

## Морфофункциональные изменения мочевого пузыря неполовозрелых крыс при воздействии некоторых экзогенных факторов

О. Г. Попадинец

Department of Histology, Cytology and Embryology, National Medical University of Ivano-Frankovsk, Ukraine

Corresponding author e-mail: oksana-g@live.ru  
 Manuscript received March 19, 2012; revised April 02, 2012

O. G. Popadynets

### Morpho-functional changes in the urinary bladder of sexually immature rats under the influence of exogenous factors

We presented the results of a comprehensive study of the morpho-functional state of the urinary bladder walls of rats (blood vessels, tunics, intramural autonomic plexus). We also performed an experiment on 21 sexually immature rat-males weighing 120-150 g (seven animals - control group) analyzing the prooxidant and antioxidant systems in the first day after a hypothermic period and a one-day total of acute urinary retention. The studied structures revealed reactive-destructive changes and activation of peroxide processes in the biochemical data.

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

В работе представлены результаты комплексного исследования морфофункционального состояния стенки мочевого пузыря (интраорганных кровеносных сосудов, оболочек, интрамурального вегетативного сплетения) и про- и антиоксидантной систем в первые сутки постгипотермического периода и при однодневной острой полной задержке мочеиспускания, которое проводилось в эксперименте на 21 неполовозрелой крысе-самце массой 120-150 г (7 животных – контрольная группа). В исследуемых структурах выявлены реактивно-деструктивные изменения, по биохимическим данным – активацию перекисных процессов.

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, общая глубокая гипотермия, инфравезикальная обструкция.

#### Актуальность темы

На протяжении многих десятилетий гипотермию применяют в медицинской практике с целью снижения кислородных запросов и устранения ишемических и гипоксических явлений. Наряду с этим, её использование может быть опасным, что связано с активацией свободнорадикальных процессов, так как холод может смещать баланс в направлении избыточной генерации свободных радикалов, вызывать дефицит антиоксидантов, что существенно влияет на химический состав биологических мембран, их ультраструктурную организацию, активность метаболических процессов [1].

Известно, что в разнообразии этиопатогенетических причин заболеваний мочевого пузыря важную роль играет именно гипотермия [2]. Одно из центральных мест в урологии занимает проблема нарушений уродинамики, что вызвано значительным распространением и разнообразием причин (стриктуры и клапаны мочеточника, гипертрофия семенного бугорка, склероз и контрактура шейки мочевого пузыря, гиперпластические процессы в предстательной железе), вызывающих эвакуаторную несостоятельность мочевых путей [2].

Общим, что объединяет эти далеко не все перечисленные заболевания, является повышение уретрального

сопротивления, которое сопровождается структурно-функциональной перестройкой. Существует зависимость между степенью нарушения уродинамики и активностью пиелонефрита, гидронефроза с развитием почечной недостаточности [3]. Однако, если исследованиям мочевого пузыря при длительных хронических обструктивных состояниях посвящено большое количество публикаций, проблема острой полной задержки мочи осталась без надлежащего внимания, в то время как это состояние возникает достаточно часто и требует urgentных вмешательств.

Как показал анализ источников научных публикаций, вопрос комплексного исследования морфофункциональных изменений мочевого пузыря под воздействием общей глубокой гипотермии тоже далеко не полностью освещен.

Исходя из этого, целью нашей работы было проследить на микро-, ультраструктурном уровнях закономерности развития морфологических изменений в стенке мочевого пузыря в первые сутки после действия холодного фактора и при однодневной смоделированной острой полной инфравезикальной обструкции параллельно с исследованием про- и антиоксидантной систем при данных условиях.

### Материал и методы

Подопытных животных (21 белая беспородная неполовозрелая крыса-самец массой 120-150 г.) разделили на группы: экспериментальную (14) и контрольную (7). До и после эксперимента животных содержали в нормальных условиях вивария на полноценном питании без ограничений в питьевой воде.

Охлаждение осуществляли по запатентованной нами методике [4]. 7 животных помещали в холодовую камеру с температурой  $-32^{\circ}\text{C}$  до достижения ректальной температуры  $+15^{\circ}\text{C}$ , что отвечает температурным границам общей глубокой гипотермии ( $+10^{\circ}\text{C}$ - $+20^{\circ}\text{C}$ ); длительность охлаждения составляла 3-4 часа. Другим 7 животным внутримышечно в заднюю конечность вводили 2% раствор тиопентала натрия в дозе 25 мг/кг. В асептических условиях проводили нижнюю срединную лапаротомию и шелковой лигатурой перевязывали проксимальную часть уретры (возле основания вентральных и дорсальных долек предстательной железы). Эвтаназию осуществляли путём передозировки эфирного наркоза. Забор материала проводили через сутки после действия холодового фактора и при однодневной непроходимости уретры. Применены тонкая инъекция эфирно-хлороформной смесью парижской синей, гистологические, иммуногистохимический, электронномикроскопический методы и биохимическое исследование показателей про- и антиоксидантной систем.

