МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Яцина Олександр Іванович

УДК 616.62.001.42:615.015

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ УРОДИНАМІЧНИХ РОЗЛАДІВ ТА ЇХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

(експериментально-клінічне дослідження)

Спеціальність 14.03.04 – патологічна фізіологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело_____ О.І. Яцина

Науковий консультант - Вастьянов Руслан Сергійович, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертація присвячена дослідженню патогенетичних механізмів уродинамічних розладів на експериментальних моделях та обґрунтуванню концептуальних підходів до їх фармакотерапії. Досягнення мети роботи потребувало двох складових частин - експериментальної та епідеміологічно-клінічної, яка подається як медико-соціальне обґрунтування необхідності поглибленого вивчення, уточнення окремих ланок механізму розвитку уродинамічних розладів сечовипускання для визначення патогенетичних принципів фармакологічної корекції, що на сьогодні визначається своєю складністю та недостатньою ефективністю.

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

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

За аналізом комплексного клінічного обстеження подальшого розвитку набуло об’єктивізоване підтвердження наявності дисфункції м’язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів у жінок з розладами

сечовипускання і доведена лінійна залежність між ступенями їхньої вираженості; встановлена причинно-наслідкова підпорядкованість між прогресуванням атрофічних змін сечовивідних шляхах та зниженням індексу уретрального опору.

За результатами уродинамічних досліджень у жінок виявлено прямий зв'язок між ступенем тяжкості сечовипускання і тонусом детрузора та зворотній – із місткістю сечового міхура. Водночас експериментально підтверджені зміни верхніх сечовивідних шляхів при гіперактивному сечовому міхурі, уточнені терміни та характер їх проявів.

В експериментальних дослідженнях було задіяно 470 щурів – статевозрілих самок лінії Вістар (8 – 9 місяців) вагою 250-300 гр. Весь термін виконання відповідних дослідницьких робіт тварини перебували в умовах і отримували раціон, передбачений існуючими нормативами.

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

Були розроблені та запатентовані власні способи відтворення в експерименті гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) та стресового нетримання сечі (СНС). Для досягнення ГАСМ одноразово (протягом 14 діб) внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили статевозрілим щурицям препарат Хомвіотензин (0,3 мл; «Хомвіора Арцнаймітель», Німеччина).

Для отримання експериментальної моделі СНС у тварин оголяли сідничний нерв, який перев'язували вище місця його біфуркації, а лігатуру виводили під шкіру та знімали через 14 діб.

Підтвердження відтворення обох моделей та вивчення патогенетичних механізмів вимагало залучення різних підходів і методів. Були проведені уродинамічні, морфо-гістологічні, морфо-метричні, імуногістохімічні, електрофізіологічні та біохімічні дослідження.

Створені експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі були використані при вивчені основних складових сполучнотканинного каркасу тазового дна, стінки сечового міхура, сфінктерного апарату. В ході дослідження виявлені особливості перебудови колагенових волокон, наявність дегенеративних змін в органі-мішені з урахуванням анатомо-функціональної спрямованості дії, які є підґрунтям подальшого уточнення патогенетичних механізмів рецидивів стресового нетримання сечі.

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

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

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

Для розробки ефективної схеми патогенетично обґрунтованої корекції уродинамічних розладів щурів розділяли по групах та протягом 28 діб вводили їм фармакологічні препарати. Застосовували 1,0 мл розчину мірабегрону («Астелас Фарма Юроп Б.В.», Нідерланди) через гастральний зонд (8 мг, 1/6 таблетки, розчиненої у 1 мл дистильованої води); квертин (ПАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ, Україна) через гастральний зонд, 1 мл

розчину, що містив 10 мг кверцетину (1/4 таблетки, розчиненої у 1 мл дистильованої води); спазмекс (“Dr. R. Pfleger GmbH”, Німеччина) в/очер 1,0 мл, який містив 0,4 мг троспія хлориду (1/4 таблетки на 10 мл фізіологічного розчину); тестостерону пропіонат («ПАТ Фармак», Україна) внутрішньом'язово, 0,05 мл готового розчину, який містив 1,0 мг тестостерону та Дивігель («Оріон Корпорейшин», Фінляндія) щодня 14 і 28 діб нанесенням гелю на виголену ділянку спини 0,2 г, який містив 0,2 мг естрадіолу. При комбінації фармакологічних препаратів дози їх не змінювалися.

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

Подальшого вивчення набув позитивний ефект кверцетину у випадках гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі. Встановлена його висока результативність в комбінації з тестостероном та естрадіолом. Вона підтверджувалась суттєвим зниженням експресії iNOS та зростанням її eNOS і nNOS фракцій NO-синтази в інтерстиціальних клітинах стінки сечового міхура.

Експериментально підтверджена патогенетична роль тестостерону, дефіцит якого разом із дефіцитом естрогенів є причиною оксидативного стресу, дисбалансу в системі антиоксидантного захисту, ендотеліального ушкодження судин та порушення мікроциркуляції, що спостерігаються з віком у тканинах сечовивідних шляхів.

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

Розроблений та впроваджений в практику спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів (патент України № 90003). Розроблені та запатентовані оригінальні способи моделювання стресового нетримання сечі (патент України № 127669) та моделювання гіперактивного сечового міхура (патент України № 127670). Розроблені моделі є адекватними відповідним клінічним станам, відповідають вимогам щодо якісних показників при вивченні морфологічних змін за досліджуваних умов і в подальшому можуть використовуватися як базові на доклінічному етапі досліджень.

Доведено суттєво вища ефективність патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції уродинамічних розладів за умов досліджуваних моделей у тварин шляхом сумісного введення естрадіолу і тестостерону.

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

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

Ключові слова: нетримання сечі, уродинамічні розлади, ре моделювання м’язових пучків, NO-синтаза, нейротрансмітерна підтримка уродинаміки, естрадіол, тестостерон, патогенетично обґрунтована корекція.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яцина О.І. Комплексне лікування нетримання сечі у жінок (власний досвід) // Український медичний часопис. – 2016. - №4 (114). – С.110-112.

(Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу).

2. Яцина О.І., Мельник М.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Фурманов Ю.О., Соловйов А. І. Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. - №6(51). – С.83-88. *(Дисертант провів експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, написав та оформив статтю до друку).*

3. Горовий В.І., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К. Вибір методу хірургічного лікування стресового нетримання сечі у жінок без пролапсу тазових органів // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №5. – С. 36-45. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

4. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К., Горовий О.В. Класифікація нетримання сечі у жінок // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №6. – С. 42-44. *(Дисертант проаналізував літературні джерела, провів експериментальне дослідження та забір матеріалу).*

5. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Зміни скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура щурів під впливом троспію хлориду // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. - №4-5(55). – С. 96-101. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

6. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Яцина О.І., Савчук Р.В., Залива К.А. Особливості уродинаміки нижніх сечових шляхів у хворих за ідіопатичного гіперактивного сечового міхура // Клінічна хірургія. – 2018. - №1. – С. 71-73. *(Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу).*

7. Яцина А.И., Паршиков А.В., Костев Ф.И., Элтун Зульфугарлы. Влияние мирабегрона на сократительную деятельность гиперактивного

мочевого пузыря крысы // Одеський медичний журнал. - 2018. - № 1(165). – С. 14-18. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

8. Костєв Ф.І., Сайдакова Н.О., Яцина О.І. Поширеність розладів сечовипускання серед жіночого населення України, їх соціальний вектор // Досягнення біології та медицини. – 2018. - №1(31). – С.29-34. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

9. Яцина О.І. Нетримання сечі у жінок: аспекти питання за даними соціологічного опитування // Урологія. - 2018. - №2. – С. 28-36. (*Дисертант провів статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів*).

10. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Кварцетин нормалізує скоротливу активність гіперактивного сечового міхура // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018. - №1 (57). – С. 59-65. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

11. Сайдакова Н.О., Шуляк О.В., Дмитришин С.П., Яцина О.І., Шило В.М., Мельничук Я.М., Кононова Г.Є. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки) // Урологія. - 2018. - №3(86). – С.28-36. (*Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

12. Яцина О.І. Якість життя жінок в її взаємозв’язку із поширеністю розладів сечовипускання в Україні // Урологія. - 2018. - №4(87). – С.17-23. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

13. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфогенез детрузора при его гиперактивности и стрессовом недержании мочи под влиянием фармакокоррекции // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси.

2018. - №2. – С. 135-143. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

14. Яцина О.І., Савицька І.М., Костєв Ф.І., Вернигородський С.В., Гаврилюк О.М. Результати лікування наслідків анатомо-функціональних змін нирок и сечоводів, що виникли на тлі моделі гіперактивного сечового міхура // Клінічна хірургія. 2018. - №3. – С. 70-73. (*Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

15. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Комплексное влияние половых гормонов, м-холинолитика и агониста в3-адренорецепторов на динамику экспериментального гиперактивного мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. 2018. - №4. – С.67-73. (*Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

16. Iatsyna O.I The overactive bladder model anatomical and morphological correlates // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, N 4. - P. 547-555.

17. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином // Медицинские новости Грузии. - 2018. - №5(278). - С.168-171. (*Дисертант провів статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів*).

18. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, N 6. - P. 486-494. (*Дисертант провів експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, написав та оформив статтю до друку).*

19. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологическая оценка распределения NO-синтазы при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте под влиянием

фармакокорекции // Медицинские новости Грузии. 2018. - №6(279). – С. 143-150. *(Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу).*

20. Яцина А.И., Паршиков А.В., Вастьянов Р.С., Костев Ф.И., Данова И.В. Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2018. - № 6(61). – С. 69-75. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

21. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental overactive bladder modelling // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, N 7. - P. 683-691. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написав та оформив статтю до друку).*

22. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Стан аденілатної системи еритроцитів щурів-самок під впливом тестостерону та естрадіолу за умов експериментального гіперактивного сечового міхура // Медична та клінічна хімія. - 2018. – Т.20, №4 (77). – С. 44-51. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

23. Iatsyna O.I., Vernigorodsky S.V., Kostev F.I. Morphological analysis of interstitial Cajal cells and mast cells in experimental hyperactivity bladder and stress incontinence under influence of pharmacocorrection // Вісник морфології. – 2018. – Т. 24, №2. – С. 5-13. (*Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальні та морфологічні дослідження, а також забір матеріалу*).

24. Яцина А.И., Вашадзе Ш.В., Болквадзе Р.А., Савчук Р.В., Костев Ф.И. Отдельные данные о недержании мочи за ответами респондентом // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. 2018. - №7. – С. 86-

95. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

25. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Аденілатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за умов його корекції лікарськими засобами гормональної енерготропної дії // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2019. - №1(85). – С. 38-43. (*Дисертант проаналізував літературні джерела, виконав експериментальні дослідження, та забір матеріалу*).

26. Яцина О.І., Єфіменко О.О. Роль і місце менопаузальної гормональної терапії в лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок 40-плюс // Репродуктивна ендокринологія. - 2019. – №2 (44). - С. 34-44. (*Дисертант провів клінічні обстеження і лікування пацієнток, виконав аналіз літературних джерел, підготував статтю до друку*).

27. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Савицька І.М., Вернигородський С.В., Гейленко О.А., Костєв Ф.І. Вплив фармакокорекції на патофізіологічні особливості морфофункціональних змін нижніх сечовивідних шляхів за наявності експериментального гіперактивного сечового міхура // Клінічна хірургія. 2019. №2 (86) – С. 64-69. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальні та морфологічні дослідження, а також забір матеріалу*).)

28. Гаврилюк О.М., Головко Т.С., Яцина О.І., Кононенко О.А. Спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів : патент України № 90003. МПК (2014.01) A 61 B 6/00 ; заявл. 29.11.2013 ; опубл. 15.05.2014. Бюл. № 9. (*Дисертант запропонував розробку концепції винаходу, сформуював ідею, оформив патент*).

29. Яцина О.І., Костєв Ф.І. Спосіб моделювання стресового нетримання сечі : патент України № 127669. МПК (2018.01) G09B 23/00. № u201804534 ; заявл. 25.04.2018 ; опубл. 10.08.2018. Бюл. №15. (*Дисертант розробив концепцію, сформулював ідею, оформив патент*).

30. Яцина О.І., Костєв Ф.І. Спосіб моделювання гіперактивного сечового міхура : патент України № 127670. МПК (2018.01) A61K 9/00, A61P 13/00. № u201804535 ; 25.04.208 ; опубл. 10.08.2018. Бюл. № 15. (*Дисертант розробив концепцію, здійснив обґрунтування винаходу, оформив патент*).

31. Пирогов В.О., Яцина О.І. Вплив стресового нетримання сечі на якість життя жінок. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України. – Матер. V Ювіл. міжн. медичного конгресу. 19-21 квітня 2016 р., м. Київ. - С. 123.

32. Iatsyna O., Vernygorodskyi S., Yalovenko K., Pirogov V. Histochemical evaluation of urethral skeletal muscle in stress urinary incontinence. Abstr. of the 36th Congress of the Socete Internationale d'Urologie, October 20-23 2016, Buenos Aires. – P. 66.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

The dissertation is devoted to urodynamic disorders pathogenetic mechanisms investigation on the experimental models together with their

pharmacotherapy concepts justification. Two components were included in the work for its goal achievement - experimental and epidemiological-clinical which is presented as medical and social background of the necessity of urodynamic disorders development certain chains deep investigation and explanation for their pharmacological correction pathogenetic principles determination which is extremely difficult and ineffective task for today.

It was established with the help of a large-scale population survey among adult women in all regions of Ukraine that that 52.0% of respondents had different urinary disorders; the following peculiarities were established – according to regional features, age differences, place of residence, as well as dependence of frequency of calls for medical care, satisfaction with it and life quality compared with level of awareness and social characteristics.

According to the official statistical data firstly obtained on a special request, the structure of the prevalence and incidence of urinary disorders was elucidated; bladder neuromuscular dystrophy, stress-induced involuntary urination and unspecified urinary incontinence positioned on the first three places equalized to 83.0 %.

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

According to the urodynamic investigations results the direct linear relationship was evaluated between the urodynamic disorders expression and the detrusor tone which is inversely proportional to bladder capacity. The upper urinary tract changes in conditions of overactive bladder were experimentally confirmed at the same time, their manifestations terms and the nature were specified.

470 female maturated Wistar rats (8-9 months, weighing 250-300 g) were used in the experimental studies. The animals were in the standard conditions throughout the period of experimental trials and received the ration provided by the existing standards.

While performing the scientific experimental trials the requirements of the Law of Ukraine No. 3447-IV “About the Animals Protection from Abuse” (Verkhovna Rada of Ukraine Information. 2006; 27: 990) were complied as well as “Scientific and Practical Guidelines for the Laboratory Animals Use” of the Ministry of Health of Ukraine State Inspectorate (Protocol No. 8, June, 22, 2012).

The original methods of the experimental overactive bladder (OAB) and stress urinary incontinence (SUI) were developed and patented. The maturated female rats i.p. were injected (once a day during 14 days) by Homviotensin (0.3 ml; "Homviora Arzneimittel”, Germany) for OAB development.

The gluteal nerve was uncovered and bandaged above the place of its bifurcation for the SUI model reproduction. The ligature after was positioned under the skin and removed after 14 days.

Different approaches and methods were used for two original experimental models verification. The urodynamic, morphohistological, morphometric, immunohistochemical, electrophysiological and biochemical investigations were performed in conditions of these experimental models.

The experimental models of overactive bladder and stress urinary incontinence were used for the investigation of the main components of the pelvic connective tissue, the wall of the bladder and sphincter apparatus. The collagen reorganization was evaluated throughout the experimental trials together with the degenerative changes signs in the target organ in accordance anatomic-functional orientation of action which are the background for the stress-induced urinary incontinence relapses pathogenetic mechanisms further explanation.

The hormonal exhaustion in the experimental animals was shown to be manifested by urination confusion, structural changes of the bladder and its increased sensitivity to purinergic stimulation. The energy deficit formation should

be involved into the investigated pathological conditions: its expansion was confirmed by the high-energy phosphates compounds degradation along with the adenylate system ATP-ADP-AMP exhaustion.

The detrusor neurogenic responses increased level was shown firstly to be induced by both cholinergic and purinergic components activation as well as prostanoids synthesis.

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

Rats were randomized and received the pharmacological drugs during the 28 days for the urodynamic disturbances pathogenetic correction effective scheme performing out. The following pharmacons were used: Mirabegron (“Astellas Pharma Europe BV”, Netherland) 1,0 ml, intragastrally (8 mg, 1/6 of the tablet dissolved in 1,0 ml of the distilled water); Quertin (Borshchagivsky Medical Plant, Ukraine) intragastrally, 1,0 ml equal to 10 mg of Quercetin (1/4 of the tablet dissolved in 1,0 ml of the distilled water); Spasmex (“Dr. R. Pfleger GmbH”, Germany) i.p., 1,0 ml with trospium chloride 0,4 mg (1/4 of the tablet dissolved in 10 ml of the physiological solution); Testosterone propionate (“Farmak”, Ukraine) intramuscularly, 0,05 ml of solution that contained Testosterone 1,0 mg and Divigel (“Orion Corporation”, Finland) daily during 14 and 28 days applying the gel (0,2 g which contained 0,2 mg of Estradiol.) to the shaved back of the rats. Pharmacological drugs doses did not change in case of their combined administration.

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

The Quercetin positive effect in conditions of the experimental models of overactive bladder and stress urinary incontinence was proved. Its high efficacy was established in conditions of the combined injections with Testosterone and Estradiol that was proved by iNOS expression significant decrease, both eNOS and nNOS expression significant increase within the bladder stromal interstitial cells.

Testosterone pathogenetic role in conditions of the investigated pathology was established. It was proved that both Testosterone and Estrogens deficit results in the oxidative stress development, antioxidant defence inhibition, endothelial damage and microcirculation injure observed with an age in the urogenital organs tissues.

Urodynamic disorders pharmacotherapy conceptual principles were pathogenetically proved firstly using the differentiated and personal approaches toward the multiplicity of their manifestation taking into account the degree of their expression.

A method of kidneys and urinary tract anatomical and functional state diagnosis was developed and put into practice (Patent of Ukraine No. 90003). The methods of both stress urinary incontinence (Patent of Ukraine No. 127669) and overactive bladder (Patent of Ukraine No. 127670) were developed and put into practice. The clinical relevance of the original experimental models was proved. These models are adequate for qualitative requirements in the morphological changes investigation and could be used as baseline in conditions of preclinical researches.

Significantly higher Testosterone and Estradiol efficacy as urodynamic disorders pathoghenetically oriented pharmacological correction was proved.

The pathogenetically proved background was obtained firstly to include the Testosterone into the female urinary disorders complex treatment in the pre- and postmenopausal period as physiologically proved and reasonable hormonal pharmacotherapeutical option.

Therefore, dissertation presents the theoretical background and practical solution of the actual scientific problem – the conceptual principles substantiation

of urodynamic disturbances pharmacotherapy improvement according to data obtained after their disorders pathogenetic mechanisms investigation in conditions on the original experimental models of overactive bladder and stress urinary incontinence.

Key words: urinary incontinence, urodynamic disorders, muscle fibers re-modeling, NO-synthase, neurotransmitter support of urodynamics, estradiol, testosterone, pathogenetically based correction.

List of publications

1. Iatsyna O.I. Integrated treatment for urinary incontinence in women (own experience) // Ukrainian medical journal. – 2016. - No. 4 (114). - P.110-112.

2. Iatsyna O.I., Melnik M.I., Parshikov O.V., Kostev F.I., Furmanov Yu.O., Solovyov A.I. Liposomal quercetin normalizes potassium conduction in isolated cells of smooth muscles of hyperactive Bladder of rats // Pharmacology and drug toxicology. – 2016. - No. 6 (51). – P.83-88.

3. Gorovyi V.I., Iatsyna O.I., Trifonyuk L.Yu., Balatsky R.K. Selection of the method of surgical treatment of stress urinary incontinence in women without pelvic prolapse // Medical aspects of women's health. – 2017. - No 5. - P. 36-45.

4. Gorovyi V.I., Kapshuk O.M., Iatsyna O.I., Trifonyuk L.Yu., Balatsky R.K., Gorovyi O.V. Classification of urinary incontinence in women // Medical aspects of women's health. – 2017. - No 6. – P. 42-44.

5. Iatsyna O.I., Parshikov O.V., Kostev F.I., Solovyov A.I. Changes in contractile activity of hyperactive bladder of rats under the influence of tropane chloride // Pharmacology and drug toxicology. – 2017. - No 4-5 (55). - P. 96-101.

6. Dehtyar Yu.M., Kostev F.I., Iatsyna O.I., Savchuk R.V., Zalyva K.A. Features of urodynamics of the lower urinary tract in patients with idiopathic hyperactive urinary bladder // Clinical Surgery. – 2018. - No 1. - P.71-73.

7. Iatsyna A.I., Parshikov A.V., Kostev F.I., Eltun Zulfugarly. The effect of Mirabegron on the contractile activity of the rat overactive bladder // Odessa Medical Journal. - 2018. - No 1 (165). - P. 14-18.

8. Kostev F.I., Saydakova N.O., Iatsyna O.I. The prevalence of myocardial disorders among the female population of Ukraine, their social vector // Achievement of biology and medicine. – 2018. - No. 1 (31). - P. 29-34.

9. Iatsyna O.I. Urinary inhibition in women: aspects of the question according to sociological survey // Urology. - 2018 - No 2. - P. 28-36.

10. Iatsyna O.I., Parshikov O.V., Kostev F.I., Solovyov A.I. Quartzitin normalizes the contractive activity of the hyperactive urinary bladder // Pharmacology and drug toxicology. 2018. - No. 1 (57). - P. 59-65.

11. Saydakova N.O., Shulyak O.V., Dmitrishin SP, Iatsyna OI, Shilo V.M., Melnychuk Y.M., Kononova G.Ye. The general picture of the state of the urological service, the main indicators of activity, epidemiological processes in Ukraine (2016-2017 years) // Urology. – 2018. - No. 3 (86). - P. 28-36.

12. Iatsyna O.I. The quality of life of women in its relationship to the prevalence of motility disorders in Ukraine // Urology. – 2018. - No. 4 (87). - P. 17-23.

13. Iatsyna A.I., Vernigorodsky S.V., Kostev F.I. Detrusor morphogenesis during its hyperactivity and stress urinary incontinence under the influence of pharmacological correction // Experimental and clinical medicine. Tbilisi. 2018. - No 2. - P. 135-143.

14. Iatsyna O.I., Savitskaya I.M., Kostev F.I, Vernigorodsky S.V., Gavrilyuk O.M. Results of treatment of the consequences of anatomical and functional changes of kidneys and ureters that arose on the background of a model of hyperactive urinary bladder // Clinical Surgery. 2018. - No 3. - P. 70-73.

15. Iatsyna A.I., Dyachkova N.V., Kharkhota M.A., Kostev F.I. The complex effect of sex hormones, M-cholinolytic and agonist of β_3-adrenoreceptors on the dynamics of an experimental overactive bladder // Experimental and clinical medicine. Tbilisi. 2018. - No 4. - P. 67-73.

16. Iatsyna O.I The overactive bladder model anatomical and morphological correlates // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, No. 4. - P. 547-555.

17. Iatsyna A.I., Dyachkova N.V., Kharkhota M.A., Kostev F.I. Energy profile in rats with overactive bladder syndrome and pharmacological correction of quercetin // Medical News of Georgia. - 2018. - No 5 (278). - P. 168-171.

18. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, No. 6. - P. 486-494.

19. Iatsyna A.I., Vernigorodsky S.V., Kostev F.I. Morphological assessment of the distribution of NO-synthase in overactive bladder and stress urinary incontinence in the experiment under the influence of pharmacocorrection // Medical News of Georgia. - 2018. - No 6 (279). - P. 143-150

20. Iatsyna A.I., Parshikov A.V., Vastyanov R.S., Kostev F.I., Danova I.V. The effect of estradiol and testosterone on the contractile activity of the bladder of rats // Pharmacology and drug toxicology. – 2018. - No. 6 (61). - P. 69-75.

21. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental overactive bladder modelling // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, No. 7. - P. 683-691.

22. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Dyachkova N.V., Kharkota M.A., Kostev F.I. State of adenylate system of erythrocytes of females rats under the influence of testosterone and estradiol in conditions of experimental hyperactive bladder // Medical and Clinical Chemistry. - 2018. - Vol. 20, No. 4 (77). - P. 44-51.

23. Iatsyna O.I., Vernigorodsky S.V., Kostev F.I. Morphological analysis of interstitial Cajal cells and mast cells in experimental hyperactivity bladder and stress incontinence under influence of pharmacocorrection // Annals of morphology. - 2018. - Vol. 24, No. 2. - P. 5-13.

24. Iatsyna A.I., Vashadze Sh.V., Bolkvadze R.A., Savchuk R.V., Kostev F.I. Separate urine incontinence data for respondent responses // Experimental and clinical medicine. Tbilisi. - 2018. - №7. - P. 86-95.

25. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Dyachkova N.V., Kharkhota M.A., Kostev F.I. Adenylate system of rat erythrocytes with overractive bladder under the conditions of its correction with medications of hormonal energy-resistant action // Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. - 2019. - No 1 (85). - P. 38-43.

26. Iatsyna O.I., Yefimenko O.O. The role and place of menopausal hormone therapy in the treatment of symptoms of lower urinary tract in women 40-plus // Reproductive endocrinology. - 2019. – No 2 (44). - P. 34-44.

27. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savitska I.M., Vernigorodsky S.V., Geylenko O.A., Kostev F.I. Influence of pharmacocorrection on pathophysiological features of morphofunctional changes of the lower urinary tract in the presence of experimental overactive bladder // Clinical Surgery. - 2019. – No 2 (86). - P. 64-69.

28. Gavrilyuk O.M., Golovko T.S., Iatsyna O.I., Kononenko O.A. Method for diagnostics of anatomical and functional state of kidneys and urinary tract. Patent of Ukraine No. 90003. MPK (2014.01) A 61 B 6/00 ; declare 29.11.2013 ; publ. 15.05.2014. Bull. No. 9.

29. Iatsyna O.I., Kostev F.I. Method of stress urinary incontinence reproduction. Patent of Ukraine No. 127669. MPK (2018.01) G09B 23/00 ; declare 04.25.2018 ; publ. 08.10.2018. – Bul. No. 15.

30. Iatsyna O.I., Kostev F.I. Method of overactive bladder reproduction. Patent of Ukraine No. 127670. MPK (2018.01) AKK 9/00, A61P 13/00 ; declare 04.25.208 ; publ. 08.10.2018. – Bul. No.15.

31. Pirogov V.O., Iatsyna O.I. Impact of stress urinary incontinence on women's quality of life. Implementation of modern medical science achievements in health care of Ukraine. – Abstr. of the V Anniversary Int. Medical Congress. 19-21 April, 2016, Kyiv. - P. 123.

32. Iatsyna O., Vernygorodskyi S., Yalovenko K., Pirogov V. Histochemical evaluation of urethral skeletal muscle in stress urinary incontinence. Abstr. of the 36th Congress of the Socete Internationale d'Urologie, October 20-23 2016, Buenos Aires. – P. 66.

33. Gorovii V.I. Trifonyuk L.Yu. Iatsyna O.I., Marchuk K.V., Gorovoi O.V. Application of endouretral and intravaginal electrostimulation of the sphincter apparatus of the urethra and pelvic floor muscles in the conservative treatment of women with stress incontinence. Actyal issues of modern urology, oncology, sexopathology, andrology. – Materials of scientific and practical conference. Yaremche, October 12-13, 2016. – P. 134-138.

