

**КОНТРАКТУРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЗАДНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС ДОРЕПРОДУКТИВНОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В
УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ**

И.И. ЮРИК, Я.Я. БОДНАР

Тернопольский Государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского,
Украина, г. Тернополь

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ГИПЕРУРИКЕМИЯ ШАРОИТИДА РЕПРОДУКТИВ ЁШГАЧА ВА
РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ КАЛАМУШЛАР ОРҚА ОЁҚ СКЕЛЕТ МУШАКЛАРИНИНГ
КОНТРАКТУРАЛИ РЕМОДЕЛЛАШ**

И.И. ЮРИК, Я.Я. БОДНАР

И.Я. Горбачевский номидаги Тернополь Давлат медицина университети, Украина, Черновци

**CONTRACTURE REMODELLING OF LOWER LIMBS SKELETAL MUSCLES AMONG RATS
OF BEFORE REPRODUCTIVE AND REPRODUCTIVE AGE UNDER CONDITIONS OF
EXPERIMENTAL HYPERURICEMIA**

I.I. YURYK, Ya.Ya. BODNAR

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky, Ukraine, Ternopil

Оқ каламушлар устида ўтказилган тажрибада экспериментал гиперурикемия шароитида репродуктив ёшгача ва репродуктив ёшдаги каламушлар орқа оёқ скелет мушакларининг контрактура-ли ремоделлаш ўрганилди. Тажрибанинг барча даврларида мушак толаларининг контрактура-ли ремоделлашиши бир йўналишга ва прогрессиент характерна эга бўлиши аниқланди. Биз буни ишемик жараён, яъни сийдик кислота таъсирида томирларнинг структурали қайта тикланиши билан боғлаймиз. Репродуктив ёшгача бўлган ҳайвонларда гиперурикемияда скелет мушакларининг контрактура-ли ва цитолитик ремоделлашиши сон-тизза ости сегментида интима ва медианинг гипертро-фик калинлашиши сифатида намоён бўлади. Репродуктив ёшдаги каламушларда эса болдир-товон сегментидаги мушакларда учрайди, бунда ремоделлашишнинг гипертрофик тури яллиғланиш-склеротик тур билан қўшилиб келади, яъни артерияларнинг склеротик ўзгаришига асос бўлади деб ҳисоблаш мумкин.

Калит сўзлар: *контрактура-ли ва цитолитик ремоделлаш, скелет мускулатураси, поляризации-он микроскопия, экспериментал гиперурикемия.*

In the experiment with white rats of before reproductive and reproductive age there were studied the features of lower limbs skeletal muscles remodeling under conditions of experimental hyperuricemia. It was defined that contracture remodeling during all terms of experiment had one-way and progressive character, which we associate with ischemia as the result of structural blood vessels reorganization due to the effect of uric acid. The contracture and cytolysis remodeling of skeletal muscles in conditions of hyperuricemia among animals of before reproductive age can be observed mainly in femoral-popliteal segment as hypertrophic thickening of intima and media, while among animals of reproductive age can be mostly seen in shin group of muscles where hypertrophic type of remodeling combines with inflammation and sclerotic changes - that can be considered the basis of sclerotic alternations in arteries.

Key words: *contractive and cytolysis remodeling, skeletal muscles, polarization microscopy, experimental hyperuricemia.*

Вступление. В наше время все большее внимание уделяется патобиохимическим факторам, которые способны влиять на ремоделирование мышц. Важное значение в развитии их дисфункции предоставляется гиперурикемии (ГУ) [Бильченко А. В. 2009; Уразалина С. Ж., 2011, Атюнина И. В., 2012]. Выяснено эффект ее воздействия на лейомиоциты вследствие блокады продукции эндотелиальными клетками оксида азота [Бильченко А. В., 2010; Шишкин А. Н., 2009], активацию медиаторов воспаления, фак-

торов транскрипции и пролиферации белков. Результатом этого является увеличение факторов роста, молекул воспаления и сужения сосудов [Choi JW et al., в 2008]. Такие процессы стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствуют развитию атеросклеротического процесса. В то же время недостаточно внимания уделяется участию ГУ в ремоделировании скелетной мускулатуры. Выяснение последнего считаем важным с точки зрения проявлений патоморфоза, как одного из факто-

ров течения болезней с накоплением в крови высокого уровня мочевой кислоты (МК).

