

© Юрик І. І., Боднар Я. Я.

УДК 616. 147 – 003. 93 – 091. 8] – 092. 9

Юрик І. І., Боднар Я. Я.

РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ДОРЕПРОДУКТИВНОГО ТА РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

Тернопільський державний медичний університет імені

І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль)

iyuryk@ukr.net

Робота виконана в рамках планової наукової роботи кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського «Ремоделювання кровоносних русел внутрішніх органів та тканин при різних патологічних станах в експерименті», № держ. реєстрації: 0111U008026.

Вступ. Морфологічна перебудова артерій вважається структурним компонентом відповіді організму на дію як ендогенних, так і екзогенних патогенних чинників. У наш час встановлено особливості ремоделювання артерій органів і систем при палінні, артеріальній гіпертензії, дисліпідемії та метаболічному синдромі Х [2, 8]. Поряд з цим, аналіз літературних джерел свідчить, що в останні роки опубліковано ряд перспективних досліджень, у яких суттєве значення відводиться гіперурикемії (ГУ) як незалежному фактору ризику субклінічного атеросклерозу, особливо в осіб молодого віку [1, 9, 12]. Проте, дане твердження не завжди трактується однозначно. Так, Johnson (2003) та Nalsen (2007) схильні розцінювати ГУ як один із компенсаторних механізмів атерогенезу. Водночас Kato (2005) і Sezgin (2007) наявність передчасного і швидкого розвитку атеросклерозу у хворих подагрою трактують як логічне підтвердження участі сечової кислоти (СК) у патогенезі атеросклерозу, його розвитку в усіх галузях артерій. Особливо звертається увага на прогресуючий розвиток за умов порушення пуринового обміну атеросклерозу вінцевих артерій [3, 4, 10]. Суперечливість літературних даних стосовно особливостей ремоделювання судинного русла при порушенні пуринового обміну в певній мірі зумовлено наявністю дискусії стосовно її ролі в розвитку репаративних процесів у судинній стінці. Так, одні автори вважають, що відновлення ендотелію та строми судинної стінки залежить від антиоксидантних властивостей сечової кислоти, інші, навпаки, вважають її ушкоджуючим фактором, що сприяє розвитку фіброзу і атеросклерозу [7, 14].

Мета дослідження. З'ясувати особливості ремоделювання судинного русла нижніх кінцівок при експериментальній гіперурикемії у щурів дорепродуктивного та репродуктивного віку.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 32 білих щурах. Експериментальна

група становила 16 тварин із біохімічно підтвердженою ГУ, які були розділені на 2 групи: перша – 8 щурів чотирьохмісячного віку, вагою 150 – 170 грам і друга – 8 щурів віком 12 місяців вагою 230 – 250 грам. Контрольну групу становили щури віком 4 і 12 місяців по 8 тварин в кожній.

Гіперурикемію відтворювали шляхом вигодуванням щурів протягом 45 днів білковою дієтою з додаванням до їжі аутолізу дріжджів, який є джерелом пуринів і нуклеїнових кислот, молібдату амонію – для стимуляції ферменту ксантиноксидази, інозину, який є попередником сечової кислоти та кров'янки стандартного технологічного виробництва. З метою отримання аутолізу використовували пекарські дріжджі. Останні протягом 2 діб по 30 хвилин витримували при температурі 60 °С і стерилізували при 1.3 атм., і температурі 120 °С. До аутолізу дріжджів добавляли 0,3 міліграма молібдату амонію та 100 міліграм інозину. Таку суміш використовували як добовий харчовий раціон для однієї лабораторної тварини. Утримання щурів та всі експерименти виконані відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000), наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., комісії з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» від 27 серпня 2014 року. При проведенні експерименту було використано дані про анатомічну будову щурів, описані в праці А. Д. Ноздрачова (2001). Порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Виведення лабораторних щурів з експерименту здійснювали шляхом інтрачеревинного введення великих доз тіопенталу натрію. Біоптати тканин стегнового, підколінного і гомілкового сегментів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і за стандартною методикою ушільнювали парафіном. Депарафінізовані гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, резорцин-фуксином за Вейгертом та ван Гізоном, фукселіном Харта, залізним гематоксиліном за Генденгайном та альціановим синім, толудіновим