34. Iatsyna O.I., Parshikov O.V., Kostev F.I., Solovyov A.I. Suppression of the potassium off-current through VC_{Ca} channels in hyperactivity of the bladder. Implementation of modern medical science achievements in health care of Ukraine. – Abstr. of the VI Int. Medical Congress. April 25-27, 2017, Kyiv. – P. 46.

35. Iatsyna O.I., Pirogov V.O., Vernigorodsky S.V. Urinary incontinence in women: one aspect of the problem // Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. – 2017. - No. 2/1. - P. 224-225.

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

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

38. Gorovyi V.I., Kapshuk O.M., Iatsyna O.I., Trifonyuk L.Yu., Gorovyi O.V. Classification of urinary incontinence in women. Urology, andrology, nephrology. – Abstr. of the Aniversary Conference. October 5-6, 2017, Kharkiv. – P. 295-298.

39. Iatsyna O.I., Parshikov O.V., Kostev F.I., Solovyov A.I. The importance of VC_{Ca} channels in the development of overactive bladder. - Urology of the XXI century. – Abstr. of the Ukrainian-Polish Symposium. June 1-3, 2017 - Lviv, 2017. - P. 52.

40. Gorovyi V.I., Kapshuk O.M., Iatsyna O.I., Trofinyuk L.Yu., Gorovyi O.V. Prevalence and risk factors for urinary incontinence among inpatient patients. Urology, andrology, nephrology – achievements, problem solving. – Materials of the Scientific-Practical Int. Conference. Kharkiv, May 24-25, 2018. – P. 282-283.

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ ……...……... 27

ВСТУП ……...……..……...……. 29

РОЗДІЛ 1 УРОДИНАМІЧНІ РОЗЛАДИ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМ

Огляд літератури ……..…… 41

1.1 Медико-соціальні складові загальної проблеми розладів сечовипускання…….. ……. 41

1.2 Основні патогенетичні аспекти розладів сечовипускання ……... 52

1.3 Діагностика розладів сечовипускання – проблемні питання …….. 69

1.4 Основні принципи лікування розладів сечовипускання ……... 76

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ ……. 88

2.1 Матеріали і методи дослідження хворих з розладами сечовипускання ……..……..... 88

2.2 Уродинамічні та електроміографічні дослідження у жінок із розладами сечовипускання ……..... 91

2.3 Загальна характеристика авторських моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі у щурів та дизайн досліджень на експериментальних моделях …….. 94

2.4 Матеріали і методи по забезпеченню експериментального дослідження ……. 97

2.5 Статистична обробка результатів досліджень … 111

РОЗДІЛ 3 МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОРУШЕННЯ СЕЧОВИПУСКАННЯ ……. 113

3.1 Медико-соціальні аспекти та клінічні особливості порушення сечовипускання 113

3.2 Стан уродинаміки нижніх сечових шляхів у жінок в постменопаузі …… 146

РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СТРЕСОВОГО НЕТРИМАННЯ СЕЧІ ……..……. 168

4.1 Обґрунтування моделі гіперактивного сечового міхура, створеного в експерименті у тварин …… 168

4.2 Анатомічні та морфо-функціональні зміни верхніх сечовивідних шляхів у експериментальних тварин за умов функціонування експериментального гіперактивного сечового міхура ……..…..… 179

4.3 Обґрунтування моделі стресового нетримання сечі, створеної в експерименті у тварин …… 185

РОЗДІЛ 5 ОБГРУНТУВАННЯ ГОЛОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СТРЕСОВОГО ПОРУШЕННЯ УРОДИНАМІКИ, ЩО МОДЕЛЮЮТСЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ……..… 194

РОЗДІЛ 6 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КЛАСУ М-ХОЛІНОЛІТИКІВ, ЕНЕРГОТРОПНИХ, СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ДЕТРУЗОРА ЗА УМОВ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА …… 217

РОЗДІЛ 7 ВПЛИВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ М-ХОЛІНОЛІТИКІВ, ЕНЕРГОТРОПНИХ, СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ НА МОРФОГЕНЕЗ ДЕТРУЗОРА ТА ВІДНОВЛЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ М'ЯЗІВ ПРОМЕЖИНИ, СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ЙОГО СФІНКТЕРА ……. 245

РОЗДІЛ 8 ОБГРУНТУВАННЯ ВПЛИВУ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ – АНДРОГЕНУ ТА ЕСТРОГЕНУ НА СТАН ДЕТРУЗОРА ТА М'ЯЗІВ ПРОМЕЖИНИ, ЩО МОДЕЛЮЮТЬ МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ, АНАЛОГІЧНІ ПРИ КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ПАТОЛОГІЇ …….. 257

РОЗДІЛ 9 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОМБІНАЦІЇ АНДРОГЕНУ ТА ЕСТРОГЕНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СТРЕСОВОГО НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ЖІНОК З ВСТАНОВЛЕНИМ ГОРМОНАЛЬНИМ ДЕФІЦИТОМ …… 282

РОЗДІЛ 10 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ……. 300

ВИСНОВКИ ……. 322

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……. ……..... 326

ДОДАТКИ 364

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

АДФ - аденозиндифосфат

АК - активність каталази

АМФ - аденозинмонофосфат

АТФ - аденозитрифосфат

БГ - базофільні гранулоцити

ВКСа - кальцій-чутливі калієві канали великої провідності

ГАСМ - гіперактивний сечовий міхур

ГМК - гладенькі м’язові клітини

ГМК - гладком’язові клітини

ГМЦР - гематоциркулярне русло

ГП - глутатіонпероксидаза

ГП - глутатіонпероксидаза

ГУР - гінітоуринарний синдром

ДК - дієнові кон’югати

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ДСД - детрузорно-сфінктерна дисенергія

ЕМГ - електроміографія

ЕН - ендотелій

ЕП - епітелій

ЕЦМ - екстрацелюлярний матрикс

ЗГТ - замісна гормонональна терапія

ІК - інтерстиціальні клітини

ІКК - інтерстиційні клітини Кахаля

КУДД - комплексне уродинамічне дослідження

МГТ - менопаузальная гормонотерапія

МДА - малонові діальдегіди

МКА - моноклональні антитіла

МРТ - магнітно-резонансна томографія

МРУ - магнітно-резонансна урографія

НС - нетримання сечі

Н - нейроцити

ПЕ - перехідний епітелій

ПОЛ - перикисне окислення ліпідів

ПТО - пролапс тазових органів

РС - розлади сечовипускання

СВШ - сечовивідні шляхи

СМ - сечовий міхур

СНС - стресове нетримання сечі

СОД - супероксиддисмутаза

УГР - уретерогенітальні розлади

ЧМК - чашково-мисковий комплекс

ЯЖ - якість життя

eNOS - ендотеліальна фракція NO-синтази

iNOS - індуцибельна фракція NO-синтази

Kv - калієві канали

LPP - Leak Point Pressure, тиск СМ необхідний для витікання першої краплини сечі

nNOS - нейрональна фракція NO-синтази

NO - оксиду азоту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними європейської та американської статистики, близько 45 % жіночого населення віком за 40 років відмічає симптоми мимовільного виділення сечі. Міжнародне товариство з проблем нетримання сечі (International Continence Society – ICS) засвідчує, що у світі понад 100 млн. осіб мають розлади сечовипускання. В інформаційних джерелах, за даними різних авторів, їх відмічають 10 – 50 % жінок [179, 241, 255]. В Україні від цієї проблеми страждає близько 5 млн. жінок [136, 171]. Більшість авторів вказують на пік розповсюдженості стресового нетримання сечі (СНС) серед жінок до 50 років, після 60 років – домінує змішане. Частота його в менопаузі складає 8 – 27 % [78, 94, 214].

Проблема розладів сечовипускання, яка визнана в усьому світі однією із найважливіших та складних, при своєму вирішенні повинна сприйматися в єдиному контексті із дисфункцією органів малого таза та тазового дна, що визначає актуальний напрямок сучасної медицини [1, 19, 244]. Ситуація ускладнюється тим, що різновиди розладів сечовипускання поєднуються з комплексом несприятливих вагінальних симптомів, що обумовлює «урогенітальний синдром». При цьому простежується, передусім, зв’язок із атрофічними та дистрофічними процесами в естроген-залежних тканинах структур: сечового міхура, уретри, вагіни, м’язів та зв’язок тазового дна [68, 98, 146, 268].

Проблема нетримання сечі (НС) виходить за рамки однієї спеціальності в зв’язку із багатоаспектністю причин виникнення і обумовлена недосконалою диференціальною діагностикою, недостатньою ефективністю лікування (консервативного, хірургічного), а також остаточно не визначеною масштабністю поширеності патології [28, 67, 284]. Останнє положення особливо стосується України та інших країн ближнього зарубіжжя, в яких

відсутні дані офіційної статистики. Сам факт прямої залежності частоти проявів порушення сечовипускання, переважно у вигляді нетримання сечі, від віку в період глобальної демографічної кризи з її диспропорцією в бік постаріння населення є об'єктивним тому підтвердженням.

Важливо, що проблема НС більшою мірою стосується жіночого населення в силу загальної ембріональної приналежності урогенітального тракту. Це пояснює наявність у відповідних анатомічних структурах рецепторів естрогенів, прогестерону та андрогенів, що свідчить про патогенетичний зв'язок розвитку розладів сечовипускання з появою менопаузи. За таких умов дефіцит тестостерону, який виникає, та оксиду азоту проявляються ендотеліальною дисфункцією, одними із провідних механізмів розвитку якої є порушення ендотеліально-залежної вазодилатації внаслідок зниження активності оксиду азоту, його підвищеного розпаду, порушень в системі антиоксидантного захисту та експресії ендотеліальної NO-синтази [32, 64, 289, 310].

Статеві гормони приймають безпосередню участь у регуляції активності NO-синтази (кровообіг, іннервація, кисневе забезпечення тканин, метаболізм та енергетичний обмін; ендотелій-залежна вазодилатація; ендотелій-незалежна нейрональна-опосередкована вазодилатація) [55, 79, 95, 204, 214, 236, 237, 239, 242, 312, 335, 348]. Зниження рівня тестостерону або зменшення ароматизації тестостерону в естрадіол спричинює порушення функціонування ендотеліальної NO-синтази та дефіцит NO. Зазначений універсальний вплив андрогенів і, зокрема, участь тестостерону в активації ферментів - NO-синтаз та L-аргіназ обґрунтовує їх патогенетичне значення в механізмі функціонування нижніх сечовивідних шляхів.

Основні чинники, що впливають на якість життя жінок та складають феноменологічні ознаки, пов'язані з порушенням резервуарної та евакуаторної функції сечового міхура, представлені низкою патологічних станів, серед яких відокремлюють гіперактивність детрузора; запалення; фіброз та порушення еластичності та розтяжимості детрузора; неврологічні

захворювання з денервацією м’язів тазового дна; стресові стани; генітальний пролапс; дисенергія попереково-смугастого та гладком’язового сфінктерів та дисгормонопатії, залежні від концентрації естрогенів у жінок.

За таких умов клінічна проблема спеціалізованої допомоги жінкам з урогенітальними проблемами може бути вирішена лише з позиції комплексного підходу на підставі розуміння механізмів їх розвитку. Більшістю авторів зазначені вище механізми визнаються складними й багатоплановими, що потребує подальшого вивчення [12, 42, 57, 210, 251].

Перспективним в цьому аспекті є дослідження, спрямовані на вивчення дисгормоногенезу у жінок, оскільки рівень естрогенів вважається основним, проте не єдиним ланцюгом, що приймає участь в регуляції метаболізму сполучної тканини та синтезу оксиду азоту. Недостатньо визначено місце і роль андрогенів, вікове зниження яких в організмі жінок корелює із урогенітальними розладами, а клінічні дані вказують на релаксуючий вплив тестостерону на вазодилятацію через підвищення синтезу оксиду азоту та ендотелій незалежним шляхом [69, 194, 279].

Отже, багато питань щодо з’ясування патогенетичних механізмів уродинамічних розладів, особливостей застосування методів їх комплексного патогенетично обґрунтованого лікування та/або корекції недостатньо досліджені і потребують поглибленого вивчення. Зазначене обґрунтовує необхідність уточнення механізмів розвитку різновидів розладів сечовипускання в експерименті. Важливими мають бути результати комплексного вивчення морфологічних, імунологічних, енергообмінних змін м’язів сечового міхура, уретри, промежини, їх скоротливої здатності з тим, щоби в експерименті визначити динаміку їх відновлення під впливом фармакологічних препаратів різнопланової дії.

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

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

Дисертант є виконавцем цієї наукової теми.

Мета та завдання дослідження.

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

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі завдання дослідження.

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

сечового міхура та стресового нетримання сечі.

8. Обґрунтувати концептуальні підходи щодо удосконалення схем консервативного комплексного лікування гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі у жінок із гормональним дефіцитом на основі корекції його дисбалансу.

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

Предмет дослідження – патогенетичні механізми уродинамічних розладів у експериментальних тварин з відтвореними патологічними станами – гіперактивним сечовим міхуром і стресовим нетриманням сечі - та експериментальна терапія цих розладів.

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

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

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

Подальшого розвитку набуло об’єктивізоване підтвердження наявності дисфункції м’язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів у жінок з розладами сечовипускання і доведена пряма залежність між ступенями

їхньої вираженості; встановлений причинно-наслідковий зв’язок між прогресуванням атрофічних змін в урогенітальному тракті та зниженням індексу уретрального опору.

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

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

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

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

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

за рахунок зниження активності холінергічного компоненту.

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

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

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

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

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

Практичне значення одержаних результатів. Одержані наукові дані щодо патофізіологічних механізмів розладів сечовипускання із доведенням участі в патологічному процесі виникнення дисбалансу в системах

ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, гормональних порушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.

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

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

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

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

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

урологічного відділення №1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова».

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

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

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею автора. Дисертантом за консультативної допомоги заслуженого діяча науки і техніки України професора Ф.І. Костєва вивчені інформаційні ресурси, виявлено актуальний напрям дослідження та розроблена загальна концепція роботи. Дизайн дослідження, включаючи його

програму, визначення мети із задачами її реалізації, а також об’єкта, предмета запропоновані автором. Дисертантом обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання первинного матеріалу власноруч зібраному. Обрано наукові бази дослідження.

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

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

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

Інтерпретація та аналіз результатів проведені автором.

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

Апробація результатів дослідження. Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр фізіології, анатомії людини, загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького ОНМедУ МОЗ України та Одеського обласного наукового товариства патофізіологів від 02

квітня 2019 року (Протокол № 1).

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: V Ювілейному Міжнародному медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної урології, онкології, сексопатології, андрології» (м. Яремче, 2016), 36-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Буенос-Айрес, 2016), 6-му міжнародному медичного конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2017), Українсько-Польському симпозіуму «Урологія XXI століття» (Львів, 2017), пре-37-му науковому семінарі з генітоуретральної реконструкції (Лісабон, 2017), 37-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Лісабон, 2017), Ювілейній конференції «Урологія. Андрологія. Нефрологія» (Харків, 2017), Українсько-Польському симпозіуму «Урологія XXI століття» (Львів, 2017), 38-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Сеул, 2017) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» ((Харків, 2018).

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 406 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, розділу-огляду («Уродинамічні розлади: патогенетичні та клініко-епідеміологічні аспекти проблеми»), опису матеріалів і методів дослідження, семи розділів

власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 353 найменування (із них 175 – англомовних).

Дисертація ілюстрована 52 таблицями та 71 рисунком.

РОЗДІЛ 1

УРОДИНАМІЧНІ РОЗЛАДИ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ

Огляд літератури

1.1 **Медико-соціальні складові загальної проблеми розладів сечовипускання**

Проблема дисфункції органів тазового дна та пов’язані з нею різновиди порушень сечовипускання вважається однією із найважливіших серед перспективних напрямів медичної галузі через її поліморфізм, багатофакторність, комплексність і, водночас, полінозологічність. Актуальність проблеми в цілому, як й окремих її складових, визнається в усьому світі, при чому прикута до них увага зростає з роками з боку фахівців різних спеціальностей [1, 28, 171]. На теперішній час вона відноситься до затребуваних та мало розкритих в сучасній урології. Багато причин є цьому передумовою. При їх узагальнені викристалізовуються такі аспекти як медичний, соціальний, економічний. Кожен з них є серйозним аргументом, що обумовлює негайну потребу системного підходу до всебічного поглибленого вивчення стану проблеми в Україні з тим, щоб обґрунтувати концепцію надання медичної допомоги хворим, які мають порушення сечовипускання. Результати аналізу інформаційних джерел свідчать, що за кордоном вирішенню проблемних питань присвячена значна кількість комплексних досліджень, проте по їх завершенню виникають нові, не менш важливі, які вимагають подальшого розв’язання [255, 261, 313, 323]. При тому що зазначена проблема є не менш важливою й для України, вона залишається недостатньо вивченою. Кількість публікацій з неї обмежена і носить фрагментарний характер.

Далі послідовно зупинимось на висвітлені окремих складових проблеми, що спонукають до проведення даного дослідження,

обґрунтовують його необхідність, доцільність в плані визнання значимості удосконалення принципів профілактики, діагностики, лікування хворих із різновидами нетримання сечі. Варто підкреслити, що вони стосуються осіб обох статей та практично усіх вікових груп. Особливість проявляється і залежить від причин, що обумовлюють її розвиток [11, 15, 51, 187, 191]. Зазначене стало передумовою визначення контингенту як об'єкту дослідження. Із багатопланових напрямів загальної окресленої проблеми були обрані жінки, які в силу анатомо-фізіологічних факторів, апріорі частіше за чоловіків, мають порушення сечовипускання.

Перед безпосереднім викладенням результатів аналізу стану проблеми наголосимо на її вагомості з точки зору поширеності серед жіночого населення. Вона залежить від характеру демографічної динаміки та цілого ряду різних за нозологією захворювань, що спричиняють порушення сечовипускання чи ускладнюють, обтяжують їх перебіг [9, 35, 77, 193, 195]. При цьому два вказаних основних положення мають між собою лінійну залежність, підсилюючи значення один одного. Адже, як відмічають автори, в останню чверть XX століття почали спостерігатись зміни структури захворюваності, як наслідок постаріння населення, що само по собі є негативним фактором [14, 59, 78, 213, 246]. З ним пов'язані вікові анатомо-функціональні перетворення, яких практично неможливо уникнути, особливо жінкам. Тому цілком обґрунтованим в більшості публікаціях простежується твердження, що з віком значно зростає число хворих з різними розладами функцій нижніх сечових шляхів [18, 128, 145, 285]. Крім того, відмічаючи поширеність нетримання сечі, слід підкреслити їх перевагу в структурі населення та притаманну їм функцію дітонародження. Адже, навіть, за умов нормального його фізіологічного процесу можуть виникати симптоми порушення м'язів тазового дна. В силу вагомості останніх вони потребують детального висвітлення. Різні типи нетримання сечі (НС) є найбільш поширеними видами дисфункцій тазового дна. Вони проявляються комплексом порушень функцій зв'язного апарату і м'язів тазового дна, що

підтримують органи малого тазу в нормальному положенні та забезпечують, в тому числі, утримання сечі. За даними Акуленко Л.В. із співав. (2017), НС в структурі симптомів дисфункцій тазового дна у жінок становить 34 – 37% [4, 25, 36, 114, 223]. При цьому в репродуктивному віці превалює стресове, а у старіших за 50 років – змішаний його тип. Значна роль в розвитку НС належить пролапсу тазових органів, що є наслідком порушення функції м'язів тазового дна [62]. Зазначене представляє підвищений інтерес з огляду на зростання захворюваності в останні роки у всьому світі. Так, в структурі гінекологічної патології в Росії на пролапс тазових органів припадає до 40%, в країнах Європи до 31%, Близького Сходу – 20 – 50%, Північної та Східної Африки – 46 – 56% [27, 43, 88, 325]. Із різних джерел інформації видно, що поширеність нетримання сечі серед жінок широко варіює, а саме від 5 до 76% [134-135, 179]. До найбільш частих її типів відносять стресове, імперативне та змішане [36, 40,82, 92, 96]. При цьому у 22% жінок, що мають симптоми нетримання сечі, відмічається ургентний компонент, стресовий компонент – у 49% випадків, змішаний – у 29% [6, 42, 58, 97, 181]. Частота наведеного розподілу також коливається і залежить від результатів епідеміологічних досліджень, проведених іншими авторами. Так, А.А. Гайбулаєв та А.А. Абдуразаєв свідчать, що стресове нетримання сечі (СНС) має місце у 52,3% жінок, ургентне реєструвалось у 15,1%, змішане – у 32,6% [27]. Згідно даним міжнародної статистики, біля 24% жінок у віці 30 – 60 років, а також понад 40% – в постменопаузі відмічають стресове нетримання сечі [5, 27, 54, 94]. Простежено, що в перші 10 років менопаузи превалює стресове НС, з часом з'являється імперативна симптоматика і на перше місце виходить змішана форма НС [91, 115, 190]. Зазначимо, що змішане НС складає терапевтичну і діагностичну дилему. Термін використовується у випадках наявності симптомів як стресового, так й імперативного НС. На нашу думку, в клінічній практиці надзвичайно важко диференціювати симптоматику, на що вказують в публікаціях й інші автори. Пушкарь Ю.Д. із співав. (2010) вважають найбільш складною задачею в діагностиці НС опис симптомів за

допомогою стандартних фраз оскільки, зазвичай, пацієнтки не до кінця розуміють складні терміни [117]. З наукової точки зору на сьогодні важливо визначити обґрунтовані з позиції доказової медицини патогенетичні особливості патології. Зазначена форма може бути результатом функціональних порушень детрузора, уретри, м'язового апарата малого тазу, порушенням інервації чи стати наслідком денервації цих структур. Перераховані базові елементи патогенезу, як видно, не відрізняються від тих, що притаманні СНМ та ГАСМ. Природно за ними стоять також подібні механізми, що поглиблено розкривають кожен з них.

Повернемось до повікової особливості і зазначимо, що частота симптомів розладів сечопуску збільшується до 30% у осіб старше 65 років та до 40% – після 70 років. Переважно вони проявляються у вигляді ургентних позивів із наявністю чи без нетримання сечі та, зазвичай, у поєднанні із частим сечопуском. Тобто, спостерігаються ознаки гіперактивного сечового міхура (ГАСМ). В країнах Європи практично 22 млн. чоловік відмічає пов'язані з ним проблеми. Серед них 70% жінок вважають їх наслідком клімактерія, а автори відносять останній до фактору ризику [89, 124]. За даними досліджень в Європі на США, частота ГАСМ складає 17% і вона зростає з віком. В публикаціях відмічається, що 36% жінок 65 років мають симптоми ургентного сечовипуску, у 65 – 74 років – 20% нетримання сечі, а після 75 років воно спостерігається удвічі частіше (у 42%) [323, 337, 340, 342]. За поширеністю патологію відносять до превалюючих хронічних захворювань, оскільки за приростом хворих вона випереджає інші, в тому числі бронхіальну астму, ІХС, виразкову хворобу 12 – палої кишки, тощо [30, 316, 342, 346, 349]. Адже, як свідчать дані Європейської та Американської статистики, біля 45% жіночого населення у 40 – 60 років пред'являють скарги на появу симптомів нетримання сечі. В США, близько 20 млн. жінок перебувають на обліку з цього приводу, в Австрії зареєстровано 260 тис. осіб, а в Німеччині, за матеріалами X та XI Конгресів урологів, 5 млн. страждає на дане захворювання. Д.Ю. Пушкарь при опитуванні 3026 здорових жінок у

38,6% виявив симптоми НС [67, 119, 140, 172]. А за інформацією Краснопольського В.І. (2010) в Російській Федерації оперативного лікування потребує 30 тис. осіб на 1 млн. жіночого населення [39, 70-71]. В резолюції 5-ої Всеросійської конференції «Расстройства мочеиспускания у женщин» відмічається, що близько 30 млн. росіянок, дві третини із яких перебувають в працездатному віці, страждають на НС [10, 48, 68, 140]. Автори наголошують на катастрофічному зростанні хворих із розладами сечовипускання, в тому числі тих, які потребують медичної допомоги [19, 45, 57, 139]. Разом з тим, як свідчать дані літератури, реальна кількість таких жінок в 2 – 3 рази більше [7, 37, 50, 74]. Таке положення є наслідком сором'язливого їх ставлення до недуга і приховування існуючих проблем [51]. Навіть в Європейських країнах звернення до лікаря не перевищують 25%, а лікування дотримуються лише 6 – 27% жінок [58, 210, 347, 329]. Варто підкреслити, що серед причин такої ситуації, крім названої вище, слід визнати частоту невпевненості в ефективності лікування, а також занепокоєння відносно оперативного втручання та його результату. Особливість такої точки зору поширена на тлі розповсюдженого консервативного уявлення, як у лікарів, так й населення, що НС розвивається з віком практично у всіх жінок внаслідок гормональних змін, а також наявністю схильності до неї [55, 63, 131, 214]. Багатьма авторами відмічається, що саме в розвинутих країнах проблема нетримання сечі займає особливе місце [247, 255, 261]. Це пов'язано з тим, що в них, передусім, проводяться масштабні епідеміологічні дослідження, результати яких підкреслюють вагомість проблеми, необхідність підвищення рівня обізнаності населення з метою визначення реального стану, донесення інформації про можливі варіанти медичної допомоги, позитивні її результати, особливо при появі перших симптомів розладу сечовипускання. В Україні, на жаль, практично відсутні такі дослідження, відсутня й офіційна звітність щодо НС. Правомірно відмітити, що в ДУ «Інститут урології НАМН України» з 1965 року виконується наукова тематика з окремих аспектів патології, більшою мірою спрямована на визначення патогенетичних

механізмів та лікування. Їх результати, як й результати інших наукових установ країни в цьому напряму прокоментуємо далі. Зараз пошлемося на роботу В.О. Пирогова, П.В. Чабанова, в якій автори відмічають, що приблизно 28% жінок у віці 40 – 65 років мають порушення сечовипускання різного ступеня, з яких 49% - втрачають працездатність [109]. Поліетіологічність та неоднозначність патогенезу НС також ускладнюють ситуацію. За даними І.Ю. Ільина до 20% таких хворих звертається до уролога, 31% до гінеколога [51]. До найчастіших причин НС відносять гінекологічну патологію, виникає вона після травм, в тому числі під час пологів, а також ускладнює низку різних хронічних хвороб (онкологічних, супрасакральних порушень, цереброваскулярних, тощо).

Аналіз літературних джерел свідчить про чисельність публікацій, присвячених причинам розладів сечопуску, їх предикторам та детермінантам. Автори єдині в тому, що НС – багатофакторна патологія, розвиток якої пов’язаний з анатомо-фізіологічними, генетичними особливостями та факторами зовнішнього середовища. Останні достатньо відомі. До них відносяться травматичні та тривалі пологи, естроген-дефицитні стани, хвороби, що супроводжуються підвищенням внутрішньочеревинним тиском (бронхіт, закреп, тощо), порушенням процесів мікроциркуляції крові і лімфи в малому тазу, ожирінням, малорухливим способом життя. При наявність генетичних наслідкових факторів свідчать родинні випадки та дані досліджень з використанням класичних методів клініко-генеалогічного, популяційно-статистичного та близнюкового аналізів [3, 46, 63, 76, 202]. Доведено, що внесок наслідкових та оточуючих факторів складає 43 та 57% відповідно. На родинний приходиться біля 28% [4, 126]. В роботі А.Н. Русских наводяться відомості, що жінки, які страждають функціональним НС, достовірно частіше мають гіперстенічний тип конституції тіла (85%). Його відносять до факторів ризику, пояснюючи меншим співвідношенням м’язових сполучнотканинних волокон на рівні зовнішнього отвору уретри [112]. З метою підтвердження ролі постаріння організма в патогенетичному

процесі автори приводять дані, що серед жінок старше 80 років в 5 разів поширеність НС перевищує частоту її прояву у віці 20 – 39 років [90]. Треба визнати, що кожний із факторів має під собою патогенетичну основу яка в той чи іншій мірі вивчена на сьогодні і яка буде аналізуватись в наступному підрозділі. Такі свідчення відносяться до найважливіших, оскільки складають базову основу профілактичному напряму надання медичної допомоги контингенту [125].

