

### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СИНУСИТІ

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СИНУСИТІ – В експерименті на морських свинках відтворено модель верхньощелепного синуситу шляхом перетину верхнього симпатичного шийного ганглія. З результатів електронно-мікроскопічних досліджень встановлено, що у різні терміни експерименту відбуваються зміни слизової оболонки синуса, які носять запально-дистрофічний характер. Отримані субмікроскопічні результати поглиблюють уявлення про роль трофічної функції симпатичної іннервації у патогенезі синуситів.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНУСИТЕ – В эксперименте на морских свинках воспроизведена модель верхнечелюстного синусита путем пересечения верхнего шейного симпатического ганглия. Электронно-микроскопические исследования установили, что в разные сроки эксперимента происходят изменения слизистой оболочки синуса, которые носят воспалительно-дистрофический характер. Полученные субмикроскопические результаты углубляют представления о роли трофической функции симпатической иннервации в патогенезе синуситов.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE MAXILLARY SINUS IN EXPERIMENTAL SINUSITIS – An experiment was carried out on guinea pig in which the reconstructed model of the maxillary sinus by the intersection of the upper cervical sympathetic ganglion. We have detected electron microscopic changes of the mucous membrane of the sinus, which were inflammatory and degenerative in nature at different times after denervation. The data obtained deepen view on the role of trophic function of the sympathetic innervation in the pathogenesis of sinusitis.

**Ключові слова:** експериментальний верхньощелепний синусит, симпатична іннервація, ультраструктурні зміни.

**Ключевые слова:** экспериментальный верхнечелюстной синусит, симпатическая иннервация, ультраструктурные изменения.

**Key words:** experimental maxillary sinusitis, sympathetic innervation, ultrastructural changes.

**ВСТУП** Високий рівень захворюваності на гострий і хронічний синусит у людей, його патогенез недостатньо вивчено, відсутність ефективних методів лікування потребують поглиблених досліджень причин і механізмів розвитку цієї хвороби [1–5].

Завдяки інтенсивним дослідженням отримано незаперечні дані про те, що в етіопатогенезі синуситів важливу роль відіграють патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми (бактерії, хламідії, мікроскопічні гриби, віруси), блокування природних співусть приносних пазух внаслідок уроджених і набутих змін остіомаєтального комплексу, зменшення і навіть припинення активності мукоциліарної транспортної функції ураженої слизової оболонки, патологія порожнини носа (ринит, деформація перегородки носа) і зубощелепної системи (карієс та інша патологія зубів і недоліки лікування), алергічний чинник тощо [6–10].

Разом з тим, роль вегетативної нервової системи у виникненні та патогенезі синуситів досліджувалась

україн недостатньо, попри те, що саме нею контролюється секреція залоз слизової оболонки, тонус судин, можливі нейротрофічні зміни [11, 12].

Як відомо, при пошкодженні нервових структур виникають запально-деструктивні зміни в тканинах [13, 14]. Наші попередні дослідження довели можливість відтворення синуситу в морських свинок при порушенні симпатичної іннервації. Це стало підставою для припущення ролі змін нейротрофічної регуляції слизової оболонки синусів у патогенезі синуситу [15].

Метою цієї роботи було дослідити ультраструктурний стан слизової оболонки верхньощелепної пазухи та роль симпатичної іннервації у його змінах в експерименті на морських свинках.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти виконано на 15 морських свинках масою 800–1200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на дві групи: контрольну (3 інтактні тварини) та основну (12 тварин), яким під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг маси тіла) здійснювали поперечне розсічення лівого верхнього шийного симпатичного ганглія. Тварин виводили з експерименту шляхом тотального кровопускання із серця в умовах тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно) на 15, 35, 70 і 90 доби постопераційного періоду. Уражену щелепу розпилювали пошарово у фронтальній площині [16].

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувалися міжнародних вимог гуманного поводження з ними відповідно до правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою (1984), та методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України про Доклінічні дослідження лікарських засобів (2001).

