

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТРУКТУРНИХ ЗМІН У СТІНЦІ СЕЧОВОГО МІХУРА ПІД ВПЛИВОМ РІЗНОМАНІТНИХ ФАКТОРІВ ІЗ БІОХІМІЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ

Попадинець О.Г., Ерстенюк А.М.

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТЕНКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАЗНЫХ ФАКТОРОВ С БИОХИМИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ

Попадинець О.Г., Эрстенюк А.М.

ГВУЗ "Івано-Франковський національний медичинський університет"

CORRELATION OF STRUCTURAL ALTERATIONS IN THE URINARY BLADDER WALL UNDER THE INFLUENCE OF DIFFERENT FACTORS WITH THE BIOCHEMICAL PROCESSES

Popadynets O.G., Ersteniuk A.M.

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University"

Резюме. У роботі представлено результати комплексного дослідження морфофункціонального стану стінки сечового міхура і про- та антиоксидантної систем при дії різних факторів – на етапах постгіпотермічного періоду та при змодельованій гострій повній затримці сечопуску, яке проводилося в експерименті на 63 нестатевозрілих, 63 статевозрілих, 21 старечого віку щурах-самцях (21 тварина трьох вікових груп становила контроль). При дії холоду у досліджуваних структурах у динаміці виявлено реактивно-деструктивні зміни, які трансформувалися у компенсаторно-приспосувальні прояви із відновленням до 30-ої доби. При гострому порушенні відтоку сечі розвиваються дистрофічно-деструктивні зміни і зі збільшенням тривалості інфравезикальної обструкції посилюється їх незворотність. Усе це асоціюється із активацією процесів пероксидації та функціонуванням антиоксидантних систем, що свідчить про їх взаємопов'язаність та взаємообумовленість.

Ключові слова: сечовий міхур, холод, інфравезикальна обструкція, про- і антиоксидантні системи.

Резюме. В работе представлены результаты комплексного исследования морфофункционального состояния стенки мочевого пузыря, а также про- и антиоксидантной систем при воздействии разных факторов – на этапах постгипотермического периода и при смоделированной острой полной задержке мочеиспускания, которое проводилось в эксперименте на 63 неполовозрелых, 63 половозрелых, 21 старческого возраста крысах-самцах (21 животное трёх возрастных групп составило контроль). При воздействии холода в исследуемых структурах в динамике выявлены реактивно-деструктивные изменения, которые трансформировались в компенсаторно-приспособительные проявления из возобновлением к 30-ым суткам. При остром нарушении оттока мочи развиваются дистрофически-деструктивные изменения и с увеличением продолжительности инфравезикальной обструкции усиливается их необратимость. Всё это ассоциирует с активацией процессов пероксидации и функционированием антиоксидантных систем, что свидетельствует о их взаимосвязанности и взаимообусловленности.

Ключевые слова: мочевого пузыря, холод, инфравезикальная обструкция, про- и антиоксидантные системы.

Summary. Results of the complex study of the urinary bladder wall morphofunctional condition and pro- and antioxidant systems during different factors action – at the phase of posthypothermic period and at modeled acute infravesical obstruction, which was performed in the experiment on 63 immature, 63 mature, 21 old-aged male rats (21 animals of three age groups constituted the control group), are given in this work. During cold action in the studied structures in dynamics there were determined reactive-destructive changes, which transformed into the compensatory-adaptive manifestations with their further restoration up to the 30th day. During acute disorder of urine outflow the dystrophic-destructive alterations develop and with the increase of infravesical obstruction duration their irreversibility also increases. All that associates with the activation of peroxidation processes and antioxidant systems functioning, that testifies about their interaction and interconditionality.

Key words: urinary bladder, cold, infravesical obstruction, pro- and antioxidant systems.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Упродовж багатьох десятиліть гіпотермію застосовують у медичній практиці з метою зниження кисневих запитів і усунення ішемічних та гіпоксичних явищ. Поряд із цим, її використання може бути небезпечним, що пов'язано із активацією вільнорадикальних процесів, так як холод може спричинити надлишкову генерацію вільних радикалів і зумовлювати дефіцит антиоксидантів, що суттєво впливає на хімічний склад біологічних мембран, їх ультраструктурну організацію, активність метаболічних процесів [9]. Відомо, що у розмаїтті етіопатогенетичних причин захворювань сечового міхура вагому роль відіграє саме гіпотермія [3]. Одне з центральних місць в урології займає проблема порушень уродинаміки, що зумовлено значною поширеністю і розмаїттям причин, які викликають евакуаторну неспроможність сечових шляхів. Підвищення уретрального опору супроводжується структурно-функціональною перебудовою. Існує залежність між ступенем порушення уродинаміки і активністю пієлонефриту, гідронефрозу з роз-

витком ниркової недостатності [6]. Однак, якщо дослідженням сечового міхура при тривалих хронічних обструктивних станах присвячено велику кількість публікацій, проблема гострої повної затримки сечі залишилась без належної уваги, в той час як цей стан виникає досить часто і потребує ургентних втручань. Як показав аналіз джерел наукових публікацій, питання комплексного дослідження морфофункціональних змін сечового міхура під впливом дії загальної глибокої гіпотермії також висвітлено недостатньо.

