

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF REMODELING ARTERIAL CHANNEL OF THE POSTERIOR LIMBS OF WHITE RATS UNDER CONDITION EXPERIMENTAL HYPERURICEMIA AND ITS COMBINATION WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

I. Horbachevsky ternopil national medical university Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

juryk@tdmu.edu.ua

Structural changes of the vascular bed in response to the action of exogenous and endogenous pathological factors are the cause of the development of comorbid pathology in patients. The aim of our study was to establish the features of morphometric changes in the arteries of the posterior limbs of white laboratory rats of reproductive age under conditions of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia. The obtained results of the study indicate that in rats reproductive age, under conditions of experimental hyperuricemia, the arteries of the tibial area suffer the greatest damage, which is confirmed by the thickening of the media by 14,82% ($p < 0,001$), intima – by 10,28% ($p < 0,001$). Under the conditions of a combination of hyperuricemia and hypercholesterolemia the media thickness of femoral arteries increased by 17,20% ($p < 0,001$), knee area – by 15,47% ($p < 0,001$), tibial area – by 16,07% ($p < 0,001$), the thickness of the intima in the femoral area increased by 11,11% ($p < 0,001$), in the knee area – by 12,27% ($p < 0,001$) and in the tibia area – by 12,10% ($p < 0,001$), and those in the group of experimental rats with experimental hyperuricemia prevailed in terms of their severity.

Key words: arteries, remodeling, hyperuricemia, hypercholesterolemia, rats.

Connection of the publication with planned research works.

The experimental study was carried out in accordance with the research plan of I. Horbachevsky ternopil national medical university Ministry of Health of Ukraine and is a fragment of the complex research topic «Peculiarities of the structural reorganization of the blood vessels of internal organs under the influence of exo- and endogenous negative factors in the experiment», № state registration 0118U000360.

Introduction.

A combination of arterial hypertension, insulin resistance or diabetes, excess weight, hyperuricemia, and hypercholesterolemia are the conditions that most often occur in patients after the age of 40 and are combined under the name “metabolic syndrome” [1]. Uric acid is able to prevent oxidative stress, absorb active forms of oxygen and thus prevent damage to the vascular endothelium [2]. However, studies of the role of hyperuricemia in the development of vascular pathology have shown a direct correlation between high levels of uric acid and the development of endothelial dysfunction, atherosclerosis, arterial hypertension, coronary heart disease, and diabetes [3, 4, 5, 6]. In the NHANES study, which included 5707 patients aged 20 years and older, among people with gout, arterial hypertension was diagnosed in 74% of patients, chronic kidney disease – in 71%, obesity – in 53%, diabetes type 2 – in 24%. The obtained results significantly outweighed the data in patients with a normal level of uric acid [7]. Vessels are the first to be negatively affected by hyperuricemia and hypercholesterolemia, but their effect on the remodeling of vascular wall components requires clarification and addition.

The aim of the study.

To find out the peculiarities of morphometric changes in the arteries of the hind limbs of white laboratory rats of reproductive age (RA) under conditions of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia.

Object and research methods.

The study was conducted on 64 white rats aged 10-11 months, which were divided into 3 experimental groups (EG): EG-1 group consisted of 8 intact animals, EG-2 – 24 rats that were modeled with experimental hyperuricemia, and EG-3 – 24 animals in which the combination of hyperuricemia and hypercholesterolemia was reproduced. Hyperuricemia was modeled according to the method of O. V. Sinyachenko. and other [8] in our modification [9]. Hypercholesterolemia was modeled by feeding cholesterol at a dose of 0.5 g/kg with heated vegetable oil. Mercazolil was used in a dose of 10 mg/kg to suppress the function of the thyroid gland [10]. This mixture was administered intragastrically using a probe.

The level of uric acid and cholesterol in the blood of experimental animals was determined by a biochemical method on a semi-automatic analyzer “Humalalyzer 2000” (Germany) using a standard set of reagents “Human” (Germany).

Histological preparations of femoral, knee and lower leg tissues were stained with hematoxylin and eosin and studied under the SEOSCAN microscope. Images were displayed on a computer monitor using a VISION Color CCD Camera and the InterVideoWinDVR program. To determine the dimensional parameters of tissue structures of the vascular wall, images of histological sections were analyzed using the computer program “VideoTest-5.0, KAARA Image Base”. At the same time the external diameter (ED) of the arteries, the internal diameter (ID) of the arteries, the thickness of the media (TM), and the thickness of the intima (TI) were determined [11]. Laboratory rats were removed from the experiment by bloodletting after intraperitoneal injection of sodium thiopental at the rate of 50 mg/kg of body weight after 15, 30 and 45 days of the study. Student’s and Mann-Whitney tests were used to compare mean values. The results were considered reliable at $p < 0,05$.

The maintenance of rats and the experiment were carried out in accordance with the requirements of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments and Other Scientific Pur-

poses” (Strasbourg, 1986), the rules for the treatment of experimental animals in accordance with the EU Council Directive 2010/63/EU on compliance with regulations, laws, administrative provisions of the EU States on the protection of animals used for scientific purposes [12].

Research results and their discussion.

The effectiveness of the experimental models of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia used in our study was confirmed by biochemical indicators (table 1).

The level of uric acid in the blood of intact rats was (125,13±0,03) μmol/l. In EG-2, after 15 days of the study, it increased statistically significantly to (189,98±2,22) μmol/l (p<0,01), after 30 days – (254,43±3,01) μmol/l, and after 45 days – (268,67±4,09) μmol/l, it was 2,15 times (p<0,001) higher compared to the similar indicator in intact animals.

In response to a significant increase in the level of uric acid in the blood, the morphometric parameters of the arteries of the posterior limbs of the experimental animals also changed (table 2).

