

УДК 616.62 + 616-089.583.29

Попадинець О.Г.

**Реакція структурних елементів стінки сечового міхура статевозрілих щурів на вплив загальної глибокої гіпотермії у ранні терміни**

Кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. каф. – проф. С.Б.Герашенко)

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

**Резюме.** У роботі представлено результати комплексного дослідження морфофункціонального стану стінки сечового міхура (інтраорганичних кровоносних судин, оболонки, інтрамурального вегетативного сплетення) у ранні терміни постгіпотермічного періоду (відразу після дії холоду та на 1-шу, 3-тю доби), яке проводилося в експерименті на 20 статевозрілих щурах-самцях, масою 160-180 г (5 тварин – контрольна група). У досліджуваних структурах виявлено реактивно-деструктивні зміни.

**Ключові слова:** сечовий міхур, загальна глибока гіпотермія.

**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 зміщувати баланс у напрямку надлишкової генерації вільних радикалів і зумовлювати дефіцит антиоксидантів, що суттєво впливає на хімічний склад біологічних мембран, їх ультраструктурну організацію, активність метаболічних процесів [6]. Відомо, що у розмаїтті етіопатогенетичних причин захворювань сечового міхура вагому роль відіграє саме гіпотермія [2]. Однак, з'ясування особливостей структурних процесів, що відбуваються у сечовому міхурі під впливом холоду, залишається без належної уваги.

Тому **метою** нашої роботи було прослідкувати динаміку морфологічних змін, що відбуваються у стінці сечового міхура у ранні терміни після дії холододового фактора.

**Матеріал і методи дослідження**

Для досягнення поставленої мети було використано 20 білих безпородних статевозрілих щурів-самців масою 160-180 г. Піддослідних тварин розділили на дві групи: експериментальну (15) і контрольну (5). До і після експерименту тварин обох груп утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Охолодження здійснювали за запатентованою нами методикою [7]. Тварин експериментальної групи поміщали в холододову камеру з температурою - 32°C до досягнення ректальної температури +15°C, що відповідає температурним межах загальної глибокої гіпотермії (+10-+20°C); тривалість охолодження становила 3-4 год. Евтаназію тварин проводили шляхом передозування ефірного наркозу. Забирали матеріал відразу після дії холододового фактора та на 1-шу і 3-тю доби постгіпотермічного періоду. Застосовано тонку ін'єкцію кровоносних судин паризькою синьою, гістологічні, імуногістохімічний, електронномікроскопічний методи.

**Результати дослідження**

Відразу після дії загальної глибокої гіпотермії у всіх оболонках сечового міхура просвіт артеріальної ланки кровоносного русла звужений при розширенні венозної. У стінці судин виражені гісто- та ультраструктурні зміни. Уротелій набряклий, його цитоплазма блідорожева, ядра базозофільні. Структурованість його шарів не порушена. При електронномікроскопічному дослідженні ядерна оболонка місцями інвагінована, гранули хроматину в нуклеоплазмі розміщені маргінально. Канальці і цистерни ендоплазматичної сітки розширені. Апарат Гольджі представлений великою кількістю пухирців, трубочок та мішечків. Матрикс мітохондрій середньої електронної щільності, кристи

контуруються нечітко. Базальна мембрана розширена. У власній пластинці слизової оболонки та підслизовій основі незначний перивазальний набряк, тому при елективному виявленні колагенових і еластичних волокон немає тієї чіткості, яка притаманна в нормі. Там же візуалізуються тканинні базозофілі, у популяції яких спостерігається збільшення світлих клітин, що свідчить про підвищення їх секреторної активності. При їх ультраструктурному дослідженні помітні ділянки порушення цілісності плазмолем, що супроводжується виходом гранул за межі клітин. Такі ж реактивні зміни сполучнотканинних елементів виявлені нами і в м'язовій, і адвентиційній оболонці. Саркоплазма гладких міоцитів середньої оболонки просвітлена, ядра візуалізуються слабо. На субмікроскопічному рівні – елементи мембранних органел розширені, помітні поодинокі вакуолі, ущільнені міофіламенти. При імуногістохімічному дослідженні синантофізинпозитивні ділянки у оболонках стінки сечового міхура на даному етапі експерименту, порівнюючи з нормою, ніяких особливостей не мають. Ультраструктурно у гангліях вегетативних сплетень виявлено нейрони з локально зниженою осміофільністю. Їх ядра розміщені ексцентрично. Під ядерною оболонкою зосереджені грудочки гетерохроматину. Помітне розширення цистерн і канальців гранулярної ендоплазматичної сітки із невеликою кількістю фіксованих рибосом. Також розширені і складові апарату Гольджі. У більшості просвітлених мітохондрій кристи погано візуалізуються, подекуди зруйновані. Можна прослідкувати нейрофіламенти. Ультраструктура нервових волокон без особливостей. А в гліюцитах помітні набрякові зміни: розширені елементи апарату Гольджі та ендоплазматичної сітки, округлені мітохондрії.

