  $(5,00 \pm 0,32)$  днів, у тварин з аліментарним виснаженням –  $(6,33 \pm 0,32)$  ( $p < 0,01$ ) днів, а в тварин з модельованим ожирінням –  $(4,16 \pm 0,16)$  ( $p < 0,05$ ) днів (рис. 6.7).

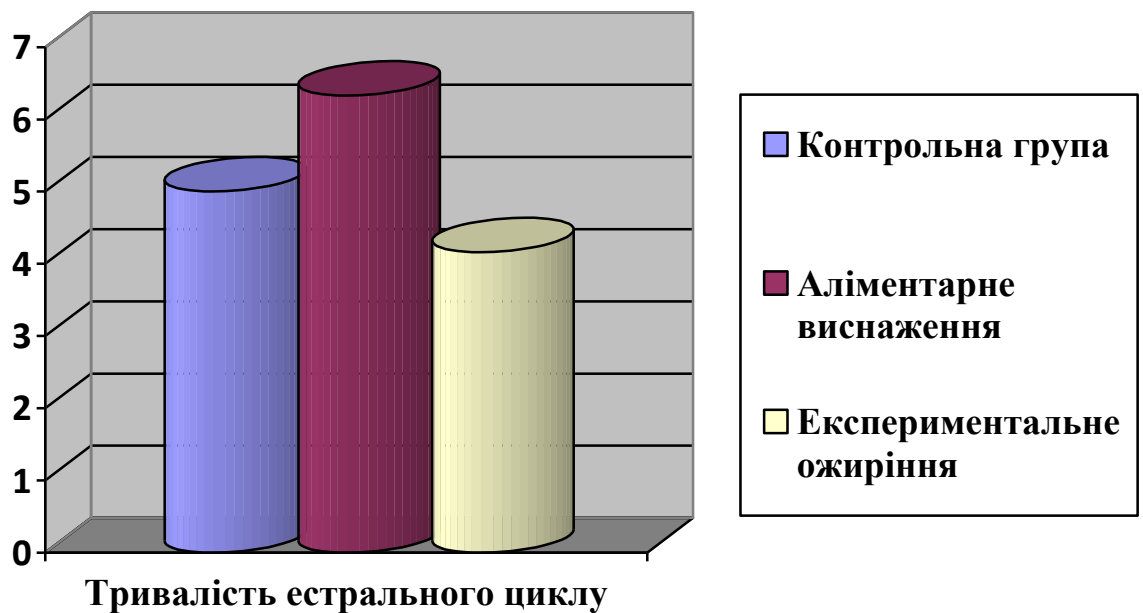


Рис. 6.7. Порівняльна діаграма тривалості естральних циклів самок білих щурів.

За результатами підрахунків кількості днів, які відповідали різним фазам естрального циклу протягом періоду спостереження, за допомогою формули нами були виведені коефіцієнти різних фаз естрального циклу. Після

проведеного порівняльного аналізу між показниками, отриманими в групі інтактних тварин і показниками тварин із груп з експериментальним ожирінням та аліментарним виснаженням, були відмічені зміни в тривалості фаз естральних циклів (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

### Коефіцієнти фаз естральних циклів самок білих щурів

ЕГ	Коефіцієнти фаз циклів (%)			
	$K_{п}$	$K_{е}$	$K_{м}$	$K_{д}$
КГ	23,13±0,90	22,21±1,79	22,21±1,79	32,39±1,79
АВ	18,53±0,88**	16,68±1,79**	14,81±1,79**	50±1,80**
ЕО	26,86±0,90**	26,86±0,90*	20,36±0,88*	25,93±0,90**

Примітки: 1.\* –  $p < 0,05$ ;  
 2.\*\* –  $p < 0,01$ ;  
 3. КГ – контрольна група;  
 4. АВ – група тварин з аліментарним виснаженням;  
 5. ЕО – група тварин з експериментальним ожирінням.

При аналізі тривалості окремих фаз естрального циклу було проведено паралелі з особливостями цитологічного складу вагінальних мазків у відповідні періоди. У свою чергу, при аліментарному виснаженні було відмічене зменшення коефіцієнта проеструсу ( $K_{п}$ ), а значить і кількості днів, коли протягом естрального циклу наступала дана фаза на 20 %. Крім того, коефіцієнт еструсу, в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи зменшувався ще інтенсивніше, а саме на 28 %. Суттєве зменшення кількості днів метеструсу протягом терміну спостереження проявлялося у зниженні коефіцієнта даної фази ( $K_{м}$ ) на 33 %. В зв'язку з тим, що естрогенова стимуляція була виражено низькою і вагінальний епітелій переважно перебував у фазі спокою, а саме діеструсу, то відповідно і коефіцієнт даної фази ( $K_{д}$ ) був збільшений на 54 % у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи тварин. Натомість, в експериментальній групі тварин з модельованим ожирінням були отримані зміни протилежного характеру. Гіперестрогенова стимуляція, виявлена при оцінюванні клітинного складу вагінальних мазків, підтверджувалася зростанням числа випадків настання

фази проєструсу ( $K_p$ ) 16 % та еструсу ( $K_e$ ) 21 % протягом періоду спостереження. При цьому коефіцієнт метеструсу ( $K_m$ ) статистично достовірно не змінився в порівнянні з аналогічним показником групи інтактних тварин. Під час оцінювання клітинного складу вагінальних мазків самок білих щурів з експериментальним ожирінням, було виявлено ознаки проліферативної активності слизової оболонки піхви, що настановує на думку про домінування естрогенового фону. Додатковим підтвердженням надмірної естрогенової стимуляції є зменшення ( $K_d$ ) на 20%, що свідчить про постійне перебування слизової оболонки піхви в активному стані не залежно від фази естрального циклу.

### Висновки

1. За результатами експериментальних досліджень можна зробити висновок, що цитологічна картина вагінальних мазків при ожирінні та при аліментарному виснаженні має свої особливі зміни.

2. У тварин з аліментарним виснаженням через відсутність жирової клітковини порушується баланс естрогенів в організмі. Внаслідок гіпоестрогенемії знижується стимуляція органів мішеней, в тому числі і піхви. Відповідно кольпоцитологічна картина має ознаки атрофії слизової оболонки. Крім того подовження естрального циклу є додатковим ствердженням формування гіпоестрогенового фону.

3. У тварин з модельованим ожирінням результати цитологічного дослідження вагінальних мазків вказують на наявність підвищеного естрогенового фону, який є причиною проліферації слизової оболонки піхви. Водночас, вкорочення естрального циклу підтверджує висловлену тезу.

Основні положення даного розділу висвітлені в наступних друкованих працях [88].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ожиріння є одним з найпоширеніших захворювань економічно розвинених країн, де чверть населення має масу тіла, яка більш ніж на 15 % перевищує норму. За прогнозами експертів ВООЗ, при збереженні існуючих темпів зростання захворюваності його рівень до 2015 р. зросте ще в середньому на 8 %, а до 2025 р. в світі буде налічуватися понад 300 млн. осіб з діагнозом ожиріння.

На зв'язок ожиріння з репродуктивною системою вказує гендерна різниця (ожиріння достовірно частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків; відзначені різні фенотипи ожиріння у чоловіків і жінок), а також розвиток порушень менструального циклу і репродуктивної функції, гіперпроліферативних процесів у статевих органах і молочних залозах у пацієнток з надлишковою масою тіла.

Дослідження жирової тканини і її гормонів отримали широке поширення спочатку в контексті проблеми ожиріння і його негативного впливу на соматичне і репродуктивне здоров'я. Пізніше з'явилися дані про її участь в нейроендокринній дисфункції при станах фізичного виснаження різного генезу.

Однією з найбільш важливих проблем сучасної клінічної гінекологічної ендокринології є вивчення нервової анорексії, наслідком якої зазвичай є виражене аліментарне виснаження. Дане захворювання займає вагоме місце в патології підліткового періоду і пов'язане з розвитком вторинного гіпогонадизму, що приводить до гіпоплазії матки і безпліддя. Обмеження в споживанні їжі та голодування стають причиною стресової ситуації, яка супроводжується напруженою функціонального стану різних фізіологічних систем і спричиняє серйозні порушення метаболічних процесів в організмі,



стійкі зміни функцій гормональної і репродуктивної систем, внаслідок чого настає аменорея.

У зв'язку з усім вищеперерахованим, стає зрозуміло, що питання дослідження морфологічного стану жіночих репродуктивних органів при різних патологічних станах залишається актуальним в умовах сьогодення. Однак, не зважаючи на велику кількість наукових праць, присвячених дослідженню морфофункціонального стану матки та яєчників, питання особливостей їх структурної організації при ожирінні та аліментарному виснаженні в експерименті вивчені недостатньо.

Виходячи з наведених вище міркування, було сформовано мету нашого дослідження, яка полягала у встановленні особливостей морфологічних змін матки і яєчників та їх кровоносних русел у самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарному виснаженні, на основі чого були визначені наступні завдання:

1. На органному і тканинному рівнях вивчити особливості структурної і просторової організації матки і яєчників та їх кровоносних русел самок білих щурів за фізіологічних умов життєдіяльності.

2. Визначити особливості структурної перебудови матки і яєчників самок білих щурів при модельованому ожирінні та аліментарному виснаженні.

3. Провести системне морфологічне та морфометричне дослідження, а також аналіз виявлених структурних змін в кровоносних судинах матки і яєчників самок білих щурів за умов ожиріння та аліментарного виснаження.

4. Виявити морфологічні ознаки адаптації судин органів репродуктивної системи при експериментальному ожирінні та аліментарному виснаженні.

Для досягнення основної мети і реалізації поставлених завдань наше дослідження було виконане в експерименті на самках білих лабораторних щурів. У ході експерименту використовувалися наступні методи дослідження: 1) макроскопічний – для візуального вивчення структури матки та яєчників і їх кровонаповнення; 2) органометричний – для визначення маси органів та їх

лінійних параметрів; 3) рентгенангіографічний – для встановлення динаміки стереоскопічних змін кровоносних судин матки та яєчників при ожирінні та аліментарному виснаженні; 4) мікроскопічне дослідження гістологічних зрізів – для вивчення мікроструктурної перебудови судинних стінок та проведення морфометричного аналізу; 5) цитологічний – для визначення гормонального фону самок білих щурів при ожирінні та аліментарному виснаженні; 6) ін'єкційний з просвітленням плівчастих препаратів – для вивчення просторової організації дрібних судин та елементів гемомікроциркуляторного русла; 7) статистичний – для обробки цифрових даних.

Відібраних для експерименту тварин розподілили на 3 групи, серед яких контрольна група, група з модельованим ожирінням та аліментарним виснаженням.

У контрольній групі тварин було проведено вивчення структурної організації кровоносного русла внутрішніх статевих органів, а також органометричних параметрів матки та яєчників самок білих щурів. Поряд з тим, була визначена цитологічна картина вагінальних мазків, що дозволило створити уявлення про сформований гормональний фон.

У другій серії експерименту вивчали вплив втрати загальної маси тіла, внаслідок розвитку аліментарного виснаження, на судинне русло та структурну організацію внутрішніх статевих органів самок білих щурів. Патологічний процес моделювали шляхом зменшення добового раціону піддослідних тварин на 50 %.

У третій серії досліджень вивчали вплив збільшення загальної маси тіла на гемодинамічні показники і морфофункціональний стан жіночих репродуктивних органів самок білих щурів. Експериментальна модель патологічного процесу полягала у збільшенні на 50 % об'єму добового корму лабораторних тварин, до якого з метою підвищення елімінації щурами харчового продукту, додавали стимулятор апетиту центральної дії, а саме натрієву сіль глютамінової амінокислоти.