The outer diameter of the femoral artery of RA animals increased from (525,41±2,70) μm in the control group to (528,09±2,19) μm, which was only 0,51% after 45 days of the experiment and was not reliable. The internal diameter of the femoral artery decreased statistically significantly (p<0,001) after 30 and 45 days of the study, which was 3,18% and 3,78%, respectively. TM of the femoral artery increased from (100,04±0,69) μm to (107,53±1,14) μm, which was 7,48% after 45 days at p<0,001.

The external diameter of the popliteal artery and tibial artery in rats of reproductive age almost did not change until the end of the experiment. The internal diameter of the popliteal artery decreased by 1,5% after 15 days (p<0,05), and by 3,93% and 4,75% after 30 and 45 days of the experiment, respectively (p<0,001). TM of the popliteal artery increased from (81,29±0,37) μm to (83,36±0,53) μm, or by 2,53% (p<0,01) after 15 days, to (86,72±1,44) μm after 30 days,

Table 2 – morphometric indicators of the arteries of the hind limbs of rats of reproductive age under conditions of experimental hyperuricemia (M±m)

Terms of the research	Area studied	Parameters		
		ED, μm	ID, μm	TM, μm
Intact animals	Femoral artery	525,41±2,70	325,32±1,98	100,04±0,69
	Popliteal artery	416,69±1,50	254,12±0,97	81,29±0,37
	Tibia artery	139,17±0,70	83,18±0,37	28,00±0,19
After 15 days	Femoral artery	527,41±2,22	320,05±2,98	103,68±1,05**
	Popliteal artery	417,00±1,86	250,29±1,58*	83,36±0,53**
	Tibia artery	139,74±1,25	79,42±0,91***	30,16±0,42***
After 30 days	Femoral artery	528,81±2,42	314,99±2,16***	106,91±1,24***
	Popliteal artery	417,59±2,36	244,15±2,22***	86,72±1,44***
	Tibia artery	139,34±1,15	76,97±1,00***	31,19±0,49***
After 45 days	Femoral artery	528,09±2,19	313,04±1,77***	107,53±1,14***
	Popliteal artery	418,07±2,35	242,07±1,83***	88,00±1,33***
	Tibia artery	139,57±1,09	75,28±0,76***	32,15±0,44***

Notes: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Table 1 – biochemical indicators of hyperuricemia and cholesterol under the conditions of a combination of experimental hyperuricemia and cholesterol (M±m)

Terms of the research	Experimental model		
	Hyperuricemia	Combination of hyperuricemia with hypercholesterolemia	
	Uric acid, (μmol/l)	Uric acid, (μmol/l)	Cholesterol, (mmol/l)
Intact animals	125,13±2,02	125,13±2,02	1,37±0,03
After 15 days	189,98±2,22**	193,6±2,27**	2,2±0,04***
After 30 days	254,43±3,01***	271,1±2,43***	2,94±0,06***
After 45 days	268,67±4,09***	280,92±3,33***	3,16±0,08***

Notes: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

or 6,66% (p<0,001) and to (88,00±1,33) μm (p<0,001) after 45 days of the experiment, which was 8,24%.

The internal diameter of the artery decreased by 4,53%, 7,36% and 9,5%, respectively, during the study period (p<0,001). TM of the arteries of the lower leg area increased by 7,71% (p<0,001) after 15 days of the experiment, by 11,21% after 30 days, and by 14,82%

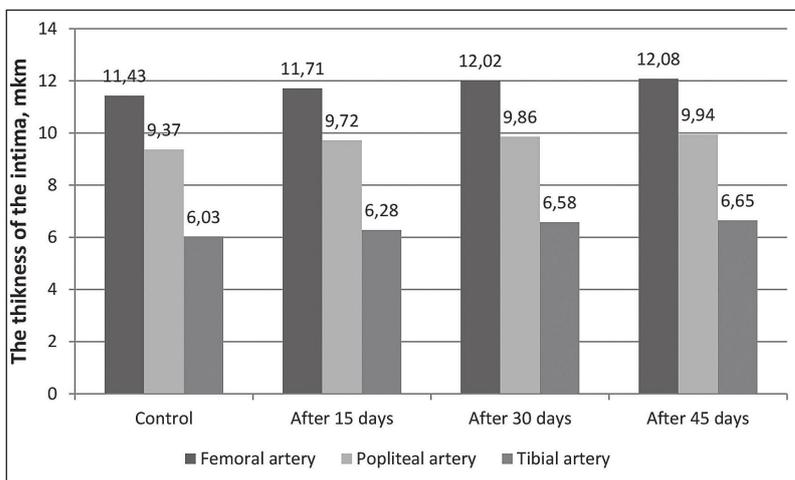


Figure 1 – The thickness of the intima of the arteries of the posterior limbs of rats. Experimental hyperuricemia.

after 45 days of the study (p<0,001). The thickness of the intima in RA rats with experimental hyperuricemia also increased (fig. 1).

After 15 days of the experiment, the thickening of the intima was not reliable at all levels of the study, except for the popliteal, where TI increased by 3,73% (p<0,05). After 30 days, the TI of the femoral artery increased by 5,19% (p<0,01), and after 45 – by 5,68% (p<0,01), of the popliteal artery by 5,22% (p<0,001), respectively and 6,08% (p<0,001), but TI increased the most in the tibial area – by 9,12% and 10,28% (p<0,001).

