

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ЯЦИНА ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ**

УДК 616.62.001.42:615.015

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ УРОДИНАМІЧНИХ  
РОЗЛАДІВ  
ТА ЇХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ  
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового  
ступеня доктора медичних наук

Суми - 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор,  
**Вастьянов Руслан Сергійович,**  
Одеський національний медичний університет  
МОЗ України, завідувач кафедри загальної  
та клінічної патологічної фізіології.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор, академік НАМН  
України, член-кореспондент НАН України,  
заслужений діяч науки і техніки України  
**Резніков Олександр Григорович,**  
Державна установа «Інститут ендокринології  
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
(м. Київ), завідувач відділу ендокринології репродукції  
та адаптації;

доктор медичних наук, професор,  
Заслужений діяч науки і техніки України  
**Гоженко Анатолій Іванович,**  
ДП «Науково-дослідний інститут медицини транспорту»  
МОЗ України (м. Одеса), директор;

доктор медичних наук, професор  
**Кононенко Надія Миколаївна,**  
Національний фармацевтичний університет  
МОЗ України (м. Харків).

Захист відбудеться 13 вересня 2019 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук, доцент



**О.С. Погорєлова**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За даними європейської та американської статистики, близько 45 % жіночого населення віком за 40 років відмічає симптоми мимовільного виділення сечі. Міжнародне товариство з проблем нетримання сечі (International Continence Society – ICS) засвідчує, що у світі понад 100 млн. осіб мають розлади сечовипускання. В інформаційних джерелах, за даними різних авторів, їх відмічають 10 – 50 % жінок (Гомберг В.Г., 2013; Гаджиева З.К., Газимиев М.А. и др., 2016; Kogan M.I., Zachoval R. et al., 2014). В Україні від цієї проблеми страждає близько 5 млн. жінок (Горовий В.І., Капшук О.М. та ін., 2017; Костюк І.Ю., Чайка Г.В., 2017). Більшість авторів вказують на пік розповсюдженості стресового нетримання сечі (СНС) серед жінок до 50 років, після 60 років – домінує змішане. Частота його в менопаузі складає 8 – 27 % (Мудраковская Э.В., Горелик С.Г., 2012; Lucas M.G., Bedretdinova D. et al., 2015; Cardenas-Growers O. et al., 2018).

Проблема розладів сечовипускання, яка визнана в усьому світі однією із найважливіших та складних, при своєму вирішенні повинна сприйматися в єдиному контексті із дисфункцією органів малого таза та тазового дна, що визначає актуальний напрямок сучасної медицини (Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., 2013; Wood L.N., Anger J.T., 2014; Wu J.M., Vaughan C.P., 2014). Ситуація ускладнюється тим, що різновиди розладів сечовипускання поєднуються з комплексом несприятливих вагінальних симптомів, що обумовлює «урогенітальний синдром». При цьому простежується, передусім, зв'язок із атрофічними та дистрофічними процесами в естроген-залежних тканинах структур: сечового міхура, уретри, вагіни, м'язів та зв'язок тазового дна (Серов В.Н., 2010; Акуленко Л.В., Касян Г.Р. и др., 2017; Dumoulin C. et al., 2018).

Проблема нетримання сечі (НС) виходить за рамки однієї спеціальності в зв'язку із багатоаспектністю причин виникнення і обумовлена недосконалою диференціальною діагностикою, недостатньою ефективністю лікування (консервативного, хірургічного), а також остаточно не визначеною масштабністю поширеності патології (Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. и др., 2016; Коршунова Е.С., 2018; Nikolopoulos K.I. et al., 2015; Lovatsis D. et al., 2017). Останнє положення особливо стосується України та інших країн ближнього зарубіжжя, в яких відсутні дані офіційної статистики. Сам факт прямої залежності частоти проявів порушення сечовипускання, переважно у вигляді нетримання сечі, від віку в період глобальної демографічної кризи з її диспропорцією в бік постаріння населення є об'єктивним тому підтвердженням.

Важливо, що проблема НС більшою мірою стосується жіночого населення в силу загальної ембріональної приналежності уrogenітального тракту. Це пояснює наявність у відповідних анатомічних структурах рецепторів естрогенів, прогестерону та андрогенів, що свідчить про патогенетичний зв'язок розвитку розладів сечовипускання з появою менопаузи. За таких умов дефіцит тестостерону, який виникає, та оксиду азоту проявляються ендотеліальною

дисфункцією, одними із провідних механізмів розвитку якої є порушення ендотеліально-залежної вазодилатації внаслідок зниження активності оксиду азоту, його підвищеного розпаду, порушень в системі антиоксидантного захисту та експресії ендотеліальної NO-синтази (Тюзиков І.А. и др., 2014; Кононенко Н.Н. и др., 2015; Burnstock G., 2014; Petkov G.V., 2014; Kubyshkin A.V., Gozhenko A.I. et al., 2017; Pretorius E. et al., 2017).

Статеві гормони приймають безпосередню участь у регуляції активності NO-синтази (кровообіг, іннервація, кисневне забезпечення тканин, метаболізм та енергетичний обмін; ендотелій-залежна вазодилатація; ендотелій-незалежна нейрональна-опосередкована вазодилатація) (Geniole S.N., Carre J.M., 2018; Gouveia M. et al., 2018; Rastrelli G. et al., 2018; Vegliante R., Ciriolo M.R., 2018; Wang R. et al., 2018) Зниження рівня тестостерону або зменшення ароматизації тестостерону в естрадіол спричинює порушення функціонування ендотеліальної NO-синтази та дефіцит NO. Зазначений універсальний вплив андрогенів і, зокрема, участь тестостерону в активації ферментів - NO-синтаз та L-аргіназ обґрунтовує їх патогенетичне значення в механізмі функціонування нижніх сечовивідних шляхів.

Основні чинники, що впливають на якість життя жінок та складають феноменологічні ознаки, пов'язані з порушенням резервуарної та евакуаторної функції сечового міхура, представлені низкою патологічних станів, серед яких відокремлюють гіперактивність детрузора; запалення; фіброз та порушення еластичності та розтяжимості детрузора; неврологічні захворювання з денервацією м'язів тазового дна; стресові стани; генітальний пролапс; дисенергія попереково-смугового та гладком'язового сфінктерів та дисгормонопатії, залежні від концентрації естрогенів у жінок. За таких умов клінічна проблема спеціалізованої допомоги жінкам з урогенітальними проблемами може бути вирішена лише з позиції комплексного підходу на підставі розуміння механізмів їх розвитку. Більшістю авторів зазначені вище механізми визнаються складними й багатоплановими, що потребує подальшого вивчення (Барабой В.А., Резніков О.Г., 2013; Лоран О.Б. и др., 2015; Муслимова С.З., 2015; Фурманов Ю.О. и др., 2018; Heesakkers J. et al., 2016; Martan A. et al., 2017).

Перспективним в цьому аспекті є дослідження, спрямовані на вивчення дисгормоногенезу у жінок, оскільки рівень естрогенів вважається основним, проте не єдиним ланцюгом, що приймає участь в регуляції метаболізму сполучної тканини та синтезу оксиду азоту. Недостатньо визначено місце і роль андрогенів, вікове зниження яких в організмі жінок корелює із урогенітальними розладами, а клінічні дані вказують на релаксуючий вплив тестостерону на вазодилатацію через підвищення синтезу оксиду азоту та ендотелій незалежним шляхом (Хайдарова Ф.А., Нигматова С.С., 2012; Spoletini I. et al., 2014; Glaster R., York A.E. et al., 2015; Lete I. et al., 2015).

Отже, багато питань щодо з'ясування патогенетичних механізмів уродинамічних розладів, особливостей застосування методів їх комплексного патогенетично обґрунтованого лікування та/або корекції недостатньо досліджені і потребують поглибленого вивчення. Зазначене обґрунтовує

необхідність уточнення механізмів розвитку різновидів розладів сечовипускання в експерименті. Важливими мають бути результати комплексного вивчення морфологічних, імунологічних, енергообмінних змін м'язів сечового міхура, уретри, промежини, їх скоротливої здатності з тим, щоби в експерименті визначити динаміку їх відновлення під впливом фармакологічних препаратів різнопланової дії.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України на тему «Розробка та впровадження інноваційних технологій у діагностиці і лікуванні нейрогенних порушень сечовипускання» (номер державної реєстрації 0117U004737).

Дисертант є виконавцем цієї наукової теми.

**Мета дослідження.** Мета роботи – дослідити патогенетичні механізми уродинамічних розладів на експериментальних моделях та обґрунтувати нові підходи до їх фармакотерапії.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі **задачі**:

1. Вивчити клініко-епідеміологічні аспекти розладів сечовипускання у жінок.
2. Розробити експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі.
3. Виявити етіологічний спектр факторів та уточнити патогенетичні механізми розвитку гіперактивного сечового міхура та стресового порушення уродинаміки в експерименті.
4. Виявити морфо-функціональні зміни детрузора за результатами фармакокорекції гіперактивного сечового міхура, створеного в експерименті.
5. Вивчити морфогенез та процеси відновлення ультраструктури м'язів промежини, сфінктерного апарата під впливом фармпрепаратів.
6. Виявити особливості морфологічних змін в детрузорі та м'язах промежини, що обумовлені впливом гормонів (андрогену та естрогену) в їх взаємозв'язку із клінічним симптомокомплексом.
7. Експериментально обґрунтувати застосування комбінації андрогену та естрогену при корекції симптомокомплексу гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі.
8. Обґрунтувати концептуальні підходи щодо удосконалення схем консервативного комплексного лікування гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі у жінок із гормональним дефіцитом на основі корекції його дисбалансу.

**Об'єкт дослідження** – уродинамічні розлади, пов'язані з порушенням трофіки та іннервації органів сечостатевої системи, експериментальна фармакотерапія цих розладів.

**Предмет дослідження** – патогенетичні механізми уродинамічних розладів у експериментальних тварин з відтвореними патологічними станами –

гіперактивним сечовим міхуром і стресовим нетриманням сечі - та експериментальна терапія цих розладів.

*Методи дослідження* - патофізіологічні, нейрофізіологічні, біохімічні, морфометричні, гістологічні, анатомо-функціональні, імуногістохімічні, лабораторні, інструментальні, апаратні, анкетування, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на основі масштабного популяційного дослідження серед дорослого жіночого населення усіх регіонів України виявлено, що 52,0 % респонденток мають різновиди розладів сечовипускання; встановлені регіональні особливості, відмінності за віком, місцем проживання, а також залежність частоти звертань за медичною допомогою, задоволеність нею та якістю життя від рівня обізнаності та соціальних ознак.

За даними офіційної статистики уточнена структура поширеності та захворюваності розладів сечовипускання, перші три місяця в яких належать нервово-м'язовій дистрофії сечового міхура, мимовільному сечовипусканню при стресах, нетриманню сечі не уточненому, що складає 83,0 %.

Подальшого розвитку набуло об'єктивізоване підтвердження наявності дисфункції м'язів промежини та сфінктерного апарату тазових органів у жінок з розладами сечовипускання і доведена пряма залежність між ступенями їхньої вираженості; встановлений причинно-наслідковий зв'язок між прогресуванням атрофічних змін в сечовивідних шляхах та зниженням індексу уретрального опору.

Вперше встановлена пряма лінійна залежність між ступенем тяжкості уродинамічних розладів і тонусом детрузора та зворотня із місткістю сечового міхура, а експериментально підтвержені зміни верхніх сечовивідних шляхів при гіперактивному сечовому міхурі, уточнені терміни та характер їх проявів.

Розроблені та запатентовані оригінальні експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, за умов яких вивчені основні складові сполучнотканинного каркасу тазового дна, стінки сечового міхура, а також виявлені особливості перебудови колагенових волокон, наявність дегенеративних змін в органі-мішені з урахуванням анатомо-функціональної спрямованості дії, які є підґрунтям подальшого уточнення патогенетичних механізмів рецидивів стресового нетримання сечі.

Вперше за умов оригінальних моделей доведено, що гормональне виснаження у експериментальних тварин проявляється розладами сечовипускання, структурними змінами в сечовому міхурі (атрофії), підвищенням його чутливості до пуринергічної стимуляції; до патогенетичних механізмів досліджуваних станів залучені процеси формування енергодетриту за рахунок високоенергетичних фосфатних сполук, що підтверджується виснаженням аденілатної системи АТФ-АДФ-АМФ.

Вперше виявлено, що підвищений рівень нейрогенних відповідей детрузора обумовлений активацією холінергічного і пуринергічного компонентів, а також синтезом простаноідів.

Вперше визначена ефективність окремого та сумісного введення естрадіолу і тестостерону щурам-самкам з експериментальною моделлю гіперактивного сечового міхура. Простежено, що позитивний ефект сумісного введення естрадіолу і тестостерону за вказаних умов реалізується за рахунок зниження активності холінергічного компоненту.