Для проведення електронно-мікроскопічних досліджень шматочки операційного матеріалу забирали з ділянки передньої стінки верхньощелепної пазухи і фіксували у 2,5 % розчині глутарового альдегіду на фосфатному буфері з рН 7,2–7,4. Остаточну фіксацію матеріалу здійснювали в 1 % розчині чотирьохокису осмію на такому ж фосфатному буфері. Матеріал зневоднювали у спирті та пропіленоксиді й заливали в суміші епоксидних смол з аралдитом.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі УМТП-7, забарвлювали ураніацетатом, контрастували цитратом свинцю та вивчали в електронному мікроскопі EM-125K. Дослідження виконані в науковій лабораторії Науково-навчального інституту морфології ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведені субмікроскопічні дослідження верхньощелепної пазухи морських свинок інтактної групи показали, що її слизова оболонка представлена епітеліальною пластинкою та сполучнотканинною власною пластинкою. Епітеліальна пластинка побудована

багаторядним війчастим епітелієм, до складу якого входять переважно війчасті клітини, а також келихоподібні та базальні клітини.

Пухка сполучна тканина власної пластинки має волокнисті структури та клітини фібробластичного ряду, наявні також лімфоцити, плазмоцити, базофіли. У власній пластинці близько до епітелію розташовані гемокапіляри соматичного типу, що мають неширокі просвіти з форменими елементами крові, переважно еритроцитами. Їх стінка побудована базальною мембраною, на якій розташовані ендотеліоцити.

Проведені субмікроскопічні дослідження слизової оболонки верхньощелепної пазухи морських свинку у різні терміни розвитку синуситу: на 15, 35, 70 та 90 доби. Встановлено, що за таких умов досліду в слизовій оболонці ураженої верхньощелепної пазухи тварин розвиваються значні деструктивні зміни, ступінь яких залежить від терміну експерименту.

Так, ультраструктурні зміни на 15 та 35 доби досліду проявляються руйнуванням епітеліальної пластинки слизової оболонки, а у власній пластинці виявляються судинні розлади та пошкодження її структурних компонентів. Характерним в ці терміни експерименту є набряк пухкої сполучної тканини власної пластинки, невисока, неоднорідна електронна щільність аморфного компоненту міжклітинної речовини. Набряк і збільшені периваскулярні простори свідчать про порушення стінки судин мікроциркуляторного русла.

Гемокапіляри вистилають потовщені ендотеліоцити з набряклою цитоплазмою, у якій пошкоджені органели і мало піноцитозних пухирців. Наявні мітохондрії із світлим матриксом і пошкодженими кристами, невеликі вакуолі та поодинокі, крупні, електронно-прозорі порожнини. В окремих ділянках цитоплазми ендотеліальних клітин спостерігаються невеликі, круглі, осміофільні гранули. Окремі з них розташовані близько до вільної частини плазмолема, що обмежує просвіт гемокапіляра, і, мабуть, виділяють вміст гранул у просвіт. Люмінальна поверхня ендотеліоцитів нерівна, утворює інвагінації, випинання, наявні окремі цитоплазматичні вирости у вигляді мікрворосинок.

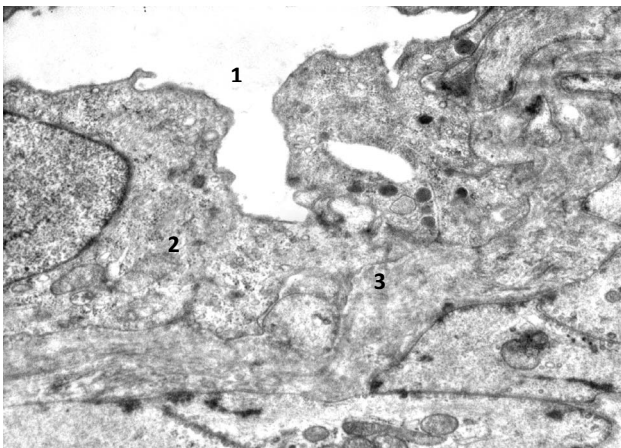


Рис. 1. Електронно-мікроскопічні зміни гемокапіляра власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 15 добу при експериментальному синуситі. Просвіт гемокапіляра (1), набрякла цитоплазма ендотеліоцита (2), потовщена нечітка базальна мембрана (3).  $\times 12\ 000$ .

Ядра клітин головню подовгастої форми, їх каріоплазма електронно-світла з переважанням еухроматину. Каріолема місцями потовщена, осміофільна, у таких ділянках слабо контуруються ядерні мембрани та перинуклеарний простір, мало ядерних пор. Базальна мембрана гемокапілярів потовщена, нерівномірна та на окремих ділянках нечітко контурована (рис. 1).