From the analysis of morphometric data, it follows that under conditions of experimental hyperuricemia in rats of reproductive age, the most significant changes are observed in the arteries of the tibia, which was manifested by the

Table 3 – morphometric indicators of the arteries of the posterior limbs of rats of reproductive age under the conditions of a combination of experimental hyperuricemia and hypercholesterolemia (M±m)

Terms of the research	Area studied	Parameters		
		ED, μm	ID, μm	TM, μm
Intact animals	Femoral artery	525,41±2,70	325,32±1,98	100,04±0,69
	Popliteal artery	416,69±1,50	254,12±0,97	81,29±0,37
	Tibia artery	139,17±0,70	83,18±0,37***	28,00±0,19***
After 15 days	Femoral artery	536,66±2,19	319,04±2,56	106,31±0,89***
	Popliteal artery	420,44±2,58	244,70±1,53***	87,87±1,39***
	Tibia artery	139,42±0,82	78,70±0,54***	30,36±0,22***
After 30 days	Femoral artery	537,09±2,26**	305,77±2,06***	115,66±1,38***
	Popliteal artery	421,33±2,60	237,04±1,78***	92,15±1,64***
	Tibia artery	141,18±1,20	76,75±0,98	32,22±0,72**
After 45 days	Femoral artery	537,49±1,88***	303,06±2,17***	117,22±1,36***
	Popliteal artery	422,24±2,74	234,50±1,89***	93,87±1,58***
	Tibia artery	141,44±1,59	76,45±1,16***	32,50±0,79***

Notes: * – p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001

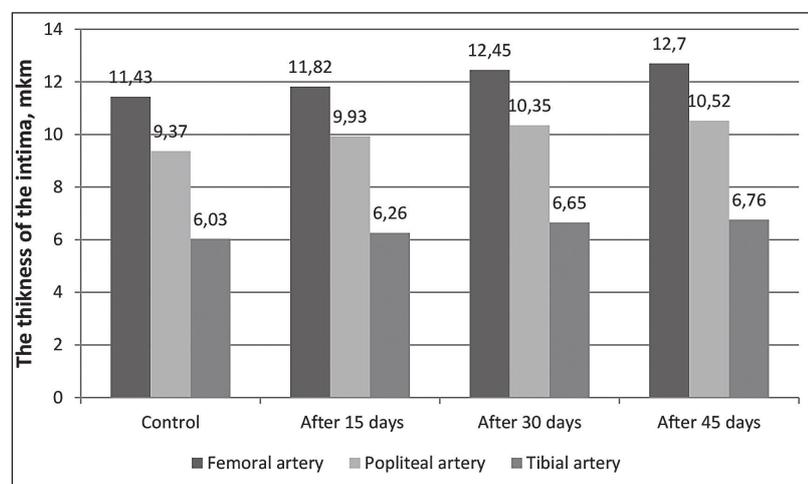


Figure 2 – The thickness of the intima of the arteries of the posterior limbs of rats. Combination of experimental hyperuricemia and hypercholesterolemia.

narrowing of their lumen, the increase in the thickness of the media and intima.

Under conditions of a combination of hyperuricemia and cholesterolemia, the indicators of hyperuricemia were slightly higher than in the previous group. Thus, after 30 days of the study, the level of uric acid in EG-3 was (271,1±2,43) μmol/l against (268,67±4,09) μmol in EG-2 after 45 days of the study, and after 45 days of the experiment was (280,92±3,33) μmol/l, which was statistically significant (p<0,05) (table 1). A similar close correlation between the indicators of uric acid and cholesterol is noted by other authors when studying the metabolic syndrome [13].

Comparison of the morphometric characteristics of the vascular bed of the arteries of the posterior limbs of white rats under the binary influence of hyperuricemia and hypercholesterolemia with control animals revealed a number of features of vascular remodeling (table 3).

The outer diameter of the femoral artery increased by 2,22% (p<0,01) and 2,29% (p<0.001) after 30 and 45

days of the experiment. The internal diameter of the femoral artery decreased by 6% after 30 days of the study, and by 6,85% after 45 days (p<0,001). TM of the femoral artery increased after 15 days by 6,3% (p<0,001), after 30 days – by 15,7% (p<0,001) and after 45 days – by 17,2% (p<0,001). The external diameter of the popliteal artery in RA rats increased by only 1,33% before the end of the experiment, which was not reliable. The internal diameter of the popliteal artery decreased already after 15 days of the experiment (p<0,001), and after 30 and 45 days of the study, it decreased by 6,72% and 7,73%, respectively (p<0,001).

TM of the popliteal artery increased by 7,58%, 13,28% and 15,47% (p<0,001) according to the terms of the experiment. The internal diameter of the tibial artery decreased by 5,39% (p<0,001) after 15 days, and by 7,74% and 9,10% (p<0,001) after 30 and 45 days, respectively. TM of the tibial artery increased already after 15 days of the experiment by 8,42 (p<0,001), and after 45 days of the study it was higher by 16,07% (p<0,001). After 15 days of the experiment, the thickening of the intima was not reliable in the femoral and popliteal areas, and in the tibia the TI increased by 3,81%, which was statistically significant (p<0,05) (fig. 2).

After 30 days, the TI of the femoral artery increased by 8,92%, and after 45 – by 11,11% (p<0,001), of the popliteal artery by 10,45% (p<0,01) and 12,27% (p<0,001), and in the tibial area – by 10,28% and 12,10% (p<0,001).

Conclusions.

Hyperuricemia in animals of reproductive age causes the most pronounced remodeling of the arteries of the tibial area, which is confirmed by the thickening of the media by 14,82% (p<0,001), intima – by 10,28% (p<0,001). The combination of experimental hyperuricemia and hypercholesterolemia causes remodeling of arteries in all areas of the posterior limbs of rats and is significantly more pronounced than in experimental hyperuricemia.

Prospects for further research.

Taking into account the obtained results of the study in rats of reproductive age, we consider it expedient to study the peculiarities of remodeling of the vascular bed under conditions of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia in animals prereproductive age.