Цель исследования. Выяснить особенности ремоделирования скелетной мускулатуры задних конечностей крыс дорепродуктивного и репродуктивного возраста в условиях экспериментальной ГУ.

Объект и методы исследования. Исследования проведены на 32 белых крысах. Экспериментальная группа составляла 16 животных из биохимически подтвержденной ГУ, которые были разделены на 2 подгруппы: первая – 8 животных четырехмесячного возраста, весом 150 – 170 грамм и вторая – 8 крыс в возрасте 12 месяцев весом 230 – 250 грамм. Контрольную группу составили крысы в возрасте 4 и 12 месяцев по 8 животных в каждой подгруппе. ГУ воспроизводили по методике А. В. Синяченко (2007) в модификации Я. Я. Боднар и др. (2015). Содержание крыс и все эксперименты выполнены в соответствии с положениями "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей" (Страсбург, 1986), Общих этических принципов экспериментов на животных, принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001), Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000). Вывод лабораторных крыс из эксперимента осуществляли путем интрабрюшинного введения больших доз тиопентала натрия на 15, 30 и 45 день.

Ткань бедренного, подколенного и голеностопного сегментов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина по стандартной методике, уплотняли парафином. Депарафинизированные гистологические срезы окрашивали ге-

матоксилином и эозином, резорцин-фуксином по Вейгерту и ван Гизон, фукселином Харта, железным гематоксилином по Гейденгайну. При изучении гистологических изменений использовали микроскопы SEOSCAN, Люмам Р-8, МБИ-15 с поляризатором и анализатором. Изображение с микроскопов выводили на монитор компьютера с помощью видеокамеры VISION Color CCD Camera и программы InterVideoWinDVR.

Результаты исследований и их обсуждение. При исследовании скелетной мускулатуры животных дорепродуктивного и репродуктивного возраста, находившихся на гиперурикемической диете, установлено, что ремоделирования мышечных волокон на всех сроках эксперимента имело однонаправленный и прогрессивный характер. Отмечено гомогенизацию мышечных волокон, их извитость, фрагментацию, набухание и исчезновение характерной исчерченности. В отдельных случаях вещество саркоплазмы уплотнялась и становилась резко оксифильным, что свидетельствует о наличии контрактурных повреждений. Указанное положение утверждается исследованием препаратов окрашенных железным гематоксилином по Гейденгайну и при применении поляризационной микроскопии (рис. 1).

Контрактурное ремоделирование мы связываем с ишемическим процессом, как следствием структурной реорганизации сосудов, обусловленной воздействием МК. Так, в условиях экспериментальной гиперурикемии наблюдается спазм артериол в сочетании с изменением структуры эндотелия. Эндотелиоциты становились округлыми, цитоплазма их светлой за счет отека, ядра гиперхромными (рис. 2).

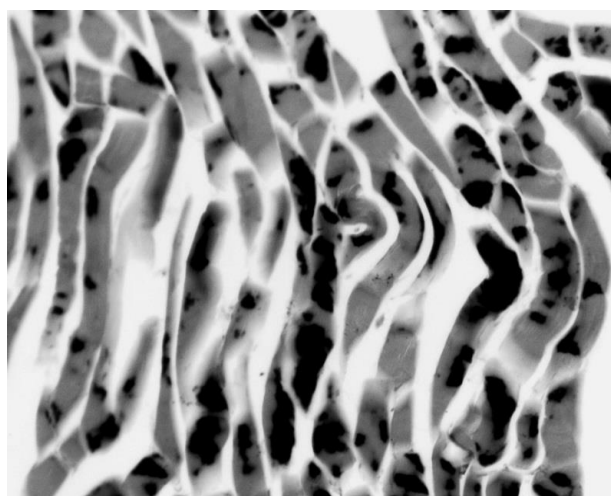


Рис. 1. Гистологический срез мягких тканей бедра-подколенного сегмента крысы дорепродуктивного возраста. Контрактурные повреждения скелетных мышц. Окрашка по Гейденгайну. Увеличение $\times 100$.