Тому метою нашої роботи було прослідкувати динаміку морфологічних змін, що відбуваються у стінці сечового міхура при дії холодного фактора та в умовах інфравезикальної обструкції, паралельно зі з'ясуванням особливостей біохімічних процесів на даних етапах дослідження.

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети було використано 63 нестатевозрілих (НЗ), 63 статевозрілих (СЗ), 21 старечого віку

(СВ) щурів-самців, масою 120-150 г, 160-180 г та 220-260 г відповідно (21 тварина трьох вікових груп становила контроль). До і після експерименту всіх тварин утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Вплив холоду досліджували у тварин НЗ (42) та СЗ (42) віку; вплив інфравезикальної обструкції – у тварин НЗ (21), СЗ (21) та СВ (21). Охолодження здійснювали за запатентованою нами методикою [10]. Для моделювання гострої повної затримки сечопуску внутрішньом'язово у задню кінцівку вводили 2% розчин тіопенталу натрію у дозі 25 мг/кг і в асептичних умовах проводили нижню серединну лапаротомію, шовковою лігатурою перев'язували проксимальну частину уретри (біля основи вентральних і дорсальних часток передміхурової залози). Евтаназія тварин – шляхом передозування ефірного наркотику. Забір матеріалу проводився відразу після дії холодного фактора, на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту і 30-ту доби постгіпотермічного періоду та через 12 годин і 3 доби після перев'язки уретри. Застосовано гістологічні, імуногістохімічний, електронномікроскопічний та біохімічні методи. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за динамікою накопичення первинних – дієнові кон'югати (ДК) і вторинних ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (ті, що реагують із тіобарбітуровою кислотою) згідно методики Тимирбулатова Р.А., Селезньова Е.М. (1981). Для визначення стану антиоксидантного захисту (АОЗ) вивчали активність глутатионпероксидази (ГП), глутатионредуктази (ГР) кінетичними спектрофотометричними методами. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за методом Дубиніної Є.С. і співат. (1995). У результаті окиснення білків можуть утворюватися альдегідні і кетонні групування амінокислотних залишків, які взаємодіють із 2,4-ДФГ (динітрофенілгідразон). Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі Specord M-40. Залежно від переважання в молекулах білка амінокислот нейтрального (валін, лейцин, ізолейцин і ін.) або основного (лізин, аргінін і ін.) характеру утворюються альдегід-динітрофенілгідразони або кетон-динітрофенілгідразони нейтрального або основного характеру (АДФГНХ, КДФГНХ та АДФГОХ, КДФГОХ відповідно). Вони мають різні діапазони спектру поглинання. АДФГНХ визначали при довжині хвилі 356 нм, АДФГОХ – 430 нм, КДФГНХ – 370 нм та КДФГОХ – 530 нм. Визначення рівня середньомолекулярних пептидів (СМП) базується на прямій спектрофотометрії депротейнізованого супернатанта крові, отриманого після осадження білків 10% розчином трихлороцтової кислоти. При довжині хвилі 254-258 нм визначається нуклеопротейновий компонент СМП (СМП₂₅₄), при 278-282 – протеїновий компонент (СМП₂₈₀). Нуклеопротейновий показник – за рахунок продуктів обміну нуклеопротейнів, протеїновий – продуктів протеолізу білків. Метаболізм колагену оцінюють за вмістом у сироватці крові оксипроліну, який є типовим його біохімічним маркером. Оксипролін окиснюють хлораміном із наступною конденсацією парадиметиламінобензальдегідом, при цьому утворюється хромоген червоного кольору. Аналіз біохімічних показників проводили за методами непараметричної статистики із використанням коефіцієнтів Манна-Уїтні та кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

У ранні терміни постгіпотермічного періоду

у стінці сечового міхура тварин обидвох груп відбуваються реактивно-дистрофічні процеси, вираженість яких прогресує до 3 доби. Так, спостерігаються найбільш виражені зміни у кровоносних судинах: посилений набряк внутрішньоклітинних структур складових компонентів судинної стінки супроводжується деструктивними процесами в них (рис. 1А). Все це призводить до патоморфологічних змін у стінці сечового міхура. Уротелій різко стоншений, у багатьох ділянках він у вигляді пластів відшарувався від базальної мембрани, оголивши її. Серед збережених клітин базального шару є нормохромні, однак, багато пікнотичних. При субмікроскопічному дослідженні уротелію помітні ознаки балонної дистрофії. М'язова оболонка товста, набрякла, слабо забарвлена. Контури ядер гладких міоцитів завуальовані, саркоплазма вакуолізована. Синаптофізин-позитивні терміналі дезорганізовані. Більшість нервових клітин вегетативних сплетень із порушеною ультраструктурою. Мембранні органели розширені, вакуолізовані. Мало рибосом, багато лізосом. Мітохондрії із деструктивними кристами. У цитоплазмі знаходяться дрібногранулярні і фібрилярні елементи. У волокнах сплетень також деструктивні зміни: набряк, розволокнення мієлінової оболонки, зруйновані мітохондрії; мікротрубочки і нейрофіламенти слабо прослідковуються (рис. 1Б). Рівень оксипроліну у НЗ щурів підвищився у порівнянні з нормою на 19,7% (p<0,001), у СЗ – на 16,2% (p<0,01) (рис.2). Такі різко виражені дистрофічно-деструктивні зміни у досліджуваних структурах сечового міхура ми пов'язуємо із прогресуючою гіпоксією. Є велика кількість не тільки експериментальних, але й клінічних робіт, в яких прослідковується чіткий зв'язок тяжкості ураження з активацією ПОЛ і зниженням АОЗ [5,8]. Так, зростання рівня ДК у групі НЗ тварин знаходиться у прямій кореляційній залежності із зростанням рівня КДФГОХ (r=0,5). Така ж сила кореляційного зв'язку прослідковується між показниками СМП₂₅₄ та ТБК-АП. У групі СЗ тварин активація процесів пероксидації ліпідів і білків знаходиться у сильній кореляційній залежності (r=1,0), про що свідчать показники ДК і КДФГОХ. За нашими даними, в умовах наростання кількості продуктів перекисного окиснення як ліпідів, так і білків, активність ГП та ГР продовжує зростати у щурів обидвох вікових груп (табл. 1). Так, у НЗ активність