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЗАДНІХ КІНЦІВОК БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ЇЇ ПОЄДНАННЯ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМІЄЮ

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
(м. Тернопіль, Україна)

juryk@tdmu.edu.ua

Структурні зміни судинного русла у відповідь на дію екзогенних та ендогенних патологічних чинників є причиною розвитку коморбідної патології у хворих. Метою нашого дослідження було встановити особливості морфометричних змін артерій задніх кінцівок білих лабораторних щурів репродуктивного віку за умов гіперурикемії та її поєднання з гіперхолестеролемією. Отримані результати дослідження свідчать про те, що у щурів репродуктивного віку за умов експериментальної гіперурикемії найбільшого ураження зазнають артерії гомілкової ділянки, що підтверджується потовщенням медії на 14,82% ($p < 0,001$), інтими – на 10,28% ($p < 0,001$). За умов поєднання гіперурикемії з гіперхолестеролемією товщина медії артерій стегнової ділянки збільшувалася на 17,20% ($p < 0,001$), колінної ділянки – на 15,47% ($p < 0,001$), гомілкової ділянки – на 16,07% ($p < 0,001$), товщина інтими у стегнової ділянці зростала на 11,11% ($p < 0,001$), колінній – на 12,27% ($p < 0,001$) та гомілковій – на 12,10% ($p < 0,001$) і за своєю вираженістю переважали такі у групі піддослідних щурів з експериментальною гіперурикемією.

Ключові слова: артерії, ремоделювання, гіперурикемія, гіперхолестеролемія, щури.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Експериментальне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом комплексної науково-дослідної теми «Особливості структурної реорганізації кровоносних русел внутрішніх органів за умов впливу екзо- і ендогенних негативних чинників у експерименті», № державної реєстрації 0118U000360.

Вступ.

Поєднання артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності або цукрового діабету, надлишкової ваги, гіперурикемії, гіперхолестеролемії є тими станами, які найчастіше зустрічаються у хворих після 40 років і об'єднуються під назвою «метаболічний синдром» [1]. Сечова кислота здатна запобігати оксидативному стресу, поглинати активні форми кисню і таким чином попереджувати пошкодження ендотелію судин [2]. Проте, дослідження ролі гіперурикемії у розвитку судинної патології засвідчили про прямий кореляційний зв'язок між високими показниками сечової кислоти та розвитком ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету [3, 4, 5, 6]. Дослідження NHANES у якому взяли участь 5707 пацієнтів віком від 20 років і старше, серед осіб з подагрою артеріальну гіпертензію було діагностовано в 74% пацієнтів, хронічну хворобу нирок – у 71%, ожиріння – у 53%, цукровий діабет 2-го типу – у 24%. Отримані результати значно переважали дані у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти [7]. Судини першими зазнають негативного впливу гіперурикемії та гіперхолестеролемії, проте їх вплив на ремоделювання компонентів судинної стінки потребує уточнення та доповнення.

Мета дослідження.

Встановити особливості морфометричних змін артерій задніх кінцівок білих лабораторних щурів

репродуктивного віку (РВ) за умов гіперурикемії та її поєднання з гіперхолестеролемією.

Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження проведені на 64 білих щурах віком 10-11 місяців, які були розділені на 3 експериментальні групи (ЕГ): ЕГ-1 група складалася з 8 інтактних тварин, ЕГ-2 – 24 щури, яких моделювали експериментальну гіперурикемію та ЕГ-3 – 24 тварини, у яких відтворювали поєднання гіперурикемії з гіперхолестеролемією. Гіперурикемію моделювали за методикою Синяченка О.В. та співав. [8] в нашій модифікації [9]. Гіперхолестеролемію моделювали шляхом згодовування холестеролу в дозі 0,5 г/кг з підігрітою рослинною олією. З метою пригнічення функції щитоподібної залози використовували мерказоліл в дозі 10 мг/кг [10]. Таку суміш вводили за допомогою зонда внутрішньошлунково.

Рівень вмісту сечової кислоти та холестеролу у крові експериментальних тварин визначали біохімічним методом на напівавтоматичному аналізаторі «Humaluzer 2000» (Німеччина) з використанням стандартного набору реактивів «Humal» (Німеччина).

Гістологічні препарати тканин стегнової, колінної і гомілкової ділянок фарбували гематоксиліном і еозинном і вивчали під мікроскопом SEOSCAN. Зображення виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR. Для визначення розмірних параметрів тканинних структур судинної стінки зображення гістологічних зрізів аналізувалися за допомогою комп'ютерної програми «ВідеоТест-5.0, КААРА Image Base». При цьому визначали зовнішній діаметр (Дз) артерій, внутрішній діаметр (Дв) артерій, товщину медії (ТМ), товщину інтими (ТІ) [11]. Виведення лабораторних щурів з експерименту здійснювали шляхом кровопускання після внутрішньочеревинного введення тіопенталу натрію з розрахунку 50 мг/кг маси тіла через 15, 30 та 45 днів дослідження. Для порівняння середніх величин використовували критерій

Таблиця 1 – Біохімічні показники гіперурикемії та холестеролу за умов поєднання експериментальних гіперурикемії та холестеролу (M±m)

Терміни дослідження	Експериментальна модель		
	Гіперурикемія	Поєднання гіперурикемії з гіперхолестеролемією	
	Сечова кислота, (мкмоль/л)	Сечова кислота, (мкмоль/л)	Холестерол, (ммоль/л)
Інтактні тварини	125,13±2,02	125,13±2,02	1,37±0,03
Через 15 діб	189,98±2,22**	193,6±2,27**	2,2±0,04***
Через 30 діб	254,43±3,01***	271,1±2,43***	2,94±0,06***
Через 45 діб	268,67±4,09***	280,92±3,33***	3,16±0,08***

