

**MORPHOMETRIC FEATURES OF REMODELING OF THE ARTERIES OF THE POSTERIOR LIMBS OF PRE-REPRODUCTIVE AGE RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERURICEMIA AND ITS COMBINATION WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

juryk@tdmu.edu.ua

*In recent decades, hyperuricemia has been recognized as one of the factors contributing to the development of hypertension, ischemic heart disease, heart failure, metabolic syndrome, stroke, and subclinical atherosclerosis in young people. However, the consequences of the combined effects of hyperuricemia and hypercholesterolemia are controversial and require clarification and supplementation.*

*The experiment involved 56 white laboratory rats and 8 intact animals. The rats were removed from the experiment after 15, 30, and 45 days. The results of the study indicate that in pre-reproductive rats with hyperuricemia remodeling of the vessel walls occurs, leading to narrowing of the lumen of all arteries, but the most significant changes concern large-caliber arteries, especially the popliteal artery, in which the internal diameter decreased by 9,26% after 45 days of the experiment, and the thickness of the media and intima increased by 14% and 9,20%, respectively. Under conditions of binary influence of hyperuricemia with hypercholesterolemia, uniform remodeling of the arteries of all sections of the limb is observed, in particular, the thickness of the media of the femoral artery increases by 16.3%, the popliteal artery – by 16.33%, and the tibial artery – by 14.51%, the intima thickness increases by 10.42%, 10.71% and 10.05% in the respective study areas, which is higher than in hyperuricemia.*

**Key words:** arteries, vascular bed, remodeling, hyperuricemia, hypercholesterolemia, rats.

**Connection of the publication with planned research works.**

The experimental study was conducted in accordance with the research plan of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine and is part of a comprehensive research topic entitled “Features of the structural reorganization of blood vessels in internal organs under the influence of exogenous and endogenous negative factors in an experiment,” state registration number 0118U000360.

**Introduction.**

Morphological restructuring of arteries begins as an adaptive response to changed blood circulation conditions or the influence of both endogenous and exogenous factors on the human body, including stress, arterial hypertension, dyslipidemia, and metabolic syndrome X. In recent years, scientists have focused their attention on studying the effect of hyperuricemia on the development of cardiovascular pathology, especially in young patients. The criteria for hyperuricemia are considered to be an increase in serum uric acid levels above 360 μmol/L in women and above 420 μmol/L in men [1, 2]. The European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension (ESC/ESH) include elevated blood uric acid levels in their list of additional cardiovascular risk factors. An analysis of published works shows that a number of authors consider hyperuricemia to be one of the factors in the development of subclinical atherosclerosis in young people [2, 3, 4]. These conclusions are based on the fact that hyperuricemia causes oxidative stress, subclinical inflammation, and endothelial dysfunction in blood vessels, which contributes to the development of proatherogenic processes [1, 5]. However, a number of studies tend to regard hyperuricemia as one of the compensatory mechanisms of atherogenesis due to the antioxidant properties of uric acid and determine the baseline level of uric acid to be between 5.3 and 7.7 mg/dL (315-457 μmol/L) at which the risk of cardiovascular disease increases [5-7].

**The aim of the study.**

To study the characteristics of morphometric changes in the arteries of the posterior limbs of white laboratory rats of pre-reproductive age (PRA) under conditions of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia.

**Object and research methods.**

To conduct the study, 56 white rats aged 3-4 months were used and divided into 3 experimental groups (EG): EG-1 consisted of 8 intact animals, EG-2 consisted of 24 rats with experimental hyperuricemia, and EG-3 consisted of 24 animals with a combination of hyperuricemia and hypercholesterolemia. Hyperuricemia was modeled according to the method of Sinyachenko O.V. et al. [8] in our modification [9]. Hypercholesterolemia was modeled by feeding cholesterol at a dose of 0.5 g/kg with heated vegetable oil. To suppress thyroid function, mercazolil was used at a dose of 10 mg/kg [10]. This mixture was administered intragastrically using a probe.

Biochemical indicators of uric acid and cholesterol in the blood of the test animals were determined using a semi-automatic analyzer “Humalalyzer 2000” (Germany) with a standard set of reagents “Human” (Germany).

For histological examination, soft tissues with vascular-nerve bundles up to 0.5 cm thick were excised from the femoral, knee, and tibial regions, stained with hematoxylin and eosin, and examined under a SEOSCAN microscope using a VISION Color CCD Camera and Inter-VideoWinDVR software. To determine the morphometric parameters of the tissue structures of the vascular wall, images of histological sections were analyzed using the computer program “VideoTest-5.0, KAARA Image Base.” The outer diameter (Od) of the arteries, the inner 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 administration of thiopental sodium at a dose of 50 mg/kg body weight after 15, 30, and 45 days of the study. Student’s t-test and

Mann-Whitney test were used to compare the mean values. The results were considered reliable at  $p < 0.05$ .

The experimental study and maintenance of rats were carried out in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the rules for the treatment of experimental animals in accordance with EU Council Directive 2010/63/EU on compliance with the regulations, laws, and administrative provisions of EU Member States on the protection of animals used for scientific purposes [12].