У власній пластинці слизової оболонки в ці терміни досліду субмікроскопічно встановлені реактивні та деструктивні зміни клітинних компонентів пухкої сполучної тканини. Спостерігаються фіброласти зі зміненою цитоплазмою та потовщеними відростками. У цитоплазмі наявні гомогенні, безструктурні ділянки, нерівномірно потовщені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) та цистерни комплексу Гольджі (КГ). Мітохондрій мало, і вони пошкоджені. Ядра фіброластів мають подовгасту форму, в їх каріоплазмі відзначаються гетерохроматинові ділянки, особливо біля каріолеми. Перинуклеарні простори нерівномірні, мають розширені ділянки, у ядерній оболонці мало ядерних пор. Плазмолема таких клітин на багатьох ділянках нечітка, місцями не контуровується.

У набряклій сполучній тканині спостерігаються також фіброцити, дефінітивна форма клітин фібробластичного ряду. Вони невеликі, веретеноподібної форми, з тонкими відростками. Ядра таких клітин пікнотично змінені, з осміофільною каріоплазмою, нечіткими контурами каріолеми. У цитоплазмі, що вузьким обвідком оточує ядро, мало органел (рис. 2).

У власній пластинці в цей термін досліду досить часто спостерігаються лімфоцити та плазмоцити, що також характерно для розвитку запального процесу. Наявні функціонально активні форми плазматичних клітин, у яких круглі з еухроматином у каріоплазмі ядра. В їх цитоплазмі добре розвинена ГЕС, яка представлена протяжними, розширеними каналцями, на мембранах яких багато рибосом. Наявні також гіпертрофовані мітохондрії з вогнищево просвітленим матриксом і пошкодженими кристами (рис. 3).

Електронно-мікроскопічні дослідження слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварин у пізні

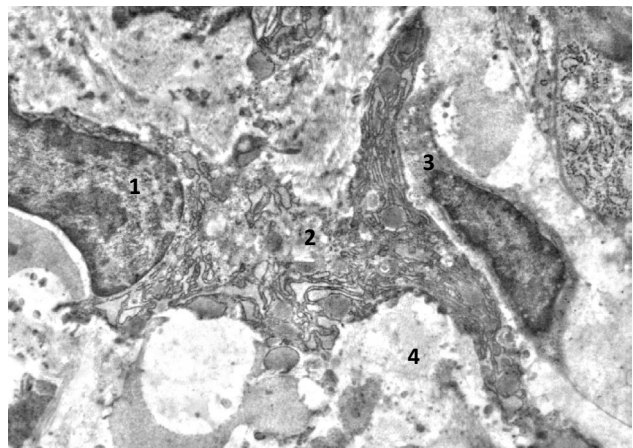


Рис. 2. Субмікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 35 добу при експериментальному синуситі. Ядро (1) і цитоплазма (2) фіброблеста, фіброцит (3), міжклітинна речовина (4) пухкої сполучної тканини.  $\times 9000$ .



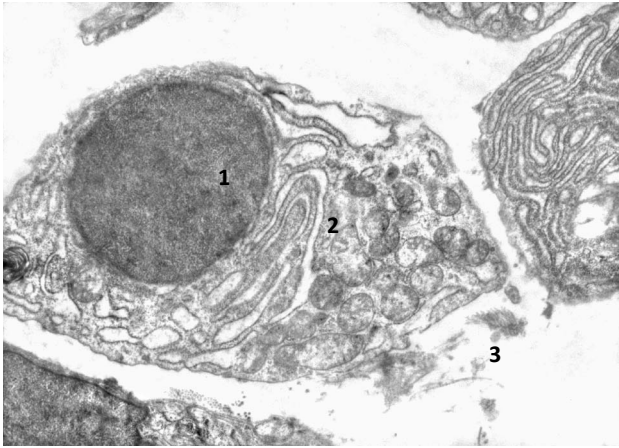


Рис. 3. Ультраструктура власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 35 добу при експериментальному синуситі. Ядро (1) і цитоплазма (2) плазмоцита, міжклітинна речовина (3) пухкої сполучної тканини.  $\times 12\ 000$ .