Вперше за допомогою імуногістохімічного аналізу експресії індуктибельної, ендотеліальної та нейрональної фракцій NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі підтверджено залучення нітратергічних механізмів до патогенезу розладів сечовипускання.

Підтверджено позитивний ефект застосування кверцетину при корекції змодельованих гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі та вперше доведена його висока ефективність в комбінації з тестостероном та естрадіолом, що підтверджувалося суттєвим збільшенням та стабілізацією експресії eNOS та nNOS в інтерстиціальних клітинах стінки сечового міхура.

Експериментально підтверджена патогенетична роль тестостерону, дефіцит якого разом із дефіцитом естрогенів є причиною оксидативного стресу, дисбалансу функціонування системи антиоксидантного захисту, дестабілізації судинної стінки, ендотеліального ушкодження та порушення мікроциркуляції, що спостерігаються з віком у тканинах сечостатевої системи.

Вперше отримано патогенетичне обґрунтоване підтвердження необхідності включення тестостерону до схем комплексного лікування жінок з урогенітальним синдромом в пре- та постменопаузі як фізіологічно обумовлена і доцільна гормональна фармакотерапевтична опція.

Вперше патогенетично обґрунтовано концептуальні принципи фармакотерапії уродинамічних розладів з диференційованим та персоналізованим підходами до багатоаспектності їх проявів та ступенем тяжкості.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані наукові дані щодо патофізіологічних механізмів розладів сечовипускання із доведенням участі в патологічному процесі виникнення дисбалансу в системах ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, гормональних порушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.

Розроблений та впроваджений в практику спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів (патент України № 90003). Розроблені та запатентовані оригінальні способи моделювання стресового нетримання сечі (патент України № 127669) та моделювання гіперактивного сечового міхура (патент України № 127670). Доведено, що розроблені моделі є адекватними відповідним клінічним станам, що об'єктивно підтверджено якісними показниками, і обґрунтовує вивчення морфологічних змін за досліджуваних умов, а в подальшому можуть використовуватися як базові на доклінічному етапі досліджень.

Розроблений спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів (патент України № 90003).

Розроблений та запатентований оригінальний пристрій керування профілографом (патент України № 72059).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувальну практику ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», гінекологічного відділення Київської міської клінічної лікарня №9, гінекологічного відділення КНП «ЧПБ «Центр матері та дитини» (м. Черкаси), урологічного та гінекологічного відділень КЗ «Херсонський обласний онкологічний диспансер» Херсонської обласної ради, урологічного відділення КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» Запорізької обласної ради, урологічного та гінекологічного відділень КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», уронефрологічного та гінекологічного відділень КНП «Третя міська лікарня Черкаської міської ради», гінекологічного відділення Черкаської Центральної районної лікарні, урологічного відділення КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», а також урологічного відділення №1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова».

Дисертант є співавтором двох навчальних посібників (Горовий В.І. та співавт. Клінічна анатомія сечостатевої системи. – Вінниця : ТОВ «Нілан-ЛТД», 2016. – 640 с.; Горовий В.І. та співавт. Невідкладна урологія в практиці лікарів хірургічного профілю. – Вінниця : ТВОРИ, 2018. – 824 с.) та методичних рекомендацій «Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура» (Одеса : Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.).

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах фізіології, анатомії людини та загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького ОНМедУ, на кафедрах гістології, цитології та ембріології та патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, на кафедрі гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, на кафедрах урології ФПДО та патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на кафедрах патологічної фізіології Національного медичного університету (м. Київ), Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпропетровської державної медичної академії, Запорізького державного медичного університету та на кафедрі клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею автора. Дисертантом за консультативної допомоги заслуженого діяча науки і техніки України професора Ф.І. Костева вивчені інформаційні ресурси, виявлено актуальний напрям дослідження та

розроблена загальна концепція роботи. Дизайн дослідження, включаючи його програму, визначення мети із задачами її реалізації, а також об'єкта, предмета запропоновані автором. Дисертантом обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання первинного матеріалу власноруч зібраному. Обрано наукові бази дослідження.

Автором розроблена анкета і проведено популяційне соціологічне опитування дорослого жіночого населення усіх регіонів України, що дозволяло вперше виявити епідеміологічні аспекти розладів сечовипускання. Вперше в Україні за консультативної допомоги професора В.О. Пирогова отримані дані офіційної статистики із визначенням їх структури.

Автором проведено клінічне ретроспективне дослідження із виявленням уродинамічних порушень у жінок із нетриманням сечі. Клінічна складова разом із даними епідеміології стали обґрунтованим підтвердженням актуальності обраної теми і обумовили проведення експериментального відтворення на щурах, за запропонованими моделями гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі.

Автор виконував дослідження по верифікації змодельованих процесів, його внесок був вирішальним при оцінці морфометричних, гістологічних, імуногістологічних, стану аденілатної системи, біохімічних результатів, в тому числі, даних по вивченню впливу фармпрепаратів та їх комбінацій на характер патологічних змін. Інтерпретація та аналіз результатів проведені автором.

Ідеї та розробки співавторів колективно опублікованих робіт у дослідженні не використовувалися. Загальна комплексна оцінка клінічних та експериментальних складових дослідження обговорена з науковим консультантом, узгоджені також основні висновки та наукові положення.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр фізіології, анатомії людини, загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького ОНМедУ МОЗ України та Одеського обласного наукового товариства патофізіологів від 02 квітня 2019 року (Протокол № 1).

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: V Ювілейному Міжнародному медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної урології, онкології, сексопатології, андрології» (м. Яремче, 2016), 36-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Буенос-Айрес, 2016), 6-му міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2017), Українсько-Польському симпозиуму «Урологія XXI століття» (Львів, 2017), пре-37-му науковому семінарі з генітоуретральної реконструкції (Лісабон, 2017), 37-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Лісабон, 2017), Ювілейній конференції «Урологія. Андрологія. Нефрологія» (Харків, 2017), Українсько-Польському симпозиуму «Урологія XXI століття» (Львів, 2017), 38-му з'їзді міжнародного

товариства урологів (Сеул, 2017) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» ((Харків, 2018).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 41 наукова праця, в тому числі – 25 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (в тому числі 5 статей в наукометричних виданнях, які індексуються базою даних SCOPUS та 6 статей в міжнародних виданнях, які внесені до наукометричних баз), 2 статті у вітчизняних наукових журналах та 11 тез доповідей на науково-практичних конференціях за фахом дисертаційної роботи. В активі автора 3 патенти України на винахід.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 406 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, розділу-огляду («Уродинамічні розлади: патогенетичні та клініко-епідеміологічні аспекти проблеми»), опису матеріалів і методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 353 найменування (з них 175 – англомовних).

Дисертація ілюстрована 52 таблицями та 71 рисунком.

### **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дисертаційна робота виконувалась на базі Одеського Національного Медичного Університету МОЗ України. Вона складається із двох частин: експериментальної та епідеміологічно-клінічної, яка подається як медико-соціальне обґрунтування необхідності поглибленого вивчення, уточнення окремих ланок механізму розвитку розладів сечовипускання з метою визначення патогенетичних принципів фармакологічної корекції, що на сьогодні визначається своєю складністю та недостатньою ефективністю.

Багатоспрямованість експериментального дослідження обумовила потребу залучення до реалізації матеріальні бази установ: Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України (експериментальна лабораторія), ДУ Інститут фармакології та токсикології НАМН України.

При виконанні наукової роботи дотримувались вимог закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження» (Відомості Верховної Ради України – 2006 №27. – С. 990), а також «Науково-практичних рекомендацій по утриманню лабораторних тварин і роботі з ними» ДФУ МОЗ України (Протокол №8 від 22.06.2012 року).

В експериментальних дослідженнях було задіяно 470 статевозрілих щуриць лінії Вістар (8 – 9 місяців) вагою 250-300 гр. Весь термін виконання

відповідних дослідницьких робіт тварини перебували в умовах і отримували раціон, передбачений існуючими нормативами.

Безпосередньо було розроблено та запатентовано способи відтворення в експерименті гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) та стресового нетримання сечі (СНС).

Для розробки експериментальної моделі ГАСМ тварини були розподілені на 2 групи: контрольну та основну. Першій - внутрішньоочеревинно (в/очер.) вводили 0,3 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 14 діб. В другій, основній – для моделювання ГАСМ використовували запропонований власний, удосконалений спосіб, прототипом якого служила модель гіперрефлекторного сечового міхура Державіна В.М., Вишневого Е.Л., Гусева Б.С. (1977). На власний спосіб отримано Патент на корисну модель №127670 (10.08.2018). Спочатку, до введення лікарського засобу, резервуарну функцію сечового міхура оцінювали за допомогою цистотометрії. Процедуру повторювали також відразу та на 28 добу після строку закінчення введення лікарського засобу, що використовувався для створення моделі ГАСМ з тим, щоб порівнювати отримані параметри з вихідними, як один із об'єктивних критеріїв підтвердження результату.

Суть способу полягала в тому, що тваринам (статевозрілим щурам-самкам) один раз на добу протягом 14 діб в/очер. вводили 0,3 мл лікарського засобу Хомвіотензин («Хомвіора Арцнайміттель», Німеччина). Комбінація його складається з резерпіну D<sub>3</sub> - 32 мг, раувольфії D<sub>3</sub> - 32 мг, омели білої D<sub>2</sub> - 32 мг та глоду D<sub>2</sub> - 64 мг; в розрахунку доза резерпіну дорівнювала 0,45 мг/кг маси тварини. Таблетку розтирали в стерильних умовах та розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду. Складові препарату нормалізують внутрішньосерцеву гемодинаміку, скоротливість міокарда, тонус артерій, функцію нирок, мають кардіопротекторну дію, що забезпечує кращий перебіг експерименту та знижує летальність тварин.

Для розробки експериментальної моделі СНС, на яку також отримано Патент України № 127669 тварини були розподілені на дві групи. У контрольній групі щурам здійснювали тільки розріз шкіри з двох боків над великим сідничним м'язом, після чого рану шкіри зашивали.

У тварин основної групи для відтворення моделі СНС спосіб здійснюється наступним чином. Втручання виконують при в/очер. анестезії з розрахунку: кетамін – 90 мг/кг та атропін – 0,25 мг/кг маси тіла тварини. Після підготовки операційного поля в верхній третині стегна проводили повздожній розтин, після чого краї рани розширювали крюками пошарово та оголяли сідничний нерв, який перев'язували вище місця його біфуркації (нейлонова або проленова лігатура 1-0, яка не розсмоктується). Лігатуру виводили під шкіру кінці нитки, після перев'язки залишали до 2 см, для легкого видалення після завершення моделювання. Лігатуру знімали через 14 діб після проведення основних досліджень шляхом повторного розсічення рани в області раніше зробленої резекції.

Відтворення обох моделей, що вимагало залучення різних підходів і методів, було підтверджено за уродинамічними дослідженнями, які експериментальним тваринам виконувались на спеціально розробленій нами системі “Ugo-Pro”, доводився функціональний стан сечовивідних шляхів.

При цьому запропоновано спеціальне програмне забезпечення для реєстрації, обробки і друку отриманих даних. В меню установки використана стандартна термінологія ICS, що відповідає міжнародним вимогам. Установка виконана у відповідності зі стандартами безпеки для медичного електрообладнання IEC 601-1 тип BF, що передбачала особливу ступінь захисту від електричного удару.

Для підтвердження відтворення стресової моделі нетримання сечі проводились **морфометричні виміри** площі зовнішнього периметру циркулярного м'язового шару уретри. Розраховували індекс площі просвіту уретри ( $IS_{просвіту}$ ) як відношення  $S_{просвіту}/S_{внутр.шару} \times 100$ , який розглядали як морфометричний показник, що відображав наявність стресової моделі нетримання сечі.

На наступному етапі проводилась серія експериментів по вивченню впливу фармакологічних препаратів, які вводили щодня протягом 28 діб за схемою в моно-режимі чи їх комбінації. Для корекції порушень, які розвинулися за умов обох оригінальних моделей, застосовували 1,0 мл розчину мірабегрону («Астелас Фарма Юроп Б.В.», Нідерланди) через гастральний зонд (8 мг, 1/6 таблетки розчиненої у 1 мл дистильованої води); квертин (ПАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ, Україна) через гастральний зонд, 1 мл розчину, що містив 10 мг кверцетину (1/4 таблетки, розчиненої у 1 мл дистильованої води); спазмекс («Dr. R. Pflieger GmbH, Німеччина) в/очер 1,0 мл, який містив 0,4 мг троспія хлориду (1/4 таблетки на 10 мл фізіологічного розчину); тестостерону пропіонат («ПАТ Фармак», Україна) внутрішньом'язово 0,05 мл готового розчину, який містив 1 мг тестостерону та Дивігель («Оріон Корпорейшин», Фінляндія) щодня 14 і 28 діб нанесенням гелю на виголену ділянку спини 0,2 г, який містив 0,2 мг естрадіолу. При комбінації фармакологічних препаратів дози їх не змінювалися.