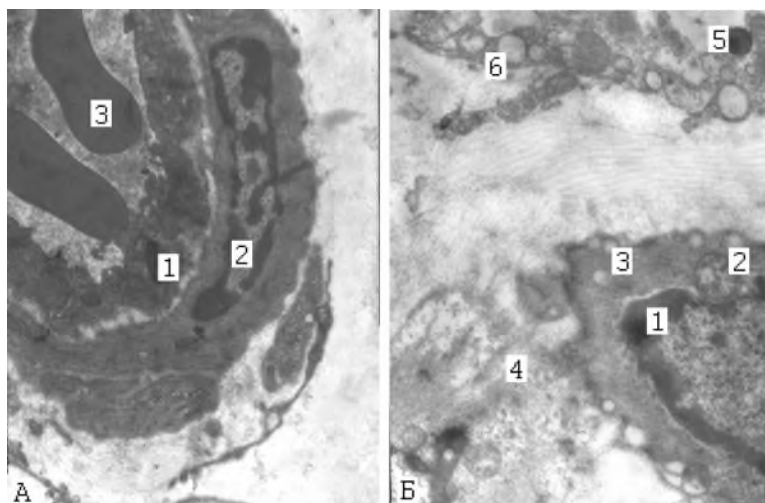


Рис. 1. Ультраструктура артеріоли (А) та нейро-тканинних елементів (Б) стінки сечового міхура на 3-тю добу постгіпотермічного періоду. А: 1 – ендотеліоцит, 2 – ядро міоцита, 3 – еритроцити в просвіті; Б: 1 – ядро фібробласта, 2 – мітохондрія, 3 – вакуолі, 4 – дезорганізовані волокна сполучної тканини, 5 – змінена мітохондрія, 6 – просвітлена аксоплазма. Зб.: (А) 6400, (Б) 1200

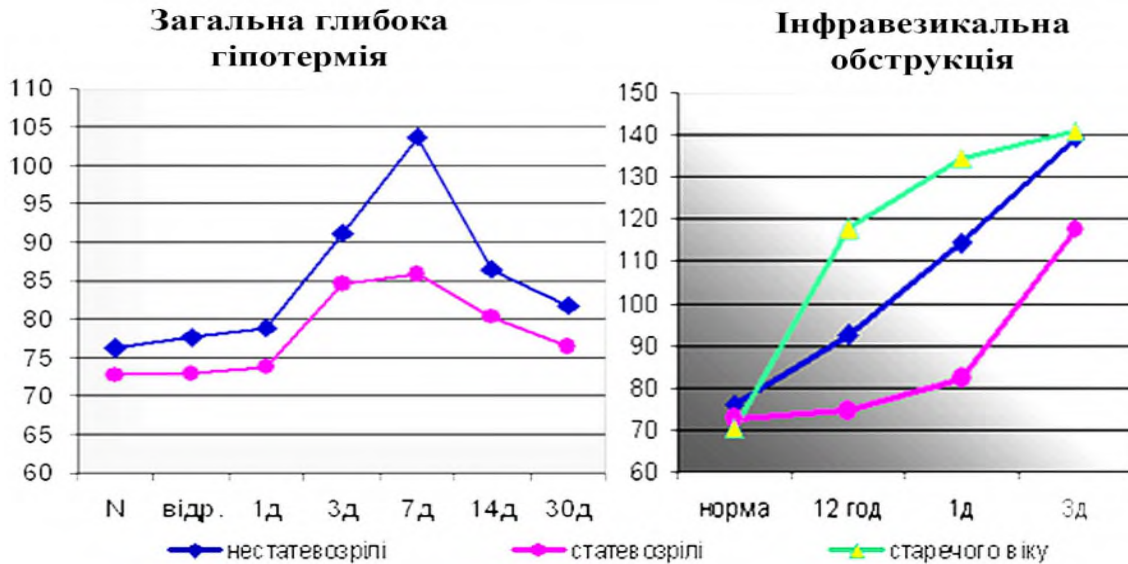


Рис. 2. Динаміка зміни рівня оксипроліну в крові при дії різних факторів

ГП та ГР підвищилися на 25,0% і 29,4% відповідно, а в СЗ – на 27,8% і 43,2% відповідно. Таким чином, за нашими даними, гіпоксія мобілізує антиоксидантні системи.