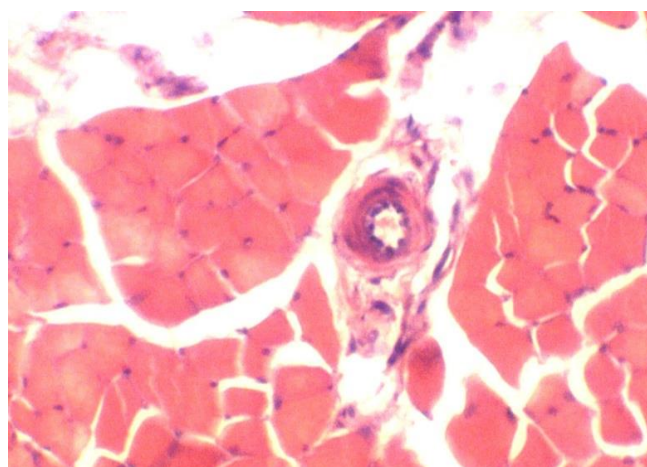


Рис. 2. Гистологический срез мягких тканей бедренно-подколенного сегмента. Набухание и пролабированием эндотелия в просвет артериолы, утолщение стенки сосуда, перивазальный отек. Окрашка гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

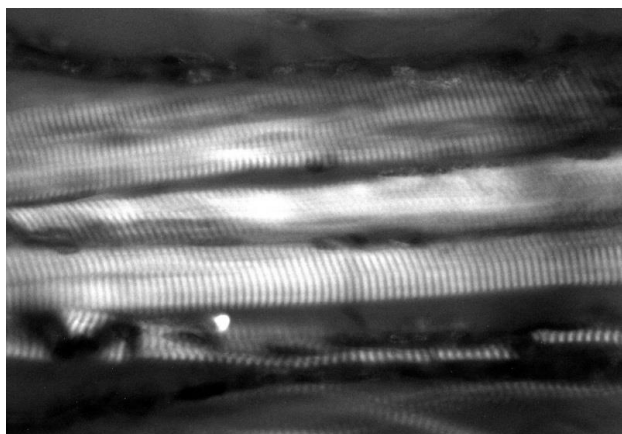


Рис. 3. Гистологический срез мягких тканей бедренно-подколенного сегмента. Усиленная анизотропия А-дисков миофибрилл мышечных волокон крысы дорепродуктивного возраста. 15 сутки экспериментальной гиперурикемии. Поляризационная микроскопия. Увеличение $\times 200$.



Рис. 4. Гистологический срез бедренно-подколенного сегмента крысы дорепродуктивного возраста. Усиленная анизотропия, миоцитоллиз. 30 сутки экспериментальной гиперурикемии. Поляризационная микроскопия. Увеличение $\times 70$.

Стенки артериол утолщались, поскольку в медию нарастала доля гипертрофированных гладких миоцитов, а количество коллагеновых волокон увеличивалось в адвентиции и периваскулярной строме. Такие изменения сочетались с отеком, что усиливало капиллярно-метаболическую недостаточность.

Наиболее значимые проявления контрактурной реорганизации мышечных волокон обнаружены в бедренно-подколенном сегменте при исследовании препаратов в поляризованном свете. Так, на 15 день эксперимента в 6 животных дорепродуктивного возраста с 8 исследуемых в мышечных волокнах встречались повреждения I степени, которые проявлялись усилением анизотропии А-дисков миофибрилл без заметного сближения этих дисков и повреждения II степени – с сближением анизотропных дисков (рис. 3). В двух случаях наблюдали слияние дисков, что характерно для контрактурных повреждений III степени. Явлений миоцитоллиза на этом сроке эксперимента нами не обнаружено.

В берцовом сегменте наблюдались повреждения исключительно контрактурного типа I и II степеней.

У животных репродуктивного возраста более значительные изменения были обнаружены в берцовом сегменте, где, кроме контрактурных повреждений I-II степени, в 3-х крыс были обнаружены повреждения III типа и в одном случае – IV типа.

На 30 сутки смоделированной гиперурикемии контрактурное ремоделирование у животных дорепродуктивного возраста нарастало, становилось выраженным и диффузным. Выявлено два типа повреждения миофибрилл. Чаше, чем I

и II стадии контрактурных повреждений, встречалась III стадия (в 4 животных – 50%) и появлялись проявления IV-й стадии. В отдельных мышечных волокнах или их частях наблюдался второй тип повреждения – миоцитоллиз (рис 4).