### Результаты исследования

В первые сутки постгипотермического периода инъекция кровеносных сосудов затруднена, визуализируются значительно суженные артериальные звенья и аневризматически расширенные венозные. При светооптическом исследовании внутренняя эластическая мембрана артерий образует высокие завитки, на которых находятся эндотелиоциты, их ядра выступают в просвет сосудов. Саркоплазма гладких миоцитов резко просветленная. Отечно изменена адвентиция артерий. Венозная стенка утончена, оболочки дифференцируются тяжело.

При ультраструктурном исследовании в гемокapиллярах прослеживаются дистрофические изменения. Ядра эндотелиоцитов имеют фестончатый вид, поскольку ядерная оболочка образует глубокие инвагинации, под ней сконденсирован хроматин. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети сильно расширены, вакуолизируются. На мембранах рибосом мало. Аппарат Гольджи в виде хаотически размещенных цистерн, около которых большие электроннопрозрачные вакуоли, лизосомы. Митохондрии с гомогенным матриксом. Кристы визуализируются плохо, кое-где дезорганизованные и разрушенные. Люменальная плазмолемма образует множественные выросты в виде микроворсинок, есть и участки разрушений. Здесь отмечается агрегация тромбоцитов и эритроцитарные сладжи. Базальная мембрана неравномерно утолщена.

Слизистая оболочка в целом, и уретерий в частности,

набухшие. Цитоплазма клеток переходного эпителия очень светлая, ядра бледные. Нет четкой послойной структурированности. Во многих участках базальная мембрана дезэпителизирована.

При ультраструктурном исследовании все мембранные органеллы резко расширены, вакуолизируются. Много митохондрий трансформированы в округлые двухконтурные мешочки с гомогенным содержимым. Контакты между эпителиоцитами нарушены. Базальная мембрана средней электронной плотности, кое-где разволокнена, с вакуолеобразными образованиями.

В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе резко отёкшие коллагеновые волокна дезорганизованы, эластичные. Много очень светлых мастоцитов. Выражена макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация.

Такие же явления наблюдаются в соединительнотканном окружении гладких миоцитов. Средняя оболочка имеет вид очень светлой отёкшей полоски. При ультраструктурном исследовании гладких миоцитов обнаружены резко выраженные отечные изменения, кое-где разрушение органелл. Синаптофизинпозитивные терминалы расширены, просветлены, окружены макрофагами, мастоцитами. Отечные изменения с дистрофическими признаками претерпевают также интрамуральные вегетативные сплетения. На этом этапе прогрессируют процессы перекисидации, о чем свидетельствует рост всех показателей. Уровень глутатионпероксидазы (ГП) не изменился в сравнении с предыдущим сроком, однако, вырос уровень глутатионредуктазы (ГР) на 29,4%.

Через одни сутки в условиях полной непроходимости уретры мочевого пузыря очень увеличен в объеме, заполнен мутным содержимым. Инъекция интраорганных сосудов практически невозможна, поскольку стенка растянута, отёчная и структурные изменения испытали сосуды. Так, ядра отёчных эндотелиоцитов местами тесно прилегают друг к другу с формированием конгломератов, которые выпячиваются в просвет, еще больше уменьшая его. Выражена неравномерность складчатости внутренней эластической мембраны, во многих участках она фрагментирована и обнажена. Контур ядра гладких миоцитов средней оболочки завуалированы, саркоплазма вакуолизирована. Наружная эластическая мембрана и адвентиция разволокнены.

Стенка вен утончена, деформирована, с мешковидными выпячиваниями. Деструктивные изменения подтверждаются и электронномикроскопическими данными. Люменальная плазмолемма эндотелиоцитов образует множественные выросты, что создает условия для формирования сладжей. В области разрушения эндотелия наблюдается контакт форменных элементов с базальной мембраной, которая утолщена и разрыхлена. Контур ядерной оболочки неровные из-за выпячиваний и инвагинаций, кое-где заметный ее лизис. Канальцы и цистерны эндоплазматической сети расширены, деформированы, лишены рибосом. Аппарат Гольджи состоит

из разнокалиберных пузырьков. Митохондрии с локальным нарушением целостности их наружной мембраны и разрушенными кристами. Выраженные деструктивные изменения испытал уротелий. На больших площадях заметно обнажение базальной мембраны в результате его пластового отслаивания. Субмикроскопически в сохранных уротелиоцитах выявляются дегенеративно измененные органеллы, фрагменты мембран, лизосомы, безструктурные осмиофильные субстанции. Массивное кровоизлияние во всех оболочках стенки мочевого пузыря, особенно в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе. Выражена лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