На 7 добу постгіпотермічного періоду спостерігається значна дилатація всіх складових ланок кровоносного русла і прогресування деструктивних змін у його стінці. Посилюються гістоструктурні порушення і в оболонках сечового міхура. Уротелій стоншений, а в багатьох ділянках базальна мембрана оголена або вкрита тонким шаром епітелію. Ядра гіперхромні, цитоплазма еозинофільна. Про дистрофічно-деструктивні зміни у клітинах перехідного епітелію свідчать також результати ультрамікроскопічного дослідження: фрагментовані мембранні органели, мітохондрії із зруйно-

ваними кристами. Сполучна тканина інфільтрована макрофагами. Виявляється багато волокон і активованих фібробластів, однак, про руйнування колагену свідчить зростання рівня оксипроліну у крові тварин двох вікових груп у 1,4 (p<0,001) та 1,2 (p<0,01) рази відповідно (рис.2). Міжм'язові сполучнотканинні проміжки розширені, гладкі міоцити дезорієнтовані. Ультраструктурно їх ядра деформовані. Канальці і цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки фрагментовані. Апарат Гольджі представлений окремими сплюсненими пухирцями. Зустрічаються мітохондрії, повністю позбавлені крист. Вже краще візуалізуються синаптофізипозитивні терміналі біля судин, гладких міоцитів. Ультрамікроскопічне дослідження інтрамуральних веге-

Таблиця 1. Показники системи ПОЛ-АОЗ, ОМБ, СМП у тварин нестатевозрілого (А) та статевозрілого (Б) віку при дії холоду, M±m

		ГП	ГР	ТБК-АП	ДК	АДФГНХ	КДФГНХ	АДФГОХ	КДФГОХ	СМП ₂₅₄	СМП ₂₈₀
		ммоль/хв/мг	нмоль/хв/мг	нмоль/л	нмоль/л	од/мл	од/мл	од/мл	од/мл	ум. од.	ум. од.
Норма	А	0,24 ±0,01	0,34 ±0,01	3,806 ±0,009	0,804 ±0,001	1,776 ±0,001	1,886 ±0,001	0,781 ±0,001	0,192 ±0,001	0,242 ±0,001	0,270 ±0,001
	Б	0,18 ±0,01	0,44 ±0,01	5,130* ±0,007	0,603 ±0,001	2,992 ±0,001	2,926 ±0,001	0,968 ±0,001	0,204 ±0,001	0,304 ±0,001	0,311 ±0,001
Відразу	А	0,28^ ±0,01	0,41 ±0,01	4,118* ±0,011	0,805* ±0,001	2,080* ±0,001	2,301* ±0,001	0,903* ±0,001	0,225* ±0,001	0,254^ ±0,001	0,276^ ±0,001
	Б	0,25* ±0,01	0,46 ±0,01	5,490* ±0,015	0,746* ±0,001	2,998~ ±0,001	2,953* ±0,001	1,184* ±0,001	0,229* ±0,002	0,307 ±0,001	0,316~ ±0,001
1 доба	А	0,28^ ±0,01	0,44* ±0,02	4,776* ±0,014	0,905* ±0,001	2,154* ±0,001	2,318* ±0,001	0,959* ±0,002	0,307* ±0,001	0,282 ±0,001	0,287* ±0,001
	Б	0,25* ±0,01	0,49 ±0,02	5,650* ±0,014	0,750* ±0,002	3,011* ±0,002	2,968* ±0,001	1,130* ±0,002	0,265* ±0,001	0,363* ±0,001	0,429* ±0,002
3 доба	А	0,298^ ±0,02	0,44* ±0,01	5,012* ±0,009	0,953* ±0,001	2,651* ±0,001	2,730* ±0,001	1,088* ±0,001	0,377* ±0,001	0,299* ±0,001	0,323* ±0,001
	Б	0,226~ ±0,01	0,63* ±0,01	5,858* ±0,013	0,823* ±0,001	3,256* ±0,001	2,994* ±0,001	1,057* ±0,001	0,276* ±0,001	0,396* ±0,001	0,434* ±0,001
7 доба	А	0,32* ±0,01	0,75* ±0,01	4,538* ±0,014	0,988* ±0,001	2,689* ±0,001	2,934* ±0,001	1,119* ±0,001	0,379* ±0,001	0,330* ±0,001	0,423* ±0,001
	Б	0,424* ±0,01	0,61* ±0,01	5,920* ±0,007	0,910* ±0,002	3,339* ±0,001	3,211* ±0,001	0,993* ±0,001	0,282* ±0,001	0,445* ±0,002	0,468* ±0,001
14 доба	А	0,266 ±0,01	0,40~ ±0,02	3,922* ±0,009	1,005* ±0,001	2,312* ±0,001	2,444* ±0,001	1,106* ±0,001	0,244* ±0,001	0,315* ±0,001	0,413* ±0,001
	Б	0,354* ±0,01	0,50~ ±0,02	5,810* ±0,010	0,832* ±0,002	3,108* ±0,002	3,102* ±0,001	0,979^ ±0,001	0,261* ±0,001	0,426* ±0,001	0,457* ±0,001
30 доба	А	0,266 ±0,01	0,39 ±0,01	3,836 ±0,012	0,975* ±0,001	1,908* ±0,001	2,006* ±0,001	0,897* ±0,001	0,214* ±0,001	0,309* ±0,002	0,387* ±0,001
	Б	0,25* ±0,01	0,48 ±0,02	5,286* ±0,012	0,607~ ±0,001	2,998~ ±0,001	2,976* ±0,001	0,970~ ±0,001	0,228* ±0,001	0,391* ±0,001	0,428* ±0,001