Підсумуємо послідовно причини, що призводять до розвитку стресового НС, і є ідентичними до випадків генітального пролапсу, а також до ГАСМ. Як вказувалось, вони відносяться до основних типів розладів сечовипускання [153]. Що стосується перших, то виділяють: патологічні пологи, при яких в 51,4% випадках виникають травматичні та трофічні порушення в стінці уретри та шийці сечового міхура з подальшою атрофією, заміною фіброзною тканиною, втратою еластичних властивостей уретровезікального сегмента [157, 177]. У 20,6% причиною вважають тяжкі фізичні навантаження, що призводять до ослаблення м’язів тазового дна, особливо у разі наявності запальних процесів в сечостатевих органах [60, 275, 286]. У 15% - мотивуючим елементом є гормональні порушення, що мають місце в постменопаузальному періоді [80, 93, 147,]. Практично у 13% випадках автори до причин відносять операції на органах малого тазу, що обумовлюють анатомо-функціональні зміни в уретрі. Особливе місце належить ГАСМ в поєднанні чи без із ургентним НС і перебіг якого супроводжується частим сечопуском та ноктурією [122, 133, 274, 281], що викликані спонтанними чи спеціальними скороченнями детрузора (зміни положення тіла, кашлі, тощо), незалежно від людини. Найчастіше до його розвитку призводять різні гінекологічні операції: гістеректомії, доброякісні новоутворення матки та придатків, тощо [98, 111, 118, 234].

Варто зазначити, що в літературі існує декілька класифікацій розладів сечовипускання [11, 37, 40]. Проте, більшість дотримується такої, яку використовували за текстом. А саме: імперативне, стресове та змішане [112,

121]. В клінічній практиці для зручності досить поширене виділення трьох ступенів НС: легка – мимовільний сечопуск тільки при сильному кашлю, швидкій ходьбі з незначною втратою сечі; середня – втрата сечі при спокійній ходьбі, легкому фізичному навантаженні; тяжка – повна чи практично повна втрата сечі [51, 56, 103]. Для ГАСМ характерна наявність ургентного і прискореного сечовипускання як в день, так й вночі (№1,2). Виділяють три його форми: нейрогенну детрузорну гіперактивність (ДГ), ідіопатичну ДГ і так званий гіперактивний СМ без детрузорної гіперактивності (ГАСМ без ДГ) (№3). Для зручності останні дві форми об'єднують в одну – ідіоматичний ГСМ, а відносно перших використовують термін «нейрогенний ГАСМ». Високий внутрішньо-детрузорний тиск, який має місце у таких пацієнтів під час втрати сечі внаслідок супутніх сфінктерних проблем, досить часто призводить до розвитку міхурово-сечовивідного рефлюкса, а звідси й до ураження верхніх сечовивідних шляхів. Наслідком такої ситуації може бути ниркова недостатність з тривалою стійкою втратою працездатності та летальністю. Безумовно, наведений розподіл вважаємо умовним, оскільки клінічні прояви в реальному житті надзвичайно різноманітні за частотою, часом НС, об'ємом втраченої сечі та ситуацій. Їх варіанти добре відомі і достатньо висвітлені в чисельній кількості публікацій, що є підтвердженням положенню [149, 206, 276].

Мистецтво лікаря полягає у здатності розібратися у варіабельності набору симптомів та ознак, визначити їх специфічність по відношенню до основного захворювання [84, 156, 221, 275].

Основні фактори, що впливають на якість життя жінок та складають феноменологічні ознаки, залежні від стану резервуарної та евакуаторної функції сечового міхура і представляються рядом патологічних процесів, серед яких: гіперактивність детрузора; запалення; фіброз та порушення еластичності і розтяжимості детрузора; неврологічні захворювання з денервацією м'язів тазового дна; генітальний пролапс; дисенергія

попереково-смугастого і гладеньком'язового сфінктерів та дисгормонопатії, пов'язані з концентрацією естрогенів у жінок.

Сам факт НС, навіть, незалежно від частоти, умов, періодичності, часу його проявів негативно впливає на якість життя (ЯЖ). По зрозумілим причинам різновиди розладів сечовипускання складають не лише суттєву медичну проблему. Є об'єктивне підтвердження тому, що вони створюють передумови до виникнення окремих серйозних гігієнічних, соціальних аспектів в загальній проблемі надання медичної допомоги зазначеному контингенту. При цьому їх значення і вирішення не залежить від віку, професії, місця проживання, освіти, тощо. Хоча сама по собі ЯЖ, безумовно, залежить й від вираженості симптоматики, її тривалості, основного та супутніх захворювань, їхнього перебігу, а також віку пацієнток [74, 100].

Останні десятиріччя вивченню ЯЖ надається все більшого значення, а його результати стали одним із обов'язкових критеріїв при оцінці загального стану пацієнта, виборі тактики лікування, визначенні його ефективності [119, 148]. Самооцінка власного здоров'я найчастіше є визначальною при розробці етапних клініко – оздоровчих заходів і не завжди співпадає із думкою лікарів. З часом багатьма авторами ЯЖ стала сприйматись як одне із важливих напрямів при обстеженні, тобто в якості діагностичного методу. Тому цілком природним визнається існуюча чисельність сучасних закордонних та вітчизняних опитувальників спеціально розроблених для оцінки клінічної картини та якості життя. Вони розраховані для різних груп пацієнтів (здорових чи хворих, незалежно від нозологічних форм), а також є спеціальні – для категорії з певним захворюванням [53, 101, 149].

Окремі опитувальники розроблені для жінок, що мають хвороби сечостатевої системи, проблеми із НС та статевою дисфункцією [62, 119]. Кількість опублікованих робіт з цього питання вражає, а результати їх аналізу в багатьох випадках суперечливі. Так, відсутня єдина думка щодо сили впливу того чи іншого симптома на ступінь погіршення якості життя (ЯЖ) [74]. В роботі Д.Ю. Пушкарь із співавт. (2010) відмічають, що згідно

узагальненим спостереженням, ургентність по силі свого негативного поведінкового впливу найбільше серед симптомів ГАСМ погіршує ЯЖ [117]. Адже поєднання нетримання сечі з ургентністю не призводить до суттєвого її погіршення порівняно з тими випадками, коли вона не супроводжується мимовільним виділенням сечі.

Водночас, часте сечовипускання мінімально впливало на ЯЖ поміж інших симптомів ГАСМ за умов, коли воно не перевищувало 11 епізодів на добу. Тоді як вона однозначна з точки зору, що будь які симптоми розладів сечовипускання суттєво його погіршують, оскільки негативно відбиваються на всіх аспектах життєдіяльності: соціальній, сімейній, професійній, сексуальній. Логічна лінійна залежність рівня погіршення складових ЯЖ від тривалість симптомів розладів сечопуску, особливо втрати сечі та її об'єму, ускладнює ситуацію. Разом з тим, в багатьох роботах авторами відмічається, що, не дивлячись на очевидну незручність, жінки рідко відразу звертаються до лікарів. Згідно узагальненим даним 58% пацієнток страждають на НС більше року, кожна третя понад 5 років до часу консультації [20, 116, 138, 284]. Як наслідок, при опитуванні до 60% жінок визнали б власне життя нестерпним у випадках збереження НС впродовж решти їхнього життя, 30% - вкрай тяжким.

Варто підкреслити також наступну особливість. Непередбачені епізоди втрати сечі спричинюють підвищений рівень тривоги, сприяють зниженню власної оцінки статусу, розвитку депресії. Останні негативно відбиваються на інших соматичних захворюваннях, поліорганність яких притаманна, особливо жінкам похилого та старечого віку [18, 78, 322, 337]. Крім того, ургентне НС обтяжується дерматитом, на 138% зростає частота інфекцій сечовивідних шляхів. Вона є найбільш загрозливим ускладненням, якщо зважити на частоту випадків гострого чи загострення пієлонефриту, як причини тимчасової та стійкої втрати працездатності. Серед чисельних негативних ознак, які супроводжують НС, для більшості жінок на перший план виходить соціальний фактор [7, 10, 139]. Він поширюється на міжособистісні стосунки

в сім'ї, на роботі, у спілкуванні із оточуючими, до того ж простежується тісний зв'язок із порушенням сексуальної функції жінок.

Підсумовуючи відомості з даного аспекту загальної проблеми порушення сечовипускання у жінок можна зробити декілька основних висновків. По суті симптомокомплекс, який включає різноманітні варіанти розладів сечопуску є багатоетіологічним, основу якого складають неоднозначні патогенетичні механізми та структурні морфологічні зміни детрузора та сфінктерного апарата. Саме з цих причин тільки сукупність специфічних та неспецифічних симптомів визначає цілісну типічну картину захворювання і допомагає при диференційній діагностиці. Поширеність патології, на яку посилаються в літературі, обумовлена тим, що вона практично не має вікових меж, хоча частіше притаманна жінкам після 40 років, а за умов демографічних процесів, стає очевидним важливість питання комплексного, індивідуального підходу до надання медичної допомоги контингенту.

Набуває значення при цьому прогресуючий характер перебігу захворювання, який залежить в основному від гормональних порушень та способу життя. Разом з тим, не остаточною є інформація стосовно розповсюдженості НС. Реальність її не узгоджується із даними звернень чи, навіть, результатів окремих епідеміологічних досліджень. Варто зазначити, що вони переважно проводились за кордоном. В Україні вкрай обмеженою є інформація стосовно конкретного питання. Існуючи дані носять фрагментарний характер при тому, що діагностиці, патогенетичним механізмам, лікуванню та профілактиці приділяється більше уваги, в результаті чого досягнуті певні успіхи, на яких зупинимось нижче у відповідних підрозділах.

Викристалізовується ще один профілактично орієнтований аспект проблеми. А саме, комплексний підхід щодо поінформованості населення із доведенням необхідності своєчасного звернення до лікарів при перших

проявах НС і розуміння можливості на сучасному етапі знайти індивідуально прийнятне вирішення проблемного питання.

Таким чином, на тлі висвітлених положень відносно медико-соціального, економічного значення проблеми розладів сечовипускання, актуальними залишаються, особливо для нашої країни, питання поширеності патології серед жіночого населення. Передусім, воно повинно вирішуватись за допомогою удосконалення обліково-звітної документації. Другим елементом, що пов'язаний і взаємозалежний з першим, є обізнаність населення завдяки проведенню широкомасштабної просвітницької діяльності, як обов'язкової складової системного підходу до вирішення проблеми забезпечення вказаного контингенту якісною, ефективною медичною допомогою [5, 14, 19].

1.2 **Основні патогенетичні аспекти розладів сечовипускання**

Механізми, що складають основу розладів сечовипускання надзвичайно складні в зв'язку з багатофакторністю призводящих до них порушень і причин, що їх обумовлюють. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню патогенезу, він на сьогодні залишається остаточно не визначеним. Більше того, з розкриттям окремих його складових виникають нові гіпотези, що потребують свого вирішення. А з роками науково-технічного прогресу з'являються можливості поглибленого вивчення морфофункціональних, ультраструктурних змін детрузора та сфінктерного апарата, результати яких мотивують в свою чергу більш складні ідеї стосовно функціонування і регуляції сечовипускання. Варто зазначити, що труднощі патофізіологічних процесів різновидів НС по суті є наслідком нескладних самих по собі механізмів, що забезпечують фізіологічне сечовипускання, на що вказується в чисельних джерелах інформації [75, 81, 143].

Авторами достатньо ретельно вивчені анатомічні структури з їх морфологічною характеристикою, що приймають участь у всіх фазах

фізіологічної діяльності нижніх сечових шляхів. Вона спрямована на забезпечення двох основних функцій: накопичення та утримання сечі і її виділення (фаза випорожнення). Визначені статево-повікові особливості [110, 125]. Як відмічається в публікаціях, утримання сечі, як в стані спокою так й при позиві до випорожнення, забезпечується взаємодією між трьома складовими [103, 126]. А саме: утримання сечі в спокої за рахунок опору багатоструктурного сфінктерного апарата сечового міхура; підтримуючої функції сечостатевої діафрагми із м’язів тазового дна, яка забезпечує певне стабільне положення СМ і підтримку нерухливості міхурові-уретрального з’єднання, а також адекватної інервації усіх перерахованих компонентів, результатом чого є величина фізіологічної напруги. Їз наповненням СМ з’являється перший потяг до сечопуску, який зростає по мірі його наповнення.

В результаті імпульс передається в спинномозковий центр сечовипускання, звідки у відповідний центр головного мозку, після чого виникає усвідомленість бажання вивільнити СМ. При можливості його здійснення імпульс передається до м’язів детрузора, який скорочується тоді як м’язи малого тазу і уретри розслаблюються і виділяється сеча. Із зростанням тиску в СМ при його наповненні збільшується резистентність сечовивідного канала. В процесі беруть участь м’язи сечостатевої діафрагми і тазового дна. Внутрішньоміхуровий тиск залежить від тиску внутрішньочеревинного, особливостей детрузора та резистентності уретри [71, 83, 115, 320].

Тому, будь які значимі фізичні навантаження, що сприяють збільшенню внутрішньочеревинного тиску і призводять до підвищення внутрішньоміхурового. Зазвичай він значно менший, ніж в сечовивідному каналі (≈50 см вод. ст. проти ≈90 см вод. ст.), в результаті чого сеча утримується в СМ. У спокою у здорових жінок найбільший внутрішньоуретральний тиск спостерігається на відстані 1 – 1,5 см від внутрішнього отвору сечовивідного канала. Для утримання сечі довжина

уретри повинна бути біля 3,5 см, діаметр 8-12 мм, при цьому до суттєвого елементу відноситься збереження так званого уретровезикального кута. Його величина коливається в межах 110^0-115^0, а при сечопуску – 120^0-140^0.

Представлений вище, досить схематично, механізм сечопуску по суті сам по собі, певним чином, достатньо простий, проте містить на своєму шляху багато складових, порушення яких чи взаємозв'язок між окремими можуть стати причиною НС. Якщо при цьому враховувати анатомо-топографічні, морфологічні, функціональні особливості детрузорно-сфінктерного апарату малого тазу, спільність кровопостачання, інервації, то представляється єдина багатокомпонентна складна система, в якій практично будь які, навіть, незначні, на перший погляд, зміни трансформуються в дисфункцію та викликають анатомо-функціональні порушення інших органів, що її обтяжують, ускладнюють.

Відповідно до теми дослідження, логічним виглядає зосередження уваги на патогенезі різновидів розладів сечовипускання у жінок. Одначе варто підкреслити, що в більшості своїй вони мають спільну основу з подібними проблемами у чоловіків. Більше того, зазначене, певною мірою, можна також віднести й до різних форм розладів сечовипускання. А саме: стресового НС; імперативного, яке називають ургентним або НС як результат гіперактивного сечового міхура (ГАСМ), а також змішаного НС. Оскільки стресове НС (СНС), по оцінці вітчизняних і закордонних авторів, у 3-4 рази частіше, ніж інші його форми, спочатку більш ретельно, ніж в попередньому підрозділі, зупинимось на етіології, а також основних елементах патогенезу.

Слід наголосити, що причини, які призводять до розвитку СНС та механізми анатомо-морфологічних процесів взаємопов'язані. Передусім, основу їх складає втрата нормального тонуса сполучнотканинних утворень та зв'язок, підтримуючих шийку СМ та проксимальний відділ уретри [6, 96]. При цьому повністю не забезпечується здатність замикати вихід із міхура оскільки в стані напруги вона стає патологічно низькою і, як результат, відбувається мимовільне виділення сечі. Проте, при порушенні синтопії СМ і

уретри включаються інші процеси. Адже, в нормі існує певний уретерально-міхуровий градієнт тиску, при якому він в уретрі, за будь яких умов, завжди вище, ніж в СМ [13, 16, 23, 52, 60]. При фізичному навантаженні підвищується внутрішньочеревинний тиск, що рівномірно передається на СМ та уретру і тоді тиск в останніх збільшується на таку ж величину, тобто різниця тисків залишається без змін. Тоді як у випадках наявності однієї із вищезазначених причин дія цього механізму порушується, стан тиску втрачає звичайний диференціал співвідношення і виникає СНС [41, 59, 127, 177].

Треба враховувати також анатомо-топографічні особливості. До них відносяться коротка уретра та розташування сечового міхура, нижня задня поверхня якого стикається з тілом матки, а бокові – прилягають до широких зв'язок матки, де проходять маточні артерії, а шийка – співвідноситься до середньої частини передньої стінки піхви. Звідси стає очевидним наскільки жінки вразливі відносно загрози розвитку вказаного симпотомокомплексу. Тим більше, що на неї природою покладена дітородна функція, яка апріорі відноситься до фактору ризику. В зв'язку з відміченими вище передумовами об'єктивізованими стають частота пошкодження уретри, як й пошкодження детрузора під час вагінальних пологів. Навіть за умов не ускладненого та не обтяжливого їх перебігу створюються передумови виникнення НС та інших аномалій підтримуючого апарата таза. Адже при фізіологічному розродженні ймовірність пошкодження нервів внаслідок розтягнення чи компресії передбачається у 80% жінок [98, 155, 269, 275, 311].

Тоді як після кесаревого розтину у жінок зберігається більша сила м'язів тазового дна, хоча й така операція не є абсолютним фактом попередження НС, оскільки вагітність сама по собі, певною мірою, негативно на них впливає. Цілком закономірно, що із частотою вагітності та пологів зростає й частота СНС, особливо коли вони затяжні, ускладнені, супроводжуються акушерськими операціями чи, навпаки, носять стрімкий характер. Переважно в таких випадках розриваються м'язи тазового дна. В подальшому м'язові волокна замішуються сполучною тканиною, яка

забезпечує герметичне закриття прозору проксимального відділу сечовипускного канала.

Нижче, окремо, зупинимось на морфологічних змінах м'язових волокон у зв'язному апараті малого таза та м'язів детрузора. А зараз підкреслимо, що оптимальна функція уретри щільно пов'язана із структурами за її межами: лобиково-уретральними зв'язками, субуретральною стінкою піхви, лобиково-гузівковими м'язами та м'язами-леваторами. Тому важливим в процесі утримання сечі є стан перерахованих структур, таким же є й кровопостачання, трофіка м'язів –детрузорів.

Варто в контексті зазначеного зосередитись на даних досліджень, що підтверджують зв'язок між захворюваннями сполучної тканини та СНС. Між порушенням її структури і НС, пролапсом і виникненням паравагінальних дефектів існує лінійна залежність. Як свідчать дані літератури, гладенькі м'язи будь якого внутрішнього органа, в тому числі сфінктера СМ, мають пластичний тонус. Доведено, що при зміні колоідного стану м'язів збільшується в'язкість, втрачається їх еластичність і розтяжність [102, 132, 150, 315, 321].

Ще у 1966 році була оприлюднена гіпотеза про роль порушення метаболізма колагена в розвитку пролапса тазових органів (ПТО). Основу її склали спостереження щодо зменшення на 25% вмісту загального колагена у вагінальній епітеліальній тканині у жінок із ПТО порівняно із здоровими жінками. Відомо, що колаген представляє фібрилярний білок, що складає основу сполучної тканини та забезпечує її міцність. Для підтримки тазових органів найбільш важливими є колагени I та II типів. Більшою мірою зв'язний апарат представлений колагеном I типа, він придає зв'язкам міцність завдяки довжини та товщини волокон, в меншій мірі – колагеном II типу. Збільшення кількості останнього асоціюється із зниженням механічної міцності сполучної тканини [182, 226, 240]. Авторами виявлено, що у жінок з НС має місце 40% зниження загального колагена в коловій тазових зв'язках порівняно з жінками без патології сечовивідної системи [125]. Вони

вважають, що це негативно впливає на підтримуючу функцію апарата тазового дна, сприяє опусканню тазових органів, зменшенню мобільності шийки СМ. Низький вміст колагена може бути індивідуальною особливістю організма. Зазначене пояснює розвиток патології СМ та уретри у жінок молодого віку, у яких усі причини, що їй сприяють, відсутні.

Абдеева Д.М. із співавт. (2012), підтримують точку зору, що СНС є мультифакторіальним захворюванням, передумови якого, на тепер, недостатньо вивчені [1]. Разом з тим, значну роль в ґенезі вони віддають порушенням метаболізму сполучної тканини і доводять, що її недиференційована дисплазія (нДСТ) має пряме відношення до розвитку НС, ПТО, тощо. Автори приходять до висновку про необхідність проведення в подальшому поглибленого дослідження щодо з'ясування взаємозв'язків СНС та нДСТ на молекулярно-генетичному рівні, що дозволить виявити спільні механізми даних патологій.

В контексті зазначеного інтерес представляють дані Д.М. Абдеевой із співавт. (2012) щодо наявності гриж у пацієнток із СНС та їх найближчих родичів. Вони доводять, що відносний ризик виникнення СНС при наявності гриж власне у пацієнток значно нижчий, ніж у жінок із їх наявністю в анамнезі у родичів. За такими відомостями робиться припущення о суттєвій ролі спадковості у виникненні СНС і загальних механізмів розвитку останньої та нДСТ. В літературі чітко простежується ідея спадкової схильності до подібних біохімічних змін [61, 113]. Вона ґрунтується на результатах біохімічних властивостей фасцій при замірі опіру м'язевих волокон. У жінок із СНС встановлений більш низький рівень як ректальної фасції, так й передньої вагінальної стінки, незалежно від віку.

Варто окремо наголосити на даних о генах хвороб (Hu GENavigator) Міжнародної бази, яка містить біля 30 публікацій щодо пошуку генетичних факторів, асоційованих з дисфункціями тазового дна у жінок. Більшість з них присвячено вивченню генів, що контролюють процеси синтеза і деградації

сполучної тканини, зокрема генів колагена (COLIAI, COL3AI), матриксних металопротеіназ-1,-2,-9 (MMPI, MMP3, MMP9) та ламініна (LAMCI) [4, 342].

Підсумовуючи аналіз світової літератури, треба відмітити, що за класичними генетико-епідеміологічними дослідженнями отримані доказові підтвердження, що дисфункцію тазового дна у жінок можна вважати патологією спадково схильною, розвиток якої визначається взаємодією множинних адитивних генетичних факторів (мутацій чи/або поліморфних алелей) та факторів зовнішнього оточення. Їз неповноцінністю сполучної тканини пов'язують наявність СНС у 1,5% жінок, у яких не було пологів і які, навіть, не мали статевих стосунків.

Значне місце в інформаційних джерелах належить залежності частоти НС від віку [18, 68, 78, 90, 301]. Значним, багатоцентровим проспективним американським дослідженням SWAN було показано, що у більшості жінок НС починає проявляться одночасно із настанням менопаузи [89, 94, 337]. Разом з цими процесами місткість СМ, здатність до відкладання сечопуску, співвідношення СМ зі швидкістю потока сечі зменшується. У молодих людей більша частина питомої ваги рідини виділяється із сечею до перехода до сну, тоді як з віком зазначене змінюється навпаки. В зв'язку з чим автори вважають, що один, два епізоди сечопуску за ніч можна прийняти за норму у похилої жінки за умов відсутності дисфункції у вигляді прискорення негайного потягу, стресового та імперативного НС. Згідно даним авторів з кожним п'ятиріччям життя в постменопаузі частота НС зростає на 30% [95].

Клімактеричний період – природній і закономірний етап в житті жінки, впродовж якого відбуваються інволюційні процеси, що обумовлені поступовим зниженням, а в подальшому й припиненням функції яєчників. Вони проявляються не тільки на функціях репродуктивної системи [124]. Навіть у випадках поступового фізіологічного його перебігу у 40 – 70% жінок організм не встигає адаптуватися до таких змін, що проявляється патологічними симптомами, які спричинені естрогенодифіцитом [137, 147, 175, 216, 218]. Протягом життя жінки естрогени постійно впливають на різні

органи, тканини та системи шляхом взаємодії із специфічними естроген ними рецепторам. Вони, крім матки, локалізуються в урогенітальному тракті (уретрі, СМ, клітинах вагіни та м'язах тазового дна).

Як результат, дефіцит естрогенів може бути причиною урогенітальної атрофії із відповідними змінами в урогенітальному епітелії. Автори доводять, що в таких випадках розвиваються атрофічні процеси в уротелії, зменшується васкуляризація стінки уретри, а також відмічається зменшення вмісту та еластичності колагена сполучної тканини урогенітального тракта та м'язово-зв'язуючого апарата органів малого таза. Виникнення симптомів урогенітальної атрофії при менопаузі пов'язане з особливостями ембріогенезу та рецепцією сечостатевого тракту у жінок. Відомо, що сечостатеві шляхи мають загальне походження з проміжної мезодерми раннього зародку. Першою формується видільна система, урогенітальний синус формується через 28 днів після запліднення. Більшість ембріологів рахують, що верхня частина вагіни формується з урогенітального каналу, а нижній відділ з урогенітального синусу. Домінуючою є теорія, що сечовий міхур та проксимальна частина уретри мають ендодермальне походження, а вагіна та дистальний відділ уретри – ектодермальне. Тому уретра та вагіна не являються роздільними структурами. Загальна ембріональна приналежність урогенітального тракту пояснює наявність в них рецепторів естрогенів, прогестерона та андрогенів, а також їх високу чутливість до стероїдних гормонів.

Не дивлячись на те, що по окремим елементам ембріогенезу продовжується дискусія, на сьогодні визнається єдине ембріональне походження всіх структур урогенітального тракту, що підтверджує патогенетичний зв'язок розвитку урогенітальних порушень з появою менопаузи та вплив замісної гормонотерапії.

Дослідженнями останніх років в жіночій статевій системі поряд з естрогенозалежними ефектами регенерації регіонального кровообігу виявлено андроген-залежну NO-опосередковану вазодилятацію. Тому рівень естрогенів у жінок являється основним, але не єдиним механізмом, що

регулює метаболізм сполучної тканини та синтез оксиду азоту. Вікове зниження рівня андрогенів у жінок корелює з розвитком симптомів цистоуретеральної та вагінальної атрофії. Мають місце клінічні дослідження, що указують на релаксуючі дії тестостерону на вазодилятацію як ендотелій залежним шляхом (через підвищення синтезу оксида азота, так і ендотелійнезалежним шляхом).

Патогенез урогенітальних порушень у жінок складний і багатогранний, так як в умовах атрофії епітелію, що у жінок обумовлено дисгормоногенезом, порушуються бар'єрні функції уротелію через його пошкодження.

Симптоми розладів сечовипускання та больові відчуття пов'язані з підвищеною чутливістю атрофічної слизової оболонки уретри і сечоміхурового трикутника до сечі та урогенітальними розладами в періменопаузі, що супроводжується цистоуретральною та вагінальною атрофією.

При цьому також існує такий аспект проблеми як гендерна ендокринологія. Він пов'язаний з методологічними труднощами точного визначення низьких рівнів тестостерону у жінок, порівняно з чоловічими. Зазначене унеможлює у рутинній практиці об'єктивно оцінити взаємозв'язок між його концентрацією та проявами дефіциту в різні періоди життя жінок.

Синергічні взаємодії тестостерону з естрогенами вкрай необхідні для фізіологічних ефектів у ЦНС, а також кістковій, сечостатевій, м'язовій тканинах.