**Research results and their discussion.**

The levels of uric acid and cholesterol in the blood of laboratory rats were determined after 15, 30, and 45 days of the study before the experimental animals were removed from the experiment (table 1).

It was found that in EG-2, after 15 days of the experiment, the level of uric acid increased from (116.83±1.77)  $\mu\text{mol/L}$  in the blood of intact rats to (176.12±3.16)  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.01$ ). After 30 days, this indicator was (242.81±1.58)  $\mu\text{mol/L}$ , and after 45 days, it was (265.09±2.39)  $\mu\text{mol/L}$ , which was 2.27 times

( $p < 0.001$ ) higher than the corresponding indicator in intact animals.

It can be assumed that in response to the increase in uric acid levels in the blood of the test animals, the morphometric parameters of the arteries of the posterior limbs of laboratory rats changed (table 2).

The outer diameter of the femoral artery remained virtually unchanged throughout the study. The internal diameter of the femoral artery decreased statistically significantly ( $p < 0.001$ ) by 2.7% after 15 days, 7.06% after 30 days, and 8.20% after 45 days of the study. The TM of the femoral artery increased from (69.53±0.85)  $\mu\text{m}$  to (72.26±0.71)  $\mu\text{m}$  after 15 days ( $p < 0.05$ ), to (77.03±0.86)  $\mu\text{m}$  after 30 days ( $p < 0.001$ ), or by 10.78%, and after 45 days to (79.05±0.56)  $\mu\text{m}$  ( $p < 0.001$ ), or by 13.69%.

The outer diameter of the popliteal artery and tibial artery in rats with PRA remained almost unchanged until the end of the experiment. The internal diameter of the popliteal artery decreased statistically significantly ( $p < 0.001$ ) after 15, 30, and 45 days of the experiment by 4.15%, 8.31%, and 9.26%, respectively. The TM of the popliteal artery increased from (57.65±0.79)  $\mu\text{m}$  to (61.52±0.84)  $\mu\text{m}$  after 15 days of the study ( $p < 0.01$ ), to (65.46±0.69)  $\mu\text{m}$  after 30 days ( $p < 0.001$ ) and to (65.71±0.86)  $\mu\text{m}$  ( $p < 0.001$ ) after 45 days of the experiment, which amounted to 6.71%, 13.54% and 14%, respectively.

TI in animals PRA in experimental hyperuricemia, it also increased more intensively in the femoral and popliteal arteries (table 3). After 15 days of the experiment, intimal thickening was not significant at all levels of the study. After 30 days of the study, TI of the femoral artery increased by 6.18% ( $p < 0.001$ ), and after 45 days, by 6.78% ( $p < 0.001$ ), the popliteal artery by 8.10% ( $p < 0.01$ ) and 9.20% ( $p < 0.001$ ), respectively, and in the tibial region by 6.94% and 8.59% ( $p < 0.01$ ).

When hyperuricemia and cholesterol-emia were combined, the uric acid content in the blood of experimental animals was higher than in the previous group. After 30 days of the study, the uric acid level in EG-3 was (259.95±2.73)  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0.001$ ) compared to (242.81±1.58)  $\mu\text{mol/L}$  in EG-2, which was 2,22 times higher than the corresponding indicator in intact animals (table 1).

Analysis of morphometric parameters of arteries in the posterior limbs of laboratory rats with PRA in combination with hyperuricemia and hypercholesterolemia revealed a number of features of vascular remodeling (table 4).

In rats with DRV, the external diameter of the femoral artery remained virtually unchanged throughout the study. The internal diameter of the femoral artery decreased by 3.83% after 15 days ( $p < 0.001$ ), by 7.79% after 30 days ( $p < 0.001$ ), and by 8.65% after 45 days of the study ( $p < 0.001$ ). The TM of the femoral artery increased from (69.53±0.85)  $\mu\text{m}$  to (74.36±0.76)  $\mu\text{m}$  after 15 days, or by 6.9% ( $p < 0.001$ ), to (78.93±0.90)  $\mu\text{m}$  after 30 days, or by 13.51% ( $p < 0.001$ ),

**Table 1 – Biochemical indicators of uric acid and cholesterol in experimental models, (M±m)**

Terms of the research	Experimental model		
	Hyperuricemia	Combination of hyperuricemia with hypercholesterolemia	
	Uric acid, ( $\mu\text{mmol/l}$ )	Uric acid, ( $\mu\text{mmol/l}$ )	Cholesterol, (mmol/l)
Intact animals	116.83±1.77	117.13±2.132	1.31±0.07
After 15 days	176.12±3.16**	181.94±3.17**	2.15±0.05***
After 30 days	242.81±1.58***	259.95±2.73***	2.68±0.06***
After 45 days	265.09±2.39***	267.37±3.39***	2.83±0.09***

Notes: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$ .