Примітка: рівень статистичної значущості P <0,05 – ~ ; <0,01 – ^ ; <0,001 – *

тативних сплетень не виявило позитивної динаміки, порівняно з попереднім терміном. Зафіксовані нами морфологічні зміни є проявом постгіперемічних і постгіпоксичних станів, пов'язаних із реперфузією і реоксигенацією, про що у сучасній літературі широко поширені відомості [8]. При цьому автори зазначають, що за таких умов відбувається ініціація вільнорадикальних процесів. У нашому ж випадку це нашарувалося на уже присутні у великій кількості перекисні метаболіти. Таке надмірне утворення продуктів пероксидації білків та ліпідів супроводжується ланцюговою послідовністю негативних змін. Більша вираженість патологічних уражень у стінці сечового міхура НЗ щурів у порівнянні зі СЗ пояснюється зафіксованими нами особливостями реакції системи АОЗ. Так, у групі СЗ щурів активність ГП зросла у порівнянні з нормою на 133,3%, а у НЗ – на 33,3%, що й допомогло зменшити токсичний вплив радикалів, на відміну від групи НЗ щурів. Окрім того, показники ПОЛ і ОМБ у СЗ щурів є не настільки високими, як у НЗ тварин. Поряд із цим, виявлене нами зростання активності ГР на 120,6% у порівнянні з нормою у НЗ щурів може свідчити про резервні можливості антиоксидантної системи за цих умов. Мабуть, у даному випадку, варто було б провести певні паралелі. Так, відомо, що при запаленні сечового міхура будь-якого генезу (при цьому встановлені явища ПОЛ) багатопланова терапія включає і гіпербаричну оксигенацію. Таке лікування дає позитивний ефект, супроводжується підвищенням рівня ферментів АОЗ. Більшість дослідників вважають, що такий механізм опосередкований, коли гіпербаричний кисень ініціює реакції перекисного окиснення, після чого включаються механізми захисту – активуються антиоксидантні системи [4]. Зростання в порівнянні з нормою у групі НЗ щурів рівня СМП₂₅₄ на 36,4% та СМП₂₈₀ на 56,7% пов'язано із вищезазначеною активацією ОМБ, маркерами якої вони є. У той же час відомо, що на даному етапі постгіпотермічного періоду уражений фільтраційний бар'єр нирки [1], який відповідальний за елімінацію 95% середньомолекулярних пептидів [7].

На 14 добу постгіпотермічного періоду, як і в попередні терміни, структурні зміни у стінці сечового міхура чітко корелюють із даними біохімічних досліджень. Справді, виявлена більша вираженість патологічних морфофункціональних ознак у НЗ щурів (гістоструктура стінки артерій та вен змінена: утримується набряк в перших і нечіткість оболонок – у других; уротелій стоншений, подекуди все ще є ділянки оголеної базальної мембрани; в інтрамуральному нервовому сплетенні є як дистрофічно-деструктивно змінені нейрони і нервові волокна, так і з ознаками внутрішньоклітинної регенерації) пояснюється показниками про- та антиоксидантного захисту і навпаки. Так, у тварин цієї вікової категорії високі рівні маркерів окиснення ліпідів і білків. Зокрема, рівень ДК зріс у порівнянні з попереднім терміном і перевищив показники норми на 25,0%; вміст СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ у порівнянні із 7 добою нижчий, але перевищив показники норми на 30,2% та 53,0% відповідно, водночас активність ферментів АОЗ різко знизилася. У групі СЗ щурів при зменшенні усіх показників ПОЛ і ОМБ активність ГП залишилася високою, перевищуючи показники контрольної групи на 94,4%.

На 30 добу постгіпотермічного періоду ангіоархітектоніка та інтраорганна гемодинаміка відновлюються. Гістоструктура стінки сечового міхура також. Ядра клітин уротелію забарвлюються базофільно, а цитоплазма еозинфільно. Помітна така ж поширена структурованість перехідного епітелію, як і у нормі. У власній пластинці слизової оболонки і підслизовій основі виявляються у великій кіль-

кості колагенові і, менше, еластичні волокна. Більше еластичних волокон помітно у середній оболонці. Рівень оксипроліну знижується в усіх тварин, перевищуючи показники норми на 7,3% ($p < 0,05$) – у НЗ та на 4,9% ($p > 0,05$) – у СЗ відповідно. Гладкі міоцити середньої оболонки містять стандартний набір органел. Саркоплазма заповнена добре структурованими міофіламенами. Світлооптичні та ультраструктурні дані дослідження нервових елементів стінки сечового міхура без особливостей. Ми відзначили зниження рівня маркерів ПОЛ і ОМБ в обидвох групах тварин, але більш суттєво у СЗ щурів. Показник ГП у цих тварин вищий, ніж у контрольній групі на 38,9%, а у НЗ залишився як і в попередній термін, перевищуючи дані норми на 12,5%. Пристосувальні перетворення у кровоносних судинах у відповідь на вплив холодового фактора забезпечили нормалізацію тканинної гемодинаміки, тобто функціональні потреби органів і тканин є стимулом регенерації [12].