На першу добу постгіпотермічного періоду спазм артерій при венозній дилатації прогресує. Уротелій помітно набряклий. Цитоплазма клітин перехідного епітелію світла, вакуолізована, ядра слабо забарвлені. Міжклітинні проміжки розширені, подекуди порушені контакти між базальним шаром і однойменною мембраною. Субмікроскопічно ядра уротеліоцитів набрякли, їх нуклеоплазма просвітлена, хроматин згрупований в окремі грудочки і зосереджений під ядерною оболонкою. Цитоплазма низької електронної щільності. Елементи мембранних органел розширені, вакуолізовані. У великих набряклих мітохондрій спостерігається дезінтеграція і розпад крист. Базальна мембрана набрякла, нерівномірно потовщена. У пухкій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки і підслизовій основі теж виражені набрякові зміни. Так, при трихромному забарвленні за Масоном та фукселином за Хартом помітна фрагментарна візуалізація колагенових і еластичних волокон. Помітна макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація. Така ж тенденція прослідковується і в сполучнотканинних елементах м'язової і адвентиційної оболонки. У безпосередній близькості до судинної стінки знаходяться в переважній більшості невеликі світлі і дуже світлі тканинні базозофілі, а більш дистанційно – поодинокі темні мастоцити. При електронномікроскопічному дослідженні теж помітне зменшення цих клітин за розмірами. Вони в стані посиленої секреції. Їх ядра деформовані через численні інвагінації ядерної оболонки, хроматин розміще-

ний маргінально. Апарат Гольджи представлений великою кількістю дрібних пухирців і мішечків. Малочисельні каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені. Набрякових змін зазнали і гладкі міоцити. Їх саркоплазма посвітлена, вакуолізована, ядра завуальовані. При ультраструктурному аналізі: ядра неправильної форми, в саркоплазмі множинні вакуолі, пухирці; міофіламенти дезорієнтовані, набрякли. Не так чітко виявляються синаптофізинпозитивні ділянки, вони мають завуальований вигляд. У зв'язку із вищеописаними набряковими змінами вони віддалені від стінки кровоносних судин та гладких міоцитів, із якими контактують. При ультраструктурному дослідженні нейронів у стінці сечового міхура помітний поліморфізм. Поряд із незміненими зустрічаються набрякли клітини. Їх ядро деформоване, цитоплазма низької електронної щільності; мембранні органели вакуолізовані, мітохондрії деструктуровані. А є клітини із ознаками внутрішньоклітинної регенерації. У їх цитоплазмі мембранні органели розширені, але на каналцях ендоплазматичної сітки багато рибосом, а також виявляються полісомальні розетки. В таких клітинах добре помітні мікротрубочки і нейрофіламенти. Щодо нервових волокон, то спостерігаються їх набрякові зміни: вакуолізація, просвітлення; мітохондрії набрякли із зруйнованими кристами, погано візуалізуються мікротрубочки та нейрофіламенти. Контури їх розмиті, у мієлінових – подекуди розволокнена мієлінова оболонка. Поряд з цим зустрічаються як мієлінові, так і безмієлінові волокна, що не зазнали змін.