**Table 2 – Morphometric parameters of arteries in the posterior limbs of DRV rats under conditions of experimental hyperuricemia, (M±m)**

Terms of research	Level of research	Parameters		
		Od, mkm	Id, mkm	TM, mkm
Control	Femoral artery	361.66±2.18	222.60±1.10	69.53±0.85
	Popliteal artery	295.09±1.66	179.79±1.43	57.65±0.79
	Tibia artery	94.83±0.87	56.54±0.47	19.15±0.29
After 15 days	Femoral artery	361.10±1.32	216.58±1.20***	72.26±0.71*
	Popliteal artery	295.39±1.67	172.39±1.71**	61.52±0.84**
	Tibia artery	94.97±0.71	54.27±0.45***	20.33±0.16***
After 30 days	Femoral artery	361.25±1.63	207.20±1.45***	77.03±0.86***
	Popliteal artery	295.77±1.74	164.85±1.33***	65.46±0.69***
	Tibia artery	95.27±0.82	52.62±0.61***	21.33±0.30***
After 45 days	Femoral artery	362.75±1.58	204.66±1.66***	79.05±0.56***
	Popliteal artery	296.20±1.89	163.15±1.40	65.72±0.86**
	Tibia artery	95.59±0.91	52.20±0.57***	21.69±0.34***

Notes: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$ .

**Table 3 – The thickness of the intima of the arteries of the posterior limbs of rats. Experimental hyperuricemia, (M±m)**

Level of research	Terms of research			
	Intact animals	After 15 days	After 30 days	After 30 days
Femoral artery	8.25±0.09	8.42±0.09	8.76±0.08***	8.81±0.13***
Popliteal artery	7.28±0.07	7.61±0.11	7.87±0.11***	7.95±0.08***
Tibia artery	5.47±0.11	5.59±0.07	5.85±0.09**	5.94±0.09**

Notes: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$ .

and after 45 days to  $(80.22 \pm 0.92) \mu\text{m}$ , or by 16.23% ( $p < 0.001$ ).

The outer diameter of the popliteal artery and tibial artery in PRA animals remained almost unchanged until the end of the experiment. The internal diameter of the popliteal artery decreased after 15 days of the experiment ( $p < 0.001$ ), and after 30 and 45 days of the study, it was smaller by 8.56% and 9.76%, respectively ( $p < 0.001$ ). The TM of the popliteal artery increased from  $(57.65 \pm 0.79) \mu\text{m}$  to  $(62.53 \pm 0.70) \mu\text{m}$  after 15 days ( $p < 0.001$ ), to  $(65.85 \pm 0.92) \mu\text{m}$  after 30 days ( $p < 0.001$ ), and to  $(67.07 \pm 0.77) \mu\text{m}$  ( $p < 0.001$ ), or 16.33% after 45 days of the experiment.

TI in animals with PRA under conditions of combined experimental hyperuricemia and hypercholesterolemia increased more intensively in the femoral and popliteal arteries (table 5).

After 15 days, the study showed a significant thickening of the intima in the femoral and popliteal regions ( $p < 0.05$ ). After 30 days, the TI of the femoral artery increased by 7.88% ( $p < 0.01$ ), and after 45 days, it increased by 10.42% ( $p < 0.001$ ), in the popliteal artery, it increased by 9.48% ( $p < 0.01$ ) and 10.71% ( $p < 0.001$ ), respectively, and in the tibial artery, it increased by 9.32% and 10.05% ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.**

1. The morphometric parameters of the arteries of the posterior limbs of PRA animals under conditions of hyperuricemia indicate a narrowing of the lumen of all arteries, but the most significant changes concern large-caliber arteries, especially the popliteal artery, in which the internal diameter decreased by 9.26% after 45 days of the experiment, while the thickness of the media and intima increased by 14% and 9.20%, respectively.

2. When hyperuricemia is combined with hypercholesterolemia, uniform remodeling of the arteries of all

**Table 4 – Morphometric parameters of arteries in the posterior limbs of PRA rats under conditions of combined experimental hyperuricemia and hypercholesterolemia, (M±m)**

Terms of research	Level of research	Parameters		
		Od, mkm	Id, mkm	TM, мкм
Intact animals	Femoral artery	361.66±2.18	222.60±1.10	69.53±0.85
	Popliteal artery	295.09±1.66	179.79±1.43	57.65±0.79
	Tibia artery	94.83±0.53	56.54±0.30	19.15±0.13
After 15 days	Femoral artery	362.81±2.21	214.09±1.28***	74.36±0.76***
	Popliteal artery	295.93±1.79	170.67±1.13***	62.53±0.70***
	Tibia artery	95.50±0.89	54.15±0.57***	20.68±0.26***
After 30 days	Femoral artery	363.14±2.24	205.28±1.71***	78.93±0.90***
	Popliteal artery	296.09±2.20	164.40±1.68***	65.85±0.92***
	Tibia artery	95.76±0.86	52.72±0.54	21.52±0.28
After 30 days	Femoral artery	363.80±2.22	203.36±1.90***	80.82±0.92***
	Popliteal artery	296.39±1.79	162.25±1.59***	67.07±0.77***
	Tibia artery	95.87±0.82	52.00±0.46***	21.93±0.24***

Notes: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$ .