Широкий спектр **морфо-гістологічних досліджень** передбачався після виведення тварин з експерименту шляхом передозуванням 5 % розчину тіопенталу натрію. Після чого видаляли нирки, сечовий міхур разом з сечівником, уретру, фіксували отримані макропрепарати у розчині нейтрального формальдегіду з об'ємною часткою 10 % 24 години. В подальшому ділянки органів ущільнювали у парафіні за загально прийнятою схемою. Поперечні зрізи тканини товщиною 7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за методом ван Гізона, використовували метод Шифф-Йодна кислота (ШИК) за Мак Манусом. Мікрофотографії отримували за допомогою світлооптичного мікроскопу Leica ICC50 HD.

**Морфометричні дослідження** (виміри товщини базальної мембрани проксимальних каналців нефронів) проводили за допомогою світлооптичного мікроскопу Leica DM 500 при збільшенні ок. 10 об. 40 за допомогою програми

аналізу зображень «Paradise», розробленою науково-виробничою компанією «Єва» (Україна).

Для вивчення **анатомо-функціональних** уражень нирок та верхніх сечовивідних шляхів у експериментальних тварин із змодельованою патологією гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, а також для дослідження в них відновних процесів після фармакокорекції із визначенням найбільш перспективної тактики щодо вибору лікарських препаратів з цією метою була проведена наступна серія експериментів. Досліджувалися, відповідно, 17 та 15 груп по 10 тварин у кожній. Перелік лікарських препаратів, їх дози та шляхи введення подані вище.

**Імуногістохімічне дослідження** проводили з використанням парафінових блоків та реактивів компанії DAKO, ThermoFisher Scientific з моноклональними антитілами Collagen IV (Clone CIV 22) – маркера сполучної тканини базальних мембран, Collagen 1 (Clone COL-1) та Collagen 3 (Clone FH-7A) з системами візуалізації En Vision™ FLEX, Invitrogen Histostain®-SP. Оцінку імуногістохімічної реакції проводили в 10 полях зору при 200 та 400-кратному збільшенні.

**Для морфологічного визначення фракцій** NO-синтази імуногістохімічне дослідження проводили постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами (МКА) до ендотеліальної, індукційної та нейрональної фракцій NO-синтази (eNOS, iNOS та nNOS, відповідно) фірми Thermo Fisher scientific. Реакцію візуалізували за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer&DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). При оцінці імуногістохімічного забарвлення використовувався напівкількісний метод.

**Для визначення інтерстиціальних клітин Кахаля** (ІКК) імуногістохімічне дослідження проводили з використанням парафінових блоків та реактивів компанії DAKO та ThermoFisher Scientific з моноклональними антитілами CD 117 (c-kit) з системами візуалізації En Vision™ FLEX та Invitrogen Histostain®-SP. Оцінку імуногістохімічної реакції проводили в 10 полях зору при 200 та 400-кратному збільшенні.

З метою вивчення **анатомо-функціональних змін** сечовивідних шляхів у тварин під час експериментів проводили MPT з їх візуалізацією за модифікованими нами програмами з МР-урографією в режимі гідрографії до та після застосування діуретика.

Обстеження здійснювали в стані наркотичного сну на магнітно-резонансному томографі Philips INTERA 1,5 T.

Вихідні калієві струми ізольованих гладеньких м'язових клітин реєстрували методом «петчклемп» у конфігурації wholecell з використанням підсилювача AxoPatch 200B та програмного забезпечення pClamp 8 (Molecular Devices, CA, США). Мікроелектроди були зроблені в два етапи на пуллери P97 (Flaming/Brown) з боросилікатного скла (1,5 мм OD, 0,86 мм ID; Harvard Apparatus) і мали опір 3,5–4,5 МОм. У досліді використовували зовнішній розчин Кребсу, а скляні мікроелектроди заповнювали розчином з високою



концентрацією калію (у ммоль/л: KCl 130, MgATP 1, креатин 5, глюкоза 10, EGTA 0,3, HEPES 10, pH 7,4 (KOH). Реєстрацію вихідних трансмембранних струмів проводили з використанням імпульсного степпротоколу від 70 мВ до +120 мВ. Утримуючий потенціал був 50 мВ.

**Біохімічні дослідження.** Біохімічний аналіз тканини сечового міхура проводили на 14 та 28 добу експериментів в гомогенатах тканин, які готували на 0,05 М буфері трис-HCl pH 7,6 з розрахунку 40 мг/мл.

Клінічна частина роботи була у вигляді епідеміологічного дослідження, метою якого було вивчення результатів аналітико-синтетичного аналізу соціологічного опитування, за спеціально розробленою анкетною, що представляють суб'єктивну складову, та даних офіційної звітності, як об'єктивної його частини. Останні одержані вперше за спеціальним замовленням згідно до програми статистичної звітності ДЗ «Центром медичної статистики МОЗ України». Важливим елементом є факт отримання одночасно відповідної інформації за 2016 рік.

Безпосередньо клінічна складова з позиції системного підходу передбачала ретро-проспективне вивчення. Перша представлена 97 історіями хвороби жінок з аналізом результатів обстеження при різних ступенях тяжкості урогенітальних розладів. Друга – 293 жінками постменопаузального віку з різновидами порушень сечовипускання. Із спеціальних методів відмічено: урофлоуметрію, профілометрію уретри, цистометрію наповнення/випорожнення, дослідження «тиск – потік», електроміографію сфінктерного апарата й м'язів тазового дна. Вивчення уродинаміки нижніх сечових шляхів проводили на уродинамічній установці "Mentis BioMedica" відповідно до рекомендацій Комітету із стандартизації Міжнародного товариства з нетримання сечі. Оцінювались наступні параметри до і після лікування: швидкість сечовипускання; час сечовипускання; обсяг залишкової сечі; час затримки; максимальний цистометричний об'єм; детрузорний тиск; коливання детрузорного і внутрішньоуретрального тиску; функціональна довжина уретри; максимальний внутрішньоуретральний тиск. Електроміографія (ЕМГ) сфінктерного апарату тазових органів виконана на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4».

Дослідження проводили в режимі Work/Rest (Робота/Відпочинок) Assessment – метод реєстрації біоелектричної активності м'язових і периферичних волокон, що відображає їх стан поперемінно в режимах повного розслаблення і максимальної напруги.

Одночасно проводилось анкетування хворих за відомим загальноприйнятим опитувальником.

Комісією з питань біоетики ОНМедУ порушення морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 133-А від 04 березня 2019 р.).

Всі результати обробляли з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу (Герасимов А.Н., 2007).

**Результати власних досліджень і їх обговорення.** Завданням першої частини наукової роботи був аналіз даних анкетування населення країни стосовно основних проблем, пов'язаних з уродинамічними розладами. Вивченню підлягало 19094 анкети (63,6 %) із 30.000, які були запропоновано жінкам усіх регіонів України, решта (10906 – 36,4 %) не увійшла в роботу в зв'язку із низькою інформативністю (3600 – 12,0 %), а також за відсутністю зворотної відповіді (7306 – 24,4 %). Причиною чого вважаємо існуючий менталітет та незадоволеність якістю медичної допомоги.

Популяційне епідеміологічне дослідження, яке сприймаємо як передумову клініко-експериментального, на сучасному етапі виконало важливу місію за умов відсутності достовірних статистичних даних щодо поширення розладів сечовипускання серед дорослого жіночого населення України. Виявлено, що 52 % опитаних, з числа яких 56,4±0,5 % міські жителі, мають нетримання сечі (НС), частота його зростає після 50 років. Разом з тим, із 260 респонденток до 30 років вказали на уродинамічні розлади 69,9 %.

Кожна третя жінка відчуває дискомфорт і певною мірою «прив'язана» до умов, місця, відстані до туалету. Виявлені особливості НС за тривалістю, характером та часом прояву. В зв'язку з наявністю розладів сечовипускання 49,2 % жінок оцінювали власне здоров'я як погане, а 13,9 % – як дуже погане, а якість життя: дуже поганим 25,0±0,4 %, поганим 24,0±0,4 %, помірно погіршеним 21,6±0,4 % і решта задоволеним (16,5±0,3 %) та добрим (12,8±0,3 %). Переважна більшість опитаних (73,9 %, 7336) хоч раз, але зверталася до лікарів різних спеціальностей. Частіше це міські жителі, серед яких переважали жінки до 40 років. З віком кількість звернень за медичною допомогою зменшувалася через помилкове сприймання власної проблеми як результату природного постаріння, а також через незадоволення результатами лікування.

За офіційними даними серед загальної кількості – 41,4% хворих (2033) має нервово-м'язову дисфункцію сечового міхура, 30,0% (1519) – мимовільне сечовипускання при стресах, 15,2% (797) – енурез органічного характеру, 11,4% (557) – нетримання сечі було не уточнене. Насторожує дуже високий відсоток вперше виявлених епізодів захворювання – 47,7% (2338), що є небезпечним, з огляду на тривалий перебіг хвороби. Зазначене свідчить про важливість діагностики, з диференціальною точністю якої тісно пов'язані адекватні патогенетично обумовлені комплексні лікувальні заходи.

За результатами комплексного об'єктивного обстеження в умовах клініки, яким передбачено уродинамічне дослідження та біоелектрична активність м'язової системи тазового дна, встановлено, що більшості хворим з нетриманням сечі в клімактерії характерні однотипні порушення резервуарної функції. Вони пов'язані зі зниженням середнього ефективного об'єму СМ, частими позивами до сечовипускання, наявністю імперативних сечовипускань, епізодів нетримання сечі.

Простежена пряма лінійна залежність між ступенем тяжкості розладів сечовипускання та тонусом детрузора і зворотно із місткістю сечового міхура. Отримано електроміографічне підтвердження наявності дисфункції м'язів

промежини і сфінктерного апарату тазових органів у вірогідної більшості жінок з ургентною формою нетримання сечі (78,2 %), із стресовою інконтиненцією удвічі рідше (36,8 %) та практично у половини (53,4 %) – з комбінованою формою.

Імперативний характер сечовипускання та втрата над ним контролю у жінок в кліматерії обумовлені гіперактивністю, гіперсенсорністю СМ, нестабільністю уретри та недостатністю тазових сфінктерів. Вони залежні від виразності атрофічних змін в нейром'язових структурах і слизових оболонках нижніх сечових шляхів, що призводить як до зниження максимальної цистометричної ємкості, так й порогу чутливості СМ. Встановлений причинно-наслідковий зв'язок між наростанням атрофічних змін в сечовивідних шляхах жінок із стресовим нетриманням сечі та зниженням індексу уретрального опору.

Базовими даними для проведення цільових експериментальних досліджень щодо вивчення головних етіологічних факторів, патогенетичних механізмів розвитку ГАСМ та стресового порушення уродинаміки, а також впливу лікарських засобів (класу М-холінолітиків, енерготропних, статевих гормонів) на морфо-функціональний стан детрузора із відновленням ультраструктури м'язів промежини, сечового міхура та його сфінктера, стали результати вивчення анатомічних та морфо-функціональних змін сечовивідних шляхів у тварин за умов відтворених патологічних процесів.

Проведені уродинамічні, морфологічні та імуногістохімічні дослідження верифікували оригінальні моделі як такі, що релевантні відповідним клінічним станам. Так, для вивчення функціонального стану детрузора у експериментальних тварин до моделювання ГАСМ, а також його особливостей після, оцінювались в порівняльному аспекті цистотонетричні показники (табл. 1).

Таблиця 1

## Показники цистотонетрії у експериментальних тварин

Показ- ники Групи	Базальний тиск (см вод. ст.)	Амплітуда (см вод.ст.)	Частота скорочень за 10 хв.	Тривалість скорочень (хв.)
Контроль, n=10	2,15±0,22	28,2±0,17	4,96±0,36	2,25±0,28
Модель ГАСМ, 14 доба, n=10	5,19±0,37*	50,66±2,1*	10,35±0,65*	4,15±0,17*
Модель ГАСМ, 28 доба, n=10	4,95±0,15	48,79±0,8	8,1±0,17	3,9±0,27

Примітка: \*/ достовірність показників до контролю; p<0,001.

За даними табл. 1 видно, що відносно контрольної групи на 14 добу після відтворення ГАСМ базальний тиск зріс у 2,4 рази (p<0,001) до 5,19±0,37 см

вод. ст., амплітуда скорочень у 1,8 рази до 50,66±2,1 см вод. ст. (p<0,001), їх частота за 10 хв. удвічі – до 10,35±0,65, практично у стільки ж (1,8 рази) зросла й їх тривалість за хвилину (з 2,25±0,28 до 4,15±0,17; p<0,001). Зазначимо, що відповідні показники цистотонетрії в групі експериментальних тварин на 28 добу змодельованого ГАСМ не мали статистично достовірної різниці із попередніми величинами. Таким чином стало можливим засвідчити ефективність та стабільність результату проведеного експерименту.