У животных репродуктивного возраста на 30 день эксперимента в бедренно-подколенном сегменте мы также наблюдали преобладание котрактурного типа повреждения, но глубина поражения была несколько больше, чем у крыс дорепродуктивного возраста. Наряду с контрактурными повреждениями I и II стадии, которые находили во всех случаях, у 6 животных (75%) – повреждение III-й стадии. Анизотропия становилась неравномерно снижена. Были обнаружены явления миоцитоллиза и участки расслоения миофибрилл.

В 37,5% случаев в мышцах голенисто-го сегмента находили фрагментацию некротизированных волокон, что соответствовало повреждениям IV-й стадии. Также здесь имели место повреждения второго типа – лизис миофибрилл. Довольно часто встречались узлы сокращения мышечных волокон. Они представлены небольшими участками сближения анизотропных дисков вплоть до их полного слияния. Обычно, по обе стороны от поврежденного участка, волокно сохраняло нормальную структуру (рис. 5).

При гистологическом исследовании скелетных мышц крыс дорепродуктивного и репродуктивного возраста на 45 сутки опыта наблюдалась аналогичные закономерности ремоделирования мышечных волокон, которые описаны выше. В общем наблюдалось их прогрессирование, но интенсивность нарастания несколько снижалась.

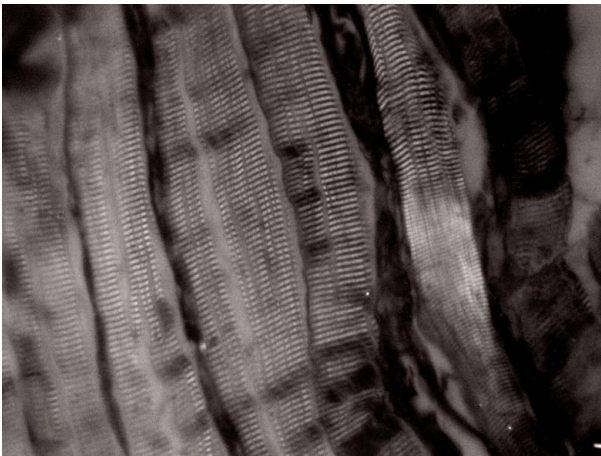


Рис. 5. Гистологический срез мягких тканей голеностопного сегмента крысы репродуктивного возраста. Очаговое снижение анизотропии, сближение и слияние А-дисков и расслоение миофибрилл. 30 сутки экспериментальной гиперурикемии. Поляризационная микроскопия. Увеличение $\times 300$.

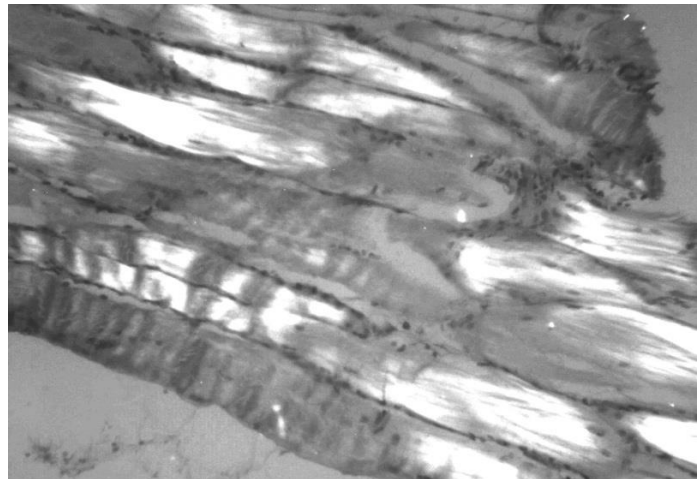


Рис. 6. – Гистологический срез мягких тканей бедренно-подколенного сегмента крыс дорепродуктивного возраста. Контрактуры и цитоллиз миофибрилл. Дисквидный распад фибрилл. 45 сутки экспериментальной гиперурикемии. Поляризационная микроскопия. Увеличение $\times 200$.

У животных дорепродуктивного возраста наряду с контрактурными повреждениями I и II типов бедренно-подколенного сегмента, которые находили во всех случаях, наблюдались повреждения III и IV типов. В некоторых мышечных волокнах отмечено наличие поперечно расположенных гомогенных полосок уплотнения саркоплазмы – коагуляционные полосы. Однако, внутриклеточный миоцитоллиз встречался значительно реже по сравнению с контрактурным типом повреждения миофибрилл (рис. 6).