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

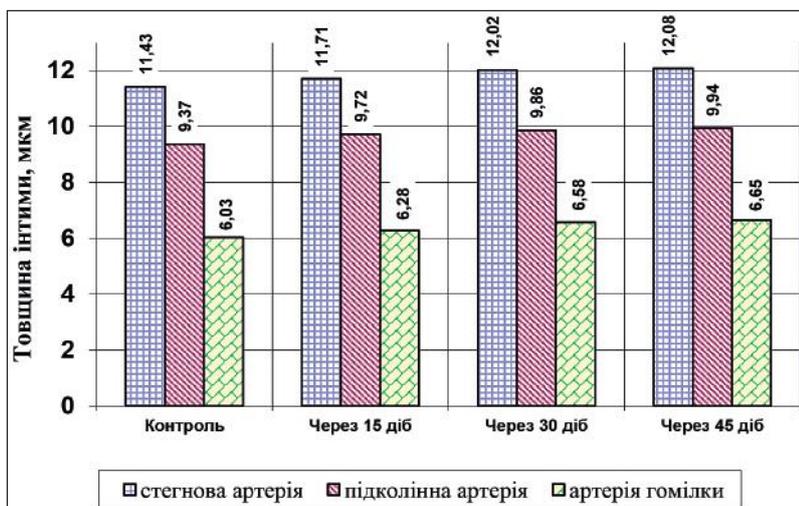


Рисунок 1 – Товщина інтими артерій задніх кінцівок щурів. Експериментальна гіперурикемія.

Ст'юдента та Манна-Уїтні. Результати вважали достовірними при p<0,05.

Утримання щурів і експеримент виконані відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), правил поводження з експериментальними тваринами згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [12].

Результати дослідження та їх обговорення.

Ефективність використаних у нашому дослідженні експериментальних моделей гіперурикемії та її поєднання з гіперхолестеролемією була підтверджена біохімічними показниками (табл. 1).

Рівень сечової кислоти у крові інтактних щурів становив (125,13±0,03) мкмоль/л. У ЕГ-2 через 15 діб дослідження він статистично достовірно зростав до (189,98±2,22) мкмоль/л (p<0,01), через 30 діб – (254,43±3,01) мкмоль/л, а через 45 діб – (268,67±4,09) мкмоль/л, було у 2,15 раза (p<0,001) вище проти аналогічного показника у інтактних тварин.

У відповідь на суттєве зростання рівня сечової кислоти у крові мінялися і морфометричні параметри артерій задніх кінцівок піддослідних тварин (табл. 2).

Зовнішній діаметр стегнової артерії тварин РВ збільшувався з (525,41±2,70) мкм у контрольній групі до (528,09±2,19) мкм, що складало лише 0,51% через 45 діб експерименту та не було достовірним. Внутрішній діаметр стегнової артерії статистично достовірно (p<0,001) зменшився через 30 та 45 діб дослідження, що складало відповідно 3,18% і 3,78%. ТМ стегнової артерії виросла з (100,04±0,69) мкм до (107,53±1,14) мкм, що становило 7,48% через 45-діб при p<0,001.

Зовнішній діаметр підколінної артерії і артерії голілки у щурів репродуктивного віку майже не змінився до закінчення експерименту. Внутрішній діаметр підколінної артерії зменшився через 15 діб на 1,5% (p<0,05), а через 30 та 45 діб експерименту – відповідно на 3,93% і 4,75% (p<0,001). ТМ підколінної артерії збільшилася з (81,29±0,37) мкм до (83,36±0,53) мкм, або на 2,53% (p<0,01) через 15 діб, до (86,72±1,44) мкм через 30 діб, або 6,66% (p<0,001) і до (88,00±1,33) мкм (p<0,001) через 45 діб експерименту, що складало 8,24%.

Внутрішній діаметр артерії зменшився на 4,53%, 7,36% та 9,5% відповідно до термінів дослідження (p<0,001). ТМ артерій голілкової ділянки зростає вже через 15 діб експерименту на 7,71% (p<0,001), через 30 діб – на 11,21%, а через 45 діб дослідження була більшою на 14,82% (p<0,001).

Товщина інтими у щурів РВ при експериментальній гіперурикемії також збільшувалася (рис. 1).

Через 15-діб експерименту потовщення інтими було не достовірним на усіх рівнях дослідження, окрім підколінного, де ТІ зросла на 3,73% (p<0,05). Через 30 діб ТІ стегнової артерії зросла на 5,19% (p<0,01), а через 45 – на 5,68% (p<0,01), підколінної відповідно на 5,22% (p<0,001), та 6,08% (p<0,001), але найбільше зросла ТІ в голілковій ділянці – на 9,12% та 10,28% (p<0,001).

Таблиця 2 – Морфометричні показники артерій задніх кінцівок щурів репродуктивного віку за умов експериментальної гіперурикемії (M±m)

Термін дослідження	Рівень дослідження	Параметри		
		Дз, мкм	Дв, мкм	ТМ, мкм
Інтактні тварини	Стегнова артерія	525,41±2,70	325,32±1,98	100,04±0,69
	Підколінна артерія	416,69±1,50	254,12±0,97	81,29±0,37
	Артерія голілки	139,17±0,70	83,18±0,37	28,00±0,19
Через 15 діб	Стегнова артерія	527,41±2,22	320,05±2,98	103,68±1,05**
	Підколінна артерія	417,00±1,86	250,29±1,58*	83,36±0,53**
	Артерія голілки	139,74±1,25	79,42±0,91***	30,16±0,42***
Через 30 діб	Стегнова артерія	528,81±2,42	314,99±2,16***	106,91±1,24***
	Підколінна артерія	417,59±2,36	244,15±2,22***	86,72±1,44***
	Артерія голілки	139,34±1,15	76,97±1,00***	31,19±0,49***
Через 45 діб	Стегнова артерія	528,09±2,19	313,04±1,77***	107,53±1,14***
	Підколінна артерія	418,07±2,35	242,07±1,83***	88,00±1,33***
	Артерія голілки	139,57±1,09	75,28±0,76***	32,15±0,44***

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Із аналізу морфометричних даних випливає, що в умовах експериментальної гіперурикемії у щурів репродуктивного віку найістотніші зміни спостерігаються в артеріях гомілкової ділянки, що проявилось звуженням їх просвіту, зростанням товщини медії та інтими.