За проведеним морфометричним аналізом на 14 добу відтвореного ГАСМ встановлено виражену гіпертрофію стінки сечового міхура у порівнянні із контрольною групою. В м'язових волокнах спостерігались дегенеративні зміни із вакуолізацією цитоплазми. Товщина м'язового шару складала 0,97±0,05 мм проти 0,41±0,013 мм (p<0,001) і практично такою зберігалась на 28 добу. Оточуюча судини пухка сполучна тканина була з нерівномірним набряком. Площа колагенових волокон становила 0,35±0,025 мм<sup>2</sup> проти 0,14±0,003 мм<sup>2</sup>, еластичних волокон - 0,18±0,026 мм<sup>2</sup> проти 0,05±0,07 мм<sup>2</sup> в контрольній групі.

Поступово колагенові волокна витісняли гладкі міоцити та займали до 1/3 м'язового шару. Водночас еластичні волокна, що розповсюджувалися вздовж м'язових пучків та судинних стінок, в більшості випадків підлягали дегенеративним змінам з їх фрагментацією та лізисом.

У порівнянні з колагеном 1-го типу колаген 3-го типу в структурних елементах стінки ГАСМ виявлявся набагато частіше, а вміст волокнистих структур був найбільш високим у субепітеліальних відділах власної пластинки та інтерстиції. Частка колагену 1-го типу складала 20,9±0,82 %, 3-го типу – 13,2±0,38 % та 4-го типу – 19,9±0,72 % проти 12,4±0,74 %, 4,08±0,41 % та 6,85±59 % в контрольній групі. В оточуючих колагенових волокнах інколи зустрічали неповністю сформовані судинні стінки, що свідчило про незавершений ангиогенез.

На 28 добу експерименту в міжклітинному матриксі стінки ГАСМ відбувалося інтенсивне утворення зрілих колагенових фібрил за рахунок збільшення числа зрілих фібробластів з подальшим формуванням пучків фібрилярних волокон. Прогресували дегенеративні зміни у вигляді осередкової гомогенізації, фрагментації колагенових та еластичних волокон. На цей час площа колагенових волокон в розрахунку на 1 мм<sup>2</sup> стінки експериментально змодельованого СМ достовірно зросла до 0,88±0,021 проти 0,35±0,025 на 14 добу та 0,15±0,011 в групі контролю. Водночас площа еластичних волокон достовірно зменшилась (0,13±0,014 проти 0,18±0,026 відповідно). Колагенові волокна розросталися переважно з боку власної пластинки, проникаючи та розшаровуючи м'язовий шар (Рис. 1). У 87 % відбувалася заміна гладком'язових волокон на колагенові, в результаті останні займали 2/3 м'язового шару.

Морфологічні зміни, що виникали у відтвореній моделі гіперактивного сечового міхура визначаються стадійністю. А саме: компенсаторна гіпертрофія стінки з дегенеративними змінами гладких міоцитів, порушенням міжклітинних зв'язків за рахунок збільшення незрілих колагенів 3 та 4 типу на ранніх термінах спостереження (14 діб), з часом призводить до виснаження

адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки сечового міхура на пізньому терміні експерименту (28 діб).

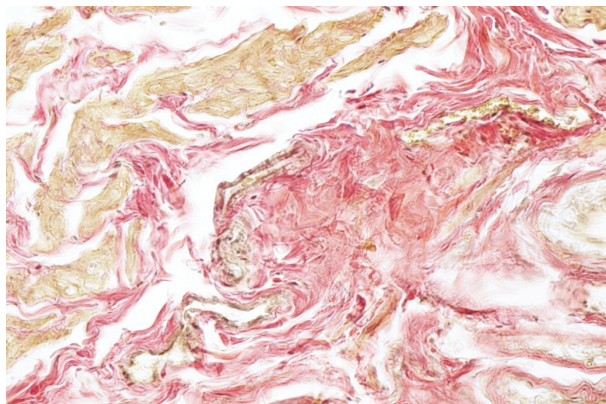


Рис. 1 Розростання колагенових волокон (червоного кольору), що місцями розшаровують м'язовий шар стінки сечового міхура. ГАСМ, 28 доба. Забарвлення за ван-Гізоном. Збільшення x 400

В стінках артерій м'язової оболонки СМ адвентиція та зовнішня еластична мембрана були з гіперплазією та огрубінням. В таких судинах різко були виражені деструктивні зміни внутрішньої еластичної мембрани – її мультиплікація, фрагментація, лізис, що свідчить про раннє виникнення змін саме в цих відділах.

В міжм'язових нервових гангліях, як правило, визначалися дистрофічні зміни, в нервових клітинах у вигляді їх набухання та зморщування, хроматолізу, пікнозу та гіперхромії ядер. Фіброзні волокна, з ув'язненими в них клітинними елементами, розсовуючи гладком'язові волокна, поділяли їх на невеликі клітинні групи.

Оскільки порушення верхніх сечовивідних шляхів (СВШ) при ГАСМ складають серйозну проблему в клінічній практиці, вони потребували окремого вивчення, як в плані патоморфологічних змін, так й їх корекції. Дослідження здійснювалось в двох напрямках: *in vivo* та *in vitro*. Відповідно, об'єктом були тварини з експериментально відтвореними ГАСМ, другого - за результатами МРТ дослідження вдалось виявити зміни на всіх рівнях сечовивідної системи. За варіабельністю розширення СВШ виділено 3 ступеня.

Розширення I ступеня – зміни верхніх СВШ від стазу сечі в сечоводах до помірного розширення з формуванням піелоектазії за збереженої або незначно порушеної функції нирки; II ступеня – виражені анатомо-функціональні порушення верхніх СВШ, значне пригнічення функції нирки внаслідок вираженого розширення сечоводу та чашково-мискового комплексу (ЧМК); III ступеня – втрачена функція нирки.

За результатами гістологічних досліджень спочатку в нирках спостерігали повнокров'я судин, переважно капілярів, у кірковому і мозковому шарах, де воно було мозаїчним. Слабо або помірно виражені ознаки тубулопатії (дистрофічні зміни епітеліоцитів канальців нефрону) були у більшості тварин. У слизовій оболонці сечоводу – підвищена, порівняно з нормою, гіпертрофія епітеліальної пластинки.

В м'язовій оболонці кровоносні судини помірно розширені, повнокровні, скорочення міоцитів по довжині сечоводу нерівномірне. У СМ епітеліальна пластинка слизової оболонки нерівномірної товщини, на деяких ділянках стоншена, міоцити без виражених змін. Серозна оболонка без особливостей.

На 28 добу в нирках відзначали повнокров'я судин, стаз в кірковому шарі (в капілярах клубочків та вторинної сітки), менш виражений стаз – у мозковому шарі з мозаїчним повнокров'ям (Рис. 2). У деяких випадках виявлено збільшення діаметра збиральних трубочок, вони заповнені пінистими масами; у деяких – атрофічні зміни клубочків та ознаки тубулопатії. В сечоводі шар епітелію слизової оболонки нерівномірної товщини, власна пластика ущільнена. Тонус м'язової оболонки помірно знижений, слизова оболонка утворювала більш глибокі складки, ніж звичайний, діаметр просвіту збільшений.

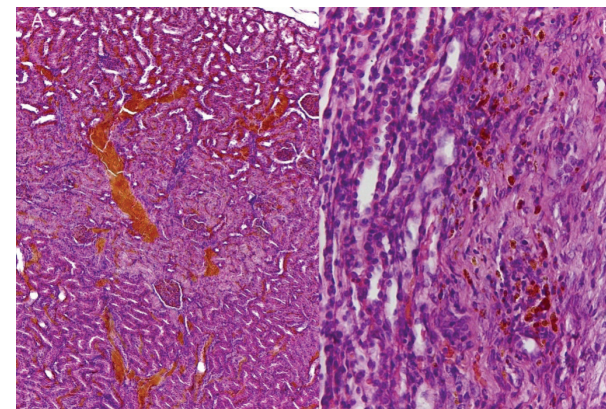


Рис. 2 Повнокров'я кіркової речовини нирки, дистрофічні зміни канальців нефронів через 30 діб після введення резерпіну. Забарвлення за ван-Гізоном. Збільшення x 100.

Формування гіперактивного сечового міхура супроводжувалося виявленими анатомо-морфологічними змінами на всіх рівнях сечовивідних шляхів (нирки, сечовід, СМ), які поглиблювалися із тривалістю спостереження.

Перед відтворенням моделі СНС та через 14 та 28 діб після у шурів рестрували тиск у СМ при появі першої краплі сечі. Процедуру здійснювали за допомогою датчика (MLE 0670, AD Instruments, USA) та системи

реєстрування тиску Power Lab PL3504 I підсиловача FE 224 (AD Instruments, USA); проводили послідовно п'ять вимірювань LPP.

В дослідній групі відмічалось статистично значуще зниження LPP при натисканні на передню черевну стінку. При порівнянні з вихідними значеннями ( $82,3 \pm 3,8$  мм рт. ст.), через 7 діб показник знизився до  $69,5 \pm 3,2$  мм рт. ст., через 14 – до  $52,1 \pm 3,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). В контрольній групі тварин він спочатку збільшився, а потім не відрізнявся від початкового.

Відтворення СНС в результаті проведеного експерименту підтверджувалось даними морфологічного дослідження стінки сечового міхура. Вони були відмінні від тих, що спостерігались у випадках ГАСМ. Так, вже через 14 діб відмічені атрофічні зміни стінки СМ, що проявлялися значним стоншенням м'язового шару. Його товщина складала  $0,14 \pm 0,009$  мм проти  $0,41 \pm 0,013$  мм в контрольній групі.

Еластичні волокна м'язової стінки сечового міхура були розподілені нерівномірно, їх кількість різко знижена у порівнянні з контрольною групою ( $0,03 \pm 0,004$  проти  $0,05 \pm 0,007$  в контрольній). У підслизовій основі розрізнені гладенькі м'язові клітини і/або їх пучки були обплетені потовщеними пучками колагенових волокон. Їх площа у 1,7 разів перевищувала показник в контрольній групі:  $0,24 \pm 0,037$  мм<sup>2</sup> та  $0,14 \pm 0,013$  мм<sup>2</sup> відповідно. Відзначалися переважно дистрофічні та атрофічні зміни гладеньких м'язових клітин.

На 28 добу до атрофічних змін стінки сечового міхура приєднувалися склеротичні з переважно дифузним розростанням колагенових волокон між гладкими міоцитами. Їх площа удвічі зросла, а саме до  $0,47 \pm 0,046$  мм<sup>2</sup> проти  $0,24 \pm 0,037$  мм<sup>2</sup> на 14 добу ( $p < 0,0001$ ). При цьому переважав і зростав вміст колагену 1-го типу, тоді як 3-го типу - не змінювався ( $21,3 \pm 0,74$  проти  $19,4 \pm 0,88$  на 14 добу і  $13,0 \pm 0,74$  в контрольній групі та  $10,8 \pm 0,62$  проти  $12,1 \pm 0,48$  на 14 добу і  $4,2 \pm 0,41$ , відповідно).

Водночас з атрофією спостерігали дистрофічні та дегенеративні зміни гладких міоцитів. Виявлено, що в м'язовому шарі еластичні волокна розподілені нерівномірно, їх кількість залишається зниженою у порівнянні з контрольною групою. Крім того, були встановлені зміни еластичних волокон у вигляді набухання та утворення грудочок. Значна частина волокон була представлена у вигляді зерен ("зернистий" розпад еластичних волокон), паличок або стрічок.

Виявлене інтенсивніше збільшення вмісту колагену 3-го типу, ніж 1-го типу, після 14 діб спостереження співвідносилось із зростанням еластичних волокон. Зазначене свідчило про незавершений ангіо- та фібрилогенез, що можна розглядати як адаптивну реакцію на зміну функціонального стану сечового міхура внаслідок експерименту. У той же час посилення дезорганізації еластичного компонента в стромі та судинах сприяла розвитку дисциркуляторних процесів в органі.

Крім того, гіпереластоз може бути обумовлений компенсаторними механізмами при послабленні біомеханічних функцій колагенового каркасу. Зміни еластичного каркаса спричиняють надлишкову розтяжність м'язової

стінки сечового міхура, що призводить до погіршення мікроциркуляції, розвитку ішемії сполучної тканини та посиленню фібрилогенезу.

У щурів основної групи спостерігали дещо збільшену десквамацію епітелію з поверхні епітеліальної пластинки слизової оболонки, помірно виражену атонію м'язової оболонки сечового міхура і сечівника без вираженого її стоншення. В сечівнику виявлене утворення глибоких складок слизової оболонки (Рис. 3).