Використання лабораторних щурів як одного із найчастіших об'єктів для експериментального моделювання різних патологічних процесів обумовлене подібністю морфологічної структури їх органів та тканин до структури органів людини [93]. Однак для ефективної адаптації результатів експериментальних досліджень до потреб клініки необхідно враховувати видові особливості органів і систем експериментальних тварин, якщо вони є. Тому з цієї позиції важливе значення має максимально повне уявлення про норму.

За результатами проведених досліджень, було з'ясовано, що матка самок білих щурів щільний трубчастий орган з питомою вагою рівною  $(1,503 \pm 0,016)$  мг/мм<sup>3</sup> та відносною масою  $(0,1906 \pm 0,0042)$  %. Щодо яєчників, як органу фолікулогенезу з гормоносинтезуючою активністю, то його питома вага залежить від кількості і розмірів фолікулів. Виявлені при світловій мікроскопії фолікули різних розмірів, відповідно свідчать про ступінь їх зрілості, що підтверджує циклічність, послідовність та збалансованість функції яєчників з метою попередження передчасного виснаження їх потенціалу. Разом з тим у фазу проєструсу питома вага жіночих статевих залоз була рівна  $(1,242 \pm 0,032)$  мг/мм<sup>3</sup>, а відносна маса  $(0,0482 \pm 0,0018)$  %. При цьому загальна маса матки перевищувала загальну масу яєчника в середньому у 3,98 раза, а об'єм у 3,26 раза, про що свідчать відповідно матково-яєчниковий індекс маси та матково-яєчниковий індекс об'єму.

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів контрольної групи тварин візуально було відмічено, що переріз артерії здебільшого мав округлу форму. Вони проникали у товщу міометрію попарно або трійками, відповідно до галуження кінцевих гілок екстраорганних артерій з наступним їх паралельним проходженням.

Поряд з тим було встановлено, що кровоносне русло матки самок білих щурів за фізіологічних умов життєдіяльності являє собою систему з досить інтенсивним гемодинамічним навантаженням. Це підтверджувалося високим ступенем асиметрії судинних трійників та наростанням звивистості у кожному

наступному порядку судинних галужень. Порівняно високий ступінь звивистості і невеликий кут галуження органних гілок маткової артерії – особливості просторової організації судинного русла органів, яким притаманно змінювати свої розміри, зокрема під час вагітності.

Крім того, високий градієнт судинного опору формувався за рахунок наявності підвищеного тонуусу судинної стінки артерій незалежно від калібру, що підтверджувалося гофрованістю внутрішньої еластичної мембрани як в екстра-, так і в інтраорганних судинах. Дане явище свідчить про існування за фізіологічних умов життєдіяльності адаптаційних механізмів у вигляді підвищеного тонуусу судинної стінки артерій, так званого “фізіологічного спазму”. Адже матка – це орган, в якому відбуваються циклічні зміни залежно від гормонального фону. Тому її артеріальні судини, особливо внутрішньоорганні, ніби перебувають у стані постійної готовності до цього. Крім того, індекс Вогенворта, який в інших органах і тканинах зростає в міру зменшення калібру судини, в інтраорганних артеріях матки змінюється у протилежному напрямку, тобто зі зменшенням калібру судини він також зменшується. Пояснення тут можна знайти в потужності м’язового шару органа. Цілком можливо, що частину роботи судинної стінки артерій з регулювання інтенсивності кровотоку в матці виконують власне міоцити міометрію, які щільно прилягають до судин ззовні. З цієї причини товщина судинної стінки інтраорганних артерій в нормі є відносно невеликою, але реагує на зміну щільності середньої м’язової оболонки матки за інших патологічних умов.

Поряд з тим виявлені, особливо у кінцевих відділах екстраорганних артерій матки, високі значення індексу Вогенворта можуть бути обумовлені тим, що саме кінцеві гілки екстраорганних маткових судин відіграють роль своєрідних «замків», які лише періодично відкриваються в міру фізіологічних потреб органа (при вагітності, частково при циклічних змінах), а в усі інші періоди вони перебувають у підвищеному тонуусі, що сприяє гіпертрофії їх гладком’язової оболонки.

При аналізі результатів проведених досліджень в експериментальній групі тварин з аліментарним виснаженням було встановлено, що втрата загальної маси тіла самок білих щурів в середньому на 22 % ( $p < 0,01$ ) супроводжувалася інволютивними процесами в матці з одночасною гіперплазією яєчників. Це підтверджувалося зміною відповідних масометричних показників. А саме, зменшенням маси та об'єму матки на 30 % ( $p < 0,01$ ) і 37 % ( $p < 0,01$ ) і збільшення аналогічних параметрів яєчників на 24 % ( $p < 0,01$ ) і 22 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. При цьому відносна маса матки зменшилася на 11 % ( $p < 0,01$ ), а яєчників збільшилася на 60 % ( $p < 0,01$ ). Питома вага матки також зазнала змін і зросла на 12 % ( $p < 0,01$ ), а яєчників – достовірно не змінилася. Внаслідок зміни органометричних параметрів репродуктивних органів самок білих щурів з аліментарним виснаженням матково-яєчниковий індекс маси зменшився в середньому на 44 % ( $p < 0,01$ ), а матково-яєчниковий індекс об'єму – на 48 % ( $p < 0,01$ ). Така динаміка перебудови внутрішніх статевих органів при світловій мікроскопії проявлялася зменшенням товщини міометрію матки на 9 % ( $p < 0,01$ ) та ознаками одночасного дозрівання декількох фолікулів у яєчниках.

Перераховані зміни могли бути спричинені зменшенням питомої частки жирової тканини в тілі тварини в результаті недостатнього харчування, що стало причиною зниження базового рівня естрогенів в сироватці крові. І як наслідок, компенсація втрати функції одного з джерел продукції естрогенів, а саме жирової клітковини, відбувалася шляхом підсилення гормонопродукуючого потенціалу яєчників, на тлі активації фолікулогенезу з наступними гіперпластичними змінами цього ж органа. Однак, така підвищена функціональна активність яєчників повністю не компенсує недостачу естрогенових гормонів і може привести до передчасного виснаження їх потенціалу з подальшим розвитком гіпофункції статевих залоз. У той же час, не зважаючи на інтенсивний фолікулогенез, загальний рівень естрогенів в організмі піддослідних тварин залишався низьким. Цитологічна картина вагінальних мазків даної групи експериментальних досліджень стала тому

підтвердженням. У мазках були відсутні клітини поверхневого епітелію та переважали парабазальні епітеліоцити в різних фазах естрального циклу щурів. Виявлення останніх при кольпоцитологічній мікроскопії свідчить про атрофічні зміни в слизовій оболонці піхви. Поряд з такими цитологічними змінами було відмічене зменшення коефіцієнта проеструсу ( $K_p$ ) на 20 % ( $p < 0,01$ ), та зростання коефіцієнта діеструсу ( $K_d$ ) на 54 % ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи. Ймовірною причиною цього може бути відсутність додаткового джерела синтезу естрогенів, а саме підшкірної та вісцеральної жирової клітковини, яка у тварин даної експериментальної групи була практично відсутньою. Саме це і могло стати причиною недостатньої естрогенової стимуляції слизової оболонки піхви. Додатковим твердженням висловленої тези було подовження тривалості естрального циклу щурів на 27 % ( $p < 0,01$ ). В той же час органометричні параметри матки зменшувалися, що могло бути спричинене недостатнім надходженням поживних речовин при встановленому для цієї серії експерименту раціоні.

Разом з тим, при моделюванні аліментарного виснаження певні зміни були виявлені і в кровоносному руслі внутрішніх статевих органів самок білих щурів. Ознаки підвищеного гемодинамічного навантаження наростали, що проявлялося зростанням коефіцієнта звивистості ( $\Delta t$ ) в 1-му та в 3-му порядку судинних біфуркацій приблизно на 33 % ( $p < 0,01$ ), а в 2-му – на 82 % ( $p < 0,05$ ). В той же час асиметрія судинних галужень ( $H_2$ ) також збільшувалася, що проявлялося зниженням коефіцієнта симетрії на 26 % ( $p < 0,01$ ). Разом з тим коефіцієнт галуження ( $k$ ) зростав на 8 %. Наростання ознак судинного опору могло розвинути на тлі інволютивних процесів в матці, що супроводжувалося ущільненням її структури і призвело до зниження перфузії даного репродуктивного органа. Виявлені зміни за механізмом виникнення наближені до післяродового адаптативного процесу в матці, але, все ж таки, мають свої особливості.

Візуально при світловій мікроскопії гістологічних препаратів матки було відмічено, що більшість артеріальних судин мали чіткі округлі контури. Ознаки підвищення тону судинної стінки, які проявлялися складчастістю внутрішньої еластичної мембрани і потовщенням гладком'язової оболонки, були порівняно більш вираженими, ніж у тварин контрольної групи. Набряклий ендотелій нерідко мав вигляд «частоколу». При цьому спостерігалось суттєве збільшення величини індекса Вогенворта, зокрема, в екстраорганних артеріях (судинах м'язово-еластичного типу) його приріст складав 98 % ( $p < 0,01$ ), що супроводжувалося одночасним звуженням судинного просвіту на 40 % ( $p < 0,01$ ) і потовщенням судинної стінки на 12 % ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка змін, але меншої інтенсивності, спостерігався і в інтраорганних судинах. Так, в артеріях м'язового типу індекс Вогенворта зростав на 53 % ( $p < 0,01$ ) з одночасним зменшенням площі просвіту судин на 22 % ( $p < 0,05$ ) та збільшенням площі судинної стінки на 19 % ( $p < 0,05$ ). В артеріолах індекс Вогенворта зростав на 55 % ( $p < 0,01$ ), просвіт судин зменшувався на 28 % ( $p < 0,05$ ), товщина судинної стінки незначно зростала. У той же час принцип поступового зниження індекса Вогенворта у інтраорганних артеріях зберігався як і в попередній експериментальній групі. Однак слід зазначити, що площа просвіту дрібних судин м'язового типу та артеріол суттєво зменшувалася. Інколи в артеріолах відмічалася його повна відсутність, що супроводжувалося збільшенням площі судинної стінки у порівнянні з аналогічним параметром контрольної групи тварин. Усі перераховані зміни вказують на формування посиленого гемодинамічного опору із зниженням органного кровотоку. З часом процеси, які первинно були спрямовані на забезпечення адекватного кровопостачання ущільненої гіпопластичної матки, можуть набувати патологічних ознак з розвитком недостатності органного кровопостачання. Адже за таких умов виникає зниження пропускної здатності артерій із закономірним наступним розвитком ішемічних змін. Можливо, саме такі зміни судинного русла і стають причиною загрози невиношування вагітності внаслідок затримки гіперплазії вагітної матки при недостатньому

кровопостачанні. Тому, можна припустити, що потовщення судинної стінки первинно виникло як адаптаційний момент внаслідок інволютивних процесів матки через схуднення організму. Воно може зберігатися під час майбутньої вагітності навіть після нормалізації маси тіла і стати причиною затримки росту матки в результаті дефіциту надходження поживних речовин через порушення перфузії [98].