терміни (70, 90 доби) при хронічних синуситах показали, що структурні компоненти пухкої сполучної тканини значно деструктивно змінені. Порушення мікроциркуляції проявляється гетерогенним станом гемокапілярів. Окрім капілярів із широкими просвітами спостерігаються капіляри з вузькими просвітами, що відображає застійні явища та порушення трофіки слизової оболонки. Потовщена стінка і вузький просвіт утворюються за рахунок значного набряку цитоплазми ендотеліоцитів. Вона має електронно-прозору гіалоплазму, мало органел, і ті значно пошкоджені. Поодинокі мітохондрії мають світлий матрикс, зруйновані кристи, тому вакуолеподібні. У цитоплазмі мало піноцитозних пухирців та є поодинокі осміофільні гранули. Контури плазмолем ендотеліоцитів потовщені, нечіткі, а їх апікальні ділянки утворюють поодинокі випинання. Базальна мембрана нерівномірної товщини, має електронно-прозорі та помірно осміофільні ділянки, вона нечітко контурована (рис. 4).

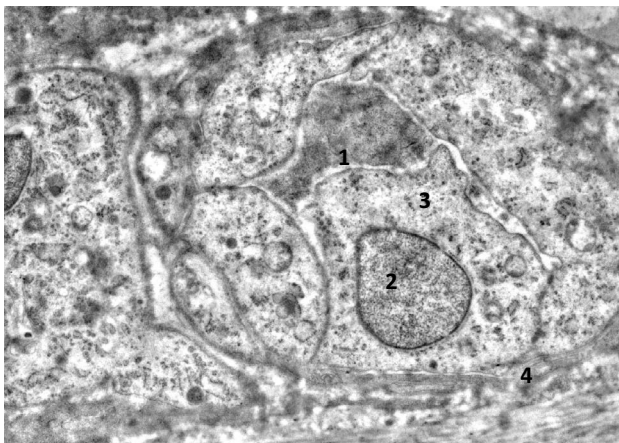


Рис. 4. Електронно-мікроскопічний стан гемокапіляра власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 70 добу при експериментальному синуситі. Вузький просвіт гемокапіляра (1), ядро (2) і набрякла цитоплазма ендотеліоцита (3), нечітка базальна мембрана (4).  $\times 10\ 000$ .

Субмікроскопічно у вказані пізні терміни досліджуваної власної пластинки слизової оболонки встановлено зміни, подібні до змін на 35 добу, проте деструкція клітин у пухкій сполучній тканині більш виразна. У цитоплазмі фіброblastів збільшується площа безструктурних ділянок, у яких відсутні або наявні тільки залишки органел. Канальці ГЕС і цистерни КГ фрагментовані, є поодинокі пошкоджені мітохондрії. Ядра фіброblastів із значними інвагінаціями каріолеми, в їх каріоплазмі переважають гетерохроматинові ділянки. Перинуклеарні простори визначаються нечітко, як і ядерні пори. Такий стан ядер відображає розвиток каріопікнозу та каріорексису. Плазмолема таких фіброblastів оконтурована невиразно (рис. 5).

Як і у попередній термін досліджуваної на 70 й особливо на 90 добу експерименту в набряклій пухкій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки виявляються фіброцити, в яких значно змінені ядро і цитоплазма. У таких невеликих клітинах ядра набувають неправильної форми внаслідок інвагінацій каріолеми. У каріоплазмі, крім гетерохроматинових ділянок наявні гомогенні, помірно осміофільні. У цитоплазмі органел мало і вони значно пошкоджені. У набряклій з електронно-світлим аморфним компонентом міжклітинній речовині спостерігаються пошкоджені лімфоцити та плазмоцити. У частини клітин є ділянки руйнування плазмолем, а в цитоплазмі наявна деструкція органел (рис. 6).