В подальшому для верифікації моделі СНС за даними морфометричного дослідження визначали площу зовнішнього периметра циркулярного шару м'язової оболонки сечівника. Виявлено збільшення площі просвіту порівняно з такою в контролі, про що свідчило збільшення діаметра еквівалентного кола його просвіту в 1,4 разу. А саме: просвіт сечівника у тварин основної групи через 14 діб після відтворення моделі становив 19,73 мм, у контрольній групі – 7,93 мм; через 30 діб – 26,17 мм, що свідчило про досягнення результатів. Тобто на 28 добу у тварин основної групи відзначали збільшення площі просвіту сечівника, атонія м'язової оболонки прогресувала (Рис. 4), епітеліальна пластинка слизової оболонки на деяких ділянках стоншувалась як через втрату тонуусу, так і підвищену десквамацію клітин.

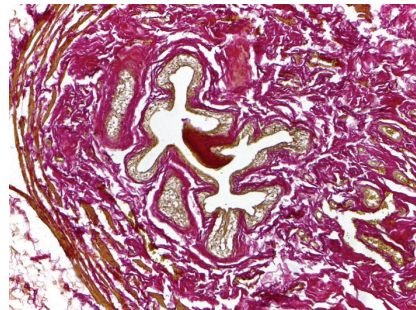


Рис. 3 Сечівник щура основної групи через 14 діб після відтворення моделі. Забарвлення пікрофуксином за ван-Гізона. Збільшення x 100.

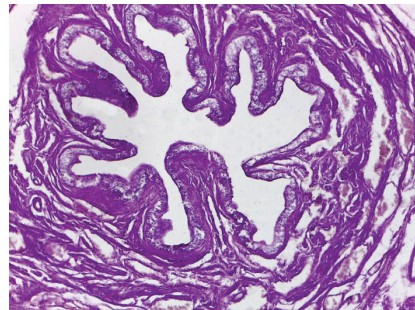


Рис. 4 Сечівник щура основної групи через 28 діб після відтворення моделі. ШИК-реакція. Збільшення x 100.

Підсумовуючи, відзначаємо, що ознаки дезорганізації сполучної тканини (витончення волокон, набряк тканини, втрата просторової орієнтації), дилатації просвіту кровоносних судин встановлено у 81 % випадках. При цьому об'єм фіброзної тканини досягав 1/3 гладком'язових волокон у 67 % та 62 % випадків при ГАСМ та СНС на ранньому етапі та 2/3 у 83 та 75 % через 28 діб експерименту.

Крім того, проведено дослідження по виявленню особливостей морфофункціональної дисфункції тканин промежини. Спостерігалось розростання як прошарків сполучної тканини, так і потовщення ендомізію зі

збільшенням кількості та діаметру колагенових волокон. Характерні ішемічні процеси в м'язових тканинах впливали на обмінні процеси, що призводило до набряків, а в деяких випадках до зміни рН цитоплазми. Кровоносні судини були помірно спазмовані, капіляри в більшості спостережень містили лише плазму, діаметр їх зменшувався, стінки артеріол потовщувались за рахунок огрубіння колагенових волокон та їх набряку. У всіх спостереженнях був відзначений виражений набряк стріми пов'язаний з порушенням проникності стінки кровоносних капілярів. На деяких ділянках промежини в її глибоких шарах спостерігалась деструкція та фрагментація колагенових волокон, поява пікринофілії у колагенових фібрил (Рис. 5).

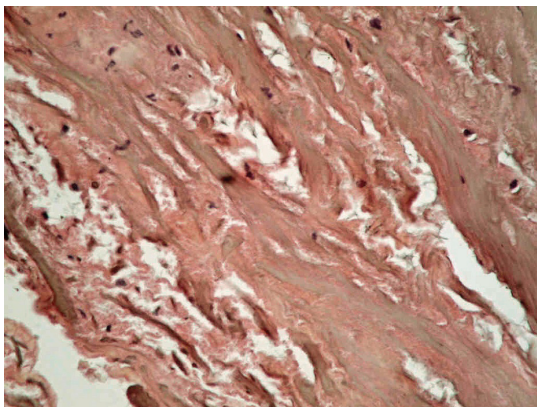


Рис. 5 Деструкція та фрагментація колагенових волокон, поява пікринофілії у колагенових фібрил. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. Збільшення 200.

Отже, основні патоморфологічні зміни в стінці сечового міхура у тварин із змодельованим ГАСМ та СНС проявлялися структурною перебудовою (ремодельованням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією м'язових пучків, послабленням або посиленням фуксинофілії та розволокненням з деформацією оточуючих структур сполучнотканинного каркасу м'язового шару, збільшенням незрілих колагенів на ранніх етапах, а колагену 1-го типу на пізніх строках спостереження.

Таким чином, підтверджена адекватність відтворених в експерименті моделей.

Оскільки патологія ГАСМ в публікаціях останніх років пов'язується із рядом каналопатій, зокрема, дисфункцією калієвих каналів, окремо було проведено дослідження скоротливої функції сечового міхура, при якій вони є найвірогіднішою мішенню. Адже активація калієвих каналів призводить до виходу іонів калію з клітин, що викликає гіперполяризацію мембран та розслаблення м'яза. Результати дослідження демонструють значне зниження

густини вихідного калієвого струму у щурів з ГАСМ порівняно з контрольними тваринами (Рис. 6).

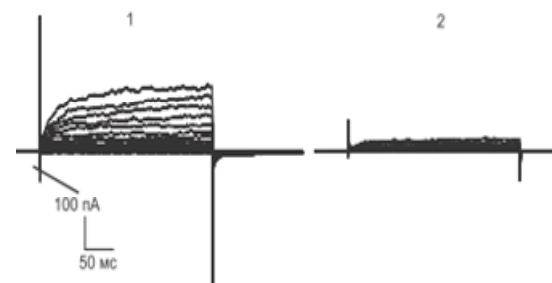


Рис. 6 Оригінальна реєстрація щільності вихідного калієвого струму в гладеньком'язових клітинах сечового міхура здорових щурів (1) та з гіперактивним сечовим міхуром (2).

Відмітка часу – 50 мс.

Показано, що густина його при потенціалі +120 мВ у щурів з ГАСМ зменшувалась від  $175,9 \pm 6,7$ , у контролі до  $64,9 \pm 12,1$  пА/аФ (Рис. 7, А). Аналогічним чином змінювалась провідність іонних каналів: від  $0,87 \pm 0,03$  у здорових тварин до  $0,32 \pm 0,06$  пС/пФ у тварин з модельованим ГАСМ (Рис. 7, Б).

У мембрані ГМК експресована велика різноманітність калієвих каналів, серед яких найзначущими є  $K_v$  та  $VKCa$  канали. Обидва класи активуються зміщенням мембранного потенціалу в бік деполяризуючих значень.

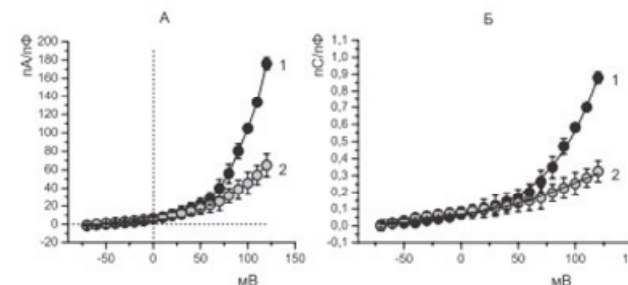


Рис. 7 Пригнічення вихідного калієвого струму в щурів з гіперактивним сечовим міхуром.

Позначення: А – вольт-амперна характеристика струму.  
Б – провідність калієвих каналів,  
1 – контрольні тварини  
2 – тварини з гіперактивним сечовим міхуром

Тому, використовуючи стандартний протокол реєстрації калієвих струмів, який покроково змінює фіксуючий потенціал від -70 мВ до +120 мВ, неможливо відокремити внесок одного з цих двох класів каналів. Згідно з сучасними даними літератури, саме ВКСа канали найвірогідніше залучені в розвиток патології ГАСМ. Результати дослідження показали, що селективний блокатор ВКСа каналів паксилін у концентрації 500 нмоль/л пригнічував калієві струми приблизно на 50% (з  $98,2 \pm 15,1$  до  $50,7 \pm 1,3$ ) пА/пФ та провідність каналів (з  $0,49 \pm 0,07$  до  $0,25 \pm 0,01$ ) пС/пФ. Це свідчить про значну експресію цих каналів та їхню ймовірну важливу роль у регуляції функцій сечового міхура.

Підсумовуючи отримані дані, вважаємо, що вони підтверджують залучення дизрегуляції калієвих каналів або калієвої каналопатії до патогенетичних механізмів уродинамічних розладів.

Вважаємо, що розроблені оригінальні моделі можуть бути використані як базові на доклінічному етапі досліджень.

Наступний етап експериментальних досліджень був присвячений вивченню впливу фармакологічних препаратів на корекцію уродинамічних розладів за умов створених моделей.

Простежено, що в сечовивідній системі під впливом статевих гормонів відбувається експресія NO-синтази, основною функцією якої є участь в синтезі оксиду азоту і регуляції NO-залежної вазоділяції, іннервації, метаболізму і енергетичного обміну. Динаміка змін інтенсивності експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці змодельованого гіперактивного сечового міхура подана в табл. 2.

За даними, наведеними в табл. 2, видно, що при монозастосуванні тестостерона вже на 14 добу дослідження отримано суттєве зменшення маркування iNOS із підвищенням експресії eNOS та nNOS порівняно з естрадіолом. Необхідно підкреслити, що одночасне використання тестостерону і естрадіолу забезпечує кращий результат.

На 28 добу при роздільному застосуванні тестостерону та тестостерону у комбінації з естрадіолом продовжували інтенсивно зростати позитивні зміни у вигляді зниження експресії iNOS в інтерстиціальних клітинах м'язової оболонки та субепітеліальних відділах власної пластинки стінки сечового міхура у порівнянні з групою, яка отримувала тільки естрадіол.

Експресія eNOS та nNOS збільшувалася (з  $0,5 \pm 0,01$  до  $0,65 \pm 0,02$  та з  $0,59 \pm 0,08$  до  $0,63 \pm 0,03$  при тестостероні, відповідно; з  $0,61 \pm 0,01$  до  $0,63 \pm 0,02$  та  $0,39 \pm 0,02$  до  $0,57 \pm 0,02$  при тестостероні в комбінації з естрадіолом, відповідно) проти тільки у разі застосування естрадіолу з  $0,34 \pm 0,01$  до  $0,43 \pm 0,03$  та з  $0,25 \pm 0,01$  до  $0,27 \pm 0,006$ , відповідно, а також в групах тестостерону та тестостерон+естрадіол порівняно з тваринами без фармакологічної корекції.

В свою чергу імуногістохімічними дослідженнями доведено, що в обох відтворених моделях експресія ендотеліальної та нейрональної ізоформи ензиму знижалася, при підвищенні активності індуцибельної фракції NO-синтази. Зазначене свідчить про залучення нітратергічної нейротрансмісії до патогенетичних механізмів розладів сечовипускання.

Таблиця 2

**Інтенсивність експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці змодельованого гіперактивного сечового міхура з урахуванням фармакологічних препаратів**

Групи тварин/ види фармакокорекції	eNOS		iNOS		nNOS	
	EH	EP	EH	EH	EH	
Контрольна група, 14 доба	$0,93 \pm 0,11$	-	-	-	$1,03 \pm 0,33$	
Контрольна група, 28 доба	$0,99 \pm 0,03$	-	-	-	$1,04 \pm 0,03$	
Основна (експериментальна) група, 14 доба	$0,12 \pm 0,01^\dagger$	$0,95 \pm 0,52$	$1,06 \pm 0,03$	$2,55 \pm 0,95^\dagger$	$0,13 \pm 0,01^\dagger$	
Основна (експериментальна) група, 28 доба	$0,13 \pm 0,01^\dagger$	$0,9 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01^\dagger$	
Фармакокорекція ГАСМ	<i>на 14 добу</i>					
	Тестостерон	$0,5 \pm 0,01^*$	-	-	$0,4 \pm 0,03^*$	$0,59 \pm 0,08^*$
	Естрадіол	$0,34 \pm 0,01^*$	-	-	$0,65 \pm 0,03^*$	$0,25 \pm 0,01^*$
	Тестостерон+ Естрадіол	$0,61 \pm 0,01^*$	-	-	$0,39 \pm 0,03^*$	$0,39 \pm 0,02^*$
	<i>на 28 добу</i>					
	Тестостерон	$0,65 \pm 0,02^*$	-	-	-	$0,63 \pm 0,03^*$
Естрадіол	$0,43 \pm 0,03^*$	-	-	$0,11 \pm 0,08$	$0,27 \pm 0,006^*$	
Тестостерон+ Естрадіол	$0,63 \pm 0,02^*$	-	-	-	$0,57 \pm 0,02^*$	

Примітка: eNOs - ендотеліальна фракція NO-синтази, iNOs - індуцибельна фракція NO-синтази, NO - оксид азоту, EP – епітелій, EH – ендотелій, IK – інтерстиціальні клітини, Н – нейроти. - експресія відсутня; \* -  $p < 0,001$  у порівнянні з ГАСМ;  $^\dagger$  -  $p < 0,001$  у порівнянні з контролем;  $^\ddagger$  -  $p > 0,05$  у порівнянні з ГАСМ.