Ситуація протилежного характеру спостерігалася в групі тварин з модельованим ожирінням. Зареєстровані у них масометричні показники були діаметрально протилежні до групи дослідження з аліментарним виснаженням. Визначаючи характер ремоделювання структурної організації жіночих репродуктивних органів самок білих щурів з модельованим ожирінням, було з'ясовано, що загальна маса матки збільшилася у порівнянні з контрольною групою на 42 % ( $p < 0,01$ ), а її об'єм перевищував аналогічний параметр інтактних тварин на 62 % ( $p < 0,01$ ). Однак відносна маса матки перевищувала аналогічний показник контрольної групи на 14 % ( $p < 0,05$ ). Поряд з тим щільність матки також змінилася. Показник питомої ваги матки зменшився на 12 % ( $p < 0,01$ ). Такий тип ремоделювання матки на гістологічному рівні характеризувався збільшенням товщини міометрію на 41 % ( $p < 0,01$ ) переважно за рахунок середнього циркулярного шару. У той же час, визначаючи органометричні параметри яєчників, було відмічено приріст їх абсолютної маси та об'єму на 13 % ( $p < 0,05$ ) та 9 % ( $p < 0,05$ ), відповідно. Однак на тлі збільшення загальної маси тіла відносна маса яєчників зменшилася на 9 % ( $p < 0,05$ ). На мікроскопічному рівні це проявлялося зменшенням кількості активно ростучих фолікулів, що могло бути результатом конверсії естрогенопродукуючої функції яєчників на жирову тканину, яка в даному випадку розвинута надмірно. В результаті активації негативного зворотнього зв'язку в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники знижується продукція фолікулостимулюючого гормону передньою долею гіпофіза, що спричиняє припинення стимуляції яєчників до секреції естрогенів і, в подальшому, провокує гіпопластичні зміни в тканині гонад. Наші судження підкріплюються



масометричними показниками, отриманими під час експерименту, і мають своє підтвердження в результатах досліджень низки науковців [140, 214, 215]. Однак навіть за умов помірної функціональної активності яєчників при кольпоцитологічному дослідженні мазків експериментальної групи тварин з модельованим ожирінням були виявлені ознаки гіперестрогенової стимуляції слизової оболонки піхви. Свідченням цього була наявність поверхневих епітеліоцитів в мазках пізньої лютеїнової фази (дієструс), для якої в нормі таке явище не є характерним. Це могло бути результатом надмірної естрогенової стимуляції, так як саме під впливом естрогенів відбувається дозрівання епітеліоцитів від проміжних до поверхневих. Наступним підтвердженням цього було збільшення коефіцієнта проєструсу ( $K_p$ ) в порівнянні з результатами контрольної групи на 16 % ( $p < 0,01$ ) та зменшення коефіцієнта дієструсу ( $K_d$ ) на 20 % ( $p < 0,01$ ). Крім того було відмічене скорочення тривалості естрального циклу самок білих щурів з модельованим ожирінням на 17 % ( $p < 0,05$ ). Усі вище перераховані аргументи підтверджують факт наявності стійкого гіперестрогенового фону у тварин з модельованим ожирінням. Найбільш ймовірною причиною такого явища могло бути додаткове джерело синтезу естрогенів, а саме жирова клітковина, яка у тварин даної групи експериментального дослідження надмірно розвинута. У зв'язку зі зміною органометричних параметрів окремих органів репродуктивної системи матково-яєчникове співвідношення маси та об'єму також зазнали змін. Так, загальна маса матки у самок білих щурів з експериментальним ожирінням перевищувала загальну масу яєчників у 4,93 раза, що на 24 % ( $p < 0,01$ ) більше, ніж в контрольній групі, а об'єм матки перевищував аналогічний параметр статевих залоз у 4,83 раза, що на 48 % ( $p < 0,01$ ) більше, ніж в інтактних тварин. Дані показники доводять, що за умов посиленого надходження поживних речовин в організм піддослідних тварин інтенсивність зміни параметрів маси репродуктивних органів перевищувала зміну об'єму в два рази. При цьому, домінуюча роль в зміні органометричних параметрів внутрішніх статевих органів відводиться саме матці.

Разом з тим, ремоделювання кровоносного русла внутрішніх статевих органів також мало свої особливості. При моделюванні експериментального ожиріння спостерігалось збільшення рівня коефіцієнта симетрії ( $H_2$ ) на 10 % ( $p < 0,01$ ) з одночасним зниження коефіцієнта галуження ( $k$ ) на 25 % ( $p < 0,01$ ), що може бути проявом підвищення судинного опору артерій дрібного калібру з одночасним наростанням ємності судин попереднього порядку. Зростання судинного опору підтверджувалося також збільшенням інтенсивності звивистості, особливо в 2-му і 3-му порядках судинного русла маткової артерії. Такий характер ремоделювання може бути зумовлений підсиленням притоку крові до органів малого тазу щурів внаслідок розвитку в них гіперпластичних процесів, про що свідчать збільшення маси і розмірів матки приблизно на 50 % ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи.

В той же час при світловій мікроскопії гістологічних препаратів матки, візуально було відмічено, що інтраорганні артерії мали здебільшого овальну форму. Ознаки набряку ендотелію, які свідчать про підсилення гідродинамічного навантаження, спостерігалися лише в судинах змішаного типу, розташованих екстраорганно і були практично відсутніми в інтраорганних судинах. Як і в контрольній групі тварин, індекс Вогенворта зі зменшенням калібру інтраорганних артерій також зменшувався. Однак, кількісні показники вказували на певні особливості цього процесу. Так в судинах змішаного типу зростання індексу Вогенворта на 53 % ( $p < 0,05$ ) супроводжувалося зменшенням площі судинного просвіту на 30 % ( $p < 0,05$ ). На противагу до екстраорганних судин, в інтраорганних судинах індекс Вогенворта знижувався в порівнянні з контрольною групою. Так, зокрема, в артеріях м'язового типу індекс Вогенворта зменшувався на 25 % ( $p < 0,05$ ), при цьому площа судинного просвіту суттєво збільшилася на 38 % ( $p < 0,05$ ). Зміни аналогічного характеру були виявлені і в артеріолах, де індекс Вогенворта зменшувався на 30 % ( $p < 0,05$ ), а площа просвіту зростала на 42 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, ремоделювання матки, безумовно, потребує підсиленого кровопостачання. Нові гемодинамічні умови при цьому вимагають від судин

відповідних морфофункціональних реакцій, які і проявляються підвищенням тону судинних стінок екстраорганных артерій з відповідною динамікою індекса Вогенворта. На противагу до екстраорганных судин, в інтраорганных артеріях ознаки підвищеного тону відсутні, індекс Вогенворта у них знижується, що забезпечує достатню перфузію гемомікроциркуляторного русла. Цьому також сприяє зменшення щільності тканини матки. Однак за таких умов усувається “фізіологічний” спазм інтраорганных артеріальних судин, що створює умови для подальшого порушення гемомікроциркуляції [62].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, щодо визначення особливостей ремоделювання матки та яєчників та їх судинних русел у самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарному виснаженні.

1. Матка і яєчники у самок білих щурів мають в нормі певні особливості структурної організації: матка – дворога, її лівий ріг коротший від правого на 24 %. Співвідношення між довжиною тіла та рогів матки становить 1:5. Відносна маса матки рівна  $(0,1906 \pm 0,0042)$  %, при її питомій вазі  $(1,503 \pm 0,016)$  мг/мм<sup>3</sup>. Разом з тим загальна маса матки переважає загальну масу яєчників у  $(3,98 \pm 0,09)$  раз, а об'єм – у  $(3,26 \pm 0,04)$  раз. Органометричні параметри яєчників залежать від кількості і розмірів фолікулів і від фази естрального циклу. У фазі проєструсу питома вага яєчників рівна  $(1,242 \pm 0,032)$  мг/мм<sup>3</sup>, а їх відносна маса –  $(0,0482 \pm 0,0018)$  %.

2. Результати дослідження кровоносних русел в нормі свідчать про досить високий рівень асиметрії ( $H_2$  рівне  $(41,28 \pm 0,72)$ ,  $k$  –  $(119,52 \pm 2,25)$ ) і звивистості галужень ( $\Delta t$  становить  $(18,21 \pm 1,02)$  %) артеріальної ланки гемомікроциркуляторного русла репродуктивних органів самок білих щурів, які прогресивно нарастають у міру зменшення калібру судин. Разом з тим, характерною особливістю кровоносного русла матки є високі значення індексу Вогенворта артерій (змішаного типу –  $(712,00 \pm 19,35)$  %, м'язового типу –  $(592,00 \pm 35,64)$  %, артеріол –  $(437,00 \pm 36,29)$  %), рівень якого в інтраорганних артеріях зменшується у міру зменшення калібру судин, у той час, як іншим органам і тканинам властиве його наростання.

3. При аліментарному виснаженні зафіксовано процеси інволюції матки на тлі збільшення масометричних показників яєчників, що підтверджується органометрично (зменшення відносної маси матки на 10 % та збільшенням відносної маси яєчників на 60 %), і супроводжується зниженням пропускної

здатності судинного русла за рахунок збільшення звивистості й асиметрії судин з одночасним зростанням коефіцієнта галуження та індекса Вогенворта.

4. При моделюванні ожиріння в матці розвиваються гіперпластичні зміни зі збільшенням її відносної маси на 14 %, що супроводжується підсиленням звивистості та різким наростанням ємнісних характеристик її судинного русла: розширення просвіту артерій м'язово-еластичного типу і крупних гілок м'язового тип з одночасним зниженням у них коефіцієнта галуження. Щодо яєчників, їх відносна маса знижується на 9 %, що супроводжується зменшенням кількості дозріваючих фолікулів і свідчить про пригнічення функціональної активності гонад.

5. У вагінальних мазках тварин з аліментарним виснаженням відсутні клітини поверхневого епітелію та переважають парабазальні епітеліоцити в різних фазах естрального циклу щурів, що свідчить про атрофічні зміни в слизовій піхви внаслідок зниження рівня естрогенів. У тварин з модельованим ожирінням наявні ознаки гіперестрогенової стимуляції слизової оболонки піхви, а саме присутність поверхневих епітеліоцитів в мазках пізньої лютеїнової фази (дієструс).

6. В артеріальних судинах матки усіх калібрів при аліментарному виснаженні відбувається суттєве зниження їх пропускної здатності за рахунок збільшення товщини судинної стінки та зменшення площі просвіту, що підтверджується зростанням індекса Вогенворта на 70 %. При ожирінні екстраорганні артерії реагують помірним зниженням пропускної здатності (зростання індекса Вогенворта на 50 %) з одночасним розширенням просвіту інтраорганних судин (зменшення індекса Вогенворта на 25 %).