**Table 5 – Changes in the thickness of the intima of the arteries of the posterior limbs of white rats with PRA when experimental hyperuricemia and hypercholesterolemia are combined, (M±m)**

Level of research	Terms of research			
	Intact animals	After 15 days	After 30 days	After 30 days
Femoral artery	8.25±0.09	8.55±0.06*	8.90±0.07**	9.11±0.11***
Popliteal artery	7.28±0.07	7.69±0.09*	7.97±0.13**	8.06±0.09***
Tibia artery	5.47±0.11	5.62±0.08	5.98±0.08**	6.02±0.07***

Notes: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$ .

parts of the limb is observed, in particular, the thickness of the media of the femoral artery increases by 16.23%, the popliteal artery by 16.33%, and the tibial artery by 14.51%, and the intima thickness increases by 10.42%, 10.71% and 10.05% in the respective study areas.

**Prospects for further research.**

The obtained morphometric indicators indicate the feasibility of studying the characteristics of structural changes in blood vessels under conditions of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-443-449  
 УДК 616.13-018.2-092-099:612.017:599.736-053.4  
 Юрик І. І., Юрик Я. І., Кузів О. Є.

**МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ДОРЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 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

В останні десятиліття гіперурикемію визнають одним із чинників розвитку гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, метаболічного синдрому, інсульту та субклінічного атеросклерозу у осіб молодого віку. Проте, наслідки поєднаного впливу гіперурикемії та гіперхолестеролемії є суперечливими та потребують уточнення та доповнення.

В експерименті використано 56 білих лабораторних щурів та 8 інтактних тварин. Щурів виводили з експерименту через 15, 30 та 45 діб. Результати дослідження свідчать про те, що у щурів дорепродуктивного віку за умов гіперурикемії відбувається ремоделювання стінок судин, що призводить до звуження просвіту усіх артерій, але найсуттєвіші зміни стосуються артерій крупного калібру, особливо підколінної артерії, у якій внутрішній діаметр через 45 діб експерименту зменшився на 9,26%, а

товщина медії та інтими зросли відповідно на 14% та 9,20%. За умов поєданого впливу гіперурикемії з гіперхолестеролемією спостерігається рівномірне ремоделювання артерій всіх ділянок кінцівки, зокрема товщина медії стегнової артерії зростає на 16,23%, підколінної – на 16,33% і гомілкової – на 14,51%, товщина інтими зростає на 10,42%, 10,71% та 10,05% у відповідних ділянках дослідження, що є вищим, ніж при гіперурикемії.

**Ключові слова:** артерії, судинне русло, 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», номер державної реєстрації 0118U000360.

### **Вступ.**

Морфологічна перебудова артерій починається як адаптивна реакція у відповідь на змінені умови кровоплину, або впливу на організм людини як ендогенних, так і екзогенних чинників серед яких особливе місце займають стрес, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та метаболічний синдром Х. Останніми роками увага вчених прикута до вивчення впливу гіперурикемії на розвиток серцево-судинної патології, особливо у пацієнтів молодого віку. Критеріями гіперурикемії вважають підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові понад 360 мкмоль/л у жінок, та понад 420 мкмоль/л у чоловіків [1, 2]. Європейське товариство кардіологів та Європейське товариство гіпертензії (ESC/ESH) у своїх рекомендаціях підвищений рівень сечової кислоти в крові відносять до переліку додаткових чинників серцево-судинного ризику. Аналіз опублікованих робіт свідчить, що гіперурикемію низка авторів розглядають як один із чинників розвитку субклінічного атеросклерозу у осіб молодого віку [2, 3, 4]. Такі висновки ґрунтуються на тому, що гіперурикемія є причиною розвитку окислювального стресу, субклінічного запалення та ендотеліальної дисфункції в судинах, що сприяє розвитку проатерогенних процесів [1, 5]. Проте, у низці досліджень гіперурикемію схильні розцінювати як один із компенсаторних механізмів атерогенезу завдяки антиоксидантним властивостям сечової кислоти та визначають базовий рівень сечової кислоти від 5,3 до 7,7 мг/дл (315-457 мкмоль/л) при якому ризик виникнення серцево-судинної патології зростає [5-7].

### **Мета дослідження.**

Визначити особливості морфометричних змін артерій задніх кінцівок білих лабораторних щурів дорепродуктивного віку (ДРВ) за умов гіперурикемії та її поєднання з гіперхолестеролемією.

### **Об'єкт і методи дослідження.**

Для виконання дослідження використано 56 білих щури віком 3-4 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.

Біохімічні показники сечової кислоти та холестеролу у крові піддослідних тварин визначали з допомогою напівавтоматичного аналізатора «Humalyzer 2000» (Німеччина) з використанням стандартного набору реактивів «Human» (Німеччина).