Крім того, виявлено, що ГАСМ супроводжується змінами на субклінічному рівні, зокрема в системі аденілових нуклеотидів. Значне зменшення відбувається за рахунок АТФ і АМФ, підтвержене також енергетичне виснаження клітин. Під впливом тестостерону та естрадіолу показники енергетичного обміну набули суттєвої позитивної динаміки, проте більшою мірою за результатами першого. Разом з тим, при одночасному їх застосуванні вже на 14 добу вони були найкращими з тенденцією в подальшому. Таким чином, андроген-естрогенна дія проявляє патогенетичну спрямованість протекторного впливу на відновлення енергетичних ресурсів клітини,

нормалізуючи всі компоненти аденілатної системи еритроцитів, особливо АТФ. До цього ж під їх впливом доведена й експресія NO-синтази з основною їх функцією в синтезі оксиду азоту (NO) і регуляції NO-залежної вазодилатації, іннервації, метаболізму і енергетичного обміну органів сечовивідної системи.

Проведений морфологічний аналіз виявив протилежно спрямовані зміни за умов двох моделей.

Так, для щурів із ГАСМ характерним було підвищення значень базофільних гранулоцитів та ІКК (табл. 3).

Таблиця 3

**Зменшення кількості базофільних гранулоцитів, їх функціональної активності та інтерстиціальних клітин Кахаля в стінці створеного гіперактивного сечового міхура в результаті корекції гормональними препаратами на 14 та 28 добу спостереження (%)**

Показники	Тестостерон доба		Естрадіол доба		Тестостерон+ естрадіол доба	
	14	28	14	28	14	28
	Базофільні гранулоцити (кількість)	18,8	30,8	16,1	29,5	27,1
Базофільні гранулоцити (функціональна активність)	29,8	27,6	21,4	26,3	35,7	42,1
Інтерстиціальні клітини Кахаля	18,2	33,7	18,1	34,3	23,7	42,2

Дані, наведені в таблиці 3, висвітлюють наявні зміни у вигляді підвищення кількості базофільних гранулоцитів, їх функціональної активності та ІКК. Вони були інтенсивнішими при тестостероні, ніж естрадіолі. При цьому зберігається особливість кращих результатів у разі поєднання зазначених фармпрепаратів.

Більшої виразності позитивна динаміка набула на 28 добу спостереження. Отже, за результатами морфологічного аналізу БГ та ІКК при ГАСМ характерним було підвищення значень відповідних показників.

За умов стресової моделі кількість та функціональна активність БГ була високою тільки після 14 доби спостереження, з їх різким зменшенням на 28 добу (табл. 4). Кількість ІКК мала тенденцію до зростання (табл. 5).

Зазначимо, що на 14 добу застосування тестостерону в промежині зменшувався набряк м'язових волокон та інтерстиціальної тканини, покращувався кровообіг, про що свідчило відновлення стану навколишніх клітин. Частково відновлювався рівень глікогену в м'язових волокнах. Перивазально зменшувалась не тільки кількість тканинних базофілів, але й кількість дегранулюючих клітин. Діаметр капілярів дорівнював  $3,17 \pm 0,26$  мкм.

Таблиця 4

**Кількісний склад базофільних гранулоцитів та їх функціональна активність (%) в стінці сечового міхура при СНС (в розрахунку на  $0,01 \text{ мм}^2$  площі) з урахуванням змін під впливом фармакологічних препаратів**

Групи тварин / засоби фармакокорекції		Базофільні гранулоцити кількість		Базофільні гранулоцити, функціональна активність	
		14 доба	28 доба	14 доба	28 доба
Контрольна група, n=10		$3,2 \pm 0,49$	$4,0 \pm 0,36$	$17,5 \pm 2,14$	$8,5 \pm 1,97$
СНС в експерименті, n=60		$7,6 \pm 0,42^*$	$2,0 \pm 0,38^\dagger$	$27,0 \pm 3,6^\ddagger$	$3,63 \pm 1,36^\ddagger$
Фармакокорекція СНС	Кверцетин	$5,9 \pm 0,37^\wedge$	$5,4 \pm 0,4^\wedge$	$17,5 \pm 2,14$	$11,5 \pm 2,98$
	Тестостерон	$5,7 \pm 0,47^\wedge$	$5,2 \pm 0,35^\wedge$	$18 \pm 1,85^\wedge$	$13 \pm 3,34^\wedge$
	Естрадіол	$6,0 \pm 0,49^\wedge$	$5,6 \pm 0,42^\wedge$	$19 \pm 2,66^\wedge$	$15 \pm 3,16^\wedge$
	Тестостерон+ Естрадіол	$5,6 \pm 0,33^\wedge$	$5,5 \pm 0,41^\wedge$	$16,5 \pm 2,36^\wedge$	$11 \pm 3,78^\wedge$
	Кверцетин+ Тестостерон+ Естрадіол	$5,3 \pm 0,49^\wedge$	$4,4 \pm 0,47^\wedge$	$16 \pm 2,21^\wedge$	$10 \pm 2,98^\wedge$

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; \*/ -  $p < 0,001$  порівняно з ГАСМ;  $^\dagger$  / -  $p < 0,001$  порівняно з контролем;  $^\wedge$  / -  $p < 0,001$  порівняно з СНС;  $^\wedge$  / -  $p > 0,05$  порівняно з СНС+Кверцетин

Через 28 діб ознаки набряку інтерстиціальної сполучної тканини були слабо вираженими. Підвищувався тонус судин гемомікроциркуляторного русла. Спостерігались лише поодинокі м'язові волокна з проявами помірного або слабого набряку. Діаметр капілярів становив  $3,11 \pm 0,29$  мкм.

На тлі застосування гормональних лікарських препаратів ознаки ішемії у тварин з моделлю СНС значно знижувались, відновлювались тинкторіальні властивості цитоплазми м'язових волокон промежини. Ішемія, що викликала дилатацію судин гемомікроциркуляторного русла, згасала, проте більш виражено при застосуванні тестостерону та тестостерону в поєднанні з естрогеном. Надмірне колагенутворення з ознаками склерозування призупинялось, а в пізні терміни спостерігалась інволюція надлишкової сполучної тканини, особливо це було помітно в ендомізії групи тварин з тестостероном та естрогеном, де колагенові волокна потоншувались, утворюючи характерну тривимірну сітку. Ознаки набряку теж згасали інтенсивніше при комбінованому застосуванні засобів.

Таблиця 5

Кількісний склад ІКК в стінці сечового міхура при СНС (в розрахунку на 0,01 мм<sup>2</sup> площі) з урахуванням змін під впливом фармакологічних препаратів

Групи тварин/ засоби фармакокорекції		Інтерстиціальні клітини Кахаля	
		14 доба	28 доба
Контрольна група n=10		5,7±0,43	5,0±0,42
СНС в експерименті n=60		2,2±0,41 <sup>†</sup>	1,9±0,28 <sup>†</sup>
Фармакокорекція СНС	Кверцетин	4,1±0,27 <sup>^</sup>	4,1±0,31 <sup>^</sup>
	Тестостерон	3,6±0,42 <sup>^</sup>	3,9±0,42 <sup>^</sup>
	Естрадіол	3,5±0,26 <sup>^</sup>	3,8±0,35 <sup>^</sup>
	Тестостерон+ Естрадіол	4,0±0,51 <sup>^</sup>	4,2±0,29 <sup>^</sup>
	Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	4,3±0,33 <sup>^</sup>	4,7±0,3 <sup>^</sup>

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; \* /- p<0,001 порівняно з ГАСМ; <sup>†</sup>/- p<0,001 порівняно з контролем; <sup>^</sup> /- p<0,001 порівняно з СНС; <sup>^^</sup>/- p>0,05 порівняно з СНС+Кверцетин

Далі узагальнимо результати вивчення впливу фармакологічних засобів при корекції уродинамічних розладів, які висвітлені на рис. 8.

При ГАСМ були задіяні 5 препаратів (мірабегрон, спазмекс, кверцетин, тестостерон, естрадіол), при моно варіанті та 9 їх комбінаціях, у разі СНС – 3 (кверцетин, тестостерон, естрадіол) та 2 комбінації.

За результатами серії досліджень з тестування ефективності комплексної фармакокорекції порушень уродинаміки за умов оригінальних моделей були отримані наступні дані. За умов ГАСМ:

- мірабегрон знижував скоротливу активність детрузора при нейрогенній стимуляції;
- тестостерон сприяв посиленню вираженості патологічних змін в регуляції скоротливої діяльності ГАСМ за рахунок активації впливу пуринаргічного компоненту та простагліндів у регуляції нейрогенних скорочень на тлі зменшення холінергічного компонента;
- кверцетин (Квертин) нормалізував амплітуду нейрогенних скоротливих реакцій детрузора за рахунок зменшення внеску холінергічного компоненту в регуляцію нейрогенних скорочень на тлі підвищення чутливості гладеньких м'язів до ацетилхоліну.

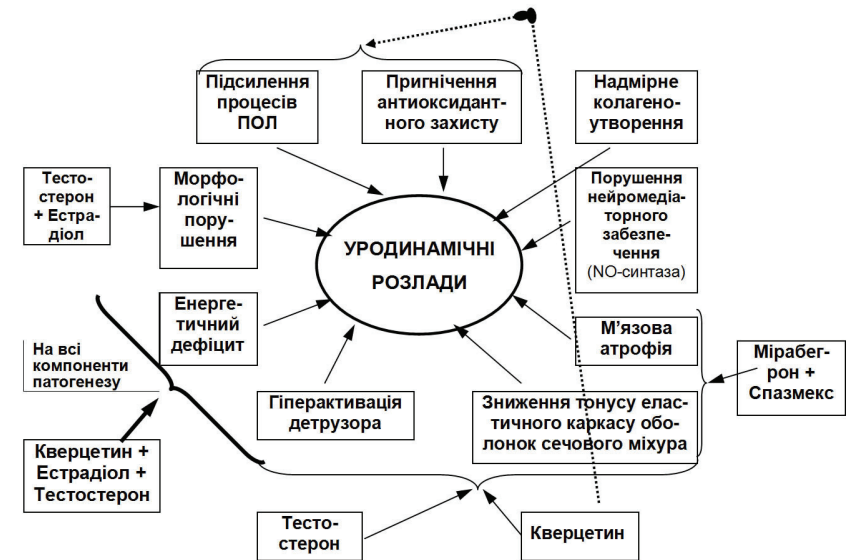


Рис. 8 Механізми реалізації проективного впливу досліджуваних фармакологічних препаратів за умов експериментального відтворення моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі

Таким чином, викристалізовується перспективна стратегія в комплексному лікуванні ГАСМ застосування лікарських засобів на основі кверцетину.

При стресовому НС також підтверджено позитивний ефект кверцетину, що суттєво зростає в комбінації з тестостероном та естрадіолом і проявляється позитивною динамікою функціональної активності БГ та кількісного складу ІКК протягом всього дослідження.

В результаті дослідження обгрунтовано стає концепція синергічної взаємодії тестостерону із естрогенами. Вона проявляється у вигляді: а) стабілізації гладком'язових структур стінок сечового міхура та уретри, що проявлялося їх опосередкованою гіпертрофією; б) пригніченням надлишкового синтезу колагену; в) пригніченням фіброзу та склерозу; д) відновленням атрофії м'язових елементів; е) відновленням еластичного каркасу оболонок; е) нормалізацією нейрогенних скорочень детрузора за рахунок зниження активності холінергічного компоненту.

При загальній оцінці перспективною є комбінована корекція розладів сечовипускання засобами різнопланового механізму дії, а саме композиції статевих гормонів з біофлавоноїдами.

Таким чином, виявлені нами результати розкривають нові підходи комплексної патогенетично обгрунтованої схеми фармакокорекції в разі



сумісного введення андрогену та естрогену, що слід розглядати як експериментальне обґрунтування доцільності їх застосування в лікувальній практиці у хворих жіночої статі.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми: обґрунтування концептуальних принципів удосконалення фармакотерапії уродинамічних розладів за результатами вивчення патогенетичних механізмів їх порушень на експериментально відтворених моделях гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі.