7. Морфологічними ознаками адаптації судин органів репродуктивної системи при різних станах живлення можна вважати зміну симетрії їх галужень і ступеня звивистості. При аліментарному виснаженні наростання звивистості на 60 % виникає внаслідок інволюції матки. Зниження рівня

симетрії галужень на 20 % свідчить про послаблення судинного опору. При ожирінні підсилення звивистості на 40 % та наростання симетрії на 7 % є ознаками підвищеного судинного опору. Ще одним фактором адаптації судин до різних умов гемодинаміки є стан середньої оболонки артерій, товщина якої залежить від рівня гемодинамічного навантаження.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аврунин А. С. Асимметрия – основа структуры пространственно-временной организации функции / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов // Дискуссионный журнал. – 2000. – Том. 117, № 2. – С. 80-85.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия.- М.: Медицина.-1990.- 382 с.
3. Агеева Т. А. Патоморфологическое исследование цитотоксических эффектов цикловой полихимиотерапии на органы репродуктивной системы крыс-самок / Т. А. Агеева, Н. В. Гвоздева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 1. – С. 45-48.
4. Аменорея при синдроме нервной анорексии у девочек подростков и эффективность ее лечения методом лазерорефлексотерапии на фоне пищевой коррекции / П. Н. Веропотвелян, Т. Л. Желязкова, Н. П. Веропотвелян, Н. Н. Кучер // Жіночий лікар. –2009. – № 6. – С. 35–39.
5. Аметов А. С. Ожирение – эпидемия XXI века / А. С. Аметов // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 5–7.
6. Андреева В. О. Нервная анорексия и патология репродуктивной системы у девушек–подростков /В. О. Андреева //Российский вестник акушера–гинеколога.– 2004.–№ 4.– С. 46–47
7. Андреева В. О. Роль соматотропного гормона и некоторых соматомединов в патогенезе репродуктивных расстройств при синдроме нервной анорексии / В. О. Андреева // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 2. – С. 142–146.
8. Андреева В. О. Нейроэндокринные компоненты патогенеза репродуктивных расстройств при синдроме нервной анорексии у девушек–подростков / В. О. Андреева // Известия высших учебных заведений. Северо–Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – № 25.– С. 65–70.
9. Андреева В. О. Патогенетически обоснованный способ дифференциальной диагностики расстройств менструальной функции у пациенток с дефицитом массы тела / В. О. Андреева Л. Ю. Шабанова //

Российский вестник акушера–гинеколога. – 2008.– № 3.–С. 26–29.

10. Анисимов В. Н. Модели и методы изучения геропротекторной активности фармакологических препаратов / В. Н. Анисимов, М. А. Забежинский, И. Г. Попович // Успехи геронтологии – 2009. – Том. 22. – С. 237-252.

11. Антропометрические и гормонально–метаболические показатели при абдоминальном ожирении / А. А. Плохая, А. В. Воронцов, Ю. В. Новолодская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 18–22.

12. Апоптоз и ангиогенез в опухолях эндометрия: взаимосвязь с активностью ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов / Н. В. Бочкарева, Н. Г. Крицкая, О. В. Савенкова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 87–88.

13. Артымук Н. В. Пищевое поведение и репродуктивные проблемы женщин с ожирением / Н. В. Артымук, Н. А. Крапивина, О. А. Тачкова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2.–С. 34–37.

14. Ахтемійчук Ю. Т. Гистотопографія яєчників людини в плідному періоді розвитку / Ю. Т. Ахтемійчук, В. Ф. Марчук // Актуальні проблеми морфології : сбор. тр. Міжнарод. науч.–практ. конф., посвященої 85–літтю Білоруського державного медичного університету. – Мінськ, 2006. – С. 10.

15. Ахтемійчук Ю. Т. Сучасні уявлення про морфогенез яєчників у пренатальному періоді онтогенезу людини / Ю. Т. Ахтемійчук, В. Ф. Марчук // Світ медицини та біології. – 2007. – № 2. – С. 69–73.

16. Ахтемійчук Ю. Т., Марчук В. Ф. Особливості ембріотопографії гонадомезонефричного комплексу / Ю. Т. Ахтемійчук, В. Ф. Марчук // Матер. наук. симпозиуму «Анатомо–хірургічні аспекти дитячої гастроентерології». – Чернівці, 2007. – С. 55–56.

17. Багаев С. Н. Законы ветвления кровеносных сосудов / С. Н. Багаев, В. Н. Захаров, В. А. Орлов // Российский журнал биомеханики. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 13–29.



18. Беличенко В. М. Новые материалы к пониманию механизмов онтогенеза кровеносной системы теплокровных / В. М. Бличенко, Т. А. Григорьева, И. М. Коростышевская, К. А. Шошенко // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – Том 212, № 2. – С. 114-117.
19. Бесплодие и синдром поликистозных яичников / Л. Д. Оразмурадова, А. А. Оразмурадов, Ф. А. Паенди, А. В. Хапаева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6.–С. 58–60.
20. Бессалова Е. Ю. Динамика органомерических показателей яичников белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е. Ю. Бессалова, В. А. Королев // Матеріали І Міжнарод. наук.–практ. конф. "Сучасні наукові дослідження–2006".– Дніпропетровськ // Наука і освіта, 2006. – Т. 13. Медицина. – С. 93–96
21. Бессалова Е. Ю. Оригинальна классификация фолликулов, адаптированная для экспериментального изучения яичников крупных млекопитающих / Е. Ю. Бессалова // Тр. Крым. гос. мед. ун–та им. С. И. Георгиевского "Проблемы, достижения и перспективы развития медико–биологических наук и практического здравоохранения". – Симферополь, 2006. – Т. 142, Ч. I. – С. 4–5.
22. Бессалова Е. Ю. Парентеральное введение спинномозговой жидкости как причина активации атрезии фолликулов в яичниках полиэстричных млекопитающих животных / Е. Ю. Бессалова, В. В. Ткач, В. В. Ткач (мл) // Матеріали Міжнарод. наук.–практ. конф. "Актуальні проблеми сучасних наук: теорія і практика – 2006". – Дніпропетровськ : Наука та освіта, 2006. – Т. 5. Медицина. – С. 33–35.
23. Бессесен Д. Г. Избыточный вес и ожирение. / Д. Г. Бессесен, Р. М. Кушнер. – М. : Бином, 2004. – 240 с.
24. Билан М. И. Эмболизация маточных артерий при миоме матки: особенности катетеризационной техники / М. И. Билан, О. П. Козюра // Межд. журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2004. – Том 2, № 4. С. 43-47.

25. Биохимия: учеб. для вузов / под ред. Е. С. Северина. – М. : Гэотар-медиа, 2003. – 779 с.
26. Бирюкова Е. В. Эпидемия ожирения – время активных действий / Е. В. Бирюкова, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2008. – № 2. – С. 74–83.
27. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков / Е. А. Богданова. – М., 2002. – 295 с.
28. Богослав Ю. П. Деякі клініко–гормональні особливості дівчат раннього репродуктивного віку з ожирінням / Ю. П. Богослав // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 2. – С. 77–79.
29. Богослав Ю. П. Особливості гормонального профілю жінок пізнього репродуктивного віку з різними типами ожиріння / Ю. П. Богослав // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 3. – С. 101–105.
30. Бутрова С. А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10–16.
31. Взаимосвязь апоптоза и неоангиогенеза с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия / Н. Г. Крицкая, Н. В. Бочкарёва, И. В. Кондакова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2007. - № 4. – С. 39-44.
32. Виноградова И. А. Влияние светового режима на возрастную динамику эстральной функции уровня пролактина в сыворотке крови у крыс / И. А. Виноградова, И. В. Чернова // Успехи геронтологии – 2006. – Вып. 19. – С. 60-65.
33. Влияние инсулина на функцию яичников / Е. Н. Андреева, Е. А. Карпова, О. О. Шмелева [и др.] // Пробл. репрод. – 2005. – № 4. – С. 27–84.
34. Влияние ожирения на развитие эндотелиальной дисфункции / сост. А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 3. – С. 37.
35. Влияние противоопухолевых препаратов на эстральный цикл крыс /

- Т. Г. Боровская, В. Е. Гольдберг, А. В. Перова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – № 1. – С. 31-34.
36. Вознесенская Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении / Т. Г. Вознесенская // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 1– 4.
37. Волков О. И. Эмболизация маточных артерий для лечения лейомиомы матки / О. И. Волков, Т. Е. Самойлова, Л. С. Коков // Pacific Medical Journal. – 2004. – № 3. – С. 10-13.
38. Волкова О. В. Морфогенетические основы развития и функции яичников / О. В. Волкова, Т. Г. Боровая. – М. : 1999. – 253 с.
39. Гайворонский И. В. Анатомические особенности маточной артерии и параметрального венозного сплетения в различные возрастные периоды у взрослой женщины / И. В. Гайворонский, И. В. Берлев, С. В. Кузнецов // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2007. – № 1. – С. 53–59.
40. Гайворонский И. В. Особенности архитектоники и морфометрические характеристики маточной артерии у женщин в репродуктивном и постменопаузальном возрасте / И. В. Гайворонский, А. С. Максимов // Вестник Санкт–Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2008. – № 4. – С. 166–173.
41. Геворкян М. А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. / М. А. Геворкян // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3. – С. 12–14.
42. Гембицкий Е. В. Потеря в массе тела (похудание) / Е. В. Гембицкий // Клиническая медицина. – 1998. – Т. 76, № 4. – С. 53–54.
43. Гинзбург М. М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. / М. М. Гинзбург, Н. Н. Крюков. – М., 2002. – С. 23–25.
44. Гогаева Е. В. Ожирение и нарушения менструальной функции / Е. В. Гогаева // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 174–176.
45. Гончаров Н. П. Параметры надпочечникового стероидгенеза у женщин / Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 16–21.

46. Гормональный статус женщин репродуктивного возраста с ожирением / Н. А. Крапивина, Н. В. Артымук, О. А. Тачкова, В. И. Костин // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 1. – С. 67.
47. Гребова Л. Прогноз репродуктивной функции у девушек с разным морфотипом и конституционально–экзогенным ожирением / Л. Гребова, Н. Дмитриева // Врач. – 1998. – № 7. – С. 27–29.
48. Григорян О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с нарушением углеводного обмена. Взгляд гинеколога-эндокринолога / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева // Трудный пациент. – 2007. - № 9. – С. 57-60.
49. Гриневич В. В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / В. В. Гриневич, И. Г. Акмаев, О. В. Волкова. – СПб.: Simposium, 2004. –159 с.
50. Грищенко В. І. Метаболічний синдром і гіперпластичні процеси в ендометрії: різні грані перименопаузальних розладів / В. І. Грищенко, І. А. Качайло, І. Ю Муризіна // Педіатрія, акушерство і гінекологія.– 2009. – Т. 71, № 2.–С. 76–84.
51. Дайе М. М. Оценка роли эмболизации маточных артерий в функциональной хирургии у пациенток с миомой матки / М. М. Дайе, Д. А. Ниаури, В. К. Рыжов, И. В. Сергеев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Том 14, Вип. 3. – С45-49.
52. Дворяшина И. В. XV Европейский конгресс по проблемам ожирения / И. В. Дворяшина // Экология человека. – 2007. – № 10. – С. 56–58.
53. Демецкая А. Голодная «красота» / А. Демецкая // Фармацевтик. – 2007. – № 12. – С. 7–9.
54. Демидова Т. Ю. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена / Т. Ю. Демидова, А. С. Аметов, А. В. Селиванов // Терапевтический архив. – 2004. - № 12. – С. 75-78.
55. Джавахишвили Н. А. Сосуды сердца / Н. А. Джавахишвили, М. Э.Комахидзе - М.: Наука, 1967.- 356 с.
56. Діагностика та лікування клімактеричних розладів у жінок з синдромом

полікістозних яєчників в анамнезі : метод. рекомендації / Ю. І. Караченцев, Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, Н. О. Кравчун; Ін-т проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України. – К., 2007. – 19 с.

57. Евстигнеева Е. Е. Особенности обменно-эндокринных нарушений у девушек с ожирением / Е. Е. Евстигнеева, И. В. Кузнецова // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 93.

58. Есипова И. К. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки / И. К. Есипова, О. А. Кауфман, Т. С. Крючкова - М.: Медицина, 1971.- 312 с.