Таким чином, тестостерон відіграє важливу роль у фізіології жінок протягом всього життя. Рівень плазменого тестостерону у жінок перевищує в десятки разів рівень плазменого естрадіолу, що підтверджує факт важливості тестостерону як найбільш активного статевого стероїда у жінок.

Андрогенні рецептори у жінок знаходяться в клітинах більшості тканин, включаючи молочні залози, серце, кровоносні судини, периферичні нерви, сечовий міхур, уретру, піхву, м'язову і жирову тканину.

Концентрація загального і вільного тестостерону, як і надниркових андрогенів (андростедіона та дегідроепіандростерона) у 40-45 років складають в середньому 50%, у 60 років – близько 30%, у 70 років – 10% від аналогічних у 20 річних здорових жінок, що відображено у Міжнародних клінічних рекомендаціях по менопаузі. Однак, до цього часу не ідентифіковано той рівень тестостерону, наявність нижчого за який дозволяла б вважити його причиною тих, чи інших урогенітальних розладів.

Варто повторитись і вказати на частоту нетримання сечі при напрузі у жінок після менопаузі. Проте, у багатьох жінок проблема виникає у передменопаузальному віці, ще до зниження концентрації естрогенів. Естрогенотерапія не впливає на зниження вираженості симптомів, тоді як андрогени, реалізуючи анаболічний ефект на скелетну і м'язову тканини, позитивно на них впливають. Разом з тим, необхідні подальші дослідження для підтвердження ефективності замісної терапії андрогенами у випадках нетримання сечі у жінок. Неефективність естрогенотерапії, може бути віднесена за рахунок зниження метаболізму тестостерону, що має суттєвий вплив на m. levator ani, а також на інші м'язи тазового дна і нижніх сечових шляхів, оскільки рецептори до андрогенів достатньо представлені в м'язах тазового дна, нижніх відділів сечових шляхів у тварин та людини.

Ефект тестостерону на синтез білка в скелетній мускулатурі проявляється зниженням деградації колагену в тазових м'язах і, таким чином, зменшує ризик розвитку пролапса геніталій та, можливо, нетримання сечі.

Імперативний тип НС має певні особливості і, як відмічалось, за своєю частотою стоїть на другому місці після СНС. Ургентність – ключовий симптом гіперактивності СМ. Імперативний потяг виникає при рефлекторному скороченні СМ або уретри у відповідь на зміни внутрішньочеревного тиска чи подразненні рецепторів шийки міхура (рефлексогенна зона). Більшість авторів відмічає складність механізмів, пов'язаних з розвитком гіперактивності СМ і тому на тепер обмежене розуміння його патофізіології [3, 120, 198]. Таке положення обумовлено,

передусім, складною регуляцією нормального сечовипускання. Ним передбачене як спинальні так й супраспинальні механізми контроля. Понтонний (мостовий) центр є основним детермінантом функції нижніх сечовивідних шляхів. Він включає контроль об’єму, при якому нижній сечовий шлях переходить із збереження до режиму випорожнення, тобто визначається максимальний об'єм СМ. Рівень його аферентної активності відноситься до провідного фактора, завдяки якому здійснюється зв’язок між зазначеними обома фазами. Через аферентні нерви передається сенсорна інформація із СМ до центральної нервової системи.

При цьому мієлінізовані Aδ-волокна відносяться до механікочутливих і відповідають за відчуття повноти міхура. Вони антивіруються як низьким (неноцицептивним), так й високим (ноцицептивним) внутрішньоміхуровим тиском. Немієлінізоровані С-волокна вважають другим типом аферентної активності і активізуються під дією холоду, тепла або подразнення слизової оболонки СМ. Їм переважно притаманні ноцицептивні функції і вони, зазвичай, не реагують на розтягнення міхура. Існує думка, що ГАСМ розвивається коли рівні аферентної активності неадекватно високі при будь якій ступені розтягування СМ [180, 208, 232, 248, 262].

В аспекті зазначеного інтерес представляють дані, опубліковані в роботі Д.Ю. Пушкарь та А.В. Зайцева із співавт. (2010) стосовно ролі уротелія в розвитку ГАСМ [117]. Сучасними дослідженнями доведено, що слизова СМ, крім основної бар’єрної функції, спроможна виробляти, під дією різних факторів (механічних, хімічних), хімічні медіатори, що подразнюють аферентні нервові закінчення. Передбачається, що уротелій і субуротелій формують інтегровану систему, яка, безпосередньо, регулює активність детрузора. Одним із найважливіших властивостей уротелія є здатність сприймати зміни зовнішнього середовища та передавати таку інформацію через нервові закінчення до детрузора. Завдяки такій взаємодії по суті забезпечується скоординоване функціонування СМ, як у фазі наповнення, так й випорожнення.

Уротелій – не тільки пасивний бар’єр, відділяючий ткані від дії сечі, але й грає активну роль у функціонуванні відповідних процесів СМ. Він забезпечує зв’язок останнього із зовнішнім середовищем, приймає участь як в накопиченні сечі, так й її відведенні. За рахунок двобічної комунікації СМ уротелій дозволяє детрузору адекватно реагувати на фізичні та хімічні подразнення. Пошкодження уротелія сприяють підвищеному виділенню АТФ або ацетилхоліна, що може спричинювати такі стани як інтерстиціальний цистит чи гіперактивність детрузора.

Ургентність стає загальноприйнятим інтернаціональним терміном, що відбиває характерні відчуття пацієнтом у вигляді «раптового і нездоланного бажання помочитися, яке не можливо відстрочити». C.K. Chapple із співавт. (2010) запропонували власну модель ургентності, яку вважають основною в синдромі ГАСМ [208]. Суть її в тому, що, під час нормального цикла сечопуска, бажання до нього виникає переривчасто, поступово збільшується по інтенсивності та тривалості по мірі наповнення міхура і досягає кульмінації під час самовивельненого випорожнення. Це бажання може бути пригнічене, може розрішитися самостійно і знову з’явитися. Можливість його відкласти є визначальною відмінністю між бажанням, необхідністю та ургентністю.

При останній суттєво скорочуються інтервали між сечовипусканням і, таким чином, збільшується їх частота та зменшується об'єм. Режим споживання/виділення рідини залишається відносно постійним. При тому, що значна кількість фахівців зв’язують ургентість із гіперактивністю детрузора, однозначно сприймати таке положення не можливо. На тепер існує декілька гіпотез для пояснення патофізіологічної основи ГСМ. В літературі обговорюються від 2-х до 5-и теорій [89, 117, 198]. Вони представляються наступним чином за широким переліком: нейрогенна, міогенна, активності міофібробластів, підвищеної уротеліальної аферентної функції, концепція міовезикального сплетіння аналогічно кишковому (ауербахове сплетіння), автономная теорія, «уретеліальна теорія». Разом з тим, жодна з них не має достатньої доказової бази. Нижче вважаємо

доцільним зупинитись на трьох основних теоріях, яких дотримується більшість авторів в клінічній практиці.

W.C.M. Jroat, на якого посилається в публікаціях Д.Ю. Пушкарь (2010) запропонував нейрогенну теорію. Відповідно до неї ГАСМ виникає внаслідок зниження інгібіруючої активності центральної або периферичної нервових систем, що призводить до активації рефлекса сечовипускання і скорочення СМ [97, 99, 120, 314, 326]. Має місце зниження контроля за накопиченою його функцією з боку центральної чи периферичної нервової систем. В якості підтвердження цієї теорії приводяться дані, що свідчать про активацію С-рецепторів міхура з наступним мимовільним його скороченням як результат функціональної (детрузорно-сфінктерної дисинергії) інфравезикальної обструкції, а також при деяких неврологічних захворюваннях. Варто підкреслити існування чисельних причин, що призводять до ГАСМ. Крім ідіопатичної детрузорної гіперактивності, патологія виникає при багатьох хворобах центральної та периферичної нервових систем (інсульт, пухлини, розсіяний склероз та інші деміелінізуючі захворювання; пошкодження спинного мозоку, стеноз хребетного каналу та інші вертебральні патології) [73, 155, 201, 212, 268].

Друга – міогенна. Її основу, як передбачає A.F. Brading (1997), складає порушення збудливості і міжклітинної провідності гладенькоm'язевих клітин детрузора, що призводить до мимовільних його скорочень [197, 243, 272, 288]. Безпосередньою причиною ГАСМ, вважають автори є зміни в міоцитах детрузора разом з порушенням міжклітинних сполучень, що несуть роль провідних шляхів. Спонтанні чи викликані скорочення окремих міозитів обумовлюють синхронне скорочення значної кількості м'язевих клітин, що мотивує мимовільне скорочення детрузора у фазу наповнення. Гіпотеза знаходить розвиток в інших роботах з точки зору повікових змін. Так, помірні розширення міжклітинних просторів між гладенькими миоцитами, відсутність нормальних міжклітинних з'єднань, що заміщаються великою кількістю сполучних ділянок сарколемии – дані виявлені на

ультраструктурному рівні. Приведені зміни поєднуються із поширеною деаерацією м'язових клітин і аксонів, що пояснює зниження маси СМ. Отримані відомості про зменшення виділення ацетилхоліна із нервових кінців із одночасним збільшенням його продукції клітинами уротелія. При розтягуванні останнього виділяється ацетилхолін, який ймовірно приймає участь у регуляції скорочень СМ. Виявлено також значення аденозинтрифосфорної кислоти в механізмі регуляції тонуса детрузора та збільшення числа пуринергичних рецепторів P2x2 [199, 245, 264, 266].

J.I. Gillespie запропонував автономну теорію патогенеза, суть якої полягає в розвитку ГАСМ, як наслідку порушення автономності міхура.

Як видно, на сьогодні досягнуті певні успіхи у розкритті механізмів розвитку НС і, зокрема, ургентного. Проте, з кожними новими доказами тієї чи іншої теорії виникають наступні питання, які потребують відповідей, а значить подальших досліджень. Очевидність остаточно невирішених аспектів патогенезу ГАСМ полягає хоча б в тому, що завдяки представленим вище гіпотезам можна знайти, певним чином, пояснення нейрогенній гіперактивності СМ, проте важко це зробити у випадках наявності ургентних позивів до сечовипускання без НС.

Результати досліджень по вивченню уротеліальних клітин, яким в останні роки приділяється значна увага, дозволили W.C. de Groat обґрунтувати «уротеліальну теорію» ГАСМ, яку підтримують деякі іноземні та вітчизняні вчені [220]. По суті нею передбачається, що основу процесу складає порушення взаємодії уротелія, інтерстиція СМ і детрузора, що проявляється в спонтанній фокальній пейсмейкерній активності, яка спричиняє спонтанні скорочення останнього.

Представлений вище аналіз механізмів розвитку ГАСМ обґрунтовує частоту симптомів з віком серед осіб обох статей. При цьому на тлі однакової поширеності прискореного сечопуску та імперативних позивів, імперативне НС більш притаманне жінкам. Нагадаємо вже зазначені аргументи вказаного факту і підсумуємо існуючи положення його підтвердження. Передусім,

підкреслимо значення відомостей щодо збільшення з віком вмісту колагена в детрузорі. Його накопичення більше виражено у жінок в одній відповідній групі з чоловіками. Важливим для розкриття окремих ланок патогенезу стали дані, що високий вміст рівня колагена в біоптатах шкіри спостерігається у випадках підвищеного уретрального тиску в спокої та при фізичних навантаженнях [201, 273]. J.G. Susset (1978) відмітив одночасно з підвищенням вмісту колагену зниження щільності нервових волокон, проте без різниці за статтю. Інші автори з результатами світової мікроскопії та гістохімічних досліджень довели суттєве зниження кількості ацетілхолінових нервових волокон. На тлі доведеної низької щільності останніх та зменшення серед них парасимпатичних з'являється підвищена чутливість до медіатору ацетилхоліну. Тобто з віком спостерігається денервація детрузора [319].

В контексті даної роботи не можна окремим напрямом не виділити такий аспект як проведення експериментальних досліджень в якості доказової бази тих чи інших припущень, положень, гіпотез, теорій. Відразу представимо, за публікаціями, їх результати в підтвердження уротеліальної теорії [199, 239]. Автори доводять, що при видаленні уротелія із стінки СМ подавляється гіперактивність детрузора, що виникла внаслідок перетинання спинного мозоку у морських свинок. Таким чином, отримано підтвердження існування прямого впливу уротелія на детрузор і здатність приводить його до скорочення чи розслаблення.

Так, на моделях тварин автори знаходять підтвердження ідеям, гіпотезам відносно автономної активності СМ із виникненням локалізованих скорочень та розтягувань [209, 224]. Зроблено висновок, що м'яза детрузора функціонально модулярна по розташуванню, концептуально визначається міовезикальним сплетінням, аналогічно м'язево-кишковим, що контролюють рухливість кишкивника. Варто звернути увагу на доведену в результаті роль інших типів клітин (інтерстиціальні, уротелій, периферічні нерви), які, разом із м'язами, сприяють нормальній генерації локалізованої спонтанної активності і, таким чином, відчуттю низького тиску в стані заповнення СМ.

В світовій літературі описано декілька експериментальних моделей СНС з використанням дрібних лабораторних тварин [87, 204, 225, 351]. В залежності від мети вони діляться на два види. А саме: ті, що забезпечують зворотне, швидко підлягаюче регресу НС і ті, результатом яких воно стає необоротнім персистуючим (>3 міс.). Серед відомих, автори виділяють моделі, що пов'язані із розтягуванням вагіни, уретеролізом, ін'єкцією токсинів в сфінктер, сфінктеротомію та периуретральню каутеризацією, травматизацією чи пересіченням статевого нерва.

Окремо слід відмітити багатоплідну працю вітчизняних вчених під керівництвом проф. В.О. Пирогова, Ф.І. Костєва, дослідження яких були спрямовані на розкриття нових, уточнення відомих механізмів розвитку різновидів НС. Із зазначеної позиції уваги потребують експериментальні роботи по вивченню напруги м'язів СМ та сфінктерів уретри за результатами електроміографії структур з подальшим виявленням варіантів взаємозв'язків [65, 130, 160-162]. Значними для науки та практики є робота Р.В. Савчука (2010) [131]. Експериментально доведено розвиток енергодефіцитного діатезу в патогенезі ГАСМ в результаті перевитрати клітинної енергетики в тканинах детрузора, що призводять до явищ метаболічної дезадаптації тканини СМ, інтегративних порушень динамічної і статистичної складових.

Отримані оригінальні факти й експериментальні докази стосовно того, що похідним сполукам із германієм притаманна принципово нова дія – нормалізація скоротливої активності детрузора in vitro та in vivo, за рахунок нормалізації вмісту макроергічних фосфатів, активації енергетичного обміну і підвищення антиоксидантного захисту.

Експериментально доведено стратегію фармакологічної корекції функціонального стану детрузора при ГАСМ, яка повинна поєднувати комплексне використання препаратів групи М-холіноблокаторів і енерготрипних засобів, здатних нормалізувати порушення балансу макроергічних фосфатів, продуктів ліпопероксидації, сприяти економному витрачанню ендогенних оксид атів.

Підсумовуючи треба підкреслити значення для науки та клінічної практики експериментальних досліджень. Адже, з одного боку, з науково-технічним прогресом з'являються нові можливості, які дозволяють таким чином обґрунтовувати все більш складні гіпотетичні припущення стосовно функціонування СМ та контроля його функцій. З іншого боку, за їх допомогою стає можливим довезти чи спростувати доцільність застосування як консервативних, так й хірургічних методів лікування різновидів розладів сечовипускання. Останньому аспекту присвячена значна кількість публікацій. Він складає окремий важливий напрям в загальній проблемі по значимості та вагомості результатів, особливо для клінічної урології, гінекології. По суті також й окремого вивчення, проте в нашому випадку виходить за рамки дослідження.

Таким чином, результати вивчення інформаційних ресурсів свідчать, що НС у жінок є актуальною проблемою у всьому світі. Складність механізмів, що забезпечують фізіологічне сечовипускання, самі по собі обумовлюють ще більшу їх невизначеність у випадках його порушення. Проблемні НС – патології із багатофакторним патогенезом та етіологією присвячено значна кількість публікацій, проте із яких очевидним стає їхня остаточна невизначеність.

В аспекті теми даного дослідження, його напряму варто підкреслити недостатньо вивчену роль статевих гормонів. До тепер не визначено межовий рівень тестостерону, орієнтуючись на який можна було б ідентифікувати його як причину тих чи інших урогенітальних розладів. Потребують подальшого поглибленого вивчення результати клінічних, експериментальних досліджень щодо підтвердження ефективності замісної терапії андрогенами при НС у жінок переменопаузального віку. Не до кінця визначеним залишається взаємозв'язок між тестостероном, який впливає на синтез білка в скелетних м'язах та рівнем колагену в тазових м'язах. Терапія андрогенами при урогенітальних розладах, що ускладнені порушенням сечовипускання має значні можливості у жінок. При цьому не визначені межі

безпеки при тривалому їх лікуванні андрогенами, відсутні алгоритми їх призначення при різній гінекологічній патології, що придає даній тематиці актуальності, та значного науково-практичного інтересу.

1.3 Діагностика розладів сечовипускання – проблемні питання

Діагностика розладів сечовипускання представляється на сьогодні не менш складним і, водночас, важливим аспектом, особливо у випадках НС, при тому, що наявність самого факту, з першого погляду спрощує ситуацію. Треба визнати, що диференціальна діагностика на тлі різноманітних, часом неоднозначних і недостатньо чітко сформульованих симптомів, настільки непроста, як й механізми їх розвитку та передумови виникнення. Саме такої точки зору дотримується більшість авторів [11, 37, 112, 241, 302]. При цьому єдиною є й думка стосовно вирішального значення точної діагностики для прийняття адекватних виважених рішень щодо вибору раціональної тактики ведення хворих із окремими формами НС.

На сучасному етапі в рамках доказової медицини доцільним вважається уніфікувати та алгоритмізувати дії лікарів, що дозволяє суттєво скоротити час, матеріальні ресурси, водночас, підвищити точність діагностики та ефективність лікувальних заходів [96, 127, 156, 189]. Повною мірою зазначене стосується хворих із розладами сечовипускання. Тому цілком природним є факт, що в інформаційних ресурсах представлені достатньо широко роботи, в яких містяться розроблені алгоритми діагностики розладів сечовипускання у жінок [99, 113, 290, 307]. Проте, їх аналіз свідчить, що по суті, вони мало відрізняються оскільки побудовані на основі класичних підходів до діагностичного процесу. Деякі відмінності проявлялися в тому, що, в залежності від реальних можливостей автора та мети дослідження, перелік запропонованих лабораторних, апаратних, інструментальних обстежень із раціональним їх поєднанням має певні особливості, що принципово не впливали на прийняття рішень. Разом з тим, усі вони починались з такої базової основи як вивчення клінічного анамнеза. При

цьому авторами пропонується різноманітні схеми послідовності обстеження із враховуванням особливостей різновидів НС. Як приклад, наведемо запропоноване В.Д. Петровою (2005) комплексне трьох етапне обстеження жінок [112]. А саме: І етап – клінічне обстеження (включає оцінку скарг, виявлення пролапса геніталій, проведення функціональних проб, аналіз щоденників сечовипускання), що дозволяє з високою ймовірністю визначити форму НС та вибрати адекватну тактику ведення пацієнтки; ІІ – трансвагінальне, промежинне сканування та трьохмірна реконструкція зображення, що дозволяє виявити нереалізовану клінічно–сфінктерну недостатність у хворих з вираженим пролапсом геніталій; ІІІ етап – комбіноване уродинамічне дослідження для виключення обструктивного сечовипускання, виявлення детрузорної гіперактивності та нестабільності уретри, діагностики негативних клінічних проявів нетримання сечі.

І.Н. Яговдик та Р.В. Кузнецов (2008) пропонують схему комплексного обстеження жінок із скаргами на НС, об'єм дослідження при якому у відповідності з метою передбачає: урологічне (збір скарг, анамнеза, фізикальне обстеження, заповнення щоденника сечовипускання, дослідження осаду сечі, сечу на стерильність, кількість залишкової сечі, УЗД нирок) та комплексне уродинамічне обстеження (цистометрія, профілометрія, урофлоурометрія); неврологічне – методики загальноприйняті в невропатології; гінекологічні – методики загальноприйняті в гінекології, оцінка тазового дна (скарги, анамнез, фізикальне обстеження, огляд, пальпація та визначення тонуса промежини, тощо), оцінка взаємозв’язку НС із дистопією тазових органів [24, 156].

Дотримуючись загальновідомого принципу розробки плану обстеження на основі ретельного збору анамнеза, в даному випадку він, як ні при будь якій іншій патології, набуває рівноцінної із об’єктивними методами діагностичної цінності [50, 99]. В силу значущості його результатів, питання стоїть в центі уваги дослідників, клініцистів. Для систематизації, повноти, всебічності отримання інформації запропоновано багато варіантів анкет,

опитувальників, шкал, щоденників. За їх допомогою стає можливим уніфікувати роботу і, разом з тим, отримати персоніфіковану інформацію в кожному конкретному випадку.

Нема потреби розширено представляти змістовність, насиченість інформацією кожного із наступних перерахованих складових блоків питань анамнезу життя, хвороби, способу життя та його якості. Конкретизуємо, що, окрім загального медичного, хірургічного, гінекологічного, акушерського анамнезів, необхідною є інформація щодо тривалості, частоти, тяжкості симптомів. Важливим є визначення клінічного типа та ступеня тяжкості НС з уточненням кількості використаних прокладок, серветок, підгузників. Треба оцінити об'єм випитої рідини за добу, з’ясувати спосіб життя та оточуюче середовище. Окремої уваги потребує визначення супутньої патології, перелік медичних препаратів, які систематично приймає пацієнт, з’ясування проведеного в минулому лікування з приводу НС та його результати [119, 187, 228, 330].

Варто зазначити, що, разом із існуванням і широким використанням в клінічній практиці стандартних опитувальників, наприклад ICIQ-SF, рекомендованих Європейською асоціацією урологів, SEAPI-QMM, правомірності набувають власні авторські варіанти у вигляді карт опитування [53, 149, 255, 331, 335]

Треба звернути увагу, що більшість опитувальників складені для використання в повсякденній практиці з метою оцінки симптомів НС та їх впливу на ЯЖ. Тому доцільно дати коментар по основним з таких інструментів.

В роботі Д.Ю. Пушкаря із співавт. (2013) представлений огляд сучасних закордонних опитувальників, спеціально розроблених для оцінки клінічної картини та ЯЖ у жінок, які страждають на хвороби сечостатевої системи [119]. Документи складені з дотриманням валідності (обґрунтованості), надійності та чутливості. Автор виділяє дві підгрупи опитувальників: загальні чи неспецифічні, розраховані на оцінку ЯЖ у різних

груп населення та специфічні – тільки для категорії пацієнток, які мають певну нозологічну форму. Наводяться приклади чисельних опитувальників, присвячених оцінці симптомокомплекса ГАСМ, деякі з них відносяться до комбінованих. Так, з них знайшли широке використання – The Qeractive Blodder Ques – Urgency, severity and impact Questionaire (USIQ) по оцінці ступеня вираженості та впливу на ЯЖ ургентності (імперативності) НС; опитувальник Королівського здравоохранения «The King's Health Questionnaire», розроблений для оцінки вираженості ЯЖ у даної категорії.

Вдало доповнює інформацію із вказаного питання робота А.Н. Нечипоренко із співавт. (2014) [100]. Автори посилаються на ряд анкет, що найбільш часто використовуються у жінок із СНС. А саме: Incontinence Quality of Life (I-QoL), King's Health Questionnaire, Incontinence Impact Questionnaire, Nottingham Health Profile, Sickness Impact Profile. Три перших анкети були спеціально розроблені для оцінки ЯЖ пацієнтів, які страждали від нетримання сечі, решта – для оцінки ЯЖ за їхнім загальним станом [100, 138].

В публікаціях М.Ю. Коршунова та Е.І. Сазикина (2008) описані етапи валідності нового опитувальника по симптомам дисфункції тазового дна та їх впливу на ЯЖ [62] Увагу привертає стаття П.Г. Сороки із співавт. (2008), присвяченої питанню ЯЖ в урогінекології із представленим власно розробленим опитувальником у випадках розладів сечовипускання [139].

Таким чином, за результатами ретельного опитування на етапі діагностичного пошуку стає можливим орієнтуватися на сукупність специфічних і неспецифічних симптомів, що разом дозволяють скласти об'ємний симптомокомплекс, за яким визначається цілісна, типологічна картина хвороби, об'єктивізована єдиним патогенезом.

Варто наголосити, що окремої уваги потребує симптом ургентності, що вважається основним в синдромі ГАСМ і який складає проблемність в плані опису за допомогою стандартних фраз. З метою об'єктивізації автори використовують з позитивною їх оцінкою спеціальні шкали. В публікації Д.Ю. Пушкаря із співавт. (2010) приводяться декілька найбільш популярних

з них. Зокрема URS (Urgency Rating Scale) – 5-рівнева шкала використовується як альтернатива щоденника сечовипускання, за якою визначається рівень ургентності при кожному сечопуску [117]. UPS (Urgency Perception Scale) виділяє три рівні, проте її не можна визнати оптимальною оскільки не дозволяє представити ступінь ургентності [211]. Критично оцінюючи більшість з них, автори отримальною вважають шкалу, запропоновану J.G. Blaivas et al. (2007) яку одночасно використовують із щоденником реєстрації сечовипускання [196]. В роботі обговорюється й відносно новий метод (Urgency Severity Scale – USS), за яким можна характеризувати ступінь ургентності, пов'язану з кожним актом сечовипускання, що відмічається в стандартному щоденнику [276].

Останнім часом більше уваги надається Композиційній шкалі оцінки симптомів ГАСМ (The Overactive Bladder – Symptom Compasite Score; OAB – SCS), що є найбільш систематичною та всебічною [284]. Подальший комплекс обстеження потребує включення консультацій декількох фахівців – урологів, невропатологів, гінекологів, тощо. Об'єктивні дані на наступному етапі передбачають вивчення функціональних та анатомічних змін. Фізикальні ознаки відносяться до важливих свідчень про наявність патологічного процеса. Тому, повному об'єктивному клінічному обстеженню приділяється велике значення. З відомих причин, приділяється значення виконанню скринінгового неврологічного дослідження з оцінкою розумового статуса, чутливої та моторної функції нижніх кінцівок, визначається екстрогенний статус.

Дослідженню тазових органів належить одне із провідних місць. Тому, неодмінною умовою є консультація онколога. При гінекологічному обстеженні проводяться спеціальні проби (Вальсальви, кашлєва), тест елевації шийка СМ. Визначається наявність цистоцеле, ректоцеле чи ентероцеле, ступінь опущення матки в спокої та при напруженні. Тобто правильна постановка діагнозу потребує підтвердження факта НС, оцінки стану тазових

органів та промежини, а також дистопії тазових органів усіма доступними засобами, встановлення взаємозв'язку НС з дистопією тазових органів.

До загальновідомих і необхідних методів обстеження відноситься комплекс лабораторних рутинних досліджень, в тому числі біохімічних, бактеріологічних, значення яких не потребує коментарій. Деякими авторами пропонуються власні, безумовно, значущі для диференціальної діагностики методи, проте використання їх обмежується доступністю в плані технології виконання та вартості. До таких можна віднести, наприклад, подану в роботі В.Д. Петрової (2005) лабораторне визначення ознак ДСТ: значна оксипролінурія, що свідчить про збільшення швидкості розпада колагена; морфологічні та функціональні зміни тромбоцитів, що проявляються в перевазі старих, дегенеративних, вакуолізованих їх форм, зниження їхньої агрегаційної здатності [112].