В растянутой мышечной оболочке гладкие миоциты деструктивно изменены. Волокна соединительнотканного каркаса набухшие, деформированы, фрагментированы. Синаптофизинпозитивные терминалы деструктурированы. Субмикроскопическое исследование составных элементов интрамурального вегетативного сплетения обнаружило выраженную деструкцию внутриклеточных органелл. Метаболические нарушения прогрессируют: выражены процессы перекисидации, нарастает эндогенная интоксикация (содержимое среднемолекулярных пептидов (нуклеопротеиновый компонент) СМП<sub>254</sub> выше нормы на 76,0%, СМП<sub>280</sub> (протеиновый компонент) – на 95,9%), а уровень глутатионпероксидазы снижен на 4,2% относительно нормы. Все это свидетельствует о срыве компенсаторных механизмов у животных неполовозрелого возраста.

### Обсуждение

Известно, что формирование холодовой адаптации организма происходит за счет физиологических, биохимических и морфологических перестроек [5, 6], что и подтверждается нашими результатами. Так, после действия холодового фактора повышение уровня всех исследованных показателей про- и антиоксидантной защиты состоялось как результат непосредственного влияния гипотермии на ферментативном уровне и наложения ишемически-гистотоксических причинно-следственных явлений. Сосудистые изменения в ранние сроки постгипотермического периода мы можем трактовать как такие, что характерны для стресс-реакции, поскольку при действии холода активируется симпатическая нервная система [7]. При таких условиях происходят гистоструктурные изменения в стенке мочевого пузыря. Так, в первые сутки эксперимента мы отметили сохранение адекватного количества глутатиона как базального, так и возобновленного, глутатионредуктазой. Стимуляцию основных антиоксидантных ферментных систем при активации перекисидации, проявлением чего было увеличение ТБК-активных продуктов в плазме, наблюдали у мышей, которые плавали в холодной воде. Это было зафиксировано через 1 час после эксперимента и на протяжении одних суток [8]. При острой полной задержке мочи возникают причинно-следственные изменения, которые, наслаиваясь друг на друга, усиливают повреждение. Так, растяжение стенки

мочевого пузыря при невозможности его опорожнения приводит к расстройству проходимости кровеносных сосудов, что предопределяет ишемическую гипоксию и, соответственно, активацию процессов перекисидации. Это уже вызывает гистотоксическую гипоксию в результате изменения физико-химических особенностей клеточных мембран, отечных изменений [9].

В результате нарушений интраорганной гемодинамики развивается стрессорная реакция, а прямое катехоламиновое влияние усиливает сокращение детрузора [10], которое является энергозависимым и потому быстро истощает АТФ, еще больше углубляя гипоксию. Кроме того, мощным агрессором является застойная моча, в которой непрерывно увеличивается концентрация мочевины. Поэтому дистрофические изменения уротелия, которые сначала были результатом ишемически-гипоксических процессов, предопределяются уже и непосредственным токсическим влиянием мочевины, что и приводит к его деструкции с десквамацией. Потеря барьерной функции уротелия ускоряет развитие деструктивно-некротических изменений во всех структурных компонентах стенки мочевого пузыря.

Таким образом, если при частичном нарушении оттока мочи в мочевом пузыре происходят компенсаторно-приспособительные явления, которые в дальнейшем все же завершаются декомпенсацией [11], то при острой полной задержке мочеиспускания очень быстро прогрессируют катаболические процессы.

### Выводы

Следовательно, в первое время постгипотермического периода в стенке мочевого пузыря происходят реактивно-дистрофические процессы, выраженность которых ассоциирует с изменениями прооксидантной и антиоксидантной систем, что свидетельствует об их взаимосвязанности и взаимообусловленности. В этот же срок в условиях полной непроходимости уретры происходят деструктивные изменения и глубокие метаболические нарушения.

### Перспективы последующих исследований

Такая стресс-реакция и гипоксия будут предопределять морфофункциональную перестройку в стенке мочевого пузыря. Поэтому, перспективным является изучение в дальнейшем изменений, которые будут возникать в поздние сроки постгипотермического периода и при увеличении длительности инфравезикальной обструкции, с целью поиска путей коррекции и предупреждения холодовой травмы, исследования оптимальных путей и методов оказания помощи, учитывая акцидентальные ситуации.

### Литература

1. Олійник ГА, Григор'єва ТГ, Ніконов ВВ. Клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми. *Медицина неотложных состояний*. 2011;35(4):94-97.
2. Возіанов ОФ, Люлько ОВ. Урологія. Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-ВАЛ». 2002;830.