Через 12 годин після моделювання гострої повної затримки сечопуску у щурів усіх досліджуваних вікових груп за біохімічними даними активуються процеси пероксидації, однак, є певні особливості. Найнижчі показники ПОЛ і ОМБ у СЗ тварин, та, як свідчать результати світлооптичного і ультраструктурного дослідження, у стінці сечового міхура відбуваються морфологічні зміни. У артеріях порушена складчастість внутрішньої еластичної мембрани, на верхівках якої знаходяться світлорозове забарвлені ендотеліоцити із базофільними ядрами, зміщеними апікально; саркоплазма гладких міоцитів середньої оболонки також просвітлена, ядра слабо візуалізуються; стінка вен стоншена, місцями з аневризмоподібними вип'ячуваннями. Помітне просвітлення цитоплазми уротелію. Субмікроскопічно виявляється його набряк. Пучки гладких міоцитів середньої оболонки розтягнуті. Синаптофізинпозитивні терміналі важко візуалізуються поблизу судин та гладких міоцитів, оскільки втрачають притаманну їм структурованість. У складових інтрамуральних сплетень теж виявляється набряк. Біохімічним маркером цих змін є зростання СМП₂₈₀ на 44,7% відносно показника норми, що свідчить про виражений протеоліз білків (табл. 2). Рівень ПОЛ невисокий (рівень ТБК-АП збільшився на 4,9%, ДК – на 1,2%), проте на 61,1% і 11,4% зросли показники антиоксидантного захисту – ГП і ГР відповідно. У НЗ щурів більш виражені структурні зміни асоціюють із активацією ПОЛ (рівень ТБК-АП збільшився на 48,0%) та ендогенної інтоксикації (рівні СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ зросли на 72,7% і 82,9% відповідно). При цьому, активність ГП зросла тільки на 12,5% у порівнянні з нормою, а ГР – на 35,3%, що ми трактуємо як компенсаторний прояв для генерації відновленого глутатіону, однак, цього недостатньо для зменшення інтенсивності вільнорадикальних реакцій. Найбільш виражені морфологічні зміни спостерігаються у щурів СВ, що підтверджують і біохімічні показники. У тварин цієї вікової групи різко активується ПОЛ: рівень ТБК-АП підвищився на 80,3% у порівнянні з нормою. Показники ГП зросли на 37,5%, а ГР – на 12,2%. Про руйнування колагену свідчить зростання рівня оксипроліну в усіх тварин (рис. 2).

На 1 добу експерименту сечовий міхур дуже збільшений в об'ємі, заповнений мутним вмістом. Ін'єкція інтраорганних судин практично неможлива, оскільки, стінка розтягнена, набрякла і структурних змін зазнали судини. Так, ядра набряклих ендотеліоцитів місцями тісно прилягають одні до одних із формуванням конгломератів, які вип'ячуються у просвіт, ще більше зменшуючи його. Виражена нерівномірність складчастості внутрішньої еластичної мембрани, у багатьох ділянках вона фрагментована і оголена. Контури ядер гладких міоцитів середньої оболонки

Таблиця 2. Показники системи ПОЛ-АОЗ, ОМБ, СМП у тварин нестатевозрілого (А), статевозрілого (Б) та старечого (В) віку при інфравезикальній обструкції, $M \pm m$

		ГП	ГР	ТБК-АП	ДК	АДФГНХ	КДФГНХ	АДФГОХ	КДФГОХ	СМП ₂₅₄	СМП ₂₈₀
		ммоль/хв/мг	нмоль/хв/мг	нмоль/л	нмоль/л	од/мл	од/мл	од/мл	од/мл	ум. од.	ум. од.
Норма	А	0,24	0,34	3,806	0,804	1,776	1,886	0,781	0,192	0,242	0,270
		±0,01	±0,01	±0,009	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001
	Б	0,18	0,44	5,130	0,603	2,992	2,926	0,968	0,204	0,304	0,311
		±0,01	±0,01	±0,007	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001
	В	0,16	0,41	3,760	0,525	1,551	1,482	0,574	0,094	0,220	0,278
		±0,01	±0,01	±0,007	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001
12 год	А	0,27	0,46*	5,638*	0,868	1,995*	1,895*	0,839*	0,211*	0,418*	0,494*
		±0,01	±0,01	±0,013	±0,001	±0,001	±0,002	±0,002	±0,001	±0,001	±0,002
	Б	0,29*	0,49^	5,384*	0,610*	2,996~	2,940*	0,983*	0,217*	0,317*	0,450*
		±0,01	±0,01	±0,013	±0,002	±0,001	±0,002	±0,001	±0,001	±0,001	±0,002
	В	0,22~	0,46^	6,780*	0,543~	1,579*	1,517*	0,621*	0,159*	0,253*	0,286*
		±0,01	±0,01	±0,007	±0,001	±0,002	±0,002	±0,001	±0,002	±0,001	±0,001
1 доба	А	0,23	0,36*	6,994*	1,269*	2,240*	1,993*	0,981*	0,255*	0,426*	0,529*
		±0,01	±0,01	±0,019	±0,002	±0,002	±0,001	±0,002	±0,001	±0,001	±0,001
	Б	0,32*	0,46	5,780*	0,760*	3,113*	2,983*	0,996*	0,238*	0,497*	0,545*
		±0,01	±0,01	±0,007	±0,002	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001
	В	0,14	0,40	6,798*	0,550*	1,793*	1,571*	0,745*	0,192*	0,255*	0,314*
		±0,02	±0,02	±0,016	±0,002	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001
3 доба	А	0,20	0,30	7,628*	1,595*	2,875*	2,600*	1,225*	0,281*	0,578*	0,591*
		±0,02	±0,02	±0,018	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,002	±0,001
	Б	0,19	0,35*	6,198*	0,875*	3,375*	3,359*	1,118*	0,265*	0,645*	0,672*
		±0,01	±0,01	±0,017	±0,001	±0,001	±0,002	±0,002	±0,001	±0,001	±0,002
	В	0,12	0,37~	7,988*	0,626*	1,904*	1,879*	0,798*	0,198*	0,309*	0,353*
		±0,01	±0,01	±0,019	±0,001	±0,001	±0,001	±0,002	±0,001	±0,002	±0,001