До спеціальних методів дослідження відносять, передусім, цистоуретроскопію. За її результатами оцінюється анатомія нижнього відділу сечового тракту та стан слизової СМ і уретри.

Найбільш широкого використання, виправдано в силу розвитку сучасних технологій, набуло УЗД. Його можливості дозволяють оцінити анатомічні зміни, що й при цистографії: конфігурацію шийки СМ та її положення, а також сечовивідного канала. При цьому результати фіксуються в спокою та при напруженні. Завдяки новітнім технологіям 3G реконструкції зображення стало можливим розробити та впровадити критерії оцінки стану уретрального сфінктера. В результаті отримані дані щодо об'єму, товщини стінок різних відділів СМ, стану внутрішньої поверхні слизової оболонки, діаметру і площини перетину сечовивідного канала на поперекових зрізах верхньої, середньої та нижньої третини уретри, стану шийки СМ та внутрішнього сфінктера уретри. При потребі визначається наявність залишкової сечі та її об'єм.

В публікаціях саме результатам УЗД присвячено значна увага в плані значимості для діагностики НС [24, 112, 115].

В інформаційних ресурсах велике місце належить уродинамічним обстеженням [22, 23, 99]. Необхідність їх обумовлена потребою визначення та кількісного виміру параметрів накопичувальної та евакуаторної функції СМ, а також якісної оцінки результатів. Даним урофлоуметрії присвячено багато публікацій, за якими можна простежити динаміку швидкості потоку сечі під час акта сечовипускання та оцінити її за якісними та кількісними показниками [113]. Цистометрія дає можливість дослідити фазу наповнення СМ і, таким чином, виявити фізіологічний та максимальний об'єм сечовипускання, некоординовані коливання детрузорного тиску, його тонус. Особливу цінність, як відмічають автори, представляють результати цистометрічної ємкості та «стабільності» СМ – коливань детрузорного тиска. Цистометрична ємкість залежить від функції детрузора, еластичності стінки СМ, сенсорної складової провідних нервових шляхів. Автори пропонують цистометрію виконувати з використанням тестів з холодною водою, лідокаіном, придають значення профілометрії уретри (О.І. Неймарк, І.Н. Яговдик, 2014) [98, 156].

На тлі достатньо широко представлених в літературних джерелах результатів досліджень, присвячених діагностиці різновидів НС, на нашу думку, не виправдано недостатньо уваги приділено вивченню дисгормоногенезу у жінок, виявленню вікозалежності, характеристики і взаємозв’язку його із функцією накопичення та евакуації сечі. Тільки в окремих роботах (З.А. Леонов, В.В. Флоренсов, 2013; Э.В. Мудраковская, С.Г. Горелик та ін., 2012) містяться сучасні дані відносно сінтеза жіночих гормонів, для деяких з них представлені відомості щодо метаболічних та функціональних ефектах [80, 90].

Потреба у подальшому, поглибленому вивченні вказаних вище питань набуває особливої вагомості з огляду на кількість жінок з НС, розвиток якого чітко простежується з їх постарінням та постменопаузним періодом.

Таким чином, приведений вище аналіз інформаційних ресурсів свідчить, що складність патогенезу, полінозологічність та комплексність

проблеми розвитку НС обумовлює труднощі, які виникають при диференціальній діагностиці її форм, не дивлячись на, начебто, простоту по факту. Відмічається важливість системного підходу, комплексного принципу при розробці плану обстеження індивідуально визначеного, оскільки тактика вибору лікування залежить від результату виявлення істинної форми. Разом з тим існує потреба у поглибленому вивченні дисгормоногенезу у жінок, який представляє собою перспективний напрямок удосконалення диференціальної діагностики, а звідси й лікувальної тактики.

1.4 Основні принципи лікування розладів сечовипускання

Лікування НС у жінок продовжує залишатись до кінця не вирішеною задачею і представляє окремий аспект загальної проблеми надання медичної допомоги контингенту. Таке положення знаходить своє пояснення в надзвичайно складних механізмах взаємовідносин детрузорно-сфінктерної системи, коли порушуються усі три функції СМ – накопичення, утримання та вивільнення сечі [72, 115, 121]. Крім того, виходячи із принципу персоніфікованого підходу до вибору тактики лікування, вирішальним стає питання диференціальної діагностики, визначення причин, призводящих до розладів сечопуску, деталізоване виявлення симптомів. Тобто на першому етапі особливо важливим є дотримання системного підходу, де анамнез має рівноцінне з іншими об’єктивними дослідженнями діагностичне значення, а його дані впливають на вибір лікування.

Складність підбору індивідуальної терапії полягає також в тому, що, на жаль, результати як консервативної, так й хірургічної допомоги на сьогодні не можна визнати достатньо ефективними через нестійкій ефект, часте рецидування. До чого є багато відомих та невідомих передумов. Передусім, як при любому іншому захворюванні, суттєвими елементами лікування є здійснення його на ранніх стадіях захворювання, комплаєнс та технології хірургічного втручання. Кожен із перерахованих критеріїв не знаходить втілення в клінічній практиці. Як відмічалось в попередньому підрозділі, для

зазначеної категорії пацієнток характерним є пізнє звернення з цілого ряду причин, серед яких не остання роль належить необізнаності, менталітету. А у випадках оптимальної для пацієнтки ситуації, в більшості вони не дотримуються призначень, не проявляють наполегливості в досягненні кінцевого позитивного результату, якого вимагають також принципи поведінкової терапії.

Проте, незважаючи на певні труднощі в питаннях надання медичної допомоги хворим із НС, з роками йому приділяється все більше уваги, що знаходить відображення в інформаційних ресурсах. В них широко обговорюються комплексні медикаментозні підходи. Тим більше, що, за умов розвитку сучасної фармакологічної індустрії, з кожним роком розширюються можливості їхньої реалізації. З розробкою нових, удосконаленням існуючих препаратів для фармакотерапії виникає потреба у вивченні і доведенні їх фармакодинамічних властивостей зі зменшенням кількості побічних ефектів. В результаті таких досліджень клінічна медицина нині володіє достатнім арсеналом препаратів різної спрямованості дії в залежності від стану детрузора та сфінктерного апарата.

Хірургічний напрямок спеціалізованої допомоги також володіє значним арсеналом методів, який з кожним роком розширюється завдяки новітнім технологіям. Перед безпосереднім викладенням основних положень до лікування розладів сечовипускання варто підкреслити загальну позицію, якої дотримується більшість авторів. Вона полягає в тому, що на тепер, незважаючи на різницю уродинамічних характеристик та причин розвитку, існує єдиний підхід до консервативного лікування у разі СНМ та ГАСМ. Він є комплексним і передбачає медикаментозну та не медикаментозну складові [72, 134]. Треба уточнити, що, за даними різних авторів, консервативні методи показані переважно при легкому та середньому ступені НС.

Варто також додати, що не медикаментозні заходи, на відміну від медикаментозних, однаково рекомендовано і доцільно застосовувати при різновидах НС. Вони носять загальний характер і стосуються, передусім,

способу життя з дотримання його здорового режиму та обмеженим фізичним навантаженням. Передбачається відмова від шкідливих звичок, збалансоване харчування, направлене на зниження маси тіла у пацієнток, вага яких більша за норму на 30%, раціональний прийом рідини, вітаміни групи В та загальноукріплюючи засоби, а також лікування супутніх хвороб. Останнє набуває особливого значення з огляду на те, що частота НС має пряму залежність від віку, з яким зростає полі органна патологія.

За даними різних авторів, практична більшість хвороб не тільки сечостатевої системи, але й інших органів і систем обтяжують перебіг НС. Необхідною умовою є тренування СМ, суть якої в поступовому видовженні проміжку між сечовипусканнями з метою збільшення функціональної його ємкості. Сечопуск “по годинам” дозволяє скоротити кількість виділеної сечі. Значне місце в комплексному немедикаментозному лікуванні займають спеціальні гімнастичні вправи, що спрямовані на зміцнення м’язів промежини та м’язів тазового дна за умов відсутності виражених анатомічних дефектів.

На сьогодні існує цілий ряд авторських методик (за Д.М. Атабековим та К.Н. Прибилової, Р.А. Юнисовим, вправи Н. Кегеля, тощо) [134]. Автори доводять, що завдяки ним відбувається покращення кровопостачання органів малого таза, зміцнення м’язово-зв’язуючого апарата, відновлюється тонус м’язів тазового дна, корекція замикальної функції сфінктерів уретри, нормалізація анатомічних взаємовідносин між шийкою СМ, уретрою та симфізом, що разом забезпечує зміцнення опори проксимального відділу сечовивідного каналу і, таким чином, сприяє утриманню сечі [134]. Проте, ключовим фактором отримання бажаного успіху є мотивація пацієнтів в поєднанні з комплаєнсом. Тільки за таких умов автори наводять дані позитивного ефекту у 40 – 60% випадках. Більша ймовірність такого результату, згідно значної кількості публікацій, належить при використанні методів біологічного зворотнього зв’язку. В основу принципу закладено ефект рефлекторного гальмування скорочення детрузора під час самовивільнення та

достатніх по силі скорочень м’язів тазового дна. Ідея способу в отриманні візуального чи слухового сигналу від датчика, що розташований у піхві.

Широкого застосування з досить позитивним результатом, як відмічають автори, набула електростимуляція м’язів тазового дна. Існує декілька її варіантів: промежинна, вагінальна, анальна, сакральна. Механізм дії полягає у непрямій стимуляції вказаних структур через гілку статевого нерва. Більшість дослідників вважають доцільним проводити електростимуляцію у ділянці розташування СМ. Вона сприяє збільшенню ємкості міхура, підвищенню тонуса сфінктерів завдяки нормалізації оксигенації тканини та обмінних процесів, покращенню кровопостачання м’язів тазового дна. Ефективність лікування за умов, що вказані вище, в літературних джерелах коливається від 50% до 70,0%.

Окреме місце в лікуванні СНС та змішаної форми НС займають вагінальні та промежинні оклюзійні та підтримуючи засоби. Незалежно від різновидів моделей їх метою є створення додаткового опору для органів малого тазу. За допомогою песарія відновлюється топографо-анатомічні взаємовідносини між вагіною ,уретрою та СМ. Проте, при багатьох перевагах методу, він вимагає ретельного індивідуалізованого підходу при виборі песарія, хоча їх зараз виготовляють різних розмірів і форм. Має він й суттєві недоліки. Останні достатньо непрості, оскільки при них складаються передумови розвитку таких ускладнень як кольпіти, пролежні, інфекційні ускладнення, пошкодження слизової оболонки вагіни. Крім того, незручність застосування мотивують частоту відмов пацієнток від даного методу. На сьогодні вивчається питання можливого використання електронних песарій на основі механічної компресії уретри.

Плазмоліфтинг (гемологічне армірування тканини) відноситься до більш пізніх розробок. Багата тромбоцитами плазма прискорює проліферацію стовбурових клітин, сприяє регенерації та ревіталізації власних резервних механізмів омолодження і відновлення еластичності тканини. Введення препарата у простір між передньою стінкою вагіни та уретрою у ділянку

точки G, що відповідальна за утримання сечі, дозволяє зменшити об'єм першої та фіксувати другу структуру. Процедура вважається безпечною та рекомендується декілька разів на рік.

Далі зупинимось на консервативному медикаментозному лікуванні. В даному випадку є відмінності, які підпорядковуються виду НС, патогенетичним механізмам їх розвитку. Комплексна консервативна терапія передбачає комбіноване використання вищеперерахованих заходів та замісної гормональної терапії (ЗГТ). В літературі широко обговорюється досить успішне їх застосування [142, 175, 324, 339, 348]. При СНС, що частіше проявляється в період менопаузи, фармакотерапія спрямована на збільшення тонуса урогенітального сфінктера.

Метою медикаментозної стимуляції сфінктерного апарата СМ та сечовивідного каналу є збільшення уретрального і зниження міхурового тиску. До таких препаратів відноситься прозерин, виправданим є також призначення пікамілона (нікотінал-гамааміномасляної кислоти). При цьому зменшується гіпоксія детрузора і, водночас, підвищується його чутливість до атропіну. Повернемось до препаратів жіночих статевих гормонів – естрогенів. Механізм їхньої дії на структури урогенітального тракта доведені і широко оприлюднені [236, 265, 303, 306]. Він спрямований на покращення кровообігу, трофіки і скорочувальної активності м’язів тазового дна, нормалізації функції детрузора.

На основі даних літератури та власних досліджень В.Е. Балан узагальнив механізм дії естрогенів і представив їх наступним чином: вони сприяють проліферації вагінального епітелія, збільшують синтез глікогена, відновлюють популяцію лактобацил та кіслотність вагінального середовища; поліпшують кровопостачання усіх прошарків уретри, м’язовий тонус та якість колагенових структур, проліферацію епітелія; збільшують скорочувальну активність детрузора внаслідок покращення трофіки та розвитку адренорецепторів; покращують кровопостачання, трофіку, скорочувальну активність м’язів тазового дна, колагенових структур його

зв’язуючого апарата і, таким чином, сприяють утриманню сечі та перешкоджають піхвоопущенню, розвитку цистоцеле; стимулюють секрецію імуноглобулінів парауретральних залоз і попереджають розвиток висхідної інфекції сечовивідних шляхів [195, 319].

До найбільш поширених препаратів такої дії відносяться естріол, тиболон, а також комбінація левоноргестрела та естрадіола. В результаті такої терапії підвищується чутливість до α-адреноагоністів, що обґрунтовує доцільність застосування ЗГТ та α-адреноміметіків. Останні разом із інгібіторами звортнього захоплення серотоніна підвищують тонус сфінктерного апарата. Гладенькі м’язи уретри скорочуються і, таким чином, зростає уретральний тиск. До препаратів такої дії відносяться ефедрин, мідодрин із групи інгібіторів і норадреналіна – дулоксетін.

Вважаємо доцільним серед решти робіт, присвячених консервативному лікуванню НС виділити публікацію А.С. Князюк із співавт. (2007), в якій представлено огляд літератури з даної теми, а також подаються власні результати спостереження за 8 років із аналізом залежності ефективності лікування від тривалості захворювання, дотримання режиму та віку пацієнтів; здійснена оцінка віддалення результатів [60]. Отримано підтвердження, що ефект такого лікування кращий у випадках початку лікування при ранніх проявах НС і осіб молодшого віку.

Підсумовуючи варто зазначити, що оскільки СНС все таки превалює у жінок з прогресуючою урогенітальною атрофією внаслідок незворотніх вікових метаболічних змін, обумовленими зростанням дефіциту естрогенів, патогенетично обґрунтованим є їх застосування в клінічній практиці.

У випадках ГАСМ медикаментозна терапія в комплексі із не медикаментозною, яка є загальною для різновидів НС і представлена вище, відноситься до першої лінії лікування. Для чого використовують лікарняні засоби, що відносяться до різних фармакотерапевтичних груп з різним механізмом дій [8, 51, 151, 183, 298]. Консервативне лікування спрямовано на пригнічення моторної активності СМ із збільшенням його функціональної

ємкості з тим, щоб забезпечити зменшення числа сечопуску на добу, епізодів НС, кількості та ступеня інтенсивності імперативних потягів, епізодів ноктурії. До таких препаратів, передусім, відносяться холіноблокатори, що володіють антихолінергічною дією. М-холінорецептори зменшують скорочувальну функцію СМ. За даними літератури відомо, що в детрузорі є два види мускаринових рецепторів – M_2 та M_3 із п'яти, що виділені на тепер.

Тобто розташування решти в інших структурах пояснює побічні ефекти, що досить часто виникають під час лікування [183, 208, 227, 263]. В контексті зазначеного інтерес представляє стаття Г.Г. Кривобородова, Е.І. Тура «Комплексный медикаментозний поход к лечению симптомов гиперактивного мочевого пузыря» (2017). В роботі представлено огляд даних, що стосуються медикаментозного лікування ідеопатичного та нейрогенного ГАСМ [72]. Концентрується увага, що досить часто ефективності М – холіноблокаторів недостатньо для покращення симптомів, пов'язаних із ГСМ. З метою підвищення консервативного лікування запропоновано комбіноване використання антихоліненергічних препаратів та агоністів β_3-адренорецепторів СМ.

Одним із перших, позитивні результати такого комплекного підходу представив P. Abrams et al., (2006) [180]. Доведено, що лікування соліфенацином (2,5, 5 та 10 мг) та міробегроном (25 та 50 мг) в різних дозировках статистично значимо переважають по ефективності монотерапію, при цьому не збільшуються і не підсилюються побічні ефекти. Автори відмічають, що з появою нових лікарських засобів можливості їх використання в якості розвитку медикаментозного напряму в лікуванні різновидів ГАСМ досить швидко розширюються [185]. Сьогодні на фармакологічному ринку представлені різні препарати, що відносяться до М-холіноблокаторів, проте мають відмінність один від одного по деяким ознакам. При виборі важливою є здатність препарата селективно впливати на M_2 та M_3 – холінорецептори СМ з тим, щоб уникнути побічних ефектів з боку інших органів і систем.

Як свідчать Пушкарь Ю.Д. із співавт. (2010), на основі доведеного значення уротелія на скорочувальну чи розслаблюючу функцію СМ, речовини (наприклад гливек), що призводить до блокади міжклітинних взаємодій в слизовій оболонці СМ – уротелія та інтерстиції значно знижують спонтанну гіперактивність міхура [115]. Окремо додамо, що при ГАСМ до немедикаментозних засобів В.Д. Петрова (2005) пропонує використовувати з позитивним результатом іглорефлексотерапію (аурикуло-терапія на основні та допоміжні точки СМ, уретри, нирок), як самостійний метод лікування у хворих, які не переносять антихоліненергічні препарати або вони не ефективні [112].

Більшість авторів, до яких приєднуємося, вважають, що тактика лікування змішаного НС повинне включати декілька етапів, власне, як й інших його видів, а саме: комплексне консервативне, до якого входять антимускаринові препарати, та немедикаментозне, загальні принципи якого вже обговорювались. Другий етап – оперативне лікування, сучасні принципи якого подамо нижче.

Доцільно наголосити, що позитивні результати консервативного лікування, за даними різних авторів, суттєво коливаються, на що ,безумовно, впливають й суб'єктивні фактори. Узагальнюючи можна відмітити, що вони перебувають в межах 25,0 – 82% [92, 205, 211, 217, 291]. Водночас, автори звертають увагу на частоту рецидивів, найменший відсоток їх не перевищує 20%.

Далі представимо хірургічні методи лікування, які в клінічній практиці існують понад 150 років і на сьогодні їх нараховується більше 200 видів, що обумовлено недостатньо високою ефективністю консервативного лікування, а також відсутністю жодного, який би забезпечував бажаний 100% позитивний результат [115, 252, 271, 290]. Як свідчать дані літератури, виконання оперативного втручання навіть із залученням сучасних технологій не є запорукою щодо уникнення ускладнень та ймовірності рецидування [153, 297, 317, 344].

Оперативне втручання показано хворим, які мають середню та, головним чином, тяжку ступінь НС із безрезультативним консервативним лікуванням. Згідно даним літератури, основними його задачами вважаються такі як корекція заднього міхурово-уретрального кута, звуження проксимального відділу уретри, її видовження та ліквідування цистоуретроцеле, укріплення сфінктерного апарата СМ. Корекція неспроможності м'язів промежини, зокрема, m. levator, проводиться за показами. Усі види операцій здійснюються вагінальним, надлобиковим або комбінованим доступом.

Виділяють чотири групи операцій: операції, що відновлюють нормальну міхурово-уретральну анатомію через вагінальний доступ; різні варіанти позадулобикової уретропексії; операції, корегуючі міхурово-уретральну анатомію та фіксуючі м'язово-зв'язуючий апарат комбінованим доступом; різні модифікації слінгових (петлевих) операцій [59, 60, 177, 341]. Задачі даного дослідження не передбачають детальний аналіз технологій існуючих операцій. Разом з тим, відмітимо найбільш поширені на практиці. З 1914 р. існує відновлення передньої стінки піхви – передня кольпографія із формуванням складки Келі. При цьому невдачі досягають 65%. З 1957 р. ігольна уретропексія та в подальшому її модифікації стали невід'ємною складовою арсеналу хірургів при лікуванні НС. Відсоток ефективності не перевищує 65%.

Абдомінальна позадулобикової кольпопексії – два класичних метода - Marshall – Marchetti – Krantz (MMM) та Burch кольпосуспензії. Тривалий час остання була операцією першого вибору і вважалась «золотим стандартом».

З роками був розроблений лапароскопічний підхід при виконанні операції. Позитивні результати досягли 87 – 97%. Вперше описана в 1888 р. Шульцем (за даними А.И. Неймарка, М.В. Раздорского, 2013), одна із оригінальних методик для корекції СНС – субуретральний слінг [97]. Концепція відновлення функції шляхом оточування уретри підтримуючою тканиною від пацієнта або чужорідного матеріалу склалася ще на початку

XX століття. Успіх операції варіює від 70% до 95%. Варто зазначити, що з роками слінгові методи були піддані чисельним модифікаціям. Зараз слід підкреслити, що вагінальна стрічка без натяжіння (TVT, IVS) – один із останніх варіантів слінінгових процедур і відноситься до п'ятого виду оперативних втручань. З часом саме різноманітним технологіям слінінгових або петльових операцій присвячується чисельна кількість робіт [27, 43, 59, 253, 275]. Не доцільно і неможливо описати усі способи.

Важливо зауважити, що основу різних модифікацій складають відомі анатомо-функціональні відомості о сфінктерном механізмі СМ та його значенні в патогенезі НС. Сутність таких втручань полягає у створенні надійного механізму закриття, який не передбачає відновлення пошкодженого сфінктерного апарата, а призводить до пасивного утримання сечі шляхом компресії сечовипускного каналу [150, 315, 334, 338].

Звернемо увагу на роботу О.М. Чайки (2016), в якій отримані експериментальні докази стосовно того, що експлант для TVT – уретропексії є безпечним щодо впливу на біологічні тканини, а жирова тканина у поєднанні з плазмою, збагаченою автологічними тромбоцитами, створює умови для об'ємної пластики та позитивно впливає на неоангіогенез і утворення зрілої сполучної тканини в періімплантаційній зоні [153]. Автором вдалося розробити методику детонування жирової автомаси та плазми, збагаченої автологічними тромбоцитами, парауретрально та паравезикально в зоні сітчастого експланта у жінок із СНС та пролапсом тазових органів, що дозволяє нормалізувати функції везікоуретрального сегмента та відновити сфінктерний механізм.

Інтерес представляє робота О.Б. Лорана із співавт. (2012) [83, 102, 219, 230]. Результати експерименту дозволили їм прийти до висновку про можливість і доцільність використання 15% геля Коллост у жінок із СНС, в якості об'ємоутворюючого матеріала для параутральної ін'єкції з метою звуження прозору уретри та запобігання НС. Не можна залишити поза увагою напрямок, який активно розробляється в світовій практиці. Він

присвячений використанню трупних алотрансплантатів в якості основи для слінінгових операцій [3, 16, 52, 59].

Разом з тим, досвід використання слінгових операцій, за даними різних джерел, свідчить, що персистуючі чи наново виникнені НС різного ступеню важкості спостерігається у 20% хворих після подібних втручань [43, 221, 254].

Підсумовуючи, треба визнати, що проблема хірургічного лікування НС далека від вирішення. Частота невдач висока, що підтверджує положення. Автори приходять до єдиної думки, до якої схиляємось, що кожна операція повинна мати конкретне, індивідуалізоване патогенетичне обґрунтування [41, 69, 286, 327].

Таким чином, результати аналізу наукових літературних джерел з питань лікування різновидів розладів сечовипускання свідчать, що автори єдині в своїй думці відносно їх складності та невирішеності, а звідси надзвичайній актуальності і перспективності досліджень в цьому напряму. Варто повторитись і в якості підтвердження наголосити на частоті незадовільних результатів, рецидуванні як після консервативного, так й операційного лікування. Оскільки, певною мірою, вони пов’язані із пізнім зверненням, комплаєнсом, виникає потреба в масштабному системному підході до поінформованості населення з питань НС, сучасних можливостях лікування, позитивні результати якого напряму залежать від володіння обізнаністю з факторами ризику, своєчасності звернення до фахівців з першою появою симптомів, уважного ставлення до власного здоров’я з дотриманням принципів здорового способу життя, лікарських призначень та рекомендацій.

Актуальними залишаються питання медикаментозної терапії, особливо з появою удосконалених форм та нових лікарських засобів, фармакологічна дія яких спрямована на відновлення нормального сечовипускання чи, принаймі, суттєвого покращення ситуації за допомогою поліпшення якості життя.

Особливої уваги потребує аспект гендерної ендокринології в зв’язку з постарінням населення та відомими гормональними змінами в організмі жінок, що складає одну із найважливіших передумов різновидів НС.

Зазначене мотивує уточнення показань до естроген-андрогенної терапії (препаратів, їх поєднання, схем та дозировок, тощо). Потребує, безумовно, й розробка, удосконалення хірургічних методів лікування. Вирішення насущних питань лежить в площині як експериментальних, так й клінічних досліджень.

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Яцина О.І., Пирогов В.О., Вернигородський С.В. Стресове нетримання сечі у жінок: один із аспектів проблеми // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2017. - № 2/1. – С. 224-225.
2. Сайдакова Н.О., Шуляк О.В., Дмитришин С.П., Яцина О.І., Шило В.М., Мельничук Я.М., Кононова Г.Є. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки) // Урологія. - 2018. - №3(86). – С.28-36.
3. Яцина О.І. Якість життя жінок в її взаємозв’язку із поширеністю розладів сечовипускання в Україні // Урологія. - 2018. - №4(87). – С.17-23.
4. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Горовий О.В. Класифікація стресового нетримання сечі у жінок. Урологія, андрологія, нефрологія // Мат-ли Ювілейної конф.; Харків, 5-6 жовтня 2017. - С. 295-298.
5. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трофинюк Л.Ю., Горовий О.В. Поширеність та фактори ризику стресового нетримання сечі серед стаціонарних хворих // Мат-ли наук.-практ. конф. з міжн. участю: Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми шляхи вирішення; Харків, 24-25 травня 2018. – С. 282-283.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

Багатоспрямованість експериментального дослідження обумовила потребу залучення до реалізації матеріальні бази: Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України (експериментальна лабораторія), ДУ Інститут фармакології та токсикології НАМН України. Робота виконувалась на договірній основі. При цьому притримувались до вимог закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Відомості Верховної Ради України – 2006 №27. – С. 990, а також «Науково-практичних рекомендацій по утриманню лабораторних тварин і роботі з ними» ДФУ МОЗ України (Протокол №8 від 22.06.2012 року).

Далі послідовно, дотримуючись змісту вказаного тексту, представляємо безпосередньо матеріали і методи дослідження.

2.1 Матеріали і методи дослідження хворих з розладами сечовипускання

Особливістю дизайну дослідження став системний підхід, яким передбачено вивчення результатів аналітико-синтетичного аналізу соціологічного опитування, що представляють суб’єктивну складову та

даних офіційної звітності, як об'єктивної його частини. Важливим елементом є факт отримання одночасно відповідної інформації за 2016 рік. Прокоментуємо первинний матеріал кожної частини роботи.

Перша складова дослідження представлена масштабним соціологічним опитуванням, що відбувалось впродовж вказаного року за спеціально розробленою програмою відповідно до плану діяльності Всеукраїнської асоціації пластичної та реконструктивної хірургії тазового дна. Опитування, за бажанням, було анонімне і спрямоване на виявлення як частоти, так й характеру нетримання сечі у жінок 18 і старше років. Використовувалась власно запропонована анкета (Додаток 1), якою передбачено три складові.