Отримані дані узгоджуються з опублікованими раніше результатами наших гістологічних досліджень [17], згідно з якими при хронічних гнійних синуситах у людей відбувається пошкодження епітеліальної пластинки, наявні значні зміни структурних компонентів власної пластинки слизової оболонки з наступним формуванням несправжніх ворсинок у вигляді поліпів. На сьогодні накопичено немало даних про те, що розвиток інфекційно-запальних процесів у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів пов'язаний з ослабленням місцевого імунітету, зокрема зі зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, вмісту секреторного імуноглобуліну А та інтерферонів. Багаторічні

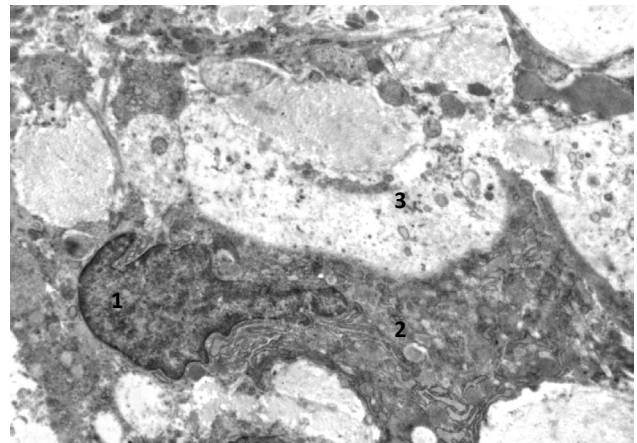


Рис. 5. Субмікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 35 добу при експериментальному синуситі. Ядро (1) і цитоплазма (2) фіброблеста, міжклітинна речовина (3) пухкої сполучної тканини.  $\times 9000$ .

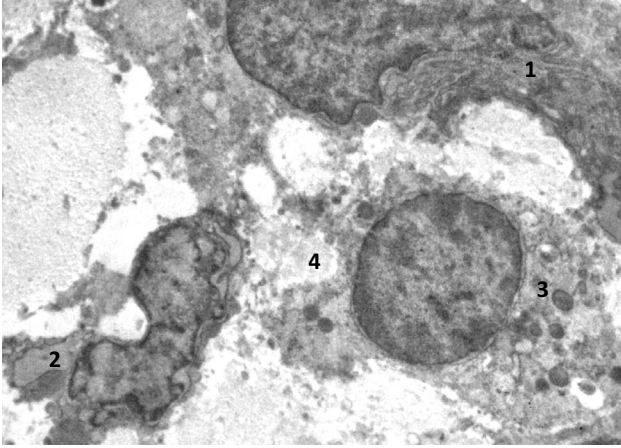


Рис. 6. Субмікроскопічні зміни власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 90 добу при експериментальному синуситі. Фібробласт (1), фіброцит (2), лімфоцит (3), міжклітинна речовина (4) пухкої сполучної тканини.  $\times 9\ 000$ .

спостереження засвідчують вичерпання компенсаторних можливостей фагоцитарної системи при тривалості хронічного гнійного верхньощелепного синуситу понад 5 років [18].

Результати наших досліджень на морських свинках вказують на важливу роль порушення нервової регуляції трофічних процесів слизової оболонки приносних пазух, які, ймовірно, впливають на її реактивність, знижують місцевий імунітет, що, у свою чергу, може спричинити активізацію ендогенної інфекції. Виявлені зміни слизової оболонки верхньощелепних синусів внаслідок виключення симпатичної іннервації можуть супроводжуватися пригніченням мукоциліарної транспортної системи, яка, як відомо, знижується або навіть перестає функціонувати при гострому і хронічному синуситі [19].

**ВИСНОВКИ** 1. При експериментальних верхньощелепних синуситах, викликаних шляхом перетину верхнього симпатичного ганглію, розвиваються значні електронно-мікроскопічні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи, ступінь яких залежить від терміну досліджу.

2. У початкові терміни експерименту (15 і 35 доби) субмікроскопічно встановлено пошкодження клітин епітеліальної пластинки слизової оболонки синусів, розлади та порушення структурних компонентів власної пластинки.

3. У пізні терміни досліджу (70 і 90 доби) розвиваються значні електронно-мікроскопічні зміни, що характеризуються руйнуванням епітеліальної пластинки, розладами мікроциркуляції, набряком та руйнуванням клітин міжклітинної речовини власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зміни рецепторного апарату слизової оболонки передньої групи навколососових пазух при хронічних синуситах / С. К. Боєнко, В. Г. Шлопов, І. О. Толалаєнко, Н. О. Гладкова // Ринологія. – 2012. – № 2. – С. 3–8.