За умов поєднання гіперурикемії та холестеролемії показники гіперурикемії були дещо вищими, ніж у попередній групі. Так, через 30 діб дослідження рівень сечової кислоти в ЕГ-3 становив (271,1±2,43) мкмоль/л проти (268,67±4,09) мкмоль у ЕГ-2 через 45 діб дослідження, а через 45 днів експерименту становив (280,92±3,33) мкмоль/л, що було у статистично достовірно (p<0,05) (табл. 1). Подібний тісний кореляційний зв'язок між показниками сечової кислоти та холестеролу відмічають і інші автори при вивченні метаболічного синдрому [5].

Порівняння морфометричних характеристик судинного русла артерій задніх кінцівок білих щурів при бінарному впливі гіперурикемії та гіперхолестеролемії з контрольними тваринами дозволило виявити ряд особливостей ремоделювання судин (табл. 3).

Зовнішній діаметр стегової артерії зріс на 2,22% (p<0,01) і 2,29% (p<0,001) через 30 та 45 діб експерименту. Внутрішній діаметр стегової артерії зменшився через 30 діб дослідження на 6%, а через 45 – на 6,85% (p<0,001). ТМ стегової артерії виросла через 15 діб на 6,3% (p<0,001), через 30 діб – на 15,7% (p<0,001) і через 45 діб – на 17,2% (p<0,001). Зовнішній діаметр підколінної артерії у щурів РВ до закінчення експерименту зріс лише на 1,33%, що не було достовірним. Внутрішній діаметр підколінної артерії зменшився вже через 15 діб експерименту (p<0,001), а через 30 та 45 діб дослідження зменшився відповідно на 6,72% і 7,73% (p<0,001).

ТМ підколінної артерії збільшилася на 7,58%, 13,28% і 15,47% при (p<0,001) відповідно до термінів експерименту. Внутрішній діаметр артерії гомілкової ділянки зменшився через 15 діб на 5,39% (p<0,001), а через 30 та 45 діб – відповідно на 7,74% та 9,10% (p<0,001). ТМ артерії гомілкової ділянки зросла вже через 15 діб експерименту на 8,42% (p<0,001), а через 45 діб дослідження була більшою на 16,07% (p<0,001). Через 15 діб експерименту потовщення інтими було не достовірним у стеговій та підколінній ділянках, а у гомілковій ділянці ТІ зросла на 3,81%, що було статистично достовірно (p<0,05) (рис. 2).

Через 30 діб ТІ стегової артерії зросла на 8,92%, а через 45 – на 11,11% (p<0,001), підколінної відповідно на 10,45% (p<0,01) та 12,27% (p<0,001), а у гомілковій ділянці – на 10,28% та 12,10% (p<0,001).

Таблиця 3 – Морфометричні показники артерій задніх кінцівок щурів репродуктивного віку за умов поєднання експериментальних гіперурикемії та гіперхолестеролемії (M±m)

Термін досліджу	Рівень дослідження	Параметри		
		Дз, мкм	Дв, мкм	ТМ, мкм
Інтактні тварини	Стегнова артерія	525,41±2,70	325,32±1,98	100,04±0,69
	Підколінна артерія	416,69±1,50	254,12±0,97	81,29±0,37
	Артерія гомілки	139,17±0,70	83,18±0,37***	28,00±0,19***
Через 15 діб	Стегнова артерія	536,66±2,19	319,04±2,56	106,31±0,89***
	Підколінна артерія	420,44±2,58	244,70±1,53***	87,87±1,39***
	Артерія гомілки	139,42±0,82	78,70±0,54***	30,36±0,22***
Через 30 діб	Стегнова артерія	537,09±2,26**	305,77±2,06***	115,66±1,38***
	Підколінна артерія	421,33±2,60	237,04±1,78***	92,15±1,64***
	Артерія гомілки	141,18±1,20	76,75±0,98	32,22±0,72**
Через 45 діб	Стегнова артерія	537,49±1,88***	303,06±2,17***	117,22±1,36***
	Підколінна артерія	422,24±2,74	234,50±1,89***	93,87±1,58***
	Артерія гомілки	141,44±1,59	76,45±1,16***	32,50±0,79***

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

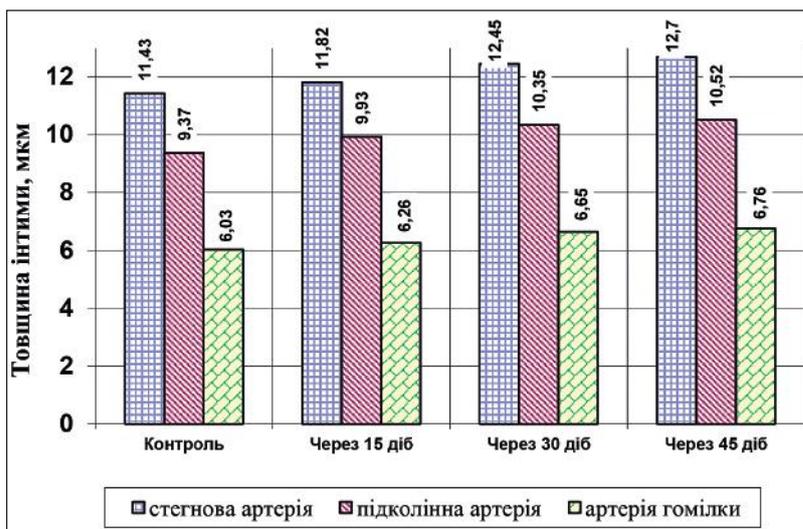


Рисунок 2 – Товщина інтими артерій задніх кінцівок щурів. Поєднання експериментальних гіперурикемії та гіперхолестеролемії.