Перша – була присвячена соціально-побутовому стану жінок, друга – характеру порушень сечопуску, третя – впливу нетримання сечі на якість життя. При цьому зазначене було особливістю роботи. Оцінити, при необхідності, в порівняльному аспекті зазначений параметр було можливим в зв'язку з тим, що питання розробленої анкети перегукувались із такими, що містяться в офіційно визнаному документі «Опитувальник по виявленню впливу нетримання сечі на якість життя» (ICIQ – SF – International Continence on Incontinence Questionnaire Short Form, Международное соглашение по вопросу о недержании мочи), а також «Опроснику по оценке качества жизни при нарушении функцій тазового дна». Популяційним дослідженням було охоплено 30 тис. дорослого жіночого населення усіх регіонів в Україні (по 6 тис. анкет в кожному). Для чого, відповідно до вимог, медичні працівники за місцем звернення жінок з будь-яких причин, а також серед госпіталізованих терапевтичних відділень обласних лікарень, проводили роз'яснення щодо мети дослідження для отримання інформаційної згоди. У разі позитивної відповіді респондентам видавався запечатаний конверт, який містив безпосередньо анкету та другий – із вихідними даними закладу для зворотнього зв'язку. Варто вказати на достатньо низьку активність жінок, навіть, за зазначених умов. Відповідь була відсутня у 7306 випадках (24,4%). Крім того, 3600 анкет (12%) були вилучені із остаточного їх опрацювання з

причини їх недостатньої інформативності. В результаті до аналітико-синтетичного аналізу увійшло 19094 документа.

Отримані результати за даними соціологічного дослідження були доповнені відомостями офіційної звітності.

Акцентуємо увагу, що вони були отримані вперше, за спеціальним замовленням, згідно до програми щодо складання статистичної звітності ДЗ «Центом медичної статистики МОЗ України». Отримані відомості із закладів системи охорони здоров'я МОЗУ відносно частоти нервово-м'язової дисфункції сечового міхура, мимовільного сечовипускання при стресах, енуреза органічного характера та нетримання сечі не уточнене. Зазначені патології входять до класу хвороб нервової та сечостатевої систем, проте знаходяться за рамками передбаченої офіційної звітності. Безумовно, таку інформацію слід вважати попередньою і, разом з цим, цікавою та важливою, як перший крок до шляху володінням реальним станом проблеми розладів сечовипускання у жінок. Тим більше, що вони були доповнені подібними даними за 2017 рік.

Дані соціологічного дослідження доповнювались також об'єктивними результатами комплексного обстеження за ретроспективним вивченням 97 історій хвороб жінок з різним ступенем тяжкості урогенітальних розладів, які перебували на стаціонарному лікуванні 2017–2019 роки в багатопрофільному медичному центрі (Університетська клініка №1).

Середній вік жінок становив 54,7±0,9 років, тривалість постменопаузи – 7,51±0,78 років. Різновиди порушення сечовипускання пов'язані з настанням менопаузи.

Крім того, в поліклінічних умовах урофлоуметрія проведена була 293 жінкам постменопаузального віку. Виходячи із задач дослідження, обумовлених його програмою, увага прицільно була спрямована на ретельному аналізі даних уродинамічного дослідження (УДД). До його складу увійшли: урофлоуметрія, профілометрія уретри, цистометрія

наповнення/випорожнення, дослідження «тиск – потік», електроміографія тазового дна.

Вивченню підлягали абсолютні величини та екстенсивні коефіцієнти. У разі необхідності визначення достовірної відмінності двох порівнювальних сукупностей використовували критерій Ст'юдента.

2.2 Уродинамічні та електроміографічні дослідження у жінок із розладами сечовипускання

Функціональний стан нижніх відділів сечового тракту, зокрема функції сфінктеру уретри і шийки сечового міхура, накопичувальної й евакуаторної функцій сечового міхура, його електричні потенціали оцінювалися шляхом використання комплексу уродинамічних та електроміографічних досліджень з використанням комп'ютеризованої системи для уродинамічної діагностики PICO-compact фірми Menfis Biomedica (Італія).

Оптимальними методами оцінки функціонального стану нижніх відділів сечового тракту було визнано ретельне опитування хворих з використанням опитувальників з бальною системою оцінки і уродинамічні методи обстеження, серед яких – урофлоуметрія (при дослідженні ми використовували наступні межі, котрі приймалися за нормальні: максимальна швидкість потоку сечі – понад 20 мл/с, середня швидкість потоку сечі - понад 12 мл/с, об'єм сечовипускання – 100-300 мл, час досягнення максимальної швидкості – не більше 6с, загальний час випорожнення сечового міхура і час сечовипускання – однакові, не більше 20с, різниця між ними не більше 2с, затримка початку сечовипускання – не більше 5с, прискорення швидкості потоку сечі – не менше 5 мл/с); цистотонометрія (за нормальні показники цистотонометричних параметрів були узяті наступні: максимальна місткість сечового міхура – 300-500 мл, об'єм сечового міхура при першому позиві – 200-300 мл, пластичність детрузора вважалася нормальною, якщо зростання тиску було до 10 см. вод. ст. (до об'єму до 300 мл), і до 15 см. вод. ст. (до максимального об'єму); профілометрія уретри (за нормальні показники цих

параметрів були узяті наступні: максимальний уретральний тиск – 45-55 см вод. ст., функціональна довжина уретри – 25-40 мм, тиск утримання сечі – більше 40 см вод. ст., максимальний тиск закриття – 50-60 см вод. ст.), електроміографія (як нормальні показники ЕМГ прийняті наступні: детрузор – 33-35 мкв, 282-284 Гц, сфінктер уретри – 40-43 мкв, 339-351 Гц).

Вивчення уродинаміки нижніх сечових шляхів проводили на уродинамічній установці "Mentis BioMedica" відповідно до рекомендацій Комітету із стандартизації Міжнародного товариства з нетримання сечі. Дослідження складалося з кількох частин: урофлоуметрія, цистометрія наповнення, профілометрія уретри, дослідження «тиск-потік». При уродинамічному дослідженні ми оцінювали наступні параметри до і після лікування: швидкість сечовипускання; час сечовипускання; обсяг залишкової сечі; час затримки; максимальний цистометричний об’єм; детрузорний тиск; коливання детрузорного і внутрішньоуретральний тиск; функціональна довжина уретри; максимальний внутрішньоуретральний тиск.

Цистометрія – це реєстрація взаємозв'язку обсягу міхура і тиску в ньому під час його наповнення. Метод дає інформацію про пристосування сечового міхура до збільшення обсягу його наповнення, а також про контроль ЦНС за рефлексом детрузора і щодо сенсорних характеристиках. Пацієнтку можна обстежити в положенні лежачи на спині, стоячи або сидячи, а також можна застосовувати різні провокаційні тести. Наповнення може бути моментальним або тривалим (до 10 мл / хв для повільного наповнення, 10-100 мл / хв для помірного наповнення, понад 100 мл / хв для швидкого наповнення). Застосовують як трансуретральні, так і надлобкові катетери, одно-і двопросвітні.

Внутрішньоміхуровий тиск у спокої варіює в межах 5-15 см вод. ст. В нормі перше відчуття наповнення сечового міхура з'являється зазвичай при обсязі 225±75 мл залежно від швидкості наповнення. У випадках з декомпенсованною функцією детрузора або сенсорноїю недостатністю перше відчуття з'являється при великих обсягах і може викликати у хворої

утруднення в його визначенні. Максимальний цістометричний обсяг (МІДО) залежить від швидкості наповнення, сенсорних нервових шляхів і функціонування детрузора. В "скороченому" міхурі об'єм менше 50-100 мл, а в "декомпенсаторном" міхурі об'єм перевищує 500-1000 мл. Максимальний об'єм заповнення в нормі зазвичай становить 300-500 мл. Нормальний сечовий міхур пристосовується до швидких змін об'єму від 0 до МЦО із збільшенням тиску в 1-4 см вод. ст. на 100 мл об'єму. Аномальне підвищення міхурного тиску може бути викликане фіброзом стінки міхура (стиснений, ригідний міхур), скороченнями детрузора або рухами хворого (абдомінальне напруга, кашель, сміх). Підвищена активність або нестабільність детрузора проявляється більш вираженим підвищенням міхурного тиску, що перевищує 15 см вод. ст.

Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна, сфінктерного апарату тазових органів проведене шляхом комп'ютерної електроміографи (ЕМГ) і було виконане на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4». Сучасне обладнання для проведення сеансів біологічного зворотного зв'язку являє собою комбінацію медичних діагностичних приладів з комп'ютерними апаратно-програмними комплексами для візуалізації отриманих даних. «NeuroTrac™ MyoPlus4» - це універсальний прилад для проведення лікувально-діагностичних процедур заснованих на принципах м'язового біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ), що є похідною формою електроміографічного сигналу. ЕМГ сфінктерного апарату тазових органів виконувалася в режимі Work / Rest (Робота / Відпочинок) Assessment - метод реєстрації біоелектричної активності м'язових і периферичних волокон, що відображає їх стан поперемінно в режимах повного розслаблення і максимальної напруги.

Технологія використання приладу полягає в тому, що для електроміографії використовували одноразові нашкірні електроди, які фіксували на шкірі промежини, і порожнинні – ректальний і вагінальний електроди. Суть процедури полягає у введенні у піхву спеціального датчика,

таким чином, що б він робочою поверхнею був звернений до задньої стінки уретри, що дозволяє виміряти електроміограму сфінктерного апарату нижніх сечових шляхів. Другий датчик встановлюється ректально і вимірює ЕМГ довільного сфінктера анального отвору.

2.3 Загальна характеристика авторських моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі у щурів та дизайн досліджень на експериментальних моделях

Створення експериментальної моделі ГАСМ здійснювалось наступним чином: тварини були розподілені на 2 групи: контрольну та основну. Щурам контрольної групи внутрішньочеревинно вводили 0,3 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 14 діб.

Тварин другої, основної, групи використовували безпосередньо для моделювання ГАСМ в експерименті. З цією метою запропоновано власний, удосконалений спосіб, прототипом якого служила модель гіперрефлекторного сечового міхура В.М. Державіна, Е.Л. Вишневского, Б.С. Гусєва (1977). На власний спосіб отримано Патент на корисну модель №127670 (10.08.2018).

Спочатку до введення лікарського препарату, резервуарну функцію сечового міхура оцінювали за допомогою цистотонометрії. Процедуру повторювали також відразу та на 28 добу після строку закінчення введення лікарського препарату, що використовувався для створення моделі ГАСМ з тим, щоб порівнювати отримані параметри з вихідними, як один із об’єктивних критеріїв підтвердження результату.

Суть способу полягала в тому, що тваринам (статево зрілим щурам самкам) один раз на добу протягом 14 діб внутрішньочеревинно вводили 0,3 мл лікарського препарату Хомбіотензин. Комбінація його складається з резерпіну D_3 - 32 мг, раувольфії D_3 - 32 мг, омели білої D_2 - 32 мг та глоду D_2 - 64 мг; в розрахунку доза резерпіну дорівнювала 0,45 мг/кг маси тварини. Таблетку розтирали в стерильних умовах та розчиняли в ізотонічному

розчині натрію хлориду. Складові препарату нормалізують внутрішньосерцеву гемодинаміку, скоротливість міокарда, тонус артерій, функцію нирок, мають кардіопротекторну дію, що забезпечує кращій перебіг експерименту та знижує летальність тварин.

Наступний етап присвячувався вивченню впливу фармакологічних препаратів. Розподіл тварин за цією ознакою подано в табл. 2.1.

При відтворенні експериментальної моделі СНС також передбачався розподіл тварин на дві групи. У контрольній групі щурам здійснювали тільки розріз шкіри з двох боків над великим сідничним м'язом, після чого рану шкіри зашивали.

У тварин основної групи для відтворення моделі СНС спосіб здійснювався наступним чином. Втручання виконують при внутрішньочеревинній анестезії з розрахунку: кетамін – 9 мг маси тіла тварини, атропін – 0,025 мг на 100 г маси тіла тварини. Після підготовки операційного поля в верхній третині стегна проводили повздошній розтин, далі краї рани розширювали крюками пошарово та оголяли сідничний нерв, який перев’язували вище місця його біфуркації (нейлонова або проленова не розсмокувальна лігатура 1-0). Лігатуру виводили під шкіру, кінці нитки, після перев’язки, залишали до 2 см для легкого видалення по завершенню моделювання. Лігатуру знімали через 14 діб після проведення основних досліджень шляхом повторного розсічення рани в області раніше зробленої резекції. Такий спосіб дає можливість використовувати тварин, після зняття лігатури, як модель для вивчення лікарських форм. По завершенню операції рану ушивали пошарово, для попередження її інфікування наносили гентаміцинову мазь.

Уродинамічними дослідженнями підтверджували створення моделі СНС. Як й в попередньому експерименті при ГАСМ, в подальшому модель СНС використовували для вивчення дії фармакологічних препаратів з метою корекції уродинамічних порушень (табл. 2.2).

Таблиця 2.1

Вивчення дії фармакологічних препаратів на розробленій моделі гіперактивного сечового міхура та їх комбінацій

Група тварин/види фармакологічних препаратів	Спосіб введення фармакологічних препаратів	Кількість тварин, залучених до експери-менту	Тривалість дослідження
Контрольна група	0,3 мл розчину NaCl протягом 14 діб	10	14, 28 доба
Досліджувана група	згідно протоколів дослідження	160	14, 28 доба
Мірабегрон	гастральний зонд	10	14, 28 доба
Спазмекс	внутрішньочеревинно	10	14, 28 доба
Кверцетин	гастральний зонд	10	14, 28 доба
Мірабегрон+Тестостерон	гастральний зонд +внутрішньом'язово+ місцево	10	14, 28 доба
Мірабегрон+Естрадіол	гастральний зонд +внутрішньом'язово+ місцево	10	14, 28 доба
Мірабегрон+Тестостерон+ Естрадіол	гастральний зонд +внутрішньом'язово+ місцево	10	14, 28 доба
Спазмекс+Тестостерон	внутрішньочеревинно +внутрішньом'язово	10	14, 28 доба
Спазмекс+Естрадіол	внутрішньоочеревинно + місцево	10	14, 28 доба
Спазмекс+ Тестостерон+Естрадіол	внутрішньочеревинно +внутрішньом'язово+ місцево	10	14, 28 доба
Кверцетин+Тестостерон	гастральний зонд +внутрішньом'язово	10	14, 28 доба
Кверцетин+ Естрадіол	гастральний зонд +місцево	10	14, 28 доба
Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	гастральний зонд +місцево	10	14, 28 доба
Тестостерон	внутрішньом'язово	10	14, 28 доба
Естрадіол	гель на виголену ділянку спини	10	14, 28 доба

До експерименту були залучені наступні матеріальні бази: Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова

НАМН України та Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України (експериментальна лабораторія). На дану модель отримано Патент № 127670 UA, від 10.08.2018 р., Бюл. № 15.

Таблиця 2.2

Вивчення дії фармакологічних препаратів та їх комбінацій на розробленій моделі стресового нетримання сечі

Група тварин/види фармакологічних препаратів	Спосіб введення фармакологічних препаратів	Кількість тварин, залучених до експерименту	Тривалість дослідження
Контрольна група	для знеболювання	10	14, 28 доба
Досліджувана група	згідно протоколів дослідження	60	14, 28 доба
Кверцетин	гастральний зонд	10	14, 28 доба
Тестостерон	внутрішньом'язово	10	14, 28 доба
Естрадіол	гель на виголену ділянку спини	10	14, 28 доба
Тестостерон+Естрадіол	внутрішньом'язово+ місцево	10	14, 28 доба
Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	гастральний зонд +внутрішньом'язово + місцево	10	14, 28 доба

2.4 Матеріали і методи по забезпеченню експериментального дослідження

В експериментальних дослідженнях в цілому було задіяне 470 щуриць – половозрілих самок лінії Вістар (8 – 9 місяців) вагою 250-300 гр. Весь термін виконання відповідних дослідницьких робіт тварини перебували в умовах і отримували раціон, передбачений існуючими нормативами [17, 34, 44, 47, 49]. Територіально вони перебували в стаціонарних умовах віварію

експериментальної лабораторії Національного інституту хірургії та трансплантолої імені О.О. Шалімова НАМН України.

Передусім зазначимо, що безпосередньо спосіб відтворення в експерименті гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, як власні розробки, що підтверджені патентами України, вважали за доцільне представити за основним текстом дисертації у відповідних розділах [104-105].

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

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

Для підтвердження відтворення стресової моделі нетримання сечі проводились ***морфометричні виміри*** площі зовнішнього периметру циркулярного м'язового шару уретри. Розраховували індекс площі просвіту уретри ($IS_{просвіту}$) як відношення $S_{просвіт}/S_{уретра}X100;$ його розглядали як морфометричний показник, що відображав наявність стресової моделі нетримання сечі. Площа уретри вимірювалась в межах зовнішнього периметру циркулярного шару м'язової оболонки; границі адвентиційної оболонки складно визначити, тому при вимірюванні її не враховували. Оцінка співвідношення саме двох вимірюваних показників при морфометричному дослідженні дозволила нівелювати помилки вимірювань, які виникали при отриманні поперечних зрізів уретри, що деформувалась при фіксації та ущільненні [86]. Використання такого показника, як площа просвіту уретри ($IS_{просвіту}$), дозволило отримати достовірні дані.

Морфометричні виміри здійснювались за допомогою програмного забезпечення аналізу зображень «Paradis».

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

Морфометричні дослідження (виміри товщини базальної мембрани проксимальних канальців нефронів) проводили за допомогою світлооптичного мікроскопу Leica DM 500 при збільшенні ок. 10 об. 40 за допомогою програми аналізу зображень «Paradise», розробленою науково-виробничою компанією «Єва» (Україна). Статистичну обробку результатів дослідження проводили, використовуючи t–критерій Стьюдента.

Для вивчення ***анатомо-функціональних*** уражень нирок та верхніх сечовивідних шляхів у експериментальних тварин із змодельованою патологією гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, а також для дослідження в них відновних процесів після фармококорекції із визначенням найбільш перспективної тактики щодо вибору фармакологічних препаратів для відновлення експериментального гіперактивного сечового міхура, була проведена серія експериментів. Так, на моделі ГАСМ, відтвореної у 170 тварин досліджувалася дія фармакологічних препаратів та їх комбінацій у 17 групах по 10 щурів у кожній. Вони подані вище.

Нижче деталізуємо використані фармакологічні препарати. Для корекції ГАСМ застосовували 1 мл розчину мірабегрону (Астелас Фарма

Юроп Б.В), щодня через гастральний зонд 14 та 28 діб (8мг, 1/6 таблетки розчиненої у 1мл дистильованої води); квертин (ПАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ) щодня через гастральний зонд 14 та 28 діб, 1 мл розчину, що містив 10 мг кверцетину (1/4 таблетки розчиненої у 1мл дистильованої води); спазмекс (Dr.R.PflegerGmbH) щодня внутрішньоочеревинно 1 мл., який містив 0,4мг. троспія хлориду (1/4 таблетки на 10 мл фізіологічного розчину); тестостерону пропіонат (ПАТ Фармак) щодня 14 та 28 діб внутрішньом'язово 0,05 мл готового розчину, який містив 1 мг тестостерону та Дивігель (Оріон Корпорейшин Фінляндія) щодня 14 і 28 діб нанесенням гелю на виголену ділянку спини 0.2 г., який містив 0,2 мг естрадіолу, при комбінації фармакологічних препаратів дози їх не змінювалися. Представляємо розроблені схеми введення фармакологічних препаратів та їх комбінацій.

Проводилась також фармакокорекція комбінаціями препаратів: 1) кверцетин 10 мг, тестостерон 1 мг; 2) кверцетин10 мг, тестостерон 1 мг; естрадіол 0,2 мг; 3) кверцетин10 мг, мірабегрон 8 мг; 4) мірабегрон 8 мг, тестостерон 1 мг, естрадіол 0,2 мг; 5) мірабегрон 8 мг, тестостерон 1 мг; 6) мірабегрон8 мг, естрадіол 0,2 мг; 7) спазмекс0,4 мг, тестостерон 1 мг, естрадіол 0,2 мг; 8) спазмекс 0,4 мг, тестостерон 1 мг; 9) спазмекс 0,4 мг, естрадіол 0,2 мг; 10) тестостерон 1 мг, естрадіол 0,2 мг.

Окремо була проведена серія експериментальних досліджень в 5 групах по 10 тварин в кожній із змодельованим СНС. З групою контролю порівнювались групи тварин із застосуванням наступних препаратів у вищезазначених дозах та їх комбінації з гормонами (кверцетин, тестостерон, естрадіол, тестостерон+ естрадіол, кверцетин+тестостерон+естрадіол; табл. 2.2).

Для гістологічних досліджень в терміни 14 та 28 діб тварин виводили з експерименту. В окремих випадках, при необхідності, строки були розширені, ними передбачались 7, 30, 60, 90 діб.

Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням парафінових блоків та реактивів компанії DAKO, ThermoFisher Scientific з моноклональними антитілами Collagen IV (Clone CIV 22) – маркера

сполучної тканини базальних мембран, Collagen 1 (Clone COL-1) та Collagen 3 (Clone FH-7A) з системами візуалізації En Vision™FLEX, Invitrogen Histostain®-SP. Оцінку імуногістохімічної реакції проводили в 10 полях зору при 200 та 400-кратному збільшенні.

Інтенсивність експресії оцінювали напівкількісним методом на основі вираженості та цілісності забарвлення базальних мембран, ядерного та цитоплазматичного забарвлення клітин за наступною схемою: низька, помірна та сильна, враховуючи локалізацію патологічних змін та відсоток позитивно забарвлених клітин за допомогою фазового аналізу з використанням комп'ютерної програми «Quick PHOTO MICRO 2.3».

Для морфологічного визначення фракцій NO-синтази імуногістохімічне дослідження проводили постановкою непрямої імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами (МКА) до ендотеліальної, індуцибельної та нейрональної фракцій NO-синтази (eNOS, iNOS та nNOS відповідно) фірми Thermo Fisher scientific. Реакція візуалізувалася за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer&DAB Plus Chromogen (Thermo scientific).

При оцінці імуногістохімічного забарвлення використовувався напівкількісний метод, відповідно до якого виділяли 4 категорії:

0 (-) - негативна реакція (забарвлення <5% клітин),

1 (+) - слабке забарвлення (позитивно забарвлені 10-30 % клітин),

2 (++) - помірно виражена реакція (більша частина позитивно забарвлених клітин – 31-60 %),

і 3 (+++) - інтенсивне забарвлення (> 60 % клітин або практично всі клітини епітелію позитивно забарвлені).

Коефіцієнт експресії (КЕ) розраховували для кожного спостереження за формулою: КЕ = Σ (i×v) / 100, де і - інтенсивність забарвлення в балах (від 0 до 3), v - відсоток забарвлених клітин (від 0 до 100% з найбільш вираженою реакцією у 10 полях зору при х400) для кожного значення і. [9, 22].

Для визначення інтерстиційних клітин Кахаля (ІКК) імуногістохімічне дослідження проводили з використанням парафінових блоків та реактивів компанії DAKO та ThermoFisher Scientific з моноклональними антитілами CD 117 (c-kit) з системами візуалізації En Vision^{TM}FLEX та Invitrogen Histostain®-SP. Оцінювали імуногістохімічну реакцію в 10 полях зору при 200 та 400-кратному збільшенні. Інтенсивність експресії оцінювали напівкількісним методом на основі вираженості та цілісності забарвлення базальних мембран, ядерного та цитоплазматичного забарвлення клітин за наступною схемою: низька, помірна та сильна, враховуючи локалізацію патологічних змін та відсоток позитивно забарвлених клітин з використанням комп'ютерної програми «Quick PHOTO MICRO 2.3». Щільність базофільних гранулоцитів (БГ) та ІКК визначали за допомогою світлового мікроскопа при збільшенні х 400. Підрахунок клітин і їх типування проводили в 10 полях з наступним перерахунком на одиницю площі (S=0.01мм^2). Функціональну активність БГ (дегрануляцію) оцінювали як відношення числа повністю дегранульованих клітин до загальної кількості аналізованих клітин, виражене у відсотках [2].

В якості контролю були ділянки сечового міхура, отримані від тварин до початку лікування. Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (1мм^2). Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів.

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

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

Для моніторингу прижиттєвих змін сечовивідних шляхів використовували МРТ с застосуванням МР-урографії до та після діурезного навантаження.

Контрастність зображення тканин на томограмах залежала від часу, необхідного для релаксації протонів, а точніше від двох компонентів: Т2 – часу поперечної (спін-спінової) релаксації і Т1 – часу поздовжньої (спін-решіткової) релаксації.

Для характеристики тканин отримували T1W-TSE, так і T2W, T2W-SPAIR з ідентичною орієнтацією та параметрами зрізів. Для визначення функціональної здатності сечовивідні шляхи (СВШ) використовували Urogramm 3D SENSE до та після діурезного навантаження. Дослідження виконували в Coil SENSE–BODY, орієнтували зрізи коронально під невеликим кутом, приблизно паралельно хребту.

T1W-TSE в корональній площині отримували із застосуванням послідовності Turbo SE (швидке спінове ехо) з такими параметрами: TR – 490мс, TE – 10 мс, матриця – 416х512, FoV – 478 мм, товщина зрізу – 2 мм, через 0,5мм.

T2W-TSE в корональній площині отримували із застосуванням послідовності Turbo SE (швидке спінове ехо) з такими параметрами: TR – 3539 мс, TE – 80 мс, матриця – 407х528, FoV – 468 мм, товщина зрізу – 2 мм, через 1мм.

T2W-SPAIR в корональній площині отримували з такими параметрами: TR – 4000 мс, TE – 80 мс, матриця – 407х528, FoV – 468 мм, товщина зрізу – 3 мм, через 1 мм.

Urogramm 3D SENSE в корональній площині отримували з такими параметрами: TR – 1216 мс, TE – 650 мс, матриця – 230х576, FoV – 293 мм.

Дослідження виконували за методикою товстого блоку (сумарне двовимірне зображення від блоку тканин заданої товщини) або тонких зрізів (товщина зрізу від 0,5 мм); при MIP, Urogramm 3D SENSE-реконструкціях отримували тривимірне зображення рідинновмісних структур. Зображення

формували як з одного блоку збору даних, так і шляхом «склеювання» кількох блоків для більш широких зон інтересу.

На отриманих реконструкціях діагностували варіанти будови та взаємовідношення СВШ. При аналізі первинних тонких зрізів Urogramm 3D SENSE детально оцінювали дрібні рідинні структури пошарово.

Підготовка і спосіб проведення дослідження. Оскільки МР-зображення статичне та є сукупним результатом сканування за кілька хвилин, підготовка до МР-обстеження була спрямована на створення оптимальних умов для отримання якісних зображень. Суть підготовки зводилась до нівелювання рухових артефактів, адекватного виповнення СМ та надання суміжним органам найбільш вигідного діагностичного положення.

Знерухомлення білих щурів під час проведення досліджень виконували внутрішньочеревинним введенням 0,2 мл 5 %розчину тіопенталу натрію та 0,4 мл 1 % розчину пропофолу. Тварини в положенні на спині були зафіксовані за передні та задні кінцівки.

Адекватного виповнення сечового міхура та СВШ досягали фізіологічним водним навантаженням.

Спосіб проведення МРТ – МР-урографія в режимі гідрографії з діурезним навантаженням – включав отримання серії зрізів та відповідну процесингову обробку, побудову тривимірних реконструкцій. Топограму виконували в трьох ортогональних проекціях.