59. Жарова Н. В. Актуальность проблемы внутривольного строения нервов яичника / Н. В. Жарова // Прикладні аспекта морфології : наук.-практ. конф., Вінниця, 20–21 трав. 2009 р. : зб. матеріалів. – Вінниця, 2009. – С. 106.

60. Жарова Н. В. Особенности строения маточной и яичниковой артерий / Н. В. Жарова // Медицина третьего тысячелетия : міжвуз. конф. молодих вчених, Харків, 16–18 січ. 2008 р. : зб. тез. – Харків, 2008. – С. 12–13.

61. Жарова Н. В. Сравнительная характеристика строения экстраорганных кровеносных сосудов яичников человека / Н. В. Жарова // Актуальні проблеми морфології : збірник матеріалів наук.-практ. конф., Тернопіль, 16–17 квіт. 2010 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 56.

62. Железов Д. М. Фізіологічні та патологічні маткові кровотечі / Д. М. Железов // Одеський медичний журнал. – 2009. - №2 (112). – С. 73-76.

63. Жигулина Т. А. Морфо-функциональные изменения в печени у больных миомой матки / Т. А. Жигулина // АГ-инфо. – 2008. – № 4. – С. 8-11.

64. Калашникова С. Н. Варианты кровоснабжения яичников женщин зрелого возраста в зависимости от соматотипа / С. Н. Калашникова, Н. В. Жарова // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 36–38.

65. Калашникова С. Н. Возрастные особенности миелинового компонента нервов яичников человека / С. Н. Калашникова, Н. В. Жарова // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 14–17.

66. Каминский А. Ожирение: эпидемиология, риски для здоровья, классификация и формы распределения жировой ткани / А. Каминский // Ліки. – 2005. – № 2. – С. 37–41.
67. Кан Н. Н. Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщины с различными формами ожирения / Н. Н. Кан, Д. Ф. Каримова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 5. – С. 35–38.
68. Капранов С. А. Влияние технических и анатомических факторов на эффективность эмболизации маточных артерий / С. А. Капранов, Б. Ю. Бобров // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 51–56.
69. Каредина В.С. Действие пищевых добавок «тингол-1» и «тингол-2» на яичники крыс/ В.С. Каредина В.Г. Зенкина // Pacific medical journal. – 2003. – № 4. – С. 35-36.
70. Квашенко В. П. Особливості гормонального профілю в перименопаузі у жінок з абдомінальним ожирінням / В. П. Квашенко, О. Г. Яшина // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 103–105.
71. Кириченко І. М. Особливості функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи та показники рівня серотоніну у жінок з ожирінням / І. М. Кириченко, І. В. Ломака // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 105–108.
72. Кобрин В. И. Механизмы действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / В. И. Кобрин, Е. Е. Порман // Вестник аритмологии. – 2000. – № 19. – С. 72–83.
73. Ковалева О. Н. Ожирение как один из компонентов метаболического синдрома / О. Н. Ковалева, Е. В. Герасименко // Врачебная практика. – 2004. – № 4. – С. 57–62.
74. Коваленко В. Л. Клинико-морфологическая характеристика артерио-венозной аномалии матки / В. Л. Коваленко, О. В. Подобед // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 43–45.
75. Козлов С. В. Кількісна та якісна анатомія внутрішньоорганних артерій матки та яєчників жінок плідного віку / С. В. Козлов, К. А. Кушнарєва //

Актуальні питання морфології : III національний конгрес анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України : наукові праці. – К., 2002. – С. 143–144.

76. Королев В. А. Особенности репродуктивного процесса у крыс в условиях электромагнитного экранирования / В. А. Королев, М. В. Захарова, Н. С. Ярмолук // Биология, химия. – 2009. – Том 22 (61), № 3. – С. 68-74.

77. Косыгина А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани : обзор / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 44–50.

78. Крапивина Н. А. Влияние некоторых гормонов на репродуктивную функцию и пищевое поведение у женщин с ожирением / Н. А. Крапивина, Н. В. Артымук, О. А. Тачкова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия. Биология, клиническая медицина. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 19–22.

79. Крапивина Н. А. Динамика гормонального статуса женщин репродуктивного возраста с ожирением на фоне снижения массы тела / Н. А. Крапивина, Н. В. Артымук, О. А. Тачкова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 4. – С. 70–71.

80. Крицкая Н. Г. Взаимосвязь апоптоза и неоангиогенеза с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия / Н. Г. Крицкая, Н. В. Бочкарева, И. В. Кондакова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 39–44.

81. Кузів І. Я. Загальна характеристика структурних змін матки і яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії / І. Я. Кузів, В. Ю. Геряк, В. О. Сологуб // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2011 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 300.

82. Кузів І. Я. Особливості органометричних показників матки і яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії / І. Я. Кузів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. –

2011. – № 1. – С. 70–74.

83. Кузів І. Я. Особливості перебудови гемоциркуляторного русла матки самок білих щурів за умов моделювання ожиріння та при аліментарній дистрофії / І. Я. Кузів, І. Є. Герасимюк // Вісник морфології. – 2011. – Т.17, № 3. – С. 510–514.

84. Кузів І. Я. Патологічні аспекти змін морфофункціонального стану жіночої репродуктивної системи залежно від живлення організму (огляд літератури) / І. Я. Кузів // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2(13). – С. 8–10.

85. Кузів І. Я. Ремодельовання матки та яєчників самок білих щурів за умов експериментального ожиріння та аліментарної дистрофії / І. Я. Кузів, І. Є. Герасимюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : LV підсумкова науково-практична конференція, 9 червня 2011 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 140.

86. Кузів І. Я. Рентгенангіографічна характеристика судин матки і яєчників білих лабораторних щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії / І. Я. Кузів, І. Є. Герасимюк // Вісник морфології. – 2011. – Т.17, № 2. – С. 272–275.

87. Кузів І. Я. Рентгенологічна характеристика ремодельовання судинного русла матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії / І. Я. Кузів // Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології : науково-практична конференція, 17-18 червня 2011 р. : зб. конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 104–105.

88. Кузів І. Я. Цитологічна характеристика вагінальних мазків самок білих щурів з модельованим ожирінням та аліментарною дистрофією / І. Я. Кузів, І. Є. Герасимюк // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 3, Т. 1 (87) – С. 90–93.

89. Кузів І. Я. Діагностика гормонального фону за умов експериментального ожиріння та аліментарної дистрофії методом кольпоцитології / І. Я. Кузів // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С. 277.



90. Кузнецова И. В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников / И. В. Кузнецова, В. Н. Коновалова // Акуш. и гин. – 2004. – № 4. – С. 9–12.
91. Кустов Д. Ю. Сопряжённость эстрального цикла и груминговой активности у белых крыс / Д. Ю. Кустов // Збірник статей. – 2008. – Вип. 12, Том 2. – С. 170-175.
92. Кушнарєва Е. А. Морфологические особенности артериального кровоснабжения яичников / Е. А. Кушнарєва // Вісник морфології. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 301–303.
93. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – Киев. : Вища школа, 1983. – 382 с.
94. Левківська І. Г. Ехометричні показники матки міських дівчаток Поділля в різні фази менструального циклу / І. Г. Левківська // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 15–20.
95. Левківська І. Г. Особливості ехометричних параметрів яєчників у різні фази менструального циклу дівчаток із різними соматотипами / І. Г. Левківська // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 202–206.
96. Лептин у хворих з метаболічним синдромом. Характеристики лептину у хворих з метаболічним синдромом залежно від ступеня ожиріння та віку / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2008. - № 4. – С. 26-29.
97. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности : пособие для врачей / сост. В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, О. Ф. Серова [и др.] – М., 2005. – 24 с.
98. Лизин М. А. Синдром затримки росту вагітної матки : (клін.-фундамент. аспекти) / М. А. Лизин, Є. М. Нейко, І. Г. Дацун. – Івано-Франківськ : [б. и.], 2004. – 191 с.
99. Линева О. И. Восстановление менструальной и репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и ожирением путем коррекции нарушений углеводного

обмена. / О. И. Линева, М. В. Глухова // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 22–26.

100. Лучков А. И. Анатомо–хірургічні особливості розташування артеріальних судин матки та її придатків і наявність артеріальних анастомозів за умов норми та при фіброміомі матки / А. И. Лучков // Одеський мед. журн. – 2006. – № 6. – С. 70–75.

101. Мазаева Н. А. Жировая ткань, лептин и нервная анорексия / Н. А. Мазаева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 18–28.

102. Мазаева Н. А. Нервная анорексия – проблема далекая от разрешения / Н. А. Мазаева, А. А. Осипова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 10. – С. 85–94.

103. Максимов А. С. К вопросу о топографии маточной артерии и тазового отдела мочеточника у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста / А. С. Максимов, С. В. Кузнецов, Д. А. Ниаури, И. В. Гайворонский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 53. – С. 64.

104. Малеева А. Клиническое значение определения рецепторов эстрогенов и прогестерона в тканях матки человека / А. Малеева, В. Милков // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 5. – С. 55–57.

105. Манухин И. Б. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с синдромом поликистозных яичников / И. Б. Манухин, М. А. Говоркян, О. Б. Кухаркина // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 18–21.

106. Марилов В. В. Динамика булимических расстройств при нервной анорексии и нервной булимии / В. В. Марилов, М. Б. Сологуб // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 18–22.

107. Маркін Л. Б. Корекція порушень менструальної функції при пубертантному виснаженні з використанням БАД «Біотроф–8+фітокомплекс» // Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович // Практична медицина. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 9–11.

108. Марчук В. Ф. Морфогенез половых залоз у зародковому періоді онтогенезу людини / В. Ф. Марчук // Таврич. мед.–биол. вестн. – 2006. – Т. 9, № 3, Ч. III. – С. 106–108.
109. Михалева Л. М. Морфофункциональная характеристика кровеносных сосудов яичника при фибромиоме / Л. М. Михалева, А. А. Соломатина, Н. С. Саргсян // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 8. – С. 40–42.
110. Михеева Е. Ю. Цереброспинальная жидкость – ее биологические свойства и влияние на репродуктивную систему млекопитающих животных и человека / Е. Ю. Михеева // Таврический медико–биологический вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 89–94.
111. Мкртумян А. М. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью / А. М. Мкртумян, Н. Б. Чагай // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 55–59.
112. Морфометрический анализ состояния внутриорганных кровеносных сосудов / В. Ш. Белкин, А. А. Дорофеев, В. С. Машков, М. У. Усманов // Арх. анат. гистол. и эмбриол.- 1980.- Т. 79, вып. 7.- С. 88-93.
113. Нарушение метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и бесплодием /Л. В. Сутурина, Н. В. Скляр, А. В. Лабыгина [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2009. - №1 (36). – С. 27-30.
114. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб. : Лань, 2001. – 464 с.
115. Ожирение – хроническая неинфекционная эпидемия / Н. Е. Вознюк, В. Б. Иванов, А. В. Лосев, С. А. Прилепа // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 1.
116. Ожирение : этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
117. Ожирение и гормональная функция яичников / Е. В. Мишарина, В. В. Потин, А. В. Тиселько, Н. В. Боровик // Эфферентная терапия. – 2007. –

Т. 13, № 1. – С. 42–44.

118. Ожирение и здоровье женщины / В. Н. Серов, Н. И. Кан, Е. А. Богданова [и др.]. – М. : ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2005. – 184 с.

119. Ожирение у подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов, Л. А. Чернова, А. Ю. Бельгов. – СПб : ЭЛБИ, 2003. – 216 с.

120. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О. М. Біловол, О. М. Ковальова, С. С. Попова, О. Б. Тверетінов. – Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – 620 с.