В это же время у животных репродуктивного возраста в мышцах голеностопного сегмента наблюдались как контрактурное ремоделирование, так и миоцитоллиз. Причем контрактуры первых двух стадий имели место во всех 8 наблюдениях. В 7 животных найдены контрактурные повреждения III степени с разной частотой в пределах отдельного случая и IV степени – в 4 крыс (50%).

Выводы. 1. Экспериментальная гиперурикемия у крыс дорепродуктивного и репродуктивного возраста проявляется прогрессирующим контрактурным и цитолитическим ремоделированием скелетных мышц в сочетании с структурной реорганизацией артерий по гипертрофическому типу.

2. Контрактурное и цитолитическое ремоделирования скелетной мускулатуры при гиперурикемии у животных дорепродуктивного возраста наблюдается преимущественно в бедренно-подколенном сегменте по типу гипертрофического утолщения интимы и меди.

3. При экспериментальной гиперурикемии у животных репродуктивного возраста контрактурное и цитолитическое ремоделирования скелетной мускулатуры задних конечностей чаще встречается в мышцах голеностопного сегмента, где гипертрофический тип ремоделирования сочетается с воспалительно-склеротическим, что можно считать основой склеротических изменений артерий.

турное и цитолитическое ремоделирования скелетной мускулатуры задних конечностей чаще встречается в мышцах голеностопного сегмента, где гипертрофический тип ремоделирования сочетается с воспалительно-склеротическим, что можно считать основой склеротических изменений артерий.

Перспективы дальнейших исследований. Субмикроскопические исследования будут важны для углубленного изучения морфогенеза ремоделирования артерий задних конечностей крыс в условиях гиперурикемии.

Литература:

1. Синяченко А. В. Эндотелиальная дисфункция сосудов и лечение больных подагрой / В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, Е. А. Субботина // Украинская терапевтический журнал. – 2007. – № 4. – С. 18–22.
2. Патент Украины № 97949 UA, G09B23 / 28 A61K35 / 14 Способ моделирования гиперурикемии / Боднар Я.Я., крепкий А. И., Юрик И. / ДВНЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украина" / Оpubл. 10.04.2015; Бюл. №7.
3. Бильченко А. В. Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности / А. В. Бильченко // Здоровье Украины. – 2009. – № 10 (1). – С. 46–48.
4. Взаимосвязь мочевой кислоты с параметрами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки / С. Ж. Уразалина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2011. – № 2. – С. 31–36.

5. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла в больных на ранних стадиях артериальной гипертензии / И. В. Атюнина [и др.] // Системные гипертензии. – 2012. – № 2. – С. 29–33.
6. Бильченко А. В. микроальбуминурии: эволюция понимания клинической роли/А.В. Бильченко // Здоровье Украины. – 2010. – № 3.–С. 65–67.
7. Шишкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 24–32.
8. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. W. Choi, E. S. Ford, X. Gao [et al.] // Arthritis Rheum – 2008. – V. 59 – P. 109–116.

**КОНТРАКТУРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ
СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЗАДНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС
ДОРЕПРОДУКТИВНОГО И
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В
УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ГИПЕРУРИКЕМИИ**

И.И. ЮРИК, Я.Я. БОДНАР

Тернопольский Государственный медицинский
университет им. И. Я. Горбачевского,
Украина, г. Тернополь

В эксперименте на белых крысах исследованы особенности ремоделирования скелетной мускулатуры задних конечностей крыс дорепродуктивного и репродуктивного возраста в условиях экспериментальной гиперурикемии. Установлено, что контрактурное ремоделирование мышечных волокон на всех сроках эксперимента имело однонаправленный и прогрессивный характер. Мы связываем это с ишемическим процессом, как следствием структурной реорганизации сосудов, обусловленной воздействием мочевой кислоты. Контрактурное и цитолитическое ремоделирование скелетной мускулатуры при гиперурикемии у животных дорепродуктивного возраста наблюдается преимущественно в бедренно-подколенном сегменте по типу гипертрофического утолщения интимы и меди, а у крыс репродуктивного возраста чаще встречается в мышцах голеностопного сегмента, где гипертрофический тип ремоделирования сочетается с воспалительно-склеротическим, что можно считать основой склеротических изменений артерий.

Ключевые слова: *контрактурное и цитолитическое ремоделирование, скелетная мускулатура, поляризационная микроскопия, экспериментальная гиперурикемия.*