Висновки.

Гіперурикемія у тварин репродуктивного віку спричиняє найбільш виразне ремоделювання артерій гомілкової ділянки, що підтверджується потовщенням медії на 14,82% (p<0,001), інтими – на 10,28% (p<0,001). Поєднання експериментальних гіперурикемії та гіперхолестеролемії спричиняє ремоделювання артерій усіх ділянок задніх кінцівок щурів і є значно вираженішим, ніж при експериментальній гіперурикемії.

Перспективи подальших досліджень.

Зважаючи на отримані результати дослідження у щурів репродуктивного віку, вважаємо доцільним вивчити особливості ремоделювання судинного русла за умов гіперурикемії та її поєднання з гіперхолестеролемією у тварин дорепродуктивного віку.

References / Література

1. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. DOI: [10.3390/ijms23020786](https://doi.org/10.3390/ijms23020786).
2. Zou H, Wang H, Liu T, Li X, Zhu X, Wang Z. Protective role of α -lipoic acid in hyperuricemia-induced endothelial dysfunction. *Exp. Ther. Med.* 2017;13:3047-3054. DOI: [10.3892/etm.2017.4345](https://doi.org/10.3892/etm.2017.4345).
3. Yuryk II, Bodnar YY, Trach-Rosolovska SV, Hladii OI, Bodnar PY, Voloshyn VD. Peculiarities of morphological changes of endotheliocytes and remodeling of the arteries under the experimental hypercholesterolemia. *Wiad Lek.* 2019;72(5cz2):972-977.
4. Raya-Cano E, Vaquero-Abellán M, Molina-Luque R, De Pedro-Jiménez D, Molina-Recio G, Romero-Saldaña M. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):18412. DOI: [10.1038/s41598-022-22025-2](https://doi.org/10.1038/s41598-022-22025-2).
5. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eriksen BO, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:85. DOI: [10.1186/s12872-016-0265-8](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0265-8).
6. Katsiki N, Dimitriadis GD, Mikhailidis DP. Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2021;27(16):1941-1951. DOI: [10.2174/1381612827666210104124320](https://doi.org/10.2174/1381612827666210104124320).
7. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Con-temporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999. DOI: [10.1002/art.40807](https://doi.org/10.1002/art.40807).
8. Syniachenko OV, Yhnatenko HA, Subbotyna EA. Endotelialna dysfunktsiya sosudov y lechenye bolnykh podahroi. *Ukrainskyi terapiychny zhurnal.* 2007;4:18-22. [in Ukrainian].
9. Bodnar YaYa, Kripka OI, Yuryk II, vynakhidnyky; Ternopilskyi derzhavnyi medychny universytet imeni I. Ia. Horbachevskoho MOZ Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib modeliuвання hiperurykemii. Patent Ukainy № 97949. 2015 Kvit 10. [in Ukrainian].
10. Piskun RP, Hrynychak NM. Osoblyvosti mikromorfometrychnykh zmin struktur sertsia pry eksperymentalnomu aterosklerozi ta yoho henii korektsii. *Visnyk problem biologii i medytsyny.* 2011;4:47-54. [in Ukrainian].
11. Hnatyuk MS, Slapka OB, Tatarchuk LV. Kilksna morfolohichna otsinka struktturnoyi perebudovy arteriy peredserd pry arterialniy hipertenzii v malomu koli krovoobihu. *Zdobutky klinichnoyi ta eksperymentalnoyi medytsyny.* 2015;2:46-49. DOI: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8442](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8442). [in Ukrainian].
12. European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 2010;53(L276):33-79. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>.

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЗАДНІХ КІНЦІВОК БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ЇЇ ПОЄДНАННЯ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМІЄЮ

Юрик І. І., Юрик Я. І.

Резюме. Ремоделювання судинного русла органів та систем є морфологічним виразом відповіді організму на дію патологічних агентів. Гіперурикемія та гіперхолестеролемія є факторами ризику виникнення та розвитку кардіоваскулярної патології, проте їх роль у морфологічній перебудові судин потребує додаткового вивчення та уточнення.

Метою дослідження було встановити особливості морфометричних змін артерій задніх кінцівок білих лабораторних щурів репродуктивного віку за умов гіперурикемії та її поєднання з гіперхолестеролемією.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 64 білих щурах віком 10-11 місяців, які були розділені на 3 експериментальні групи: ЕГ-1 група складалася з 8 інтактних тварин, ЕГ-2 – 24 щури, яких моделювали експериментальну гіперурикемію та ЕГ-3 – 24 тварини, у яких відтворювали поєднання гіперурикемії з гіперхолестеролемією.