Для проведення гістологічного дослідження висікали м'які тканини із судинно-нервовими пучками товщиною до 0,5 см з стегнової, колінної і гомілкової ділянок, фарбували гематоксиліном і еозином та вивчали під мікроскопом SEOSCAN з допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera та програми InterVideoWinDVR. Для визначення морфометричних параметрів тканинних структур судинної стінки зображення гістологічних зрізів аналізувалися за допомогою комп'ютерної програми «ВідеоТест-5.0, КАРА Image Base». 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 діб дослідження. Для порівняння середніх величин використовували критерії Стьюдента та Мана-Уїтні. Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Експериментальне дослідження та утримання щурів проводилися 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.**

Показники вмісту сечової кислоти та холестеролу в крові лабораторних щурів визначали через 15, 30 та 45 діб дослідження перед виведенням піддослідних тварин з експерименту (**табл. 1**).

Встановлено, що в ЕГ-2 через 15 діб експерименту рівень сечової кислоти зростав з (116,83±1,77) мкмоль / л у крові інтактних щурів до (176,12±3,16) мкмоль / л ( $p < 0,01$ ). Через 30 діб цей показник становив (242,81±1,58) мкмоль / л, через 45 діб – (265,09±2,39) мкмоль / л, що було у 2,27 раза ( $p < 0,001$ ) вище проти аналогічного показника у інтактних тварин.

Можна припустити, що у відповідь на зростання рівня сечової кислоти в крові піддослідних тварин змінювалися морфометричні параметри артерій задніх кінцівок лабораторних щурів (**табл. 2**).

Зовнішній діаметр стегнової артерії практично не змінився на протязі дослідження. Внутрішній діаметр стегнової артерії статистично достовірно ( $p < 0,001$ )

зменшився на 2,7% через 15, 7,06% через 30 і 8,20% через 45 днів дослідження. ТМ стегової артерії виросла з (69,53±0,85) мкм до (72,26±0,71) мкм через 15 днів (p<0,05), до (77,03±0,86) мкм через 30 днів (p<0,001), або на 10,78%, а через 45 днів до (79,05±0,56) мкм (p<0,001), або на 13,69%.

Зовнішній діаметр підколінної артерії і артерії гомілки у щурів ДРВ майже не змінився до закінчення експерименту. Внутрішній діаметр підколінної артерії статистично достовірно (p<0,001) зменшився через 15, 30 і 45 днів експерименту відповідно на 4,15%, 8,31% і 9,26%. ТМ підколінної артерії збільшилася з (57,65±0,79) мкм до (61,52±0,84) мкм через 15 днів дослідження (p<0,01), до (65,46±0,69) мкм через 30 днів (p<0,001) і до (65,71±0,86) мкм (p<0,001) через 45 днів експерименту, що складало 6,71%, 13,54% і 14% відповідно.

Ті у тварин ДРВ при експериментальній гіперурикемії також збільшувалася інтенсивніше на стеговій та підколінній артеріях (табл. 3). Через 15 днів експерименту потовщення іншими було не достовірним на усіх рівнях дослідження. Через 30 днів дослідження Ті стегової артерії зросла на 6,18% (p<0,001), а через 45 – на 6,78% (p<0,001), підколінної відповідно на 8,10% (p<0,001) та 9,20% (p<0,001), а в гомілковій ділянці – на 6,94% та 8,59% (p<0,01).

При поєднанні гіперурикемії та холестеролемії вміст сечової кислоти у крові експериментальних тварин був вищим, ніж у попередній групі. Через 30 днів дослідження рівень сечової кислоти в ЕГ-3 становив (259,95±2,73) мкмоль/л (p<0,001) проти (242,81±1,58) мкмоль у ЕГ-2, що було у 2,22 рази більше проти аналогічного показника у інтактних тварин (табл. 1).

Аналіз морфометричних показників артерій задніх кінцівок лабораторних щурів ДРВ при поєднанні гіперурикемії та гіперхолестеролемії виявив низку особливостей ремоделювання судин (табл. 4).

**Таблиця 4 – Морфометричні показники артерій задніх кінцівок щурів ДРВ за умов поєднання експериментальних гіперурикемії та гіперхолестеролемії, (M±m)**

Термін дослідження	Рівень дослідження	Параметри		
		Дз, мкм	Дв, мкм	ТМ, мкм
Інтактні тварини	Стегнова артерія	361.66±2.18	222.60±1.10	69.53±0.85
	Підколінна артерія	295.09±1.66	179.79±1.43	57.65±0.79
	Артерія гомілки	94.83±0.53	56.54±0.30	19.15±0.13
Через 15 днів	Стегнова артерія	362.81±2.21	214.09±1.28***	74.36±0.76***
	Підколінна артерія	295.93±1.79	170.67±1.13***	62.53±0.70***
	Артерія гомілки	95.50±0.89	54.15±0.57***	20.68±0.26***
Через 30 днів	Стегнова артерія	363.14±2.24	205.28±1.71***	78.93±0.90***
	Підколінна артерія	296.09±2.20	164.40±1.68***	65.85±0.92***
	Артерія гомілки	95.76±0.86	52.72±0.54	21.52±0.28
Через 45 днів	Стегнова артерія	363.80±2.22	203.36±1.90***	80.82±0.92***
	Підколінна артерія	296.39±1.79	162.25±1.59***	67.07±0.77***
	Артерія гомілки	95.87±0.82	52.00±0.46***	21.93±0.24***