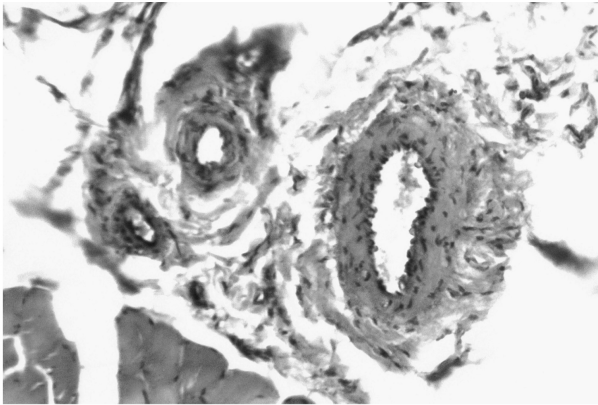


Рис. 1. Гіпертрофія і десквамація ендотеліоцитів. Потовщення стінки артерій. Гістологічний зріз м'яких тканин підколінного сегменту. Заб. гематоксилином і еозином. 36. x 160.

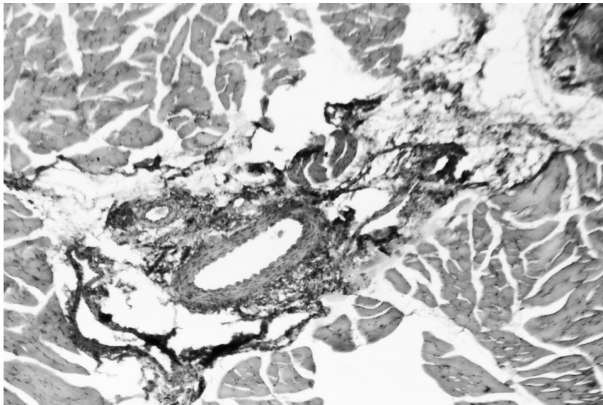


Рис. 2. Гофрованість інтими, потовщення стінки артерій, периваскулярний склероз із лімфоцитарною інфільтрацією. Гістологічний зріз м'яких тканин гомілкового сегменту. Заб. гематоксилином і еозином. 36. x 120.

синім та ШИК-реакцією. Рівень урикемії визначали в біохімічній лабораторії за загальноприйнятою методикою. В роботі з гістологічними препаратами використовували мікроскопи SEOSCAN, Люмам Р-8, МБИ-15. Зображення з мікроскопів виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR.

Результати досліджень та їх обговорення. Рівень СК у щурів дорепродуктивного віку, які перебували на гіперурикемічній дієті 45 днів становив $(256,09 \pm 2,39)$ мкмоль/л проти $(116,83 \pm 1,77)$ мкмоль/л у тварин контрольної групи, а в щурів репродуктивного віку – $(268,67 \pm 4,09)$ мкмоль/л проти $(125,13 \pm 2,37)$ мкмоль/л.

У тварин контрольних тварин інтима судин вистилена ендотелієм, відсутні ознаки запальної інфільтрації, склерозування та тромбоутворення.

Ключовими гістологічними змінами судинного русла щурів дорепродуктивного віку на 45-тий день моделювання гіперурикемії є комплексність уражень: потовщення інтими, гіпертрофія медії, периваскулярний набряк та гіпертрофія колагенових

волокон адвентиції. Потовщення інтими артерій стегнового, підколінного і гомілкового сегментів супроводжувалося зміною її ламінарності на гофрованість. Зазначений тип ремоделювання спостерігався переважно в артеріях стегно-підколінного сегменту. У цих артеріях переважали процеси концентричного та неопластинчастого ремоделювання, що проявлялося набряком цитоплазми ендотеліоцитів із осередками їх десквамації, потовщенням інтими, гіпертрофією лейоміоцитів медії (**рис. 1**).