Гістологічні препарати тканин стегнової, колінної і гомілкової ділянок фарбували гематоксином і еозином і вивчали під мікроскопом SEOSCAN. Для визначення розмірних параметрів тканинних структур судинної стінки зображення гістологічних зрізів аналізувалися за допомогою комп'ютерної програми «ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base». При цьому визначали зовнішній діаметр (Дз) артерій, внутрішній діаметр (Дв) артерій, товщину медії (ТМ), товщину інтими (ТІ). Виведення лабораторних щурів з експерименту здійснювали шляхом кровопускання після внутрішньочеревиного введення тіопенталу натрію з розрахунку 50 мг/кг маси тіла через 15, 30 та 45 діб дослідження. Для порівняння середніх величин використовували критерії Стьюдента та Мана-Уїтні. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати. Гіперурикемія у тварин репродуктивного віку спричиняє найбільш виразне ремоделювання артерій гомілкової ділянки, що підтверджується потовщенням медії на 14,82% ($p < 0,001$), інтими – на 10,28% ($p < 0,001$). За умов поєднання гіперурикемії з гіперхолестеролемією характерним є рівномірне ремоделювання артерій всіх ділянок задньої кінцівки. У тварин репродуктивного віку товщина медії артерій стегнової ділянки збільшується на 17,20% ($p < 0,001$), колінної ділянки – на 15,47% ($p < 0,001$), гомілкової ділянки – на 16,07% ($p < 0,001$). Товщина інтими зростає на 11,11% ($p < 0,001$) у стегновій, 12,27 ($p < 0,001$) у колінній та 12,10% ($p < 0,001$) у гомілковій ділянках артерій піддослідних щурів.

Ключові слова: артерії, ремоделювання, гіперурикемія, гіперхолестеролемія, щури.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF REMODELING ARTERIAL CHANNEL OF THE POSTERIOR LIMBS OF WHITE RATS UNDER CONDITION EXPERIMENTAL HYPERURICEMIA AND ITS COMBINATION WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

Yuryk I. I., Yuryk Ya. I.

Abstract. Remodeling of the vascular bed of organs and systems is a morphological expression of the body's response to the action of pathological agents. Hyperuricemia and hypercholesterolemia are risk factors for the occurrence and development of cardiovascular pathology, but their role in the morphological remodeling of vessels requires additional study and clarification.

The aim of the study was to establish the peculiarities of morphometric changes in the arteries of the posterior limbs of white laboratory rats of reproductive age under conditions of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia.

Object and methods of research. The study was performed 64 white rats aged 10-11 months, which were divided into 3 experimental groups: EG-1 group consisted of 8 intact animals, EG-2 – 24 rats that were modeled with experimental hyperuricemia, and EG-3 – 24 animals, in which were reproduced by a combination of hyperuricemia and hypercholesterolemia.

Histological preparations of femoral, knee and tibia tissues were stained with hematoxylin and eosin and studied under the SEOSCAN microscope. To determine the dimensional parameters of tissue structures of the vascular wall images of histological sections were analyzed using the computer program "VideoTest-5.0, КААРА Image Base". At the same time, the external diameter (ED) of the arteries, the inner diameter (ID) of the arteries, the thickness of the media (TM), and the thickness of the intima (TTI) were determined. Laboratory rats were removed from the experiment by bloodletting after intraperitoneal injection of sodium thiopental at the rate of 50 mg/kg of body weight after 15, 30 and 45 days of the study. Student's and Mann-Whitney tests were used to compare mean values. The results were considered reliable at $p < 0,05$.

Results. Hyperuricemia in animals of reproductive age causes the most pronounced remodeling of the arteries of the tibia, which is confirmed by the thickening of the media by 14,82% ($p < 0,001$), intima – by 10,28% ($p < 0,001$). Under the conditions of a combination of hyperuricemia and hypercholesterolemia, uniform remodeling of the arteries of all areas of the posterior limb is characteristic. In animals of reproductive age, the media thickness of the arteries of the femoral area increases by 17,20% ($p < 0,001$), the knee area – by 15,47% ($p < 0,001$), the tibial area – by 16,07% ($p < 0,001$). The thickness of the intima increases by 11,11% ($p < 0,001$) in the femoral, 12,27% ($p < 0,001$) in the knee and 12,10% ($p < 0,001$) in the tibial areas of the arteries of experimental rats.

Key words: arteries, remodeling, hyperuricemia, hypercholesterolemia, rats.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Yuryk I. I.: <https://orcid.org/0000-0002-0008-6276>^{ACD}

Yuryk Ya. I.: <https://orcid.org/0000-0001-5097-6667>^{BC}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors confirm that there is no conflict of interest in this article. / Автори підтверджують, що в даній статті відсутній конфлікт інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Yuryk Ihor Ihorovych / Юрик Ігор Ігорович

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine / Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Ukraine, 46008, Ternopil, 12 Ruska str. / Адреса: Україна, 46008, м. Тернопіль, вул. Руська 12

Tel.: 0968510988 / Тел.: 0968510988

E-mail: jyryk@tdmu.edu.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 19.03.2024 / Стаття надійшла 19.03.2024 року

Accepted 23.08.2024 / Стаття прийнята до друку 23.08.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-325-332

UDC 616.45-091.8:616-001.32-06

Yuryk Ya. I., Yuryk I. I.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF ADRENAL GLAND REMODELING IN THE EARLY POSTCOMPRESSION PERIOD OF CRUSH SYNDROME

I. Horbachevsky ternopil national medical university Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)
yuryk@tdmu.edu.ua

Under the conditions of crush syndrome a stress reaction develops in the victim's body aimed to focus at mobilizing the energy and structural resources of cells and tissues to maintain homeostasis and adaptation of the human body. The development of stress occurs with the participation of hormones of the adrenal cortex, glucocorticoids and catecholamines. However, the structural changes of the adrenal glands to be needy additional study and clarification.

The aim of the study was to find out the morphological features adrenal gland remodeling in the early post-compression period of crush syndrome. The obtained results of the study indicate that in the adrenal glands of