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

**Таблиця 1 – Біохімічні показники сечової кислоти та холестеролу в експериментальних моделях, (M±m)**

Терміни дослідження	Експериментальна модель		
	Гіперурикемія	Поєднання гіперурикемії з гіперхолестеролемією	
	Сечова кислота, (мкмоль/л)	Сечова кислота, (мкмоль/л)	Холестерол, (ммоль/л)
Intact animals	116.83±1.77	117.13±2.132	1.31±0.07
After 15 days	176.12±3.16**	181.94±3.17**	2.15±0.05***
After 30 days	242.81±1.58***	259.95±2.73***	2.68±0.06***
After 45 days	265.09±2.39***	267.37±3.39***	2.83±0.09***

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

**Таблиця 2 – Морфометричні показники артерій задніх кінцівок щурів ДРВ за умов експериментальної гіперурикемії, (M±m)**

Термін дослідження	Рівень дослідження	Параметри		
		Дз, мкм	Дв, мкм	ТМ, мкм
Інтактні тварини	Стегнова артерія	361.66±2.18	222.60±1.10	69.53±0.85
	Підколінна артерія	295.09±1.66	179.79±1.43	57.65±0.79
	Артерія гомілки	94.83±0.87	56.54±0.47	19.15±0.29
Через 15 днів	Стегнова артерія	361.10±1.32	216.58±1.20***	72.26±0.71*
	Підколінна артерія	295.39±1.67	172.39±1.71**	61.52±0.84**
	Артерія гомілки	94.97±0.71	54.27±0.45***	20.33±0.16***
Через 30 днів	Стегнова артерія	361.25±1.63	207.20±1.45***	77.03±0.86***
	Підколінна артерія	295.77±1.74	164.85±1.33***	65.46±0.69***
	Артерія гомілки	95.27±0.82	52.62±0.61***	21.33±0.30***
Через 45 днів	Стегнова артерія	362.75±1.58	204.66±1.66***	79.05±0.56***
	Підколінна артерія	296.20±1.89	163.15±1.40	65.72±0.86**
	Артерія гомілки	95.59±0.91	52.20±0.57***	21.69±0.34***

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

**Таблиця 3 – Товщина інтими артерій задніх кінцівок щурів ДРВ. Експериментальна гіперурикемія, (M±m)**

Рівень дослідження	Термін дослідження			
	Інтактні тварини	Через 15 днів	Через 30 днів	Через 45 днів
Стегнова артерія	8.25±0.09	8.42±0.09	8.76±0.08***	8.81±0.13***
Підколінна артерія	7.28±0.07	7.61±0.11	7.87±0.11***	7.95±0.08***
Артерія гомілки	5.47±0.11	5.59±0.07	5.85±0.09**	5.94±0.09**

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

У щурів ДРВ зовнішній діаметр стегової артерії практично не змінився протягом дослідження. Внутрішній діаметр стегової артерії зменшився на 3,83% через 15 (p<0,001), на 7,79% через 30 (p<0,001) і 8,65% через 45 днів дослідження (p<0,001). ТМ стегової артерії виросла з (69,53±0,85) мкм до (74,36±0,76) мкм через 15 днів, або на 6,9% (p<0,001), до (78,93±0,90) мкм через 30 днів, або на 13,51% (p<0,001), а через 45 днів до (80,22±0,92) мкм, або на 16,23% (p<0,001).

Зовнішній діаметр підколінної артерії і артерії гомілки у тварин ДРВ майже не змінився до закінчення експерименту. Внутрішній діаметр підколінної артерії зменшився вже через 15 днів експерименту (p<0,001), а через 30 і 45 днів дослідження був менший відповідно на 8,56% і 9,76% (p<0,001). ТМ підколінної артерії збільшилася з (57,65±0,79) мкм до (62,53±0,70) мкм через 15 днів (p<0,001), до (65,85±0,92) мкм через 30 днів

**Таблиця 5 – динаміка змін товщини інтими артерій задніх кінцівок білих щурів ДРВ при поєднанні експериментальної гіперурикемії та гіперхолестеролемії, (M±m)**

Рівень дослідження	Термін дослідження			
	Інтактні тварини	Через 15 діб	Через 30 діб	Через 45 діб
Стегнова артерія	8.25±0.09	8.55±0.06*	8.90±0.07**	9.11±0.11***
Підколінна артерія	7.28±0.07	7.69±0.09*	7.97±0.13**	8.06±0.09***
Артерія гомілки	5.47±0.11	5.62±0.08	5.98±0.08**	6.02±0.07***

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

(p<0,001), і до (67,07±0,77) мкм (p<0,001), або 16,33% через 45 діб експерименту.