Примітка: рівень статистичної значущості $P < 0,05$ – ~; $< 0,01$ – ^; $< 0,001$ – *

завуальовані, саркоплазма вакуолізована. Зовнішня еластична мембрана і адвентиція розволоknені. Стінка вен стоншена, деформована, із мішкоподібними вип'ячуваннями. Виразених деструктивних змін зазнав уротелій. На великих площах помітне оголення базальної мембрани в результаті його пластового відшарування. Субмікроскопічно у збережених уротеліоцитах виявляються дегенеративно змінені органели, фрагменти мембран, лізосоми, безструктурні осмієфільні субстанції. Масивні крововиливи у всіх оболонках стінки сечового міхура, особливо у власній пластинці слизової оболонки і підслизовій основі. Виражена лейкоцитарно-макрофагальна інфільтрація. У розтягненій м'язовій оболонці гладкі міоцити деструктивно змінені. Волокна сполучнотканинного каркасу набрякли, деформовані, фрагментовані. Синаптофізинпозитивні терміналі деструктуровані. Субмікроскопічне дослідження складових елементів інтрамурального вегетативного сплетення виявило деструкцію внутрішньоклітинних органел. У цей час метаболічні порушення ще більш виражені і в найбільшій мірі у групі тварин СВ, а також НЗ. Так, у щурів СВ значно зросли показники ПОЛ і ОМБ, а маркери АОЗ зменшилися у порівнянні з нормою: ГП – на 12,5%, ГР – на 2,4%. У НЗ щурів, як і в СВ, виражені процеси пероксидації, наростає ендогенна інтоксикація (СМП₂₅₄ вище норми на 76,0%, СМП₂₈₀ – на 95,9%), а рівень ГП знизився на 4,2% стосовно норми. Все це свідчить про зрив компенсаторних механізмів у тварин СВ і НЗ віку. У СЗ щурів наростає ендогенна інтоксикація. Так, рівень СМП₂₅₄ збільшився на 63,5%, а СМП₂₈₀ – на 75,2%, тобто прогресує розпад білків. При цьому, активований і антиоксидантний захист – активність ГП збільшилася на 77,8%.

На 3 добу інфравезикальна обструкція призводить до виражених морфологічних змін у стінці сечового міхура в усіх тварин. Зокрема, у щурів СВ він стає розтягненим, деформованим, темного кольору. Під час екстипації у його різних анатомічних частинах спостерігаються множинні перфорації, через які виділяється тягучий гнійний вміст. У кровоносних судинах повнокрів'я, стаз, множинні вогнища крововиливів та геморагічного просякання усієї товщі

стінки сечового міхура. Диференціація оболонок затруднена. Тотальна інфільтрація макрофагами та лейкоцитами. Масивна десквамація уротелію, обширні ділянки руйнування базальної мембрани. Сполучнотканинні волокна фрагментовані та деформовані, підтвердженням чого є і показники оксипроліну. Так, у НЗ, СЗ і СВ щурів його рівень перевищує дані норми у 1,8 ($p < 0,01$), 1,6 ($p < 0,001$) та 2,0 ($p < 0,001$) рази відповідно (рис.2). М'язова оболонка деструктурована, розшарована крововиливами, детритом некротизованих м'язових пучків і зруйнованих сполучнотканинних елементів. Все це знаходиться в оточенні макрофагів. Ультраструктурне дослідження свідчить про виражені деструктивні зміни у стінці сечового міхура. Імуногістохімічна ідентифікація синаптофізинпозитивних терміналей показала їх деградацію. Субмікроскопічно у складі інтрамурального вегетативного сплетення виявляється руйнування. У цей час різко прогресують процеси пероксидації. Як і за морфологічними показниками, найбільш виражені порушення про- та антиоксидантної рівноваги спостерігаються у щурів СВ та НЗ віку. Так, усі маркери ПОЛ і ОМБ продовжують наростати, активність АОЗ суттєво знижується: активність ГП знизилася на 25,0% у порівнянні із нормою, а ГР – на 9,8% – у СВ щурів та на 16,7% і 11,8% відповідно – у НЗ тварин. У СЗ щурів яскраво виражена ендогенна інтоксикація, проявом чого є високі рівні СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀, які зросли на 112,2% і 116,1% відповідно порівняно з нормою. Незначне зростання ГП (на 5,6%) при зниженні на 20,5% рівня ГР свідчить про виснаження і пригнічення антиоксидантної системи. При гострій повній затримці сечі виникають причинно-наслідкові зміни, які, нашаровуючись одні на одних, посилюють пошкодження. Так, розтяг стінки сечового міхура при неможливості його спорожнення приводить до розладу прохідності кровоносних судин, що зумовлює ішемічну гіпоксію і, відповідно, активацію процесів пероксидації. Це спричиняє гістотоксичну гіпоксію внаслідок зміни фізико-хімічних особливостей клітинних мембран, набрякових змін [4]. У результаті порушень інтраорганної гемодинаміки розвивається стресорна реакція, а прямий катехоламіновий вплив по-