1. За даними анкетування та офіційної статистики, вперше виявлені частота та різновиди розладів сечовипускання; їх мають 52% із 19094 жінок дорослого населення України, що становило 63,6% від генеральної сукупності опитаних; на обліку перебувало 4906 хворих, з яких 47,8% – вперше встановленим діагнозом (нервово-м'язова дисфункція сечового міхура – 41,4%, мимовільне сечовипускання при стресах – 30,0%, нетримання сечі неуточнене – 11,4%; енурез органічного характеру – 16,2%); виявлені особливості у вигляді прямої залежності частоти та віку з піком проявів у 50 років, перевазі відповідей міських проти сільських жителів ( $56,4 \pm 0,5\%$  проти  $47,0 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ), тривалістю нетримання сечі до 5 років (74,1%), звернення до лікарів відмічені жінками віком переважно до 40 років (73,6%), лікування отримувала половина з них із задовільними результатами лише кожної п'ятої.

2. Встановлена пряма лінійна залежність між ступенем тяжкості уродинамічних розладів у жінок і тонусом детрузора та зворотня – із місткістю сечового міхура, а також шляхом електроміографії підтверджений синергізм дисфункцій м'язів промежини і сфінктерного апарату із доведеним причинно-наслідковим зв'язком між прогресуванням атрофічних змін та зниженням індексу уретрального опору.

3. Розроблені експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі відповідають особливостям їх клінічного прояву. Морфологічні зміни, що виникали підтверджують стабільність процесу, починаючи від компенсаторної гіпертрофії стінки з дегенеративними змінами гладких м'язів, порушенням міжклітинних зв'язків за рахунок збільшення утворення незрілих колагенів 3 та 4 типу на ранніх термінах спостереження (14 доба), що з часом призводить до виснаження адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки сечового міхура на пізньому терміні експерименту (28 доба). Основні патоморфологічні зміни в стінці сечового міхура проявлялися структурною перебудовою (ремоделюванням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією м'язових пучків, послабленням або посиленням фуксинофілії та розволокненням з деформацією оточуючих

структур сполучнотканинного каркасу м'язового шару, збільшенням колагену 1-го типу на пізніх строках спостереження.

4. Виявлено, що до патогенетичних ланок уродинамічних розладів, за умов розроблених експериментальних моделей, відносяться денерваційний, дисгормональний чинники та атонія м'язів промежини. Імуногістохімічний аналіз експресії індукцибельної, ендотеліальної та нейрональної NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі підтверджує їх участь у патогенетичних механізмах розладів сечовипускання. Основними клітинами, що синтезують NO-синтазу та приймають участь у скорочувальній активності гладких м'язів за умов оригінальних моделей, є інтерстиціальні клітини м'язового шару стінки сечового міхура.

5. За результатами морфологічного дослідження доведено, що при гіперактивному сечовому міхурі на 14-у та 28-у добу спостереження було характерним підвищення кількості базальних гранулоцитів (в 5,8 рази та в 4,0 рази,  $p < 0,001$ ), відповідає їх функціональній активності (в 4,2 рази та в 4,5 рази,  $p < 0,001$ ) та кількості інтерстиціальних клітин Кахалія (в 3,2 рази та в 3,3 рази,  $p < 0,001$ ). При стресовому нетриманні сечі кількість базальних гранулоцитів була значною тільки на 14 добу експерименту (в 2,4 рази,  $p < 0,001$ ), що можна пояснити компенсаторною реакцією на зниження загального обсягу нервових елементів в стінці сечового міхура за рахунок атрофії та фіброзних змін; на 28 добу досліду спостерігали різке зменшення кількості базальних гранулоцитів (в 2,0 рази,  $p < 0,001$ ), їх функціональної активності (в 2,3 рази,  $p < 0,001$ ) та кількості інтерстиціальних клітин Кахалія (в 2,5 рази,  $p < 0,001$ ), що свідчить про декомпенсацію та виснаження їх функціональної активності.

6. Визначено патогенетичне значення тестостерону в регуляції скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура, що проявлялося збільшенням участі пуринаргічного компоненту та простагландинів у регуляції нейрогенних скорочень на тлі зменшення холінергічного компоненту. Введення квертину тваринам з гіперактивним сечовим міхуром відновлювало амплітуду нейрогенних скоротливих реакцій детрузора, при цьому його корегуючий ефект проявлявся переважно за рахунок зменшення внеску холінергічного компоненту в регуляцію нейрогенних скорочень на тлі підвищення чутливості гладеньких м'язів до ацетилхоліну, а також залежав від режиму дозування препарату.

7. Функціональна нестабільність детрузора при розладах сечовипускання пов'язана з розвитком обструктивних і/або ішемічних порушень і проявляється підвищенням амплітуди атропін-резистентних нейрогенних реакцій на електростимуляцію. Збудливість детрузора нормалізується завдяки пригніченій активності клітин-пейсмейкерів, а також внаслідок антиоксидантної, протизапальної, естрогеноподібної й енерготропної дії кверцетину.

8. Мірабегрон сумісно з тестостероном і естрадіолом при розладах сечовипускання за умов гіперактивного сечового міхура сприяє стабілізації продукції колагену 3 і 4 типу на ранніх термінах спостереження, тоді як

кверцетин в подібній комбінації ефективніший на пізніх термінах. Простежена позитивна динаміка експресії eNOS та nNOS та виражене зниження експресії iNOS ( $p < 0,001$ ) в інтерстиціальних клітинах стінки сечового міхура. Крім стабілізуючого впливу на утворення колагенових і еластичних волокон, кверцетину притаманний більш виражений антисклеротичний ефект ( $p < 0,05$ ) порівняно з іншими препаратами. За умов моделі стресового нетримання сечі встановлена висока ефективність кверцетину в комбінації з тестостероном та естрадіолом, що підтверджувалося стабілізацією функціональної активності базофільних гранулоцитів та кількісного складу інтерстиціальних клітин Кахалія, а також достовірним збільшенням та стабілізацією експресії eNOS та nNOS із зникненням експресії iNOS в інтерстиціальних клітинах стінки сечового міхура на всіх термінах спостереження.

9. Андроген-естрогенна дія при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі є патогенетично обґрунтованою та спрямованою на відновлення енергетичних ресурсів клітин, нормалізуючи всі компоненти аденілатної системи еритроцитів, особливо АТФ, відновлює гормональний баланс в організмі, нормалізує морфологічні, імуногістохімічні, електрофізіологічні та енергетичні процеси при уродинамічних розладах, що дозволяє рекомендувати її в якості потенційного лікувального засобу за відзначених умов у хворих жіночої статі.

#### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яцина О.І. Комплексне лікування нетримання сечі у жінок (власний досвід). *Український медичний часопис*. – 2016. - №4 (114). – С.110-112. (Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу).
2. Яцина О.І., Мельник М.І., Паршиков О.В., Костев Ф.І., Фурманов Ю.О., Соловійов А. І. Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2016. - №6(51). – С.83-88. (Дисертант провів експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, написав та оформив статтю до друку).
3. Горовий В.І., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К. Вибір методу хірургічного лікування стресового нетримання сечі у жінок без пролапсу тазових органів. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2017. - №5. – С.36-45. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
4. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К., Горовий О.В. Класифікація нетримання сечі у жінок. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2017. - №6. – С. 42-44. (Дисертант проаналізував літературні джерела, провів експериментальне дослідження та забір матеріалу).
5. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костев Ф.І., Соловійов А.І. Зміни скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура щурів під впливом троспію

хлориду. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2017. - №4-5(55). – С. 96-101. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).

6. Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І., Яцина О.І., Савчук Р.В., Залива К.А. Особливості уродинаміки нижніх сечових шляхів у хворих з ідіопатичного гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. – 2018. - №1. – С.71-73. (Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу).
7. Яцина А.І., Паршиков А.В., Костев Ф.І., Элгун Зульфугарлы. Влияние мирабегрона на сократительную деятельность гиперактивного мочевого пузыря крысы. *Одесский медицинский журнал*. - 2018. - № 1(165). – С. 14-18. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
8. Костев Ф.І., Сайдакова Н.О., Яцина О.І. Поширеність розладів сечовипускання серед жіночого населення України, їх соціальний вектор. *Досягнення біології та медицини*. – 2018. - №1(31). – С.29-34. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
9. Яцина О.І. Нетримання сечі у жінок: аспекти питання за даними соціологічного опитування. *Урологія*. - 2018. - №2. – С. 28-36. (Дисертант провів статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів).
10. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костев Ф.І., Соловійов А.І. Кверцетин нормалізує скоротливу активність гіперактивного сечового міхура. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. - №1 (57). – С. 59-65. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
11. Сайдакова Н.О., Шуляк О.В., Дмитришин С.П., Яцина О.І., Шило В.М., Мельничук Я.М., Кононова Г.Є. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки). *Урологія*. - 2018. - №3(86). – С.28-36. (Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу).
12. Яцина О.І. Якість життя жінок в її взаємозв'язку із поширеністю розладів сечовипускання в Україні. *Урологія*. - 2018. - №4(87). – С.17-23. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
13. Яцина А.І., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфогенез детрузора при его гиперактивности и стрессовом недержании мочи под влиянием фармакокоррекции. *Экспериментальная и клиническая медицина*. Тбилиси. 2018. - №2. – С. 135-143. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
14. Яцина О.І., Савицька І.М., Костев Ф.І., Вернигородський С.В., Гаврилюк О.М. Результати лікування наслідків анатомо-функціональних змін нирок і сечоводів, що виникли на тлі моделі гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2018. - №3. – С. 70-73. (Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу).

15. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Комплексное влияние половых гормонов, м-холинолитика и агониста  $\alpha_3$ -адренорецепторов на динамику экспериментального гиперактивного мочевого пузыря. *Экспериментальная и клиническая медицина*. Тбилиси. 2018. - №4. – С.67-73. (Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу).
16. Iatsyna O.I. The overactive bladder model anatomical and morphological correlates. *Journal of Education, Health and Sport*. - 2018. - Vol. 8, N 4. - P. 547-555.
17. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии*. - 2018. - №5(278). - С.168-171. (Дисертант провів статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів).
18. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskiy S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence. *Journal of Education, Health and Sport*. - 2018. - Vol. 8, N 6. - P. 486-494. (Дисертант провів експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, написав та оформив статтю до друку).
19. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологическая оценка распределения NO-синтазы при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте под влиянием фармакокоррекции. *Медицинские новости Грузии*. 2018. - №6(279). – С. 143-150. (Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу).
20. Яцина А.И., Паршиков А.В., Вастьянов Р.С., Костев Ф.И., Данова И.В. Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс. *Фармакология та лікарська токсикологія*. - 2018. - № 6(61). – С. 69-75. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
21. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskiy S.V. The experimental overactive bladder modelling. *Journal of Education, Health and Sport*. - 2018. - Vol. 8, N 7. - P. 683-691. (Дисертант виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написав та оформив статтю до друку).
22. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Стан аденілатної системи еритроцитів щурів-самок під впливом тестостерону та естрадіолу за умов експериментального гіперактивного сечового міхура. – *Медична та клінічна хімія*. - 2018. – Т.20, №4 (77). – С. 44-51. (Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу).
23. Iatsyna O.I., Vernygorodskiy S.V., Kostev F.I. Morphological analysis of interstitial Cajal cells and mast cells in experimental hyperactivity bladder and stress incontinence under influence of pharmacocorrection. *Вісник морфології*. – 2018. –

- Т. 24, №2. – С. 5-13. (Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальні та морфологічні дослідження, а також забір матеріалу).
24. Яцина А.И., Вашадзе Ш.В., Болквадзе Р.А., Савчук Р.В., Костев Ф.И. Отдельные данные о недержании мочи за ответами респондентом. *Экспериментальная и клиническая медицина*. Тбилиси. 2018. - №7. – С. 86-95. (Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).
25. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Аденилатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за умов його корекції лікарськими засобами гормональної енерготропної дії. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. - 2019. - №1(85). – С. 38-43. (Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальні дослідження, та забір матеріалу).
26. Яцина О.І., Єфіменко О.О. Роль і місце менопаузальної гормональної терапії в лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок 40-плюс. *Репродуктивна ендокринологія*. - 2019. – №2 (44). - С. 34-44. (Дисертант провів клінічні обстеження і лікування пацієнток, виконав аналіз літературних джерел, підготував статтю до друку).
27. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Савицька І.М., Вернигородський С.В., Гейленко О.А., Костев Ф.И. Вплив фармакокорекції на патофізіологічні особливості морфофункціональних змін нижніх сечовивідних шляхів за наявності експериментального гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2019. №2 (86) – С. 64-69. (Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальні та морфологічні дослідження, а також забір матеріалу).
28. Гаврилюк О.М., Головка Т.С., Яцина О.І., Кононенко О.А. Спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів : патент України № 90003. МПК (2014.01) А 61 В 6/00 ; заявл. 29.11.2013 ; опубл. 15.05.2014. Бюл. № 9. (Дисертант запропонував розробку концепції винаходу, сформулював ідею, оформив патент).
29. Яцина О.І., Костев Ф.И. Спосіб моделювання стресового нетримання сечі : патент України № 127669. МПК (2018.01) G09В 23/00. № u201804534 ; заявл. 25.04.2018 ; опубл. 10.08.2018. Бюл. №15. (Дисертант розробив концепцію, сформулював ідею, оформив патент).
30. Яцина О.І., Костев Ф.И. Спосіб моделювання гіперактивного сечового міхура : патент України № 127670. МПК (2018.01) А61К 9/00, А61Р 13/00. № u201804535 ; 25.04.2018 ; опубл. 10.08.2018. Бюл. № 15. (Дисертант розробив концепцію, здійснив обґрунтування винаходу, оформив патент).
31. Пирогов В.О., Яцина О.І. Вплив стресового нетримання сечі на якість життя жінок. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України. – Матер. V Ювіл. міжн. медичного конгресу. 19-21 квітня 2016 р., м. Київ. - С. 123.
32. Iatsyna O., Vernygorodskiy S., Yalovenko K., Pirogov V. Histochemical evaluation of urethral skeletal muscle in stress urinary incontinence. Abstr. of the

36<sup>th</sup> Congress of the Societe Internationale d'Urologie, October 20-23 2016, Buenos Aires. – P. 66.