На третю добу постгіпотермічного періоду спостерігаються найбільш виражені зміни у кровоносних судинах: посилений набряк внутрішньоклітинних структур складових компонентів судинної стінки супроводжується деструктивними процесами в них. Все це призвело 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. Ядерна оболонка інвагінована, хроматин дезорганізований. Мембранні органели фрагментовані. Мітохондрії з гомогенізованим матриксом і редукцією крист. Численні великі вакуолі заповнюють цитоплазму. Виявляються світлі і дуже світлі мастоцити, які в стані інтенсивної дегрануляції, тому інколи у полях зору візуалізується велика кількість вільних гранул. Для усієї популяції мастоцитів характерні малі розміри клітин. Дуже темні мастоцити у цей термін ми не спостерігали, а темні могли траплятися на віддалі від судин. Електронномікроскопічне дослідження підтверджує світлооптичні дані. Особливим є наявність тканинних базофілів із ознаками внутрішньоклітинного гранулолізу. Зустрічаються і зруйновані тканинні базофіли в оточенні макрофагів. М'язова оболонка товста, набрякла, слабо забарвлена. Контури ядер гладких міоцитів завуальовані, саркоплазма вакуолізована. Ультраструктурні дані підтверджують результати світлооптичного дослідження. Синаптофізинпозитивні терміналі дезорганізовані. Більшість нервових клітин гангліїв 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.

### Обговорення

Відомо, що формування холодової адаптації організму відбувається за рахунок фізіологічних, біохімічних і морфологічних перебудов [4, 8], що й підтверджується нашими результатами. Судинні зміни в ранні терміни постгіпотермічного періоду ми можемо трактувати як такі, що характерні для стрес-реакції, оскільки при дії холоду активується симпатична нервова система [5]. Окрім того, є безпосередній вплив гіпотермії на ферментативному рівні [6]. Стимуляцію основних антиоксидантних ферментних систем при активації пероксидації, проявом чого було збільшення ТБК-активних продуктів у плазмі, спостерігали у мишей, що плавали у холодній воді; це було зафіксовано через 1 годину після експерименту та впродовж однієї доби [1]. За таких умов на 1-шу і 3-тю доби експерименту відбуваються структурні зміни в стінці сечового міхура із прогресуванням в динаміці до 3-ої доби як результат нашарування ішемічно-гістотоксичних причинно-наслідкових явищ. Такі різко виражені дистрофічно-деструктивні зміни у досліджуваних структурах сечового міхура на 3-тю добу постгіпотермічного періоду 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 перекисного окислення ліпідів і зниженням антиоксидантного захисту [3].

### Висновки

Отже, у ранні терміни постгіпотермічного періоду в стінці сечового міхура відбуваються реактивно-дистрофічні процеси, вираженість яких прогресує до 3-ої доби.

### Перспективи подальших досліджень

Така стрес-реакція і гіпоксія зумовлюватимуть морфофункціональну перебудову в стінці сечового міхура, тому перспективним є вивчення в подальшому змін, які виникатимуть у пізні терміни постгіпотермічного періоду, паралельно із з'ясуванням особливостей біохімічних процесів із метою пошуку шляхів корекції та попередження холодової травми.

### Література

1. Ахалая М.Я. Кратковременное охлаждение повышает антиоксидантный статус и общую устойчивость животных / М.Я. Ахалая, А.Г. Платонов, А.А. Байжуманов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.141, №1. – С.31 – 34.
2. Возіанов О.Ф. Урологія / О.Ф. Возіанов, О.В. Люлько. – Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2002. – 830 с.
3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток / Е.Е. Дубинина. – Санкт-Петербург: «Мед. Пресса», 2006. – 397 с.
4. Зиганшин А.У. Влияние температуры на сокращения мочевого пузыря морской свинки, опосредуемые P2X- рецепторами / А.У. Зиганшин, А.В. Рычков, Л.Е. Зиганшина. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – №10. – С. 407–410.
5. Кудряшов Ю.А. Адренергическая реактивность органных вен при действии на организм гипоксии и гипотермии / Ю.А. Кудряшов, М.С. Табаров., Б.И. Ткаченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 11. – С. 524 – 526.
6. 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.
7. 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.
8. Шутка Б.В. Загальна глибока гіпотермія / Богдан Васильович

Шутка.– Івано-Франківськ, 2006. – 300 с.

*Попадинец О.Г.***Реакция структурных элементов стенки мочевого пузыря половозрелых крыс на воздействие общей глубокой гипотермии в ранние сроки**

**Резюме.** В работе представлены результаты комплексного исследования морфофункционального состояния стенки мочевого пузыря (интраорганных кровеносных сосудов, оболочек, интрамурального вегетативного сплетения) в ранние сроки постгипотермического периода (сразу после влияния холода и на 1-ые, 3-ьи сутки), которое проводилось в эксперименте на 20 половозрелых крысах-самцах, массой 160-180 г (5 животных – контрольная группа). В исследуемых структурах выявлены реактивно-деструктивные изменения.