121. Осипова А. А. Репродуктивные возможности женщин, болеющих нервной анорексией : обзор литературы / А. А. Осипова, Н. В. Самочатова // Проблемы репродукции. – 2007. – № 5. – С. 34–36.

122. Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально–висцеральным и глутеофemorальным ожирением / А. В. Светлаков, М. В. Яманова, Н. А. Махалова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2001. – № 3. – С. 16–19.

123. Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом / В. В. Бекезин, Л. В. Козлова, В. А. Милягин, И. С. Козлова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 32–36.

124. Петербургская В. Ф. Расстройства менструальной функции в пубертатном возрасте / В. Ф. Петербургская // Здоров'я України. – 2008. – Том 10, № 1. – С. 57-59.

125. Подрушняк Е. В. Методы исследования костной системы / Е. В. Подрушняк, Е. И. Суслов – К. : Здоров'я, 1975. – 109 с.

126. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин, больных раком эндометрия, с различной массой тела / Н. В. Артымук, Л. Ф. Гуляева, В. О. Иустыльняк [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 49–53.

127. Попова С. С. Новый підхід до диференціальної діагностики ендокринопатій, що супроводжуються ендогенним гіперкортицизмом і полікістозом яєчників / С. С. Попова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 60–64.
128. Потин В. В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников / В. В. Потин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – № 2 – С. 24–25.
129. Прилепская В. Н. Ожирение в практике акушер–гинеколога / В. Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 59–61.
130. Прилепская В. Н. Ожирение у женщины в различные возрастные периоды / В. Н. Прилепская, Е. В. Гогаева // Гинекология. – 2002. – Том 4, № 1. – 84-87.
131. Прилепская В. Н. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины / В. Н. Прилепская, Е. В. Цаллагова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 51–55.
132. Применение ингибиторов ароматазы в лечении предопухолевой и опухолевой патологии матки / М. А. Данилова, С. Я. Максимов, Э. Д. Гершфельд [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 3. – С. 94–104.
133. Пролиферативная активность, апоптоз и стероиды в регуляции роста миомы матки / В. И. Кулаков, В. А. Бурлев, Н. И. Волков, С. В. Павлович // Молекулярная медицина. – 2003. – № 3. – С. 44–49.
134. Резников А. Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования). / А. Г. Резников // Журнал АМН Украины. – 2003. – Т.9, № 3. – С. 423–437.
135. Роль и место эмболизации маточных артерий в лечении сочетанных доброкачественных заболеваний матки / Х. З. Гусаева, В. И. Круглов, Л. В. Адамян [и др.] // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2008. – № 2. – С. 32–35.

136. Самочатова Н. В. Аменорея у больных нервной анорексией / Н. В. Самочатова, А. А. Осипова // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 46–51.
137. Семенов С. Н. К вопросу о вариантной анатомии некоторых кровеносных сосудов / С. Н. Семенов, Н. Т. Алексеева, Л. А. Лопатина [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2., № 1. – С. 68–69.
138. Серов В. Н. Клинико–патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом / В. Н. Серов, Н. И. Кан // Акуш. и гин. – 2004. – № 5. – С. 29–33.
139. Серов В. Н., Кан Н. И. Ожирение и репродуктивное здоровье : обзор литературы / В. Н. Серов, Н. И. Кан // Пробл. репрод. – 2004. – № 3. – С. 16–20.
140. Силина Т. Н. Морфофункциональные изменения в половых органах самок белых крыс при эстрогенной стимуляции / Т. Н. Силина, А. А. Губарь, Н. К. Силина // Органы половой системы и вопросы конституциональной, возрастной и экспериментальной морфологии : научно-практическая конференция, 14-15 апреля 2000 г. : мат. докл. научн. конф. – Гродно, 2000. – С. 40-42.
141. Скляр Н. В. Особенности метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и различным статусом фертильности / Н. В. Скляр, Л. И. Колесникова, Л. В. Сутурина [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 2. – С.37.
142. Скопичев В. Г. Изменения сосудистого русла матки человека при миомах / В. Г. Скопичев, Г. А. Савицкий // Арх. патологии. – 1992. – Т. 54, № 4. – С. 27–30.
143. Сметник В. П. Заместительная гормональна терапия: вопросы контроля массы тела / В. П. Сметник, И. Г. Шестакова // Здоров'я України. – 2007. – № 5. – С. 69-70.

144. Сомова В. В. К вопросу об извитости ретинальных сосудов // Офтальмологический журнал.- 1987.- № 8.- С. 488-491.
145. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде / Ю. Э. Доброхотова, Р. О. Юсупова, Р. И. Озерова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 3. – С. 52–57.
146. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения/ З. Р. Кантемирова, А. М. Торчинов, Т. А. Жигулина [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 54–57.
147. Сучасні аспекти ожиріння: клініка, діагностика, лікування : матеріали наук.-практ. конф., 26 листоп., 2004 р., Вінниця / за ред. С. Д. Хіміча. – Вінниця : Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова, 2004. – 55 с.
148. Терещенко И. В. Гормональные показатели при разных типах ожирения / И. В. Терещенко // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 63–65.
149. Терещенко И. В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения : обзор / И. В. Терещенко // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 7. – С. 9–14.
150. Тиканова В. В. Взаимосвязь и коррекция обменно–эндокринных расстройств у женщин с нарушениями менструального цикла на фоне ожирения / В. В. Тиканова, И. В. Кузнецова // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 12–17.
151. Топка Э. Г. Морфологические особенности внутриорганный артериального русла яичников / Э. Г. Топка, Е. А. Кушнарера, А. А. Кушнарев // Вісник морфології. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 285–286.
152. Устюхина И. А. Случай смерти от алиментарной дистрофии, сопровождающей нервную анорексию / И. А. Устюхина, М. В. Федулова // Судебно–медицинская экспертиза. – 2007. – Т. 50., № 4. – С. 36–37.
153. Фролова И. И. Рак эндометрия и ожирение / И. И. Фролова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 3. – С. 63–58.

154. Цаллагова Е. В. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины / Е. В. Цаллагова, Н. В. Прилепская, // Гинекология. – 2005. – Том 7, № 1. – 74-77.
155. Чайка Г. В. Взаємозвязки ехографічних показників матки і додатків із показниками гормонального фону дівчат підліткового та юнацького віку у різні фази менструального циклу / Г. В. Чайка, І. В. Гунас // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 221–223.
156. Шабрыкина Н. С. Моделирование влияния формы кровеносного капилляра на фильтрационно-реабсорбционные процессы / Н. С. Шабрыкина, Н. Н. Висталин, А. Г. Глачаев // Российский журнал биомеханики. – 2004. – Т. 8., № 1. – С. 67–75.
157. Шевцова Е. Ю. Реакция тучно-клеточной популяции и микроциркуляции в эндометрии маточных рогов крысы на действие лазера в ближнем инфракрасном диапазоне в разные фазы эстрального цикла / Е. Ю. Шевцова, Ж. А. Голощапова, Л. В. Астахова // Известия Челябинского научного центра. – 2004. – № 2. – С. 199–202.
158. Шепельская Н. Р. Идентификация опасности репродуктивной токсичности синтетического пиретроида альфа-циперметрина / Н. Р. Шепельская, С. Д. Сапожникова // Проблеми харчування. – 2009. – №1-2. – С. 41-47.
159. Шешакова И. Г. Влияние комбинированной ЗГТ 17β-эстрадиолом с дигидрогестероном на углеводный обмен, массу тела и распределение жировой ткани у женщин в постменопаузе / И. Г. Шешакова // Климактерий и постменопауза. –1999. – № 4. – С. 13–15.
160. Шошенко К. А. Архитектоника кровеносного русла / К. А. Шошенко, А. С. Голуб, В. И. Брод – Новосибирск: Наука, 1982.– 123 с.
161. Щербаков А. Ю. Кольпоцитологическая характеристика угрожающего аборта / А. Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 78–80.



162. Эмболизация маточных артерий в комплексном лечении миомы матки / З. А. Кавталадзе, Л. Н. Улятовская, Д. А. Запорожцев [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2008. – № 14. – С. 43–43а.
163. Эндокринно–метаболические параметры у женщин с ожирением в зависимости от типа распределения подкожного жира / Э. Л. Астраханцева, В. Г. Селятицкая, В. Н. Мельников [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 1. – С. 111.
164. Юзько О. М. Порушення обміну ліпідів при надмірних маткових кровотечах пременопаузального віку / О. М. Юзько, М. Д. Шипитко // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 1. – 9-11.
165. Ярыгин Н. Е. Морфологическая класификация сосудистых изменений системы микрогемодикуляции / Н. Е. Ярыгин, Т. Н. Николаева, А. В. Кораблев // Архив патологии. – 1993. – Т. 55, № 4. – С. 43–47.
166. A comparison of body mass index, waist–hip ratio and waist circumference as predictors of all–cause mortality among the elderly: the Rotterdam study / T. L. Vischer, J. C. Seidell, A. Molarias et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Dis. – 2001. – Vol. 25, № 11. – P. 1730–1735.
167. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production / S. Schinner, H. S. Willenberg, D. Krause [et al.] // Int. J. Obesity. – 2007. – Vol. 31, № 5. – P. 864–870.
168. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans / D. E. Cummings, J. Q. Purnell, R. S. Frayo [et al.] // Diabetes. – 2001. – Vol. 50, № 8. – P. 1714–1719.
169. A Technique for the Measurement of Visceral Fat by Ultrasonography: Comparison of Measorement by Ultrasonography and Computer Tomography / M. Hirooka, T. Kumagi, K. Kurose [et al.] // Internal. Med. – 2005. – Vol. 44, № 8. – P. 794–799.

170. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome / H. Masuzaki, J. Paterson, H. Shinyama [et al.] // *Science*. – 2001. – Vol. 294, № 5549. – P. 2166–2170.
171. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling / C. M. Revankar, D. F. Cimino, L. A. Sklar, [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 307, № 5715. – P. 1625–1630.
172. Abelson Ph. The Obesity Epidemic / Ph. Abelson, D. Kennedy // *Science*. – 2004. – Vol. 305, № 5684. – P. 611.
173. Adiponectin Reduces Atherosclerosis in Apolipoprotein E–Deficient Mice / Y. Okamoto, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 22. – P. 2767–2770.
174. Age–related changes of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: pathophysiological correlates / E. Ferrari, L. Cravello, B. Muzzoni [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 144, № 4. – P. 319–329.
175. AHA/NHLBI Scientific statement. Diagnosis and Management of the metabolic Syndrome/ S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 17. – P. 2735–2752.
176. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity / B. O. Yuldiz, M. A. Suchard, M. Wong [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101, № 28. – P. 10434–10439.
177. Altman J. Weight in the balance / J. Altman // *Neuroendocrinology*. – 2002. – Vol. 76, № 3. – P. 131–136.
178. American Heart Association. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary / R. H. Eckel, D. A. Jork, S. Rossner [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 18. – P. 2968–2975.
179. AMP–kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus / K. Minokoshi, T. Alquier, N. Fukukawa [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 428, № 6982. – P. 569–574.

180. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X / B. J. Shen, J. F. Todaro, R. Niaura [et al.] // *Amer. J. Epidemiology*. – 2003. – Vol. 157, № 8. – P. 701–711.
181. Ash C. Obesity: in the Brain or the Gut? / Caroline Ash // *Science*. – 2007. – Vol. 315, № 10. – P. 575.
182. Association of polymorphism of the interleukin–6 receptor complex with obesity and with hyperandrogenism / H. F. Escobar–Morreale, R. M. Calvo, G. Villuendas [et al.] // *Obes. Res.* – 2003. – № 11, № 8. – P. 987–996.
183. Azziz R. High level of androgens is a main feature of polycystic ovary syndrome / R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80, № 6. – P. 323–331.
184. Beck P. Neuropeptides and obesity / P. Beck // *Nutrition*. – 2000. – Vol. 16, № 10. – P. 916–923.
185. Beneficial effect of hormone replacement therapy on weight loss in obese menopausal women / L. Chmouliovsky, F. Habicht, R.W. James [et al.] // *Maturitas*. – 1999. – № 32, № 3. – P. 147–153.
186. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous and visceral fat / I. Janssen, S. B. Hcymysfield, D. B. Allison [et al.] // *Am. J. Clin Nutr.* – 2002. – Vol. 75, № 4. – P. 683–688.
187. Bray G. A. Etiology and pathogenesis of obesity / G. A. Bray // *Clinical Cornerstone*. – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 54–57.
188. Bray G. A. Medical Consequences of Obesity / G. A. Bray // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2583–2589.
189. Brewer CJ. The adverse effects of obesity on conception and implantation / C. J. Brewer, A. H. Balen // *Reproduction*. – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 347–364.
190. Cardiovascular complications of obesity in adolescents / F. Jr. Orio, S. Palomba, T. Cascella [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 70–80.

191. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G. T. Barner, Q. Vang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1821–1830.
192. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action and insulin secretion / B. Vojarova, C. Weyer, K. Hanson [et al.] // *Obes. Res.* – 2001. – Vol. 9, № 7. – P. 414–417.
193. Climacteric modifications in body and fat distribution / M. Gambacciani, M. Ciaponi, B. Cappagli [et al.] // *Climacteric.* – 1999. – Vol. 2, №1. – P. 37–44.
194. Consumption of a high-fat diet induces central insulin resistance independent of adiposity / D. J. Clegg, K. Gotoh, C. Kemp [et al.] // *Physiol Behav.* – 2011. – Vol. 103, № 1. – P. 10–16.
195. Conway G. S. Premature ovarian failure / G. S. Conway // *Br. Med. Bull.* – 2000. – T. 56, № 3. – P. 643–649.
196. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women / P. M. Ridker, J. E. Buring, N. R. Cook [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 391–397.
197. Das U. N. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? / U. N. Das // *Exp. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 227, № 11. – P. 987–997.
198. Das U. N. Is obesity an inflammatory condition? / U. N. Das // *Nutrition.* – 2001. – № 17, № 11-12. – P. 953–966.
199. Diez J. J. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease / J. J. Diez, P. Iglesias // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, № 3. – P. 293–300.
200. Differentiation between Obesity and Insulin Resistance in the Association with C-reactive protein / T. Mc Laughlin, F. Abbasi, C. Lamendola [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 23. – P. 2908–2912.
201. Doppler study of the uterine arteries and ovarian stroma in patients with polycystic ovary syndrome / A.V. Resende, M. C. Mendes, M. Dias de Moura [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2001. – Vol. 52, №. 3. – P. 153–157.

202. Douchet E. Fasting and postprandial total ghrelin remain unchanged after short-term energy restriction / E. Douchet, M. Pomerleau, M. E. Harper // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 1727–1732.
203. Dulloo A. G. A sympathetic defense against obesity / A. G. Dulloo // *Science.* – 2002. – Vol. 297, № 5582. – P. 780–781.
204. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome / F. Orio, S. Palomba, T. Cascella [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 9. – P. 4588–4593.
205. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes / G. Boden, K. Sargrad, C. Homko [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 2005. – Vol. 142, № 6. – P. 403–411.
206. Effect of melatonin on intra-abdominal fat in correlation with endometrial proliferation in ovariectomized rats / R. Ciortea, N. Costin, I. Braicu [et al.] // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31, № 8. – P. 2637–2643.
207. Effect of multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women / G. Nicoletti, G. Giugliano, A. Pontillo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 5–8.
208. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial / K. Eptosito, A. Pontillo, C. Di Palo [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, № 14. – P. 1799–1804.
209. Ehrmann D. A. Polycystic ovary syndrome (PCOS) / D. A. Ehrmann // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 12. – P. 1223–1236.
210. Elevated C-reactive protein, another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity / I. Lemieux, A. Pascot, D. Prud'Hommol [et al.] // *Arterioscl. Thromb. Vase. Biol.* – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 968–970.
211. Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome / B. A. McCormick, R. D. Wilburn, M. A. Thomas [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 8. – P. 2625–2627.

212. Engeland A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32 year follow-up of 227.000 Norwegian boys and girls / A. Engeland, T. Bjorge, A. J. Sogaard // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 157, № 6. – P. 517–523.
213. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue / G. Jacobellis, F. Assael, M. C. Ribaud [et al.] // *Prediction Obesity Research.* – 2003. – Vol. 11, № 2. – P. 304–310.
214. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha 2A-adrenergicreceptor directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implication for the fetal fat distribution / S. B. Pedersen, K. Kristensen, P. A. Hermann [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 4. – P. 1869–1878.
215. Estrogen reduces proinflammatory cytokines in rodent adipose tissue: studies in vivo and in vitro / J. M. Breuin, C. B. Hiellen, S. B. Pedersen [et al.] // *Herm. Metab. Res.* – 2003. – Vol. 35, № 3. – P. 142–146.
216. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adypocyte cell volume, serum TNF- $\alpha$ , soluble serum TNF-receptor-2 concentration and C-peptide level / G. Winkler, S. Kiss, L. Keszthelyi [et al.] // *Pour. J. Endocrin.* – 2003. – Vol. 149, № 2. – P. 129–135.
217. Febbraio M. CD36: a class of scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism / M. Febbraio, D. P. Hajjar, R. L. Silverstein // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108, № 6. – P. 785–791.
218. Friedrich M. J. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries / M. J. Friedrich // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287, № 11. – P. 1382–1386.
219. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels / A. Bottner, J. Kratzsch, G. Muller [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 4053–4061.
220. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference / K. E. Wortley, K. D. Anderson, K. Garcia [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2004. – Vol. 101, № 21. – P. 8227–8232.

221. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats / J. Lin, K. Matsumura, M. Fukuhara [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, № 5. – P. 977–982.
222. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans / A. M. Wren, L. J. Seal, M. A. Cohen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 86, № 12. – P. 992–5995.
223. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons / H. Yamamoto, C. E. Lee, J. N. Mareus [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 43–52.
224. Greenberg A. S. Identifying link between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte – derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. S. Greenberg, M. L. McDaniel // *Europ. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32, Suppl. 3. – P. 24–34.
225. Gut hormonal PYY (3–36) physiologically inhibits food intake / R. L. Batterham, M. A. Cowley, C. J. Small [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 418, № 6898 – P. 650–654.
226. Hainer V. Fat or fit: what is more important? / V. Hainer, H. Toplak, V. Stich // *Diabetes Care* – 2009. – Vol. 32 Suppl 2. – P. 392–397.
227. Heilbronn L. K. Energy restriction and weight loss on very-low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese healthy women / L. K. Heilbronn, M. Noakes, P. M. Clifton // *Arterioscl. Thromb. Vase. Biol.* – 2001. – № 21, № 6. – P. 968–970.
228. Higgins S. C. Ghrelin, the peripheral hunger hormone / S. C. Higgins, M. Gueorguiev, M. Korbonits // *Annals of Medicine*. – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 116–136.
229. Homocystein and steroid levels in metformin treated women with polycystic ovary syndrome / J. Vrbikova, M. Bicikova, J. Tallova [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2002. – Vol. 110, № 2. – P. 74–76.
230. In vivo oocyte developmental competence is reduced in lean but not in obese superovulated dairy cows after intraovarian administration of IGF1 /

M. A. Velazquez, K. G. Haderler, D. Herrmann [et al.] // *Reproduction*. – 2011. – Vol. 142, № 1. – P. 41–52.

231. Increased endothelin–1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effects of metformin therapy / E. Diamanti–Kandarakis, G. Spina, C. Kouli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 10. – P. 4666–4673.

232. Increases in nitric oxide concentrations correlate strongly with body fat in obese humans / J. W. Choi, S. H. Pai, S. K. Kin [et al.] // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47, № 6. – P. 1106–1109.

233. Inulin gene expression pattern in rat pancreas during the estrous cycle / S. Morimoto, M. A. Cerbon, A. Alvarez–Alvarez [et al.] // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68, № 26. – P. 2979–2985.

234. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity / K. Miyawaki, J. Yamada, N. N. Ban [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8, № 7. – P. 738–742.

235. Interleukin–18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angine / S. Blankenberg, L. Tiret, C. Bickel [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 1. – P. 24–30.

236. Interleukin–6–deficient mice develop mature–onset obesity / V. Wallenius, K. Wallenius, B. Ahren [et al.] // *Nat. Med.* – 2002 – Vol. 8, № 1. – P. 75–79.

237. Intra–abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements / C. C. Leite, B. L. Wajchenberg, R. Radominski [et al.] // *Metabolism*. – 2002. – Vol. 51, № 8. – P. 1034–1040.

238. Jackson M. B. Neuroendocrine and metabolic effects of adipocyte–derived hormones / M. B. Jackson, R. S. Ahima // *Clin. Sci.* – 2006. – Vol. 110, № 2. – P. 143–152.

239. James W. P. T. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies / W. P. T. James, N. Rigby, R. Leach // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 3–8.



240. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 439–451.
241. Kalra S. P. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight / S. P. Kalra, M. Gshuye, X. U. Bin // *Endocrine Rev.* – 1999. – Vol. 20, № 1. – P. 88–100.
242. Kojima M. Ghrelin: structure and function / M. Kojima, K. Kangawa // *Physiological Reviews.* – 2005. – Vol. 85, № 2. – P. 495–522.
243. Kovalyova O. The level of interleukin-6 and C-reactive protein in patient with metabolic syndrom / O. Kovalyova, O. Gerasymenko // *Sixteenth European Meeting on Hypertension.* – 2006. – P. 214.
244. Lakhani K. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries / K. Lakhani, A. M. Seifalian, P. Hardiman // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 1. – P. 81–85.
245. Legro R. S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? / R. S. Legro // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 302–312.
246. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: A comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy / A. Lopez-Candales // *J. Med.* – 2001. – Vol. 32, № 5–6. – P. 283–300.
247. Low grade systemic inflammation in overweight children / M. Visser, L. M. Bouter, G. M. McQuillan [et al.] // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107, № 1. – P. 1–6.
248. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance hypertension and the prevalence of type 2 diabetes / S. M. Poykko, E. Kellokoski, S. Horkko [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, № 10. – P. 2546–2553.
249. Lowe N. K. Proposed biological linkages between obesity, stress and inefficient uterine contractility during labor in humans / N. K. Lowe, E. J. Corwin // *Med Hypotheses.* – 2011. – Vol. 76, № 5. – P. 755–760.
250. Maternal obesity and overnutrition alter fetal growth rate and cotyledonary vascularity and angiogenic factor expression in the ewe / Y. Ma, M. J. Zhu,

L. Zhang [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 1. – P. 249–258.

251. McDonnell D. P. Connections and regulation of the human estrogen receptor / D. P. McDonnell, J. D. Norris // *Science.* – 2002. – Vol. 296, № 5573. – P. 1642–1644.