силіє скорочення детрузора [11], яке є енергозалежним і тому швидко виснажує запаси АТФ, ще більше поглиблюючи гіпоксію. Окрім того, потужним агресором є застійна сеча, в якій невпинно зростає концентрація сечовини. Тому дистрофічні зміни уротелію, які спочатку були результатом ішемічно-гіпоксичних процесів, зумовлюються вже і безпосереднім токсичним впливом сечовини, що й призводить до його деструкції із десквамацією. Втрата бар'єрної функції уротелію прискорює розвиток деструктивно-некротичних змін в усіх структурних компонентах стінки сечового міхура, що ми й спостерігали на 3 добу експерименту. Таким чином, якщо при частковому порушенні відтоку сечі у сечовому міхурі відбуваються компенсаторно-приспосувальні явища, які в подальшому все ж таки завершуються декомпенсацією [2], то при гострій повній затримці сечопуску дуже швидко прогресують катаболічні процеси.

Висновки

Отже, у ранні терміни постгіпотермічного періоду у стінці сечового міхура відбуваються реактивно-дистрофічні процеси, вираженість яких прогресує до 3 доби, на 7 добу виявлено дистрофічно-деструктивні зміни, на 14 добу вже є компенсаторно-приспосувальні прояви, які в подальшому сприяють відновним процесам, що ми й спостерігали на 30 добу. Гостре порушення відтоку сечі викликає глибокі морфологічні зміни у тварин усіх вікових груп і із збільшенням тривалості інфравезикальної обструкції посилюється їх незворотність. Така динаміка морфологічних змін асоціює із активацією процесів пероксидації та функціонуванням антиоксидантних систем, що свідчить про їх взаємопов'язаність та взаємообумовленість.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи особливості розвитку структурних порушень у стінці сечового міхура за даних умов, перспективним є дослідження і пошук оптимальних шляхів і методів надання допомоги, враховуючи акцидентальні ситуації.

Література

1. Баскевич О.В. Морфо-функціональна перебудова фільтраційного бар'єру нирок щурів молодого віку після впливу загальної глибокої гіпотермії / О.В.Баскевич // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т.17, № 2. – Ч.1. – С. 8 – 11.
2. Вітрук Ю.В. Гістологічні зміни в стінці сечового міхура при хронічній затримці сечі, спричиненій доброякісною гіперплазією передміхурової залози / Ю.В. Вітрук, А.М. Романенко // Урологія. – 2008. – № 1-4. – С. 47 – 52.
3. Возіанов О.Ф. Урологія / О.Ф.Возіанов, О.В.Льонько. – Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2002. – 830 с.
4. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита / Д.Ю.Пушкарь, А.В. Зайцев, А.П. Гавриленко [и др.] // Урология. – 2010. – № 1. – С. 22 – 24.
5. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток / Е.Е.Дубинина. – Санкт-Петербург: «Мед. Пресса», 2006. – 397 с.
6. Зайцев В.І. Порівняльний аналіз взаємозв'язку між клінічними проявами та ступенем міхурово-сечовідного рефлюксу в аспекті оцінки ефективності лікування хворих / В.І. Зайцев, В.О. Пирогов, С.В. Нікітаєв // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 2. – С. 11 – 13.
7. Корякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 2. – С. 3 – 8.
8. Лукьянова Л.Д. Влияние гипоксического прекодиционирования на свободнорадикальные процессы в тканях крыс с различной толерантностью к гипоксии / Л.Д.Лукьянова, Ю.И.Кирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т.151, № 3. – С. 263 – 268.
9. Олійник Г.А. Клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми / Г.А.Олійник, Т.Г.Григор'єва, В.В.Ніконов // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4 (35). – С. 94-97.
10. Пат. 65225 А Україна, МПК 7 А61В5/01. Спосіб моделювання загальної глибокої гіпотермії в експерименті / Шутка Б.В., Попадинець О.Г., Жураківська О.Я. – № 2003065678; заявл.19.06.03; опубл.15.03.04, Бюл. №3.
11. Переверзев А.С. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря / А.С. Переверзев // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 105 – 109.
12. Шутка Б.В. Загальна глибока гіпотермія / Богдан Васильович Шутка.– Івано-Франківськ, 2006. – 300 с.

Одержано 02.04.2012 року.