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, общая глубокая гипо-

*термия.**Popadynets O.G.***Urinary Bladder Wall Structural Elements Reaction of Mature Rats to the Impact of the General Deep Hypothermia During Early Terms**

**Summary.** The results of complex study of urinary bladder wall (intraorganic blood vessels, membranes, intramural vegetative plexus) morphofunctional condition during early terms of posthypothermic period (immediately after cold and during the 1<sup>st</sup>, 3<sup>d</sup> days), which was performed in the experiment at 20 mature male rats, weight 160-180 g (5 animals – control group), were presented in this work. In studied structures the reactive-destructive changes.

**Key words:** urinary bladder, general deep hypothermia.

Надійшла 19.03.2012 року.

УДК 616.12-008.331.1-08:615.225.2:57.084.1

*Пузиренко А.М., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Брюзгіна Т.С.***Вивчення впливу антигіпертензивних та метаболіотропних препаратів на вміст насичених жирних кислот у серці щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією**

Кафедра фармакології та клінічної фармакології (зав. каф. – член-кор. НАН та НАМН України, д.мед.н., проф. І.С.Чекман) Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця

**Резюме.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є доволі складним та багатокомпонентним в патогенетичному аспекті захворюванням. Не останню роль при цій патології відіграє жирнокислотний склад клітин. Тому актуальним завданням є пошук антигіпертензивних препаратів зі здатністю впливати на жирнокислотний склад клітин та вивчення особливостей їхньої взаємодії в комбінованій терапії АГ з метаболіотропними засобами.

У наших дослідженнях встановлено, що у гіпертензивних щурів спостерігається суттєве зниження насиченості ліпідного комплексу. Такі зміни можуть свідчити про порушення утворення АТФ, через недостатність основного для кардіоміоцитів енергетичного субстрату – насичених жирних кислот (нЖК).

При застосуванні амлодипіну, порівняно з тваринами без лікування, вірогідно підвищується рівень нЖК. Аналогічна картина спостерігається і при застосуванні бісопрололу та комбінації амлодипіну з бісопрололом, хоча для комбінації характерні більш виражені зміни у жирнокислотному складі ліпідів.

Лікування метаболіотропним засобом елгацином призводить до відновлення складу нЖК у клітинах серця. При сумісному застосуванні амлодипіну з елгацином та бісопрололу з елгацином рівні нЖК різних класів суттєво не відрізняються від дії елгацину в монотерапії.

**Ключові слова:** амлодипін, бісопролол, елгацин, спонтанна артеріальна гіпертензія, жирнокислотний склад.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Артеріальна гіпертензія широко розповсюджена в світі та є однією з головних причин смертності.

До препаратів першої черги при лікуванні АГ належать блокатори кальцієвих каналів, серед яких одне з головних місць належить амлодипіну, завдяки більш тривалій дії, про-

лонгованому періоду напіввиведення, здатності сприяти утворенню оксиду азоту і антиатеросклеротичним ефектам [5].

Селективні  $\beta$ 1-адреноблокатори, зокрема бісопролол, також належать до антигіпертензивних препаратів, що мають рівень доказовості А, зменшують смертність та частоту госпіталізацій при супутній хронічній серцевій недостатності та ішемічній хворобі серця [1].

В останні роки підходи до лікування АГ змінилися. Переваги перед монотерапією у випадках середньої та важкої АГ стали надавати комбінаціям, що складаються з 2-3 антигіпертензивних препаратів. Це дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок застосування лікарських засобів з різними механізмами дії. Крім того, у вигляді препаратів супроводу в схеми лікування АГ стали додавати коректори метаболізму [3, 11].

Одним з перспективних метаболіотропних препаратів вважають елгацин, який відноситься до похідних поліфенольних сполук з групи елаготанінів [8].

**Мета дослідження:** дослідити вплив амлодипіну, бісопрололу, елгацину, а також їх комбінацій на вміст насичених жирних кислот у серці щурів зі спонтанною АГ.

**Матеріал і методи дослідження**

Експеримент по визначенню здатності амлодипіну, бісопрололу, елгацину та їх комбінацій впливати на вміст нЖК у серці щурів проводили на гіпертензивних щурах обох статей лінії СІСАГ (спадково індукована стресом артеріальна гіпертензія), що отримана на основі аутобредних щурів лінії WKY [7]. В ролі нормотензивного контролю використовували щурів лінії WKY