Ті у тварин ДРВ за умов поєднання експериментальної гіперурикемії та гіперхолестеролемії збільшувалася інтенсивніше на стегновій та підколінній артеріях (табл. 5).

Через 15 діб дослідження потовщення інтими було достовірним у стегновій та підколінній ділянках (p<0,05). Через 30 діб ТІ стегнової артерії зросла на 7,88% (p<0,01), а через 45 – на 10,42% (p<0,001), підколінної відповідно на 9,48% (p<0,01) та 10,71% (p<0,001), а в гомілковій ділянці – на 9,32% (p<0,01) та 10,05% (p<0,001).

Подібні результати дослідження отримали у своїй праці F. M. Mello і співавт. [13], які пов'язують високий рівень сечової кислоти в сироватці крові з кальцифіка-

цією коронарних артерій, збільшенням товщини інтима-медіа сонної артерії та високим ризиком серцево-судинних захворювань та низка інших вчених [14].

**Висновки.**

1. Морфометричні параметри артерій задніх кінцівок тварин ДРВ за умов гіперурикемії свідчать про звуження просвіту усіх артерій, але найсуттєвіші зміни стосуються артерій крупного калібру, особливо підколінної артерії, внутрішній діаметр якої через 45 діб експерименту зменшився на 9,26%, а товщина медії та інтими зросли відповідно на 14% та 9,20%.

2. За умов поєднання гіперурикемії з гіперхолестеролемією спостерігається рівномірне ремоделювання артерій всіх ділянок кінцівки, зокрема товщина медії стегнової артерії зростає на 16,23%, підколінної – на 16,33% і гомілкової – на 14,51%, товщина інтими зростає на 10,42%, 10,71% та 10,05% у відповідних ділянках дослідження.

**Перспективи подальших досліджень.**

Отримані морфометричні показники свідчать про доцільність вивчення особливостей структурних змін у судинах за умов гіперурикемії та її поєднанні з гіперхолестеролемією.

**References / Література**

1. Skybchuk VA, Virna MM, Voitovych MO, Yakovenko MV. Asymptomatic hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular diseases and its correction. The Practitioner. 2024;1:20-26. DOI: [10.31793/2413-5461.2024.13-1.20](https://doi.org/10.31793/2413-5461.2024.13-1.20).
2. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12394. DOI: [10.3390/ijms222212394](https://doi.org/10.3390/ijms222212394).
3. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2016;54(1):7-15. DOI: [10.1515/cclm-2015-0523](https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0523).
4. Chiang KM, Tsay YC, Vincent Ng TC, Yang HC, Huang YT, Chen CH, et al. Is Hyperuricemia, an Early-Onset Metabolic Disorder, Causally Associated with Cardiovascular Disease Events in Han Chinese? J Clin Med. 2019;8(8):1202. DOI: [10.3390/jcm8081202](https://doi.org/10.3390/jcm8081202).
5. Kuwabara M, Hisatome I, Ae R, Kosami K, Aoki Y, Andres-Hernando A, Kanbay M, Lanasa MA. Hyperuricemia, A new cardiovascular risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2025;35(3):103796. DOI: [10.1016/j.numecd.2024.103796](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.103796).
6. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:19520. DOI: [10.1038/srep19520](https://doi.org/10.1038/srep19520).
7. Du L, Zong Y, Li H, Wang Q, Xie L, Yang B, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):212. DOI: [10.1038/s41392-024-01916-y](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01916-y).
8. Syniachenko OV, Yhnatenko HA, Subbotyna EA. Endotelialna dysfunktsiya sosudov u lechenye bolnykh podahroi. Ukrainskiyi terapevtichnyi zhurnal. 2007;4:18-22.
9. Bodnar YaYa, Kripka OI, Yuryk II, vynakhidnyky; Ternopilskiyi derzhavnyi medychniy universytet imeni I. Ia. Horbachevskoho MOZ Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib modeliuвання hiperurykemii. Patent Ukainy № 97949. 2015 Kvit 10. [in Ukrainian].
10. Piskun RP, Hrynchak NM. Osoblyvosti mikromorfometrychnykh zmin struktury sertsia pry eksperymentalnomu aterosklerozi ta yoho henii korektsii. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2011;4:47-54. [in Ukrainian].
11. Hnatyuk MS, Slabyu OB, Tatarchuk LV. Kilkisna morfolohichna otsinka strukturnoyi perebudovy arteriy peredserd pry arterialniy hipertenziyi 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>.
13. Mello FM, Bensenor IM, Santos IS, Bittencourt MS, Lotufo PA, Fuller R. Serum Uric Acid Levels and Subclinical Atherosclerosis: Results From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Curr Probl Cardiol. 2023;48(3):101525. DOI: [10.1016/j.cpcardi.2022.101525](https://doi.org/10.1016/j.cpcardi.2022.101525).
14. Ma M, Wang L, Huang W, Zhong X, Li L, Wang H, et al. Meta-analysis of the correlation between serum uric acid level and carotid intima-media thickness. PLoS One. 2021;16(2):e0246416. DOI: [10.1371/journal.pone.0246416](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246416).

**МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ДОРЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ЇЇ ПОЄДНАННЯ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМІЄЮ**

**Юрик І. І., Юрик Я. І., Кузів О. Є.**

**Резюме.** На сьогодні особлива увага клініцистів та морфологів звернена до вивчення поєданого впливу гіперурикемії та гіперхолестеролемії на розвиток субклінічного атеросклерозу у осіб молодого віку, дані щодо якого залишаються суперечливими.

Метою дослідження було з'ясувати особливості морфометричних параметрів артерій задніх кінцівок білих лабораторних щурів дорепродуктивного віку за умов гіперурикемії та її поєднання з гіперхолестеролемією.

Дослідження проведені на 56 білих щурах віком 3-4 місяці, 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 «ВідеоТест-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 внутрішньочеревинного введення тиопенталу натрію з розрахунку 50 мг/кг маси тіла через 15, 30 та 45 днів дослідження. Для порівняння середніх величин використовували критерії Стьюдента та Мана-Уїтні. Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

У тварин дорепродуктивного віку за умов гіперурикемії розвивається звуження просвіту усіх артерій, але найсуттєвіші зміни стосуються артерій крупного калібру, особливо підколінної артерії, у якій внутрішній діаметр через 45 днів експерименту зменшився на 9,26%, а товщина медії та інтими зросли відповідно на 14% та 9,20%. За умов поєднаного впливу гіперурикемії з гіперхолестеролемією спостерігається рівномірне ремоделювання артерій всіх ділянок кінцівки, зокрема товщина медії стегнової артерії зростає на 16,23%, підколінної – на 16,33% і гомілкової – на 14,51%, товщина інтими зростає на 10,42%, 10,71% та 10,05% у відповідних ділянках дослідження, що є вищим, ніж при гіперурикемії.

**Ключові слова:** артерії, судинне русло, ремоделювання, гіперурикемія, гіперхолестеролемія, щури.

### MORPHOMETRIC FEATURES OF REMODELING OF THE ARTERIES OF THE POSTERIOR LIMBS OF PRE-REPRODUCTIVE AGE RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERURICEMIA AND ITS COMBINATION WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

Yuryk I. I., Yuryk Ya. I., Kuziv O. Ye.

**Abstract.** Today, clinicians and morphologists are paying particular attention to studying the combined effect of hyperuricemia and hypercholesterolemia on the development of subclinical atherosclerosis in young people, data on which remain controversial.

The aim of the study was to determine the characteristics of the morphometric parameters of the arteries of the posterior limbs of white laboratory rats of pre-reproductive age under conditions of hyperuricemia and its combination with hypercholesterolemia.

The study was conducted on 56 white rats aged 3-4 months, which were divided into 3 experimental groups: EG-1 group consisted of 8 intact animals, EG-2 – 24 rats, in which experimental hyperuricemia was modeled, and EG-3 – 24 animals, in which a combination of hyperuricemia and hypercholesterolemia was reproduced.

Histological preparations of tissues from the femoral, knee, and tibial regions were stained with hematoxylin and eosin and examined under a SEOSCAN microscope. To determine the dimensional parameters of the tissue structures of the vascular wall, images of histological sections were analyzed using the computer program "VideoTest-5.0, KAARA Image Base." The outer diameter (Od) of the arteries, the inner diameter (Id) of the arteries, the thickness of the media (TM), and the thickness of the intima (TI) were determined. The laboratory rats were removed from the experiment by bloodletting after intraperitoneal administration of thiopental sodium at a rate of 50 mg/kg body weight after 15, 30, and 45 days of the study. Student's t-test and Mann-Whitney U test were used to compare the mean values. The results were considered reliable at  $p < 0.05$ .

In prereproductive animals with hyperuricemia, narrowing of all arteries develops, but the most significant changes affect large-caliber arteries, especially the popliteal artery, in which the internal diameter decreased by 9.26% after 45 days of the experiment, while the thickness of the media and intima increased by 14% and 9.20%, respectively. Under conditions of combined influence of hyperuricemia with hypercholesterolemia, uniform remodeling of the arteries of all sections of the limb is observed, in particular, the thickness of the media of the femoral artery increases by 16.23%, the popliteal artery by 16.33%, and the tibial artery by 14.51%, the intima thickness increases by 10.42%, 10.71%, and 10.05% ( $p < 0.01$ ) in the respective study areas, which is higher than in hyperuricemia.

**Key words:** arteries, vascular bed, 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><sup>ACDF</sup>

Yuryk Ya. I.: <https://orcid.org/0000-0001-7690-9307><sup>BCD</sup>

Kuziv O. Ye.: <https://orcid.org/0000-00016185-928X><sup>EF</sup>

#### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Yuryk Ihor Ihorovych / Юрий Игор Игоревич

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: [juryk@tdmu.edu.ua](mailto:juryk@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 статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 28.04.2025 / Стаття надійшла 28.04.2025 року

Accepted 15.08.2025 / Стаття прийнята до друку 15.08.2025 року