Для діагностики стану сечовивідного тракту від мискового комплексу до сечового міхура проводили першу безконтрастну МР-урографію у фронтальній проекції (T2 FSE, FOV=36–48 см, TE-від 1100 мс і вище, TR-від 20000 мс, час сканування від 20 с до 1 хв). Наступним етапом внутрішньовенно вводили діуретик з розрахунку 0,8 мг/кг маси тіла.

Після оцінки стану СМ та СВШ проводили сканування в корональній площині з T2 FSE. Потім проводили сканування в корональній площині в T1 режимі з ідентичною орієнтацією зрізів, як при Ах T2-ЗЗ. Застосовували

послідовність T1-FSE. Надалі проводили другу МР-урографію – ідентичну першій по орієнтації зрізів та параметрів сканування через 5–10 хв після введення діуретика. Використання діуретиків дозволяло оцінити та порівняти МР-урографічні зображення до та після навантаження. Таким чином ми оцінювали і анатомічні, і функціональні зміни СВШ. Тривалість обстеження разом з укладкою тривала не більше 15–20 хв.

Отримані зображення аналізували на робочих станціях Philips, з використанням програмного забезпечення Extended MR WorkSpace 2.6.3.3.

Методика вивчення скоротливої активності ізольованих препаратів детрузора експериментальних тварин, а також ізольованих його гладенькоm'язових клітин. Сечовий міхур видаляли через 48 год. після введення препаратів і зберігали в охолодженому розчині Кребса такого складу (ммоль/л): 132 NaCl, 4.7 KCl, 1,4 NaH_2PO_4, 1,0 $MgCl_2$, 1.8 $CaCl_2$, 25 $NaHCO_3$, 6,5 глюкози, pH 7,4 підтримували за допомогою газової суміші 5 % CO_2/95 % O_2. Ізольований СМ очищували від залишків жирової та сполучної тканини, розрізали на фрагменти (поздовжні смужки до 3 мм завтовшки). Смужки розміщували в камері з розчином Кребса (35 °C) і розтягували з попереднім навантаженням до 1 г (10 mN). Скоротливу активність смужок досліджували в ізометричному режимі за допомогою тензодатчиків (FTK-0.1, С.К.К., Україна), адаптера LabTrax 4-CDA (WPI, США), програмного забезпечення DataTrax 2 (WPI, США).

Порівняльні дослідження ізольованих смужок засвідчили, що за абсолютними показниками амплітуда скорочення (E_{max}, mN) смужок СМ щурів групи ТХ у відповідь на 120 ммоль/л КС1 (14,9±1,8 mN) була нижчою порівняно зі смужками контрольних тварин (20,6±1,5 mN) і тварин з ГСМ (21,6±1,9 mN). Ця тенденція також проявилася у відповідях на карбахолін (КХ, 10^{-5} моль/л), а саме реакція КХ-індукованого скорочення смужок щурів групи ТХ (124,7±5,0%) була пригніченою порівняно з контрольними тваринами (191,7±33,0%) і тваринами з ГСМ (219,7±12,9%).

Вимірювання проводили після стабілізації скоротливої діяльності смужок протягом 60 хв, а максимальну відповідь під дією 120 ммоль /л KCl у розчині Кребса вважали за 100 % у подальших розрахунках амплітуди скорочень (% KCl) окремих смужок за стимуляції. Скоротливі реакції детрузора щурів досліджували відповідно до двох експериментальних протоколів. По-перше, визначали рівень нейрогенних реакцій у смужок під час трансмуральної стимуляції електричним полем з постійною частотою 20 Гц (СЕП-1) за допомогою електростимулятора ЕСЛ-1 (Україна). Тривалість СЕП-1 складала 10 с з інтервалом 2 хв (0,25 мс, 40 В). Частотно-залежний ефект стимуляції досліджували в діапазоні частот 1-50 Гц (СЕП-2), тривалістю 10 с за 2 хв (0,4 мс, 60 В). Відповіді смужок до (А) та після (В) додавання блокаторів М-холінорецепторів (атропіну), Р2Х-пурино-рецепторів (ab-МеАТФ) і синтезу простаноїдів (індометацину) враховували (В/А • 100, %) у разі визначення їхнього впливу на скорочення. По-друге, досліджували скоротливі реакції смужок під дією АХ і АТФ (кумулятивний доза-ефект).

У роботі використовували солі кваліфікації х. ч. і ч. д. а. вітчизняного виробництва. Ацетилхолін (АХ), карбахолін (КХ), атропін (АТ), АТФ, офметилен-АТФ (ab-МеАТФ) виробництва Sigma (США). Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Ст’юдента, розбіжності вважали значущими за умови $p<0,05$. Статистичну обробку й графічне оформлення результатів дослідження проводили за допомогою OriginPro 8.1 (OriginLab Co, США) і Exel (Microsoft, США).

Виділення ізольованих ГМК сечового міхура. Усі досліди проводили на свіжоізольованих ГМК сечового міхура. Тварини були евтаназовані шляхом зміщення шийних хребців під дією етеру. Після цього розтинали тазову порожнину і вилучали сечовий міхур. Міхур розтинали вздовж і відмивали в модифікованому розчині Кребсу наступного складу (ммоль/л): 120 NaCl, 12 глюкоза, 10 HEPES, 6 KCl, 2,5 CaCl2, 1,2 MgCl2, pH 7,4 (NaOH). Далі під бінокулярним мікроскопом очищували гладеньком’язову тканину міхура від

уротелію та супутніх тканин, а потім у розчині безкальцієвого Кребсу (у ммоль/л: 120 NaCl, 12 глюкоза, 10 HEPES, 6 KCl, pH 7,4 (NaOH)) нарізали її на фрагменти з середніми розмірами 1×1 мм.

Ферментативна інкубація клітин відбувалася в два етапи в розчині безкальцієвого Кребсу. Спочатку тканинні фрагменти інкубували з додаванням папаїну (1 мг/мл), дитіотреітолу (1 мг/мл) та бичачого альбуміну (1 мг/мл) (Sigma, США) впродовж 22 хв за температури 36°С, а потім переносили їх у ферментний розчин, що містив колагеназу типу 1А (1,5 мг/мл), дитіотреітол (1,0 мг/мл) та бичачий сироватковий альбумін (1,5 мг/мл) (Sigma, США) упродовж 18 хв за температури 36°С. Далі препарат відмивали тричі в розчині безкальцієвого Кребсу та механічно відокремлювали піпеткою Пастера. До отриманої клітинної суспензії додавали звичайний розчин Кребсу в пропорції 1:2. Суспензію клітин розливали на покривні скельця та використовували в експериментах не більше ніж 8 год.

Реєстрація трансмембранних струмів. Вихідні калієві струми ізольованих ГМК реєстрували методом «петчклемп» у конфігурації wholecell з використанням підсилювача AxoPatch 200B та програмного забезпечення pClamp 8 (Molecular Devices, CA, США). Мікроелектроди були зроблені в два етапи на пуллері P97 (Flaming/Brown) з боросилікатного скла (1,5 мм OD, 0,86 мм ID; Harvard Apparatus) і мали опір 3,5–4,5 МОм. У досліді використовували зовнішній розчин Кребсу, а скляні мікроелектроди заповнювали розчином з високою концентрацією калію (у ммоль/л: KCl 130, MgATP 1, креатин 5, глюкоза 10, EGTA 0,3, HEPES 10, pH 7,4 (KOH). Реєстрацію вихідних трансмембранних струмів проводили з використанням імпульсного step-протоколу від 70 мВ до +120 мВ. Утримуючий потенціал був 50 мВ.

Біохімічні дослідження. Біохімічний аналіз тканини сечового міхура проводили на 14 та 28 добу експериментів в гомогенатах тканин, які готували на 0,05 М буфері трис-HCI pH 7,6 з розрахунку 40 мг/мл [2].

Вивчення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) оцінювали в гомогенатах тканини сечового міхура за вмістом малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК). Вміст малонового діальдегіду в гомогенатах сечового міхура і сироватці крові визначали за допомогою реакції з 2-тіобарбітурової кислотою, в результаті якої утворюється забарвлений тріметіловий комплекс. Концентрація малонового діальдегіду пропорційна екстинкції в реакційному середовищі досліджуваної проби, її виражали в мкмоль / л сироватки крові або в мкмоль/грам тканини сечового міхура щури [141].

Вміст дієнових кон'югат визначали за методом, у якому в ході перекисного окислення на стадії утворення вільних радикалів в молекулах поліненасичених жирних кислот досліджуваного зразка виникає система сполучених подвійних зв'язків, що супроводжується появою нового максимуму в спектрі поглинання. Концентрація дієнових кон'югатів представлялась в молях на 1 л сироватки крові або 1 кг тканини сечового міхура щура.

Активність каталази в сироватці крові і тканинах сечового міхура визначали за допомогою методу, заснованого на здатності залишкового перекису водню, що не прореагувавши з каталазой, з'єднувався з солями молібдену в стійкий помаранчевий комплекс. Інтенсивність забарвлення пропорційна активності каталази, яка подавалась в міллікаталах/л сироватки або в міллікаталах/кг тканини сечового міхура щури [31].

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за допомогою нітросинього тетразолю, що є конкурентом СОД в реакції взаємодії з супероксидних аніонів. В результаті відновлення нітросинім тетразолієм супероксидних аніонів утворюється гідразінтетразоль, концентрація якого обернено пропорційна активності СОД. Активність СОД виражали в умовних одиницях на 1 л сироватки крові або умовних одиницях на 1 м тканини сечового міхура щура [154]. Активність глутатіонпероксидази визначали за методом, в якому в якості субстрату використовували гидроперекиси

третбутіла (треткумола). Активність ферменту виражали в мікрокаталах на 1 л сироватки крові або на 1 кг тканини сечового міхура тварини [123].

Одним із перспективних напрямів з дослідження перебігу та можливостей корекції патологічних станів є ***визначення енергетичного профілю*** клітин маркерних тканин. Еритроцити відносяться до однієї з найбільш чутливих та репрезентативних моделей дослідження енергетичного стану макроорганізму, оскільки перенос ними кисню є АТФ-залежним та чутливо реагує на якісні та кількісні зміни в аденіловому пулі.

Метод такого дослідження потребував забору крові об'ємом 1,5 мл для кількісного визначення аденілових нуклеотидів і відбирали її з хвостової вени тварин. До неї додавали 2,0 мл 8% розчину $HClO_4$ для лізису еритроцитів і вивільнення аденілових нуклеотидів. Отриманий лізат нейтралізували 6,0 н розчином KOH, після чого суміш витримували протягом 15 хв при 4 ºС. Високомолекулярні з'єднання відділяли концентратором Amicon® Ultra - 2. Отримані зразки безпосередньо вводили в хроматограф Agilent 1200 (Agilent Technologies, США).

Розділення проводили на колонці Zorbax SBaq - C18 (4,6 мм×150 мм, 5,0 мкм). Рухома фаза – 0,5 мМ ацетат амонія (pH 6,8) : ацетонітрил (99:1), швидкість потоку 0,6 мл/хв, детекція при 250 нм. Калібрувальну криву будували з використанням стандартних розчинів АТФ, АДФ і АМФ (Sigma-Aldrich). Згідно з отриманими даними були розраховані наступні показники енергетичного обміну: енергетичний заряд (ЕЗ) за формулою ЕЗ = (АТФ+1/2АДФ)/(АТФ+АДФ+АМФ); енергетичний потенціал (ЕП) за співвідношенням ЕП = АТФ/АДФ; коефіцієнт порівняння (КП) за співвідношенням КП = (АТФ+АМФ); інфекс фосфорилірування (ІФ) як частку ІФ = АТФ/АДФ+АМФ, а також термінодинамічний контроль дихання (ТКД) як співвідношення ТКД = АТФ/АДФ.

Усі показники розраховувались на 14 і 28 день з початку фармакологічної корекції.

На сьогодні одним з найбільш точних методів визначення концентрації АТФ, АДФ та АМФ є метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Типова DAD – хроматограма компонентів аденілатної системи еритроцитів щупів з ГАСМ наведена на рис. 2.1.

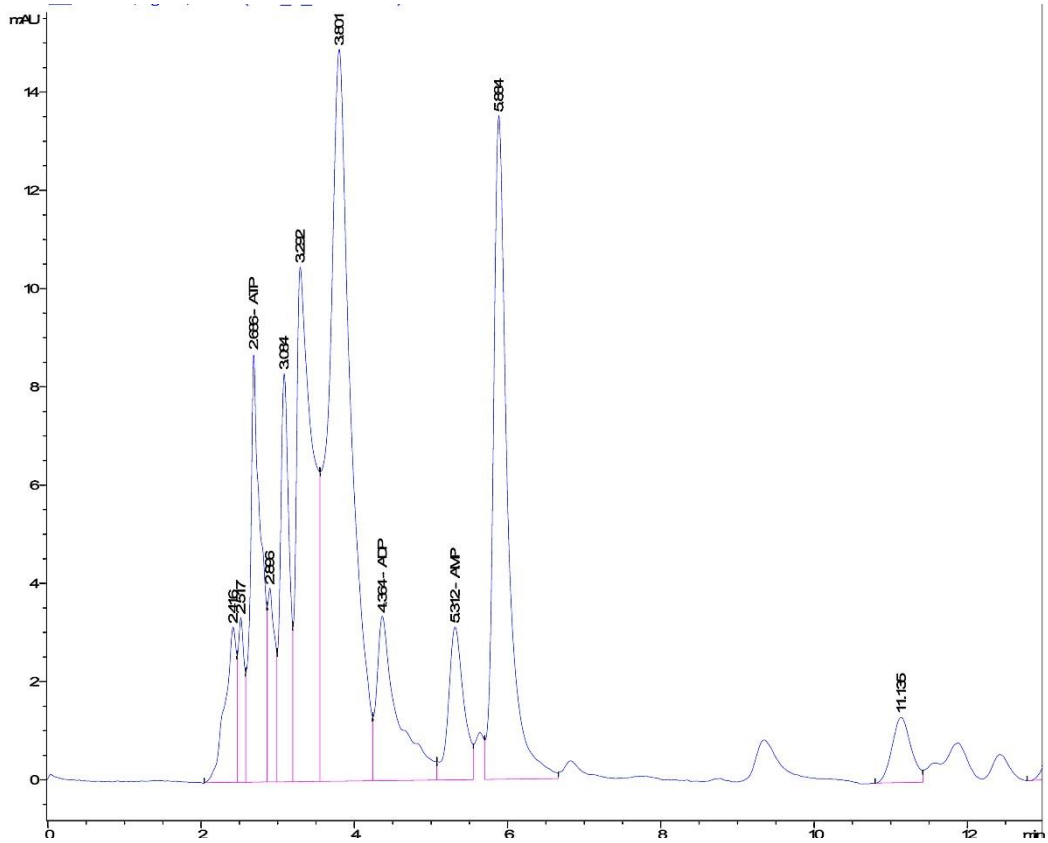


Рис. 2.1 DAD – хроматограма компонентів аденілатної системи еритроцитів щурів з ГАСМ.

Примітки: ATP – АТФ; ADP – АДФ; AMP – АМФ.

Таким чином, представлені за текстом даного розділу матеріали свідчать про багатоаспектний підхід до вирішення проблеми, що потребувала трьох складових, із яких експериментальна, як базова, для обґрунтування патогенетичних механізмів уродинамічних порушень була доповнена клінічними та епідеміологічними дослідженнями. Два останніх виступали передумовою першого. Кожна з них виконана на достатньому матеріалі. Задіяний широкий спектр досліджень забезпечує отримання достовірних

даних, статистичне опрацювання яких дозволяє вірно їх інтерпретувати і робити вірогідні висновки.

2.5 Статистична обробка результатів дослідження

Всі результати обробляли з використанням загальноприйнятих у медико–біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу [352].

При обробці даних, отриманих в експериментальних дослідженнях, використані загальновідомі статистичні параметри: середнє арифметичне, дисперсія, стандартне квадратичне відхилення, очікувана похибка, й достовірний інтервал.

Середнє арифметичне (M) визначали за формулою:

$$M = \frac{a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + \ldots a_n}{n}, \text{ де} \qquad (2.1)$$

a – абсолютні величини ряду спостережень, що підлягає аналізу;

n – кількість спостережень в даному ряду.

Середнє квадратичне відхилення (δ)визначали за формулою:

$$\delta = \pm\sqrt{\frac{Ed^2}{n-1}}, \text{ де} \qquad (2.2)$$

Ed^2 – сума квадратів відхилення кожного числа від середньоарифметичного ряду;

n – кількість спостережень в даному ряду.

Величину середньої очікуваної похибки для абсолютних величин визначали за формулами:

$$m = \pm\frac{\delta}{\sqrt{n}}, \text{ якщо кількість спостережень перевищувала 30;} \qquad (2.3)$$

$$m = \pm\frac{\delta}{\sqrt{n-1}}, \text{ якщо кількість спостережень була менше 30,} \qquad (2.4)$$

де δ – середньоквадратичне відхилення,

n – кількість спостережень у даному ряду показників.

Для визначення середньої очікуваної похибки відносних величин в усіх статистичних аналізах використали наступну формулу:

$$m = \pm\sqrt{\frac{P-(100-P)}{n}}, \text{ де} \qquad (2.5)$$

P – показник відносної величини, %,

n – кількість спостережень.

За нерівномірного розподілу ознак, що практично завжди відзначали при кількісному аналізі ускладнень і показника летальності в групах хворих, вірогідність визначали з використанням непараметричного тесту Манна–Уїтні. Для визначення вірогідності ординальних (показники якості життя за опитувальниками, які застосовувалися) і номінальних (наприклад, кількість пацієнток з певними скаргами та/абол симптомами нетримання сечі та іншими різновидами розладів сечопускання) значень використовували непараметричний критерій Kruscall–Wallis [354].

Статистичну обробку здійснювали за допомогою персонального комп'ютера з використанням комп'ютерної програми OriginPro 8.5 (Microcal Software Inc., США). Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p<0,05$, що означало ступінь імовірності безпомилкового прогнозу досліджуваних показників ±95% [354].

Зберігання результатів дослідження якості життя за оригінальними опитувальниками та їх первинну обробку здійснювали в оболонці оригінальної бази даних «Microsoft Excel, 2007».

РОЗДІЛ 3

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОРУШЕННЯ СЕЧОВИПУСКАННЯ

3.1 Медико-соціальні аспекти та клінічні особливості порушення сечовипускання

Згідно до програми дослідження перший етап був присвячений об'єктивізації актуальності проблеми, який воно посвячено. Адже передумовою кожного є визначення і всебічне обґрунтування її вагомості в плані вирішення для покращення здоров'я населення. Основними аргументами при цьому вважаються поширеність та медико-соціальна значимість. При безумовному їх визнанні відносно нейрогенних розладів сечовипускання (РС) у жінок відповідного висвітлення в Україні положення не знайшли. Зазначене мотивувало вивчення відмічених напрямів. За відсутністю статистичної звітності за існуючими офіційними формами, з метою отримання необхідної інформації, як відмічено і методологічно представлено в розділі 2, проведено соціологічне опитування, яким було охоплено усі регіони країни. Водночас, воно доповнювалось даними, отриманими за спеціальним замовленням до ЦЗ «Центру медичної статистики МОЗ України».

Аналіз отриманих результатів комплексного підходу до базових положень проблеми (поширеність, соціальний вектор жінок із розладами сечовипускання, особливості їх проявів із змінами якості життя, тощо) подаємо нижче. Нагадуємо, що вивченню підлягало 19094 анкети (63,6%) із 30.000, які були запропоновано жінкам, решта (10906 – 36,4%) не увійшла в роботу в зв'язку із низкою інформативністю (3600 – 12,0%), а також за відсутністю зворотної відповіді (7306 – 24,4%).

Розподіл респондентів за адміністративними територіями подано на рис. 3.1. Як видно, із 19094 анкет, що увійшли до опрацювання, найбільше було 24,0±0,3% (4582) із Південного регіону, на другому місці виявився Центральний (17,8±0,3%), що разом із м. Києвом (5,0%) склало 22,8% (4345 випадків), третє – належало Західному (20,6±0,3% – 3951), два останніх займали Південно – Східний (19,0±0,3% - 3627), та Північно – Східний (13,7±0,2% – 2589) регіони.

Рис 3.1 Розподіл респондентів за адміністративними територіями.

Цікаві дані, що доповнюють подану інформацію в плані активності, відкритості жінок стали результати співставлення розданих (по 6000 в кожній) та отриманих документів в розрізі регіонів. Простежено, що найліпший зворотній зв’язок спостерігався в Південному регіоні (76,4±0,6%) та Центральному разом із столицею (72,4±0,7%); показник по Західному та Південно – Східному регіонах дорівнював 65,9±0,8% та 60,5±0,8%; найменшим він був в Північно – Східному (43,2±0,9%). Важко дати об’єктивну оцінку наведеним відомостям. Можна тільки припустити значення особливостей повікового складу, стану поінформованості, ступеня вираженості дискомфорту, тощо.

Загальний соціальний стан респондентів виявляється за аналізом рисунків 3.2 та 3.3.

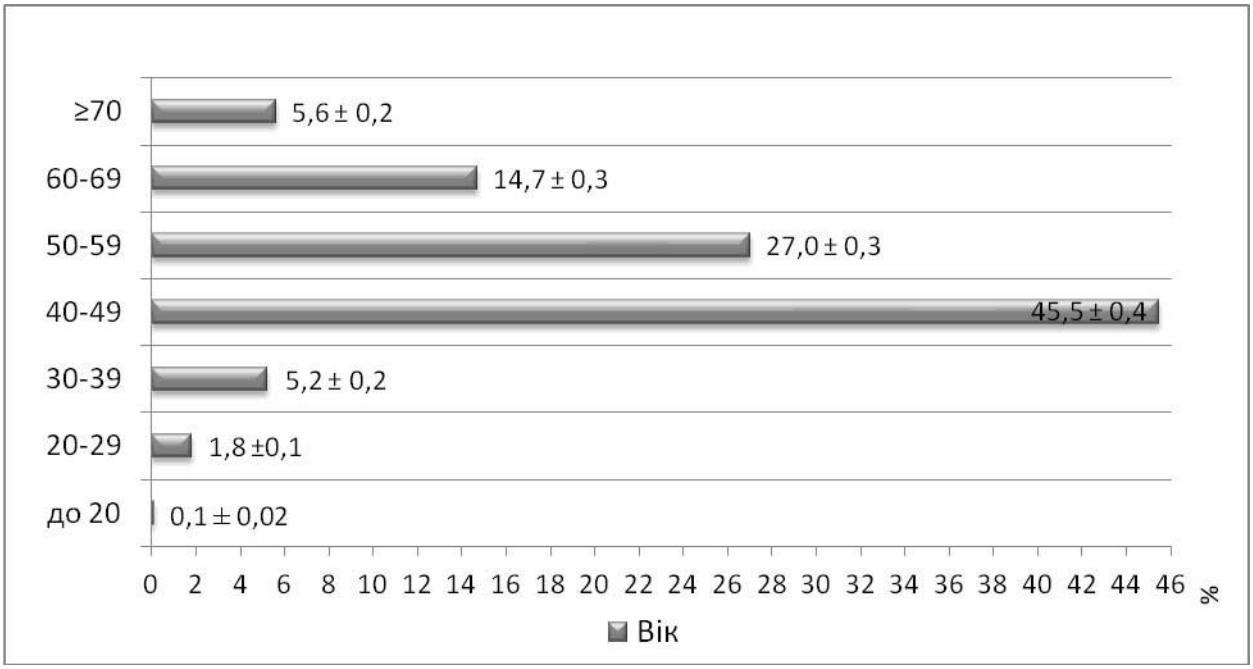


Рис 3.2 Повіковий розподіл респондентів.

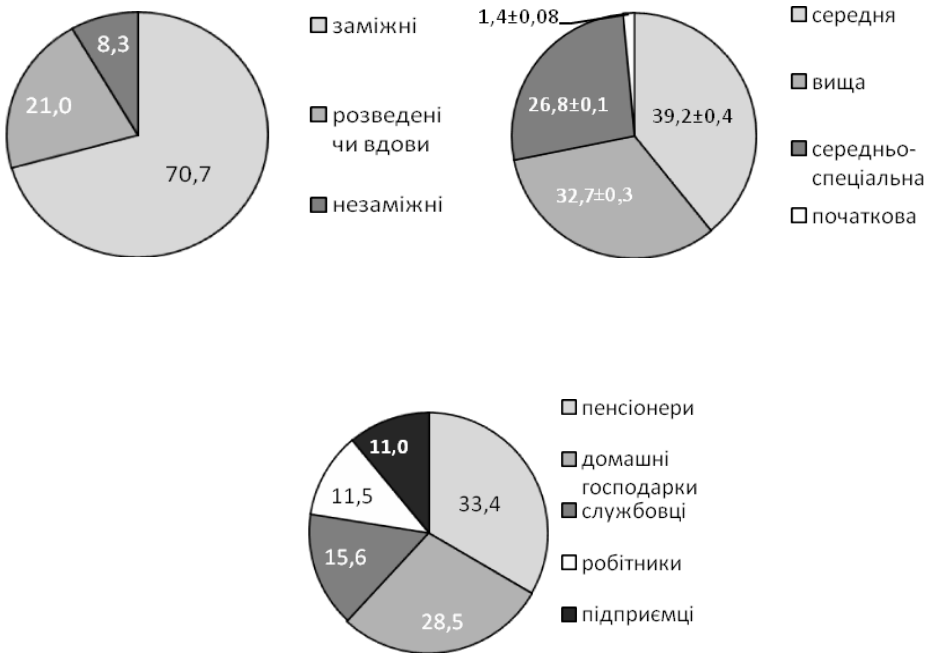


Рис. 3.3 Розподіл респондентів за соціальними ознаками.

Як видно із рис. 3.2, вірогідна більшість анкет отримана від жінок 40 – 49 років (45,5±0,74%), у 1,7 рази менше їх було у віці 50 – 59 років (27,0±0,3%), тобто на вікову категорію 40 – 59 років приходилось 72,5%. Кожна п’ята (20,3%) перебувала у віці 60 років і старше, а 7,1% – до 40 років.

Такий розподіл, певною мірою, більше свідчить про усвідомлення жінками до 59 років, що наявність розладів сечовипускання, в тому числі нетримання сечі, є медичною проблемою (79,6%). Тоді як менша у 4 рази кількість (20,4%) заповнених анкет від респонденток у віці 60 і старше – про консерватизм поглядів, особливо якщо взяти до уваги саме частоту їх звернень та характерну для них поліорганність хвороб, що призводить до цього. Зазначене припущення знайде підтвердження нижче при представленні інформації залежності частоти розладів сечовипускання від віку.

В даних літератури простежується точка зору, що активність прийняття участі в соціологічному дослідженні підпорядковується, певним чином, освіті, сімейному стану респондентів. На рис. 3.3 подано їхній розподіл за цими ознаками. Як видно з рис. 3.3, достовірна більшість жінок мала середню освіту (39,2±0,4%), вища була у 6262 (32,7±0,3%), середня спеціальна – 5117 (26,8±0,1%) і лише у 268 (1,4±0,08%) – начальна.

Більшість опитаних були заміжні (70,7% - 13500 осіб), кожна п’ята – розведена чи вдова (21,0% – 4009), не були в шлюбі – 8,3% (1585). Серед їх загальної кількості понад третини складали пенсіонери (6384 – 39,4%), серед яких 2394 (37,5%) були працюючими; домогосподарками було 5436 осіб (28,5%), решту склали службовці – 11,0% (2100 чол.), робітничі професії мали 11,5% (2196) осіб, підприємці – 11,0% (2100 чол.). З’ясовано, що у 15409 із 19094 (80,7%) були пологи, при цьому найбільшою виявилася доля жінок, які мають 2 – 3 дитини (8210 – 53,3%); у решти (3685 – 19,3%) – дітей не було.