252. Norman R. J. Obesity and disorders of the reproductive system / R. J. Norman // *Reprod. Fertil. Dev.* – 1998. – Vol. 10, № 1. – P. 55–63.

253. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1796–1808.

254. Overweight and obesity (high body mass index) / W. P. T. James, R. Jackson–Leach, C. Ni Mhurchu [et al.] // *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors* / M. Ezzati, A. D. Lopez, A. Rodgers [et al.] – Geneva : WHO, 2004. – Vol. 1 – P. 497–596.

255. Overweight and obesity among US children, adolescents and adults. 2001–2002 / A. A. Hedley, C. L. Ogden, C. L. Jonson [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 23. – P. 2847–2850.

256. Particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls / S. Dejager, C. Pichard, P. Giral [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2001. – Vol. 54, № 4. – P. 455–462.

257. Peters A. The selfish brain: competition for energy resources / A. Peters // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 143–180.

258. Pi–Sunyer X. A Clinical view of the obesity problem / A. Xavier Pi–Sunyer // *Science.* – 2003. – Vol. 299, № 5608. – P. 859–860.

259. Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women / H. Zamrazilová, V. Hainer, D. Sedláčková [et al.] // *Physiol Res.* – 2008. – Vol. 57 Suppl 1. – P. 49–55.

260. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction / G. Paradisi, H. O. Steinrerg, A. Hempfling et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 10, № 10. – P. 1410–1415.
261. Popkin B. M. The nutrition transition worldwide obesity dynamics and their determinants / B. M. Popkin, P. Gordon–Larsen // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 2–9.
262. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome / R. S. Christian, D. A. Damesic, T. Behrenbeck [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2562–2568.
263. Prevalence and trend in obesity among US adults 1999–2000 / K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, № 14. – P. 1723–1727.
264. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000 / C. L. Ogden, X. M. Flegal, M. D. Carroll [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 1728–1732.
265. Reduction of inflammatory cytokine concentration and improvement of endothelial function in obese women after weight loss over one year / P. Ziccardi, F. Nappo, G. Giugliano [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 105, № 7. – P. 804–809.
266. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long–term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 41–47.
267. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis / M. Matsuda, I. Shimomura, Y. Matsuzawa [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 40. – P. 37487–37491.
268. Role of melanocortin–4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin / K. Rahmouni, W. G. Haynes, D. A. Morgan [et al.] // *Neurosci.* – 2003. – № 23, № 14. – P. 5998–6004.
269. Rutter M. K. C–reactive protein, the metabolic syndrom and prediction of cardiovascular event in the Framingham Offspring Study / M. K. Rutter, J. B. Meigs, L.V. Sullivan // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 4. – P. 380–385.

270. Sarfati J. Obesity and female reproduction / J. Sarfati, J. Young, S. Christin-Maitre // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2010. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. 49–53.
271. Seeley R. J. The brain and regulation of body weight / R. J. Seeley, S. C. Woods // *Heart and Metabolism Obesity*. – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 4–8.
272. Serum concentration of nitric oxide, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity / M. Olszanecka-Glinianowicz, M. Ginianowicz, B. Zahorska-Markiewicz [et al.] // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53, № 10. – P. 1268–1273.
273. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: Relationship to Insulin Resistance and to Obesity / H. F. Escobar-Morreale, J. I. Botella-Carrtero, G. Villuendas [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 806–811.
274. Serum NO (nitric oxide) and TNF- $\alpha$  in obesity / B. Zahorska-Markiewicz, M. Olszanecka-Glinianowicz, J. Janowska [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2001. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. S129 (abstract).
275. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome / L. J. Moran, M. Noakes, P. M. Clifton [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 84, № 1. – P. 77–87.
276. Simoncini T. Non-genetic actions of sex steroid hormones / T. Simoncini, A. R. Genazzani // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, № 3. – P. 281–292.
277. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary endocrine compared to controls / S. Dejager, C. Pichard, P. Giral [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2001. – Vol. 54, № 4. – P. 455–462.
278. Smith S. K. Angiogenesis and reproduction / S. K. Smith // *Br. J. Obstet, Gyn.* – 2001. – Vol. 108, № 8. – P. 777–783.
279. Soluble tumor necrosis factors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance / S. Dzienis-Straczkowska, M. Straczkowski, Z. Stepień [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 875–880.

280. STAT3 signaling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction / S. H. Bates, W. H. Stearns, T. A. Dundon [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 421, № 6925. – P. 856–859.
281. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protection against obesity–linked insulin resistance in muscle / M. Perreault, A. Marette // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7, № 10. – P. 1138–1143.
282. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Fruhbeck, J. Gomes–Ambrosi, T. J. Muruzabal [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 6. – P. 827–847.
283. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States / A. H. Mokdad, B. A. Bowman, E. S. Ford [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286, № 10. – P. 1195–1200.
284. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis / M. A. Cowley, R. Q. Smith, S. Diano [et al.] // *Neuron*. – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 649–661.
285. The Examination Committee of Criteria for «Obesity disease» in Japan; Japan society for the Study of Obesity. New criteria for «Obesity disease» in Japan // *Circ.* – 2002. – Vol. 66, № 11. – P. 987–992.
286. The interleukin–6 (–174) G/C promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians / B. Vozarova, J. M. Fernandes–Real, W. C. Knowler [et al.] // *Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 112, № 4. – P. 409–413.
287. The methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism / B. Peral, J. L. San Millan, R. Castello [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 8. – P. 3977–3983.
288. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome / G. Loverro, F. Lorusso, L. Mei [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 157–162.
289. The role of diet in the restoration of reproductive function and metabolism in

- women with overweight and PCOS / L. J. Moran, M. Noakes, P. M. Clifton [et al.] // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism.* – 2003. – Vol. 88, № 2. – P. 812–819.
290. TNF- $\alpha$  and hyperandrogenism: a clinical, biochemical and molecular genetic study / H. F. Escobar–Morreale, R. M. Calvo, J. Sancho [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 8. – P. 3761–3767.
291. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk / F. F. Ribeiro–Filho, A. N. Faria, O. Jr. Kohlmann [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 3. – P. 713–717.
292. Validity– and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra–abdominal adipose tissue / R. P. Stock, O. Wink, P. M. Zelissen [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25, № 9. – P. 1346–1351.
293. Vrbikova J. Obesity and polycystic ovary syndrome / J. Vrbikova, V. Hainer // *Obes Facts.* – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 26–35.
294. Wajchenberg B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg // *Endocrine Reviews.* – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 731–738.
295. Walker C. L. Uterine fibroids: the elephant in the room / C. L. Walker, E. A. Stewart // *Science.* – 2005. – Vol. 308, № 5728. – P. 1589–1592.
296. Whitman S.C. Interleukin–18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E (–/–) mice through release of interferon– $\gamma$  / S. C. Whitman, P. Ravisankar, A. Daugherty // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90, № 2. – P. 34–38.
297. Williams G. The hypothalamus and the control of energy homeostasis. Different circuits, different purposes / G. Williams, C. Bing // *Physiol. Behav.* – 2001. – Vol. 74, № 4. – P. 683–701.
298. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. – Geneva : World Health Organization, 2002. – 21p.
299. Zharova N. V. Age characteristics of myeloarchitectonics of ovarian nerves in women of childbearing age / N. V. Zharova // 2nd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors, Kharkiv, April 8–10, 2009 : abstract book. – Kharkiv, 2009. – P. 48.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з науково-дослідницької  
роботи Донецького національного  
медичного університету

ім. М. Горького, д.мед.наук,  
професор Зінкович І.І.



28 жовтня 2011р.


**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри та навчальний процес.

Завідувач кафедри  
оперативної хірургії та  
топографічної анатомії,  
д.мед.н., професор

М.В. Антіпов

«Затверджую»

В.о. проректора  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного медичного  
університету  
доц.  Геруш І.В.  
« 10 » \_\_\_\_\_ 2011 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиції для впровадження:** “Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії”.

**Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра анатомії людини.

**Автор:** асистент Кузів І.Я.

**Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету.

**Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.

**Форма впровадження:** доповнені матеріали лекцій та практичних занять.

**Завідувач кафедри анатомії,  
топографічної анатомії та оперативної  
хірургії, доктор медичних наук,  
професор**



**Ахтемійчук І.О.**



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи

ДЗ «Луганський державний

медичний університет»

д.м.н., проф. Ю. Г. Нустовий



*Нустовий*  
« 3 » 11 2011р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського.
3. **Автор** – здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії Луганського державного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри  
оперативної хірургії  
та топографічної анатомії  
д.м.н., професор

**Ю.М. Вовк**



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з навчальної роботи  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М.І.Пирогова  
проф. Гумінський Ю.Й.  
« 31 » 10 2011р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри  
анатомії людини  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М.І.Пирогова  
д.мед.н., професор

Ю.Й. Гумінський

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з наукової роботи  
 Вінницького національного  
 медичного університету  
 ім. М.І.Пирогова  
 д.мед.н. Петрушенко В.В.



« 11 » 2011р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** науково-дослідницький центр Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач НДЦ  
 Вінницького національного  
 медичного університету  
 ім. М.І.Пирогова  
 д.мед.н., професор

І.В. Гунас

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
ім. Данила Галицького



*4* *5* проф. Луцик О.Р.

« 03 » 11 2011р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри  
нормальної анатомії  
Львівського національного  
медичного університету  
ім. Данила Галицького  
д.мед.н., професор

 Ю.Я. Кривко

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет»

д.мед.н., професор \_\_\_\_\_ І.П.Вакалюк



\_\_\_\_\_ 2011 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри  
анатомії людини  
ДВНЗ «Івано-Франківський  
національний медичний університет»  
д.мед.н., професор



\_\_\_\_\_ В.А. Левицький

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи  
ДЗ «Луганський державний  
медичний університет»  
проф. Пустовий Ю.Г.



« 11 » \_\_\_\_\_ 2011р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ДЗ «Луганський державний медичний університет».
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри  
нормальної анатомії людини  
ДЗ «Луганський державний  
медичний університет»  
д.мед.н., професор

В.І. Лузін

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з наукової роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 професор: О.І. Іващук  
 «15 вересня» 2011р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Буковинського державного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри  
 анатомії людини ім. М. Г. Туркевича  
 Буковинського державного медичного університету  
 д.мед.н., професор



Макар Б.Г.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор  
 Білоцерківського національного  
 аграрного університету



2011р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих шурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор** - здобувач, асистент кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Кузів Ірина Ярославівна.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії і гістології Білоцерківського національного аграрного університету.
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011 року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри  
 анатомії та гістології ім. П.О. Ковальського  
 д. біол. н., професор

В. П. Новак



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор СумДУ

доц. В.Д. Карпуша

« 27 » 10 2011р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження.** «Структурна перебудова матки та яєчників самок білих щурів при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. Здобувач, асистент кафедри анатомії людини Кузів Ірина Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** матеріалами кандидатської дисертації.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патоморфології з курсами судової медицини, гістології, цитології та ембріології медичного інституту Сумського державного університету м. Суми, вул. Привокзальна, 31.
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2011р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** медичний інститут Сумського державного університету, кафедра патоморфології з курсами судової медицини, гістології, цитології та ембріології СумДУ.
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патоморфології (протокол № 2 від 05.10.2011 року).

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри патоморфології з курсами  
судової медицини, гістології, цитології та ембріології  
медичного інституту СумДУ  
д.м.наук, професор

А.М.Романюк