Реакція метахромазії з альціановим синім та толуїдиновим синім була негативна. В місцях пошкодження ендотелію спостерігалось адгезія еритроцитів та формування пристінкових тромбів. Периваскулярний простір набряклий з розволокненням фіброзних структур.

В артеріолах гомілкового сегменту ядра ендотеліоцитів гіперхромні, цитоплазма просвітлена. В потовщеній медії спостерігається гіпертрофія лейоміоцитів, збільшення частки сполучнотканинного матриксу і гіперплазія еластичних волокон. При гістологічному дослідженні м'язів встановлено, що їх волокна осередково втрачають поперечну посмугованість, міофібрили розволокнюються, нерівномірно профарбовуються при застосуванні ШИК-реакції.

У щурів репродуктивного віку на 45-ту добу експерименту відмічено більш виражені прояви гіпереластозу артерій стегнового і підколінного сегменту порівняно із даними тварин дорепродуктивного віку. Еластичні волокна стають потовщеними і набувають здатності до фрагментації та розволокнення. Крім цього відмічено наявність лімфоцитарної інфільтрації, збільшення частки колагенових волокон як у медії, так і в адвентиції (**рис. 2**), накопичення глікозаміногліканів, що можна трактувати як прояв васкуліту із залученням в процес імунного компоненту.

Для тварин з експериментальною гіперурикемією репродуктивного віку окрім зазначених змін, характерна комплексність, або плексиформність уражень артерій гомілкового сегменту, яка проявляється локальною, або місцевою проліферацією ендотеліоцитів, лейоміоцитів та сполучнотканинного матриксу із позитивною реакцією при забарвленні альціановим синім, толуїдиновим синім та ШИК-реакцією. Найчастіше такі прояви ремоделювання спостерігаються у місцях розгалужень, або відходження додаткових артеріальних гілок.

Просвіти вен у щурів дорепродуктивного віку мають витягнуту, нерівномірно розширену конфігурацію. Ендотеліальна вистилка ламінарна, без ознак десквамації. Межа між медією і адвентицією не чітка за рахунок розростання позаклітинного матриксу між гладком'язовими клітинами. При забарвленні альціановим синім явищ метахромазії не виявлено, міоцити приймають слабе ортохроматичне забарвлення.

У тварин репродуктивного віку спостерігаються явища фіброзу всіх шарів судинної стінки. Лейоміоцити гіпертрофовані, медія нерівномірної товщини, збільшення питомої ваги стромальних елементів.

Явища метакромасії відсутні при забарвленні альціановим і толудіновим синім, а ШИК – реакція слабкопозитивна до гладком'язових клітин.

Таким чином, якщо на 45-ту добу перебігу експерименту у щурів дорепродуктивного віку переважає гіперпластичний тип ремоделювання судинної стінки, то у тварин репродуктивного віку мають місце зміни запального характеру з гіперпродукцією сполучнотканинного матриксу та з явищами склерозуванням судинної стінки.

Висновки.

1. Експериментальна гіперурикемія у щурів дорепродуктивного віку проявляється ремоделюванням артерій переважно стегно-підколінного сегментів за

типом гіпертрофічного потовщення інтими, медії та адвентиції.

2. Ремоделювання артерій у щурів репродуктивного віку характеризується поєднанням гіпертрофічного типу із запально-склеротичним.

3. Гіпертрофічний та запально-склеротичний типи ремоделювання у поєднанні із накопиченням глікозаміногліканів слід вважати структурним підґрунтям склеротичних змін артерій нижніх кінцівок при експериментальній гіперурикемії.