3. Зайцев ВІ, Пирогов ВО, Нікітаєв СВ. Порівняльний аналіз взаємозв'язку між клінічними проявами та ступенем міхурово-сечовідного рефлюксу в аспекті оцінки ефективності лікування хворих. *Вісник наукових досліджень*. 2003;2:11-13.
4. Шутка БВ, Попадинець ОГ, Жураківська ОЯ. Спосіб моделювання загальної глибокої гіпотермії в експерименті. Пат. 65225 А Україна, МПК 7 А61В5/01. /- № 2003065678; заявл.19.06.03; опубл.15.03.04. *Бюл.*;3.
5. Зиганшин АУ, Рычков АВ, Зиганшина ЛЕ. Влияние температуры на сокращения мочевого пузыря морской свинки, опосредуемые P2X-рецепторами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;10:407-410.
6. Шутка БВ. Загальна глибока гіпотермія. Івано-Франківськ, 2006;300.
7. Кудряшов ЮА, Табаров МС, Ткаченко БИ. Адренергическая реактивность органных вен при действии на организм гипоксии и гипотермии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;11:524-526.
8. Ахалая МЯ, Платонов АГ, Байжуманов АА. Кратковременное охлаждение повышает антиоксидантный статус и общую устойчивость животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;141(1):31-34.
9. Пушкарь ДЮ, Зайцев АВ, Гавриленко АП, и др. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита. *Урология*. 2010;1:22-24.
10. Переверзев АС. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря. *Международный медицинский журнал*. 2007;2:105-109.
11. Вітрук ЮВ, Романенко АМ. Гістологічні зміни в стінці сечового міхура при хронічній затримці сечі, спричиненій доброякісною гіперплазією передміхурової залози. *Урологія*. 2008;1-4:47-52.

## Utilizarea asociată a profeturului cu preparate neurotrope

I. Corețchi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369097202. E-mail: yanosh.k@mail.ru

Manuscript received March 19, 2012; revised April 02, 2012

### Associated usage of Profetur and neurotropic remedies

This study aims to estimate the possibility of the association of some neurotropic preparations with alkylisothiourea. The antihypotensive action of Profetur was researched and influence on the ganglionic blocking properties of the Hexamethonium. Profetur, 20 mg/kg, was administered to rats in experimental drug-induced hypotension due to Hexamethonium (20 mg/kg), Phentolamine (1 mg/kg) and Prazosin (1 mg/kg). Profetur increases blood pressure by 100%, 51.9%, respectively, 68.8% from the values recorded after neurotropic substances. In cats, given the backdrop of Hexamethonium – induced hypotension (both substances at a dose of 10 mg / kg), it stabilized blood pressure without affecting the ganglionic blocking action of the Hexamethonium. Used in conjunction with Hexamethonium in the rat, Profetur decreased the body's oxygen consumption, more pronounced in combination.

**Key words:** alkylisothiourea derivative, oxygen consumption, antihypotensive, Profetur, Hexamethonium, Prazosin.

### Комбинированное применение профетура с нейротропными препаратами

Данное исследование демонстрирует возможность комбинированного применения нейротропных препаратов и производного алкилизотиомочевинны с миотропным сосудосуживающим действием – профетура, путем изучения его антигипотензивного действия и влияния на ганглиоблокирующие свойства гексаметония. Введенное крысам (20 мг/кг), на фоне экспериментальной лекарственной гипотензии, вызванной гексаметонием (20 мг/кг), фентоламином (1 мг/кг) и празозином (1 мг/кг), вещество повышает артериальное давление на 100%, 51,9%, и, соответственно, 68,8% от значений, полученных после введения нейротропных веществ. При введении профетура кошкам на фоне гексаметониевой гипотензии (оба вещества в дозе 10 мг/кг), вещество стабилизирует артериальное давление, не влияя на ганглиоблокирующие свойства гексаметония. Профетур снижает потребление кислорода организмом, более выражено в комбинации с гексаметонием.

**Ключевые слова:** производное алкилизотиомочевинны, потребление кислорода, лекарственная гипотензия, профетур, гексаметоний, празозин.

### Introducere

Utilizarea combinată a remediilor neurotrope lărgeste considerabil posibilitățile influenței farmacoterapeutice asupra organismului. Astfel, există posibilitatea amplificării acțiunilor benefice și diminuării sau prevenirii celor adverse ale lor. Ca exemplu de utilizare combinată a medicamentelor

poate servi asocierea anestezicelor cu miorelaxante, atropina și analgezicele [1, 2].

Remediile vasopresoare cum ar fi fenilefrina, norepinefrina, efedrina ș. a. sunt utilizate pe larg în diferite stări, însoțite de hipotensiune arterială, inclusiv și a celei induse de medicamente, cu scop de asigurare a unui nivel al presiunii