2. Деменков І. В. Эффективность использования йоддицетина в комплексном лечении больных острыми гнойными

синуситами / И. В. Деменков // Ринология. – 2013. – № 1. – С. 55–58.

3. Косяков С. Я. Влияние оперативного лечения околоносовых пазух на самооценку здоровья / С. Я. Косяков, В. Н. Новякин // Российская ринология. – 2006. – № 3. – С. 19–21.

4. Лопатин А. С. Клинический разбор: опыт неинвазивного лечения острого гнойного риносинусита, возникшего на фоне острых респираторно-вирусных инфекций / А. С. Лопатин, А. Ю. Овчинников, Я. В. Деточка // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 8. – С. 48–52.

5. Лупир А. В. Клініко-популяційний аналіз поширеності поліпозного риносинуситу серед мешканців м. Харкова та області / А. В. Лупир // Журн. ушних, носових і горлових болізей. – 2011. – № 1. – С. 2–7.

6. Абизов Р. А. Хронічні синусити: етіопатогенез, діагностика, лікування / Р. А. Абизов, Я. В. Шкоба, А. А. Пелешенко, С. А. Лакиза // Журн. практ. лікаря. – 2007. – № 2. – С. 5–10.

7. Богомильский М. Р. Острые синуситы у детей и их рациональная терапия / М. Р. Богомильский // Ринология. – 2002. – № 3. – С. 41–48.

8. Завалий М. А. Результаты комплексного лечения больных с обострением хронического гнойного синусита / М. А. Завалий, С. Б. Безшапочный // Журн. ушних, носовых и горловых хвороб. – 2010. – № 6. – С. 16–21.

9. Braun J. J. CT imaging of fungal and nonfungal caseous sinusitis. A report of 50 cases / J. J. Braun, P. Bourjat // J. Radiol. – 2000. – Vol. 81, № 3. – P. 227–231.

10. Mabry R. L. Allergic fungal sinusitis: the role of immunotherapy / R. L. Mabry, C. S. Mabry // Otolaryngol. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 33, (Pt 2). – P. 433–440.

11. Коломийцев В. П. Роль симпатической иннервации в патогенезе синусита / В. П. Коломийцев // Съезд отолар. УССР. 6-й : тез. докл. – Львов. : Б. и., 1983. – С. 40–41.

12. Левицька С. А. Морфологічні аспекти верхньощелепної пазухи в плодів та новонароджених людини / С. А. Левицька : матер. наук. конф. "Актуальні питання морфогенезу", присв. шістдесятиріччю від дня народж. проф. В. М. Круцяка. – Чернівці, 1996. – С. 187–188.

13. Михнев В. А. Экспериментально-морфологическое изучение трофических нарушений в тканях, иннервируемых тройничным нервом: автореф. дис. На соискание научн. степени канд. мед. наук. – Киев, 1967. – 29 с.

14. Frasnelli J. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation / J. Frasnelli, S. Heilmann, T. Hummel // Neurosci. Lett. – 2004. – Vol. 362, № 1. – P. 65–69.

15. Михнев В. А. Нейротрофические изменения слизистой оболочки придаточных пазух носа кроликов при экспериментальном нарушении симпатической иннервации / В. А. Михнев, В. П. Коломийцева, А. Ф. Федотов // Журн. ушных, носовых и горловых болізей. – 1972. – № 2. – С. 76–80.

16. Пат. на корисну модель 91222 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання верхньощелепного синуситу / В. А. Михнев, Ю. М. Андрейчин / Заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України. - заявл. 28.01.2014; опубл. 25.06.2014; Бюл. № 12.

17. Andreychyn Yu. M. Histological changes of Maxillary Sinus Wall at Chronic Purulent Sinusitis / Yu. M. Andreychyn // International Bulletin OtoRhinoLaryngology. – 2012. – № 4. – С. 8–11.

18. Огнева А. Г. Некоторые показатели иммунного статуса у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом / А. Г. Огнева // Ринология. – 2002. – № 4. – С. 16–20.

19. Завалий М. А. Анализ клинических симптомов физико-химических показателей функции мукоцилиарной транспортной системы у больных острым гнойным синуситом / М. А. Завалий, С. Б. Безшапочный // Ринология. – 2010. – № 4. – С. 3–14.

Отримано 29.08.14