Перспективи подальших досліджень. З метою уточнення морфогенезу склеротичного ремоделювання артерій нижніх кінцівок при гіперурикемії доцільно провести електронномікроскопічне та імуногістохімічні дослідження.

Література

1. Бильченко А. В. Микроальбинурия: эволюция понимания клинической роли / А. В. Бильченко // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 65 – 67.
2. Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром : фундаментальные и клинические аспекты / В. В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков. – Київ : Четверта хвиля, 2009. – 413 с.
3. Ноздрачев А. Д., Анатомия крысы (лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб. : Лань, 2001. – 464 с.
4. Польская И. И. Изучение взаимосвязи подагры и метаболического синдрома / И. И. Польская, И. М. Марусенко // Современная ревматология. – 2011. – № 2. – С. 20 – 26.
5. Рудіченко В. М. Гіперурикемія, подагра та метаболічний синдром – значимі фактори в діяльності лікаря загальної практики / В. М. Рудіченко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 180 – 189.
6. Johnson R. J. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R. J. Johnson, D. -H. Kang, D. D. Feig // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 1183 – 1190.
7. Kato M. Status of endothelial dependent vasodilatation in patients with hyperuricemia / M. Kato, I. Hisatone, Y. Tomikura // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 1576 – 1578.
8. Kim S. Y. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / S. Y. Kim, J. P. Guevara, K. M. Kim [et al.] // Arthritis Care and Research – 2010 – Vol. 62, № 2. – P. 170 – 180.
9. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality : a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P. K. Schadlich // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 195 – 203.
10. Nalsen C. Plasma antioxidant capacity among middle-aged men : the contribution of uric acid / C. Nalsen, M. Ohrvall, A. Kamal-Eldin [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2006. – Vol. 66. – P. 239 – 248.
11. Pacifico L. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children / L. Pacifico, V. Cantisani, C. Anania [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160. – P. 45 – 52.
12. Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, M. Doherty // Arthritis Research & Therapy. 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 223 – 234.
13. Sezgin AT. Contribution of plasma lipid disturbances to vascular endothelial function in patients with slow coronary flow / A. T. Sezgin, I. Barutcu, N. Sezgin [et al.] // Angiology. – 2007. – Vol. 57 (6). – P. 694 – 701.
14. Takayama S. Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome / S. Takayama, R. Kawamoto, T. Kusunoki // Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – Vol. 11. – P. 2 – 9.
15. Wasserman A. Prognostic significance of serum uric acid in patients admitted to the Department of Medicine / A. Wasserman, M. Schnell, B. Boursi [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2010. – Vol. 339, № 1. – P. 15 – 21.

УДК 616. 147 – 003. 93 – 091. 8] – 092. 9

РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ДОРЕПРОДУКТИВНОГО ТА РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

Юрик І. І., Боднар Я. Я.

Резюме. Проведено аналіз структурної перебудови судин стегнового, стегно-підколінного і гомілкового басейнів у щурів дорепродуктивного та репродуктивного віку за умов гіперурикемії. Встановлено, що при експериментальній гіперурикемії найбільш суттєвих змін зазнають артерії стегно-підколінного кровоносного русла. Для щурів дорепродуктивного віку при підвищеному вмісті сечової кислоти у крові характерний гіпертрофічний, а у тварин репродуктивного віку – запально-склеротичний типи ремоделювання судин.

Ключові слова: гіперурикемія, ремоделювання, артерії нижніх кінцівок.

УДК 616. 147 – 003. 93 – 091. 8] – 092. 9

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС ДОРЕПРОДУКТИВНОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Юрик И. И., Боднар Я. Я.