33. Горовий В.І. Трифонюк Л.Ю. Яцина О.І., Марчук К.В., Горовий О.В. Застосування ендоеуретральної та інтравагінальної електростимуляції сфінктерного апарату уретри та м'язів тазового дна при консервативному лікуванні жінок із стресовим нетриманням сечі. Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, сексопатології, андрології. - Збірник праць науково-практичної конференції. м. Яремче, 12-13 жовтня, 2016 р. – С. 134-138.

34. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костев Ф.І., Соловйов А.І. Пригнічення вихідного калієвого струму через ВК<sub>Ca</sub> канали при гіперактивності сечового міхура. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України. – Матер. VI міжн. медичного конгресу. 25-27 квітня 2017 р., м. Київ. - С. 46.

35. Яцина О.І., Пирогов В.О., Вернигородський С.В. Стресове нетримання сечі у жінок: один із аспектів проблеми *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2017. - № 2/1. – С. 224-225.

36. Tryfonyuk L., Iatsyna O., Milmevsky V., Pavliukovych O., Pavliukovych N. Practical patient-individualized approaches to the treatment of women with urinary incontinence and cystocele. Semi-live surgery. Abstr. of Pre-37<sup>th</sup> workshop on genitourethral reconstruction, October 17-18 2018, Lisbon. – P. 36-37.

37. Iatsyna O., Vernigorodsky S., Yalovenko K.A. Distribution of the Detrusor Muscle and Interstitial Cells in a New Rat Model of Overactive Bladder. 37th Congress of the Societe Internationale d'Urologie in Lisbon. Portugal, October 19-22. 2017. P. 161.

38. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Горовий О.В. Класифікація стресового нетримання сечі у жінок. Урологія, андрологія, нефрологія. – Матер. Ювіл. конференції. Харків, 5-6 жовтня 2017. С. 295-298.

39. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костев Ф.І., Соловйов А.І. Значення ВКСа каналів у розвитку гіперактивного сечового міхура. – Урологія ХХІ століття. – Тези доп. Українсько-Польського симпозиуму. 1-3 червня 2017. – Львів, 2017. – С. 52.

40. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трофинюк Л.Ю., Горовий О.В. Поширеність та фактори ризику стресового нетримання сечі серед стаціонарних хворих. Урологія, андрологія, нефрологія - досягнення, проблеми шляхи вирішення. – Матер. науково-практ. конференції з міжн. участю. Харків, 24-25 травня 2018. С. 282-283.

41. Iatsyna O., Vernigorodskyi S., Savytska I., Kostev F. Morphological Assessment of the Nitric Oxide Synthase Distribution in a New Rat Model of Overactive Bladder. Abstr. of the 38<sup>th</sup> Congress of the Societe Internationale d'Urologie, 4-7 October 2018, Seoul, 2018. P. 118.

## АНОТАЦІЯ

Яцина О.І. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Сумський державний університет МОН України. - Суми, 2019.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми - обґрунтування концептуальних принципів удосконалення фармакотерапії уродинамічних розладів за результатами вивчення їх патогенетичних механізмів на експериментальних моделях гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі.

За даними популяційного епідеміологічного дослідження виявлені частота та різновиди розладів сечовипускання, які мали місце у 52% із 19094 жінок дорослого населення України, що становило 63,6% від загальної кількості опитаних. Вивчені статеві, термінові, побутові, клінічні та урологічні особливості виявлених розладів сечовипускання в жінок, охоплених епідеміологічним дослідженням.

Підтверджено клінічну відповідність оригінальних експериментальних моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, за умов яких в динаміці були вивчені морфологічні, електрофізіологічні, імуногістологічні зміни, вираженість яких виявилася патогенетично значущою при досліджених патологічних станах.

Доведено суттєво вищу ефективність патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції уродинамічних розладів за умов досліджуваних моделей у тварин шляхом сумісного введення тестостерону і естрадіолу. Вперше отримано патогенетичне обґрунтоване підтвердження необхідності включення тестостерону до схем комплексного лікування жінок з розладами сечовипускання в пре- та постменопаузальному періоді.

**Ключові слова:** нетримання сечі, уродинамічні розлади, ремодельовання м'язових пучків, NO-синтаза, нейротрансмітерне забезпечення уродинаміки, естрадіол, тестостерон, патогенетично обґрунтована корекція.

## АННОТАЦИЯ

Яцина А.И. Патогенетические механизмы уродинамических расстройств и их экспериментальная фармакотерапия (экспериментально-клиническое исследование). – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. - Сумской государственной университет МОН Украины. - Сумы, 2019.

В диссертации представлено теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной проблемы - обоснование концептуальных принципов усовершенствования фармакотерапии уродинамических расстройств по результатам изучения их патогенетических механизмов на экспериментальных моделях гиперактивного мочевого пузыря и стрессового недержания мочи.

Согласно результатам популяционного эпидемиологического исследования выявлены частота и разновидности нарушений мочеиспускания, которые регистрировались у 52% из числа 19094 взрослых женщин Украины, что составляло 63,6% от общего числа опрошенных. Уточнены половые, временные, бытовые, клинические и урологические особенности отмеченных нарушений мочеиспускания у женщин в рамках эпидемиологического исследования.

Подтверждено клиническое соответствие оригинальных экспериментальных моделей гиперактивного мочевого пузыря и стрессового недержания мочи, в условиях которых в динамике были изучены морфологические, электрофизиологические, иммуногистологические изменения, выраженность которых оказалась патогенетически значимой при исследованных патологических состояниях.

Доказана значительно большая эффективность патогенетически обоснованной фармакологической коррекции уродинамических расстройств в условиях исследуемых моделей у животных путем совместного введения тестостерона и эстрадиола. Впервые получено патогенетическое обоснованное подтверждение необходимости включения тестостерона в схемы комплексного лечения женщин с нарушениями мочевого выделения в пред- и постменопаузальном периоде.

**Ключевые слова:** недержание мочи, уродинамические расстройства, ремоделирование мышечных пучков, NO-синтаза, нейромедиаторное обеспечение уродинамики, эстрадиол, тестостерон, патогенетически обоснованная коррекция.

## ABSTRACT

Iatsyna O.I. Pathogenetic mechanisms of urodynamic disorders and their experimental pharmacotherapy (experimental-clinical study). – Qualifying scientific work on the right of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.04 - Pathological Physiology. - Sumy State University of Ministry of Education and Science of Ukraine. - Sumy, 2019.

The dissertation presents the theoretical substantiation and practical solution of the actual scientific problem – the justification of the concepts of the urodynamic disorders pharmacotherapy improvement according to the results of their

pathogenetical mechanisms investigation on the experimental models of overactive bladder and stress incontinence of urine.

According to the analysis of an all-Ukrainian population epidemiological study, it was found that 52% out of 19094 adult women distinguished the symptoms of urodynamic disorders. These data were equal to 63.6% of the respondents total amount.

Firstly received the official data according to a special request allowed to reveal the urodynamic disorders in 4906 patients, their structure was clarified.

For the first time received, according to a special request, official data in 2016, 4906 people identified the Republic of Moldova, clarified their structure. The following pathological processes are on the top-three of urodynamic disorders reasons equals to 83.0% of them: the urinary bladder neuromuscular dysfunction, stress-provoked involuntary urination and unspecified urinary incontinence not specified.

The concept of both perineum muscles and pelvic sphincter apparatus dysfunction in women with urodynamic disorders received the further development as the results of the complex clinical examination. The data obtained allowed to prove the direct correlation between the evident concept signs and the urodynamic disorders degree of expression. The cause- relationship was established between the urogenital tract atrophic changes progression and the urethral resistance index decrease. A direct linear relationship was evaluated between the urodynamic disorders expression and the detrusor tone which is inversely proportional to bladder capacity.

The clinical relevance of the original experimental models of overactive bladder and stress urinary incontinence was proved. The morphological, electrophysiological, and immunohistological changes were studied in conditions of the abovenamed experimental models. It should be mentioned that changes of the used methods revealed to have the pathogenetic importance within the investigated pathological conditions.

The hormonal exhaustion in the experimental animals was shown to be manifested by urination confusion, structural changes of the bladder and its increased sensitivity to purinergic stimulation. The energy deficit formation should be involved into the investigated pathological conditions: its expansion was confirmed by the high-energy phosphates compounds degradation along with the adenylate system ATP-ADP-AMP exhaustion. The detrusor neurogenic responses increased level was shown to be induced by both cholinergic and purinergic components activation as well as prostaglandins synthesis.

The nitratergic mechanisms involvement into the urinary disorders pathogenesis was according to the data of immunohistochemical analysis of inducible, endothelial and neuronal fractions of NO-synthase expressions in conditions of experimental overactive bladder and stress urinary incontinence.

The pharmacological compounds efficacy summarized results received in conditions of the investigated urodynamic disorders are given.

The Quercetin positive effect in conditions of the experimental models of overactive bladder and stress urinary incontinence was proved. Its high efficacy was established in conditions of the combined injections with testosterone and estradiol

that was proved by both eNOS and nNOS expression significant increase and stabilization within the bladder stromal interstitial cells.

Testosterone pathogenetic role in conditions of the investigated pathology was established and continued to be studied. It was proved that both testosterone and estrogens deficit results in the oxidative stress development, antioxidant defence inhibition, vascular wall instability, endothelial damage and microcirculation injure observed with an age in the urogenital organs tissues.

The testosterone and estradiol both separate and combined administration evident efficacy was proved in an experimental model of an overactive bladder. The combined testosterone and estradiol administration positive effect in the investigated conditions was shown to be realized due to cholinergic component activity decrease.

Significantly higher testosterone and estradiol efficacy as urodynamic disorders pathogenetically oriented pharmacological correction was proved. The pathogenetically proved background was obtained firstly to include the testosterone into the female urinary disorders complex treatment in the pre- and postmenopausal period.

**Key words:** urinary incontinence, urodynamic disorders, muscle fibers remodeling, NO-synthase, neurotransmitter support of urodynamics, estradiol, testosterone, pathogenetical correction.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	– аденозиндифосфат
АК	– активність каталази
АМФ	– аденозинмонофосфата
АТФ	– аденозитрифосфат
БГ	– базофільні гранулоцити
ВКСа	– кальцій-чутливі калієві канали великої провідності
ГАСМ	– гіперактивний сечовий міхур
ІКК	– інтерстиціальні клітини Кахаля
НС	– нетримання сечі
СМ	– сечовий міхур
СНС	– стресове нетримання сечі
СВШ	– сечовивідні шляхи
ЯЖ	– якість життя
eNOS	– ендотеліальна фракція NO-синтази
iNOS	– індукцйбельна фракція NO-синтази
nNOS	– нейрональна фракція NO-синтази
NO	– оксиду азоту
Kv	– калієві канали

Підписано до друку 07.08.2019.  
Обсяг 1,9 авт. арк. Формат 60x84/16.  
Тираж 100 прим. Папір офсетний. Зам. № 370.

Надруковано у друкарні видавництва «Астропринт»  
(Свідоцтво ДК № 1373 від 28.05.2003 р.)  
м. Одеса, вул. Разумовська, 21.  
Тел./факс: (0482) 37-14-25, 37-24-26, 33-07-17.  
**[www.astroprint.odessa.ua](http://www.astroprint.odessa.ua); [www.fotoalbom-odessa.com](http://www.fotoalbom-odessa.com)**