Резюме. Произведено анализ структурной перестройки сосудов бедренного, бедренно-подколенного бассейнов и сосудов голени у крыс дорепродуктивного и репродуктивного возраста в условиях гиперурикемии. Установлено, что при экспериментальной гиперурикемии наиболее существенные изменения происходят в артериях бедренно-подколенного кровеносного русла. У крыс дорепродуктивного возраста при повышенном содержании мочевой кислоты развивается гипертрофический, а у животных репродуктивного возраста – воспалительно-склеротический типы ремоделирования сосудов.

Ключевые слова: гиперурикемия, ремоделирование, артерии нижних конечностей.

UDC 616. 147 – 003. 93 – 091. 8] – 092. 9

Remodeling of Lower Limb Arteries of Rats of the Prereproductive and Reproductive Age under the Conditions of Hyperuricemia

Yuryk I. I., Bodnar Ya. Ya.

Abstract. The morphological restructure of the arteries is considered as a structural component of the body response to the action of the endogenous and exogenous pathogenic factors. The analysis of the literature shows that in recent years a number of articles concerning the hyperuricemia have been published. The hyperuricemia is the risk factor of the subclinical atherosclerosis, especially in young people. The contradictory of the literature data concerning the peculiarities of the vascular remodeling in violation of the purine metabolism is caused by the discussion of its role in the development of the reparative processes in the vascular wall.

The objective of our study is to determine the peculiarities of remodeling of lower limb arteries of rats of the prereproductive and reproductive age under the conditions of hyperuricemia.

The study was conducted on 32 white rats. The experimental group included 16 animals with hyperuricemia. They were divided into 2 groups: the first group was 8 rats at 4 months with weights ranging from 150 – 170 g., and the second one – 8 rats at 12 months with weights ranging from 230 – 250 g. The control group consisted of rats at 4 and 12 months and also included 16 animals. The level of uric acid in rats of the prereproductive age with the hyperuricemia diet was (256,09 ± 2,39) mmol / L vs (116,83 ± 1,77) mmol / l in the control group of animals, and in the rats of the reproductive age was (268,67 ± 4,09) mmol / L vs (125,13 ± 2,37) mmol / L. The experiment lasted 45 days.

The key histological changes in lower limb arteries of rats of the prereproductive age under the conditions of hyperuricemia are the thickness of the intima, the media hypertrophy, the perivascular edema and the hypertrophy of the adventitia collagen fibers. This type of remodeling is observed mainly in the arteries of the femoral and popliteal segment. The processes of the concentric and neoplastic remodeling dominate in these arteries. They are manifested by the cytoplasm swelling of the endothelial cells with the desquamation, the thickening of the intima, the hypertrophy of the media leiomyocytes.

The manifestations of the artery hyperelastose of the femoral and popliteal segment are more pronounced in the rats of the reproductive age than in the animals of the prereproductive age. The elastic fibers become thickened and acquire the ability to fragmentation and easing. Besides the presence of lymphocytic infiltration, the increase of the collagen fiber proportion in the media and adventitia, the accumulation of glycosaminoglycans have been noted.

Most of these manifestations of the remodeling are observed in places of the branching or discharging of the additional arterial branches. The lumina of the veins in the rats of the prereproductive age have elongated, irregularly extended configurations. The endothelial laminar lining is without the desquamation. The boundary between the media and adventitia isn't clear due to the proliferation of the extracellular matrix between smooth muscle cells.

The fibrosis of all layers of the vessel wall is observed in the animals of the reproductive age. Leiomyocytes are hypertrophied, the media has uneven thickness, the proportion of the stromal elements increases. Metachromasia is absent, staining by alcian and toluidine blue and PAS – reaction is manifested slightly to the smooth muscle cells.

Thus, the rats of the prereproductive age with increased content of uric acid in the blood are characterized by the hypertrophic type of the vascular remodeling, the animals of the reproductive age – by the inflammatory and sclerotic types of vascular remodeling.

Keywords: hyperuricemia, remodeling, lower limb arteries.

Рецензент – проф. Гасюк А. П.

Стаття надійшла 09. 03. 2015 р.