Далі представляють інтерес відомості щодо частоти РС за відповідями жінок. За ними виявлена їх наявність у 9928 із 19094 тих, хто прийняв участь

в дослідженні. Це становить 52,0±0,4% і представляє достовірну більшість порівняно до осіб, які дали негативну відповідь (9060 – 48,0±0,3%). Вважаємо доцільним зараз, до подачі даних поглибленого вивчення анкет опитування, проаналізувати результати співставлення матеріалів офіційної статистики та соціологічного опитування в регіональному аспекті, що відбивають стан питання одночасно за один період часу (2016 р.).

Зазначимо лише, що за офіційною статистикою виявлено різновиди розладів сечовипускання, тоді як при опитуванні з'ясовувався факт нетримання сечі (НС) з притаманними йому особливостями. В табл. 3.1 представлені відповідні дані.

Таблиця 3.1

Розподіл випадків нетримання сечі у жіночого населення України за даними опитування та офіційної статистичної звітності МОЗ України в розрізі регіонів

Регіони	Дані соціологічного опитування			Дані офіційної статистики МОЗ України											
				Всього			в т.ч. за видами розладів сечовипускання								
							нервово-м'язова дисфункція СМ			мимовільне сечовипускання при стресах			нетримання сечі неуточнене		
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
Західний	2043	20,6	0,3	759	18,0	0,6	343	16,9	0,8	310	20,2	1,0	106	16,6	1,5
Центральний	1764	17,8	0,3	1147	27,3	0,7	597	29,4	1,0	346	22,5	1,0	204	32,0	1,8
Північно-Східний	1360	13,7	0,2	197	4,7	0,3	161	8,0	0,6	25	1,6	0,3	11	1,7	0,5
Південно-Східний	1884	19,0	0,3	718	17,1	0,6	274	13,5	0,7	339	22,1	1,0	105	16,4	1,5
Південний	2381	24,0	0,3	500	11,9	0,5	17	0,8	0,1	430	28,0	1,1	53	8,3	1,0
м. Київ	496	5,0	0,1	886	21,0	0,6	641	31,5	1,0	86	5,6	0,6	159	25,0	1,7
Україна	9928	100,0		4207	100,0		2033	100,0		1536	100,0		638	100,0	

При аналізі цієї таблиці прокоментуємо спочатку офіційні дані. У 2016 р. в Україні на обліку перебувало 4906 осіб із різновидами розладів сечовипускання, 47,7% з яких (2338) з вперше виявленою патологією. Серед загальної кількості 2033 (41,4%) приходилось на нервово-м'язову дисфункцію сечового міхура, 1519 (30,0%) – мимовільне сечовипускання при стресах, 797 (16,2%) – енурез органічного характеру, 557 (11,4%) – нетримання сечі неуточнене. В структурі первинно захворівших на вказані форми приходилось 43,1%, 23,1%, 21,0% та 12,8%, відповідно, і, як видно, розподіл близький до такого серед усіх зареєстрованих хворих.

Найбільше хворих із різновидами НС зосереджено в Центральному регіоні – 1147 пацієнтів (27,3±0,7%), що разом з такими м. Києва, який територіально відноситься до нього, і де їх нараховується 886 осіб (21,0%) – складають вірогідну більшість (2033 – 48,3±0,8%). Друге та третє місця без суттєвої різниці займають Західний (18,0±0,6%) та Південно-Східний (17,1±0,6%) регіони. Південному (500 – 11,9±0,5%) та Північно-Східному (197 – 4,7±0,3%) належать відповідно наступні четверте та п'яте місця.

При цьому варто відмітити, що в кожному із регіонів виділяються області з більшою кількістю хворих. В Центральному до таких відносяться – Вінницька, Київська; в Західному – Львівська, в Північно-Східному – Полтавська, в Південному – Одеська, Херсонська та в Південно-Східному – Дніпропетровська, Харківська.

Логічне пояснення положенню випливає із особливостей, які притаманні перерахованим областям. Розташування в них профільних кафедр при Вищих медичних закладах IV рівня акредитації із зосередженням в них висококваліфікованих фахівців, а також наукова спрямованість їх діяльності є ініціюючим елементом по виявленню та лікуванню даного контингенту.

Окреме місце належить столиці, де функціонує ДУ «Інститут урології НАМН України», якому впродовж багатьох років під керівництвом проф. В.О. Пирогова виконувалась наукова тематика присвячена нейрогенним розладам сечовипускання. Підтвердження чому є факт, що практично кожний

третій із нервово-м’язовою дисфункцією сечового міхура (641 із 2033 – 31,5%) на обліку в м. Києві.

Другим прикладом служить Одеська область. Враховуючи суттєві наукові розробки з всебічних питань проблеми в Одеському національному медичному університеті МОЗ України на кафедрі урології та нефрології, яку очолює професор Ф.І. Костєв, тут зареєстровано 25,0% із стресовим нетриманням сечі від їх загальної кількості.

Із наведених в табл. 3.1 даних структури видів розладів сечовипускання окремої уваги потребує достатня висока питома вага випадків із нетриманням сечі не уточненим (15,2%), чверть з яких (159 із 638 – 25%) приходиться на столицю. Зазначене свідчить про важливість діагностики, з диференціальною точністю якої тісно пов’язані адекватні патогенетичні лікувальні заходи. Ретельне вивчення розподілу хворих за територіальною ознакою з врахуванням варіантів розладу сечовипускання не дозволяє виявити чітких структурних особливостей за винятком Центрального регіону, якому тільки разом із столицею, належить повсюдно перше місце. Більшою мірою він підпорядковується превенції наукових інтересів профільних кафедр різних вищих медичних закладів, що розташовані в певній адміністративній території. Зазначене доведено вище продемонстрованими прикладами.

Підсумовуючи, вважаємо, що представлені матеріали офіційної звітності не розкривають реальної ситуації. Мотивацією до такого висновку є принаймі три положення.

Передусім, наголосимо, що вказана інформація отримана вперше в Україні. По-друге, насторожує той факт, що серед загальної кількості зареєстрованих хворих значний відсоток представляють вперше виявлені випадки захворювань 1849 із 4207 (44,0%) при тому, що їм притаманний тривалий перебіг. Акцентуємо увагу, що із 19094 отриманих анкет, позитивні відповіді відносно наявності розладів сечовипускання мали місце у 9928 (52,0%), їх регіональний розподіл відображений в табл. 3.1.

По суті важко об’єктивно його оцінити у співставленні з офіційними даними. Як вже відмічалось, можна припустити вплив вікового складу респондентів, серед яких переважали жінки 40-49 років – більш обізнані та медично активні. Проте, головним є частота НС, яка, більш ніж удвічі, перевищувала статистичні звіти ЛПЗ МОЗУ лише серед опитаних 19094 осіб.

Слід зазначити, що обидва джерела інформації на сьогодні не розкривають реальної ситуації щодо поширеності патології. Однак, перші спроби її мати в Україні дали позитивні наслідки, що підтверджує необхідність подальшого вивчення, особливо на тлі актуалізації проблеми в засобах масової інформації, що сприятиме зростанню частоті звертань до лікарів.

Положення можна продемонструвати на прикладі Херсонської області, де під егідою Всеукраїнської асоціації пластичної та реконструктивної хірургії тазового дна впродовж 2017 року було проведено Перший майстер-клас та науково-практична конференція «Онкологічна допомога: можливості і переваги мультидисциплінарного підходу» (21-22 вересня, 2017 р., м. Херсон). Водночас, окремі питання НС широко обговорювались в ЗМІ. Як наслідок, у 14 жінок за вказаний період було виявлено НС нейрогенного ґенезу, що відображено в офіційній звітності за цей рік.

Далі проаналізуємо частоту нетримання сечі за відповідями жінок з урахуванням їхнього віку (табл. 3.2).

Передусім, підтверджена відома тенденція зростання з віком поширеності НС, що обумовлено анатомо-функціональними, гормональними особливостями організму жінок. Так, кількість позитивних відповідей у віці 50 – 59 років становила 57,6%, зростала до 72,0% у 60 – 69 років і досягала 80,7% серед старших цього віку.

Звертає на себе увагу частота розладів у жінок молодшого віку; серед осіб до 30 років (372) вони мали місце у 260 (69,9%) випадках. Зазначене дає право віднести цей віковий період до фактору ризику. Логічне пояснення даним полягає у його репродуктивній промації. Підвищеної уваги при цьому

потребують також жінки 30 – 39 років, серед яких 46,0% вказали на існування проблеми. В старшому віковому періоді вагітність і пологи відходять на другій план, уступаючи місце гінекологічному, урологічному анамнезу.

Таблиця 3.2

Розподіл опитаних жінок за віком з урахуванням відповідей на наявність проблем з розладами сечовипускання

Вік (роки)	Всього		в тому числі розлади сечовипускання					
			мають			не мають		
	абс.	%	абс.	%	m	абс.	%	m
До 20	25	100,0	25	100,0	-	-	-	-
20 - 29	347	100,0	235	67,7	2,5	112	32,3	2,5
30 - 39	988	100,0	454	46,0	1,5	534	54,0	1,6
40 - 49	8689	100,0	3356	38,6	0,5	5333	61,4	0,5
50 - 59	5161	100,0	2971	57,6	0,7	2190	42,4	0,6
60 - 69	2809	100,0	2019	72,0	0,8	790	28,0	0,8
≥ 70	1075	100,0	868	80,7	1,2	207	19,3	1,2
Разом	19094	100,0	9928	52,0		9166	48,0	

При оцінці поширеності РС важливим є місце проживання жінок. Адже в таких випадках суттєве значення має не тільки доступність спеціалізованої допомоги. Визначальним є спосіб життя, повіковий склад населення, поширене традиційне недбале ставлення до власного здоров’я та підвищена соромливість в подібних питаннях. Серед загальної кількості респондентів сільських мешканців було достовірно менше 46,7±0,4% (8917), ніж міських 53,3±0,4% (10177) – табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл опитаних жінок за місцем проживання та урахуванням відповідей щодо наявності проблем з розладами сечовипускання

Місце проживання	Всього			в тому числі розлади сечовипускання					
				мають			не мають		
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
Місцеві жителі	10177	53,3*	0,4	5740	56,4*	0,5	4437	43,6*	0,5
Сільські жителі	8917	46,7	0,4	4188	47,0	0,5	4729	53,0	0,5
Разом	19094	100,0		9928	100,0		9166	100,0	

Примітка: */ різниця достовірна між показниками в стовпчику; $p<0,05$.

Достатньо очікуваною в даному випадку стала інформація й за результатами відповідей. На наявність нетримання сечі вказало 4188 із 8917 опитаних (47,0±0,5%) жителів сіл; вірогідна більшість скарг не пред'являла (53,0±0,5%; 4729 осіб). Серед респондентів жителів міст ситуація була протилежною, а саме: при аналізі 10177 анкет в 5740 (56,4±0,5%) випадках жінки відмічали нетримання сечі. Як видно, все таки, близько половини опитаних жінок, які проживають в сільській місцевості, відмічали РС. Повіковий їх розподіл за місцем проживання представлено в табл. 3.4.

За даними табл. 3.4 видно, що серед загальної кількості достовірно переважали жінки 40 – 49 років – 3356 (33,8±0,4%), найменше їх було у віці до 40 (714 – 7,2±0,2%); практично однаково у 50 – 59 та ≥ 60 років (2971 – 30,0±0,4% та 2887 – 29,0±0,4% відповідно) і разом ≥ 50 років – 59,0±0,4%. Вірогідна більшістю сільських мешканок була до 40 та ≥ 60 років (12,0±0,5% та 31,2±0,7% проти 3,7±0,2% та 27,5±0,6% серед міських відповідно).

Таблиця 3.4

Повіковий розподіл жінок із нетриманням сечі за місцем проживання

Вік (роки)	Всього			Міські жителі			Сільські жителі		
	абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m
< 40	714	7,2	0,2	213	3,7	0,2	501	12,0*	0,5
40-49	3356	33,8	0,4	2214	38,6	0,5	1142	27,3*	0,6
50-59	2971	30,0	0,4	1733	30,2	0,6	1238	29,6	0,7
≥ 60	2887	29,0	0,4	1580	27,5	0,6	1307	31,2*	0,7
Разом	9928	100,0		5740	100,0		4188	100,0	

Примітки: */ різниця достовірна між показниками; $p<0,05$.

Наведені відомості не повністю узгоджуються із представленими в джерелах інформації, відносно зростання частоти випадків нетримання сечі із віком. Можна припустити залежність таких випадків від тривалості розладів сечопуску та інтенсивності їх прояву, що буде доведено в подальшому.

Причиною такого положення є ментальність, роками сформоване уявлення, що НС з віком вважалося проявом старіння і супроводжувалось сором'язливістю з бажанням приховати його факт. Тому перевагу жінок зрілого віку можна пояснити промацією питання останнім часом в засобах масової інформації.

Варто враховувати при цьому й освіту опитаних. Простежено, що серед жінок 40 – 49 років, які проживають у місті, найбільше з вищою освітою (із 3356 у 1649 чоловік – 49,1%), серед решти її мали 16,0% (1597). Крім того, у 26,8% (2660) респондентів була середня спеціальна, у 39,2% (3892) – середня і у 1,4% (139) – начальна освіта. Інтерес в аспекті питання має розподіл за соціальним станом, що поданий в табл. 3.5 з урахуванням місця проживання.

Таблиця 3.5

Розподіл жінок із нетриманням сечі за соціальним станом

Соціальний стан	Всього			Міські жителі			Сільські жителі		
	1			2			3		
	абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m
Робітник	2541	25,6	0,4	1199	20,9	0,5	1342	32,0*	0,7
Службовець	1827	18,4	0,4	1526	26,6	0,5	301	7,2*	0,4
Домогосподарка	1410	14,2	0,3	622	10,6	0,4	788	18,8*	0,6
Підприємець	1103	11,1	0,3	872	15,2	0,4	231	5,5*	0,4
Пенсіонер	3047	30,7	0,5	1521	26,5	0,5	1526	36,5*	0,7
Разом	9928	100,0		5740	100,0		4188	100,0	

Примітки: */ різниця достовірна між величинами p_{2-3}; $p<0,05$.

Загальна когорта опитаних представлена практично на половину працюючими та не працюючими. Серед останніх – 30,7% пенсіонерок (3047) та 14,2% (1410) домогосподарок. Серед перших кожна четверта жінка мала робітничу професію (25,6%), кожна п’ята – службовець (18,4%). Відмінність за місцем проживання проявилася у перевазі жінок робітниць, домогосподарок та пенсіонерок в сільській місцевості (32,0±0,7%, 18,8±0,6% та 36,5±0,7% проти 20,9±0,5%, 10,6±0,4% та 26,5±0,5% міських мешканців; $p<0,05$). Пологи в анамнезі відмітили 85,7% жінок (8508), у 55,3% із них (4535) було 2 – 3 дитини, у 19,5% (1659) – 4 і більше.

Таким чином, отримані дані підтверджують факт неблагополуччя в стані здоров’я жінок в усіх регіонах України, пов’язаного із проблемою сечовивідної системи. Проведене дослідження показало, що поширеність

розладів сечопуску відмічає 52% жінок. Виявлені повікові особливості: до груп підвищеного ризику слід віднести жінок до 30 років та після 50 років.

За відповідями з'ясувалося, що достовірну більшість жінок нетримання сечі стало турбувати впродовж останнього року (3844 – 38,7±0,5%), дещо менша кількість (3519 – 35,4±0,5%) мала цю проблему від 1 до 5 років, кожна п'ята (21,2±0,4% – 2108) – 6 – 10 років і решта (4,6±0,2%) понад 10 років. Тобто, тривалий час переважна більшість жінок страждає в зв'язку із нетриманням сечі.

Простежені особливості в залежності від місця проживання. Вони проявилися більш тривалішими розладами сечопуску серед респонденток сільської місцевості. Так, у 2915 (69,6±0,7%) із 4188 жінок НС було більше одного року, а саме: 1 – 5 років у 39,1±0,6%, у кожної четвертої (24,0±0,6%) – 6 – 10 років і у 6,5% понад 10 років. Тоді як серед міських жительниць достовірно більше було тих, у кого НС виникло протягом останнього року (44,8±0,6% проти 30,4±0,7% серед сільських мешканців). Для порівняння їх удвічі менше серед тих, хто страждає понад 10 років (3,2±0,2% проти 6,5±0,1%;$p<0,05$). Наведені дані відображені в табл. 3.6.

Пояснити ситуацію частково можна соціальним складом. Адже серед осіб, які проживають в містах більше з вищою освітою (службовців, підприємців). Об'єктивно оцінити її допоможе повіковий склад жінок з різним строком НС (табл. 3.7).

Як видно з табл. 3.7, у 45,0±0,8% жінок 40 – 49 років НС спостерігалося впродовж року, у 37,0±0,8% 50 – 59 літніх – від 1 до 5 років і у 42,5±1,0% жінок старших 60 років – понад 5 років; усі вказані величини достовірно відрізняються поміж інших вікових груп. Результати аналізу табл. 3.8 та рис. 3.4 доповнюють представлені вище відомості.

За ілюстративним матеріалом простежується загальна логічна тенденція, яка виразніша серед сільських жителів і проявляється лінійною залежністю між віком та тривалістю НС.

Таблиця 3.6

Розподіл жінок за тривалістю нетримання сечі із врахуванням місця проживання

Тривалість нетримання сечі	Всього			В тому числі					
				міські жителі			сільські жителі		
	1			2			3		
	абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m
< 1року	3844	38,7**	0,5	2571	44,8**	0,6	1273	30,4*	0,7
1 – 5 років	3519	35,4	0,5	1882	32,8	0,6	1637	39,1*	0,6
6 – 10 років	2108	21,2	0,4	1102	19,2	0,5	1006	24,0*	0,6
≥ 10 років	457	4,6	0,2	185	3,2	0,2	272	6,5*	0,1
Разом	9928	100,0		5740	100,0		4188	100,0	

Примітки: */різниця достовірна між показниками p_{2-3}; $p<0,05$;
**/величина достовірно вища між показниками в стовпчику; $p<0,05$.

Таблиця 3.7

Повіковий розподіл жінок за тривалістю нетримання сечі

Вік (роки)	Всього		Тривалість нетримання сечі								
			< 1 року			1 – 5 років			≥ 5 років		
	абс	%	абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m
< 40	714	7,2	445	11,6	1,1	46	1,3	0,1	223	8,7	0,5
40-49	3356	33,8	1728	45,0*	0,8	1111	31,5	0,8	517	20,2	0,8
50-59	2971	30,0	936	24,3	0,7	1300	37,0*	0,8	735	28,7	0,9
≥ 60	2887	29,0	735	19,1	0,7	1062	30,2	0,7	1090	42,5*	1,0
Разом	9928	100,0	3844	100,0	100,0	3519	100,0		2565	100,0	

Примітки: */різниця достовірна між величинами в стовпчику; $p<0,05$.

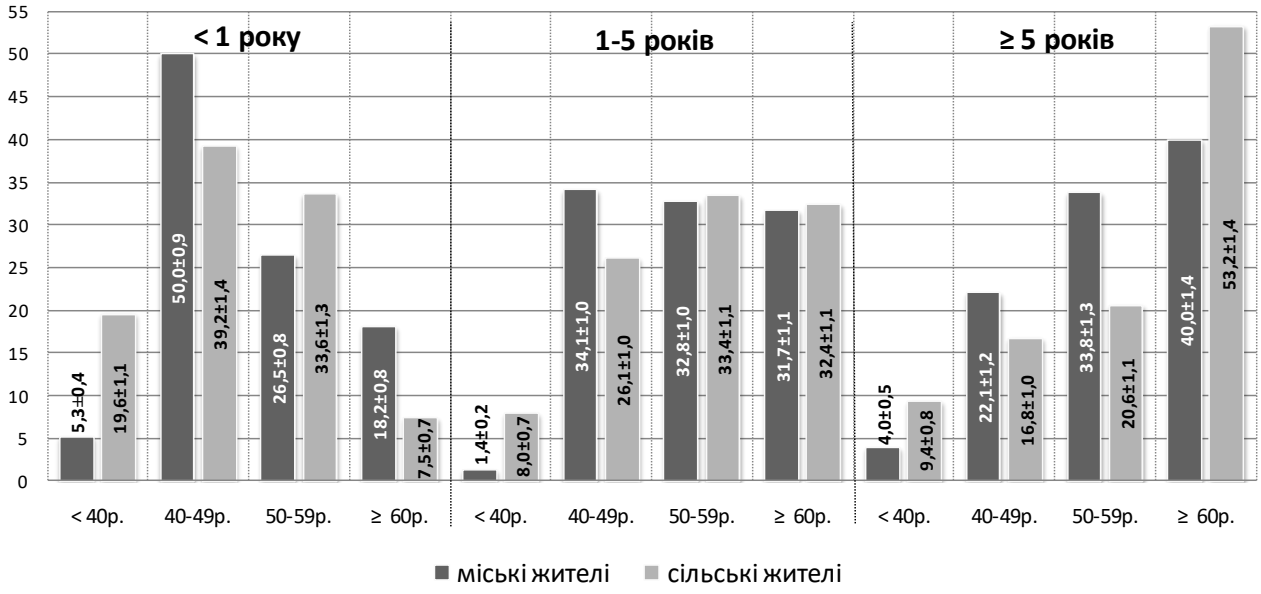


Рис. 3.4 Повіковий розподіл жінок за тривалістю нетримання сечі із урахуванням місця проживання.

Проте, суттєва перевага 40 – 49 літніх жінок, які проживають у містах і зіткнулися з даною проблемою останній рік звертає на себе увагу (50,0±0,3% проти 39,2±1,4% проти сільських; $p<0,05$). Потребує її й факт, що серед цих же мешканців вірогідно менше жінок старше 60 років із НС понад 5 років (40,0±1,4% проти 53,2±1,4% сільських; $p<0,05$).

Таким чином, отримано підтвердження, по-перше, що у переважної більшості жінок 40 – 49 років, незалежно від місця проживання, починають проявлятися розлади сечовипускання. Причина положення, можна припустити, пов’язана із характерною для цього віку появою ознак екстрогенної недостатності. По-друге, дані свідчать про активнішу позицію та увагу до власного здоров’я міських жительниць, більшу їх обізнаність. Разом з тим, частота відповідей респондентів із сіл віком за 60 років з тривалістю НС понад 5 років може свідчити про ступінь тяжкості, умовами проявів симптомів, що змушує їх до певної відвертості.

.

Таблиця 3.8

Повіковий розподіл жінок за тривалістю нетримання сечі з урахуванням місця проживання

Вік	Разом	Всього	Міські жителі									Всього	Сільські жителі								
			< 1 року			1 – 5 років			≥ 5 років				< 1 року			1 – 5 років			≥ 5 років		
			абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m		абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m
1	2	3	4			5			6			7	8			9			10		
< 40	714	213	135	5,3	0,4	26	1,4	0,2	52	4,0	0,5	501	250	19,6	1,1	131	8,0	0,7	120	9,4	0,8
40-49	3356	2214	1287	$50,0^{\Delta*}$	0,9	642	34,1	1,0	285	22,1	1,2	1142	499	39,2*	1,4	428	26,1	1,0	215	16,8	1,0
50-59	2971	1733	680	26,5	0,8	618	32,8	1,0	435	33,8	1,3	1238	428	33,6	1,3	547	33,4*	1,2	263	20,6	1,1
≥ 60	2887	1580	469	18,2	0,8	596	31,7	1,1	515	$40,0^{\Delta*}$	1,4	1307	96	7,5	0,7	531	32,4	1,1	680	53,2*	1,4
Разом	9928	5740	2570	100		1882	100		1287	100		4188	1273			1637	100		1278	100	

Примітки: */ різниця достовірна між показниками в стовпчику; $p<0,05$;

Δ/ різниця достовірна між показниками p_{4-8}, p_{6-10}; $p<0,05$.

Вивчення відповідей щодо добового проміжку НС показало, що в найбільш несприятливій ситуації знаходяться сільські жительки. Адже у 66,3±0,7% випадках вони вказували на цілодобове НС. Суттєвим, хоча й вірогідно меншим, показник виявився й серед жінок, що проживають у міський місцевості (52,6±0,7%). Проте, серед останніх більше тих, хто має розлади впродовж дня (32,8±0,6% проти 26,7±0,6% відповідно).

Дані проілюстровані на рис. 3.5. Серед жінок до 40 років переважають випадки розладів сечовипускання в денний період доби (62,4% та 75,0% серед міських та сільських мешканок відповідно).

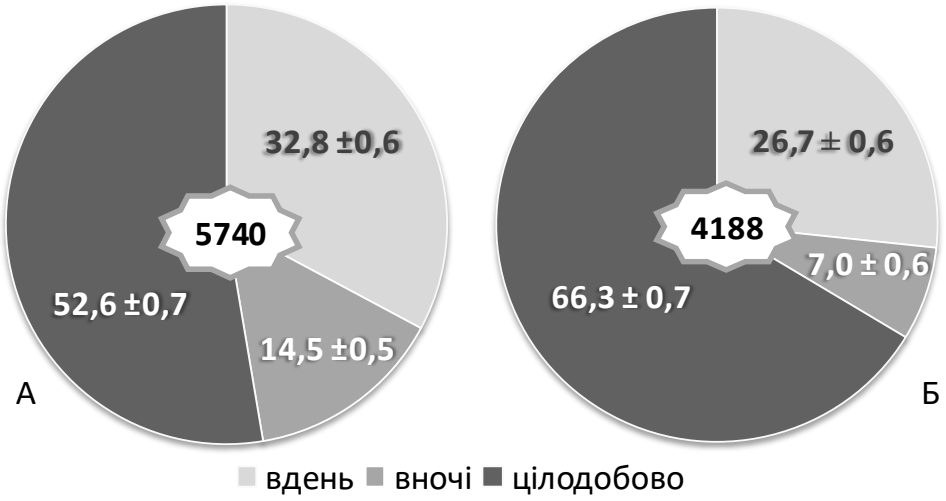


Рис. 3.5 Розподіл жінок за добовим проміжком нетримання сечі: А – міськи жителі; Б – сільські жителі.

Примітка: * /різниця достовірна між порівнювальними величинами.

Один з ключових питань анкети полягав в уточненні можливості (за часом) утримувати сечу до умов реалізації акту сечовипускання. У таблицях 3.9 і 3.10 представлені такі відомості з урахуванням відповідей жінок, які проживають у міській та сільській місцевості території України.

Таблиця 3.9

Розподіл опитаних міських мешканок залежно від можливості утримувати сечу

Вік (роки)	Всього	Необхідний час		Декілька хвилин		Меньше хвилини		Не відчуває втрату сечі	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 40	213	180	84,5	3	1,4	17	8,0	13	6,1
40 - 49	2214	1321	59,7	238	10,8	240	10,8	415	18,7
50 - 59	1733	593	34,2	347	20,0	468	27,0	325	18,8
≥ 60	1580	451	28,5	583	36,9	353	22,3	193	12,2
Разом	5740	2545	47,3	1171	20,4	1078	18,8	946	13,5

Таблиця 3.10

Розподіл опитаних сільських мешканок залежно від можливості утримувати сечу

Вік (роки)	Всього	Необхідний час		Декілька хвилин		Меньше хвилини		Не відчуває втрату сечі	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 40	501	360	71,9	61	12,2	41	8,2	39	7,8
40 - 49	1142	641	56,1	189	16,5	152	13,3	160	14,0
50 - 59	1238	585	47,3	347	28,0	111	9,0	195	15,8
≥ 60	1307	460	35,2	308	23,6	300	22,9	239	18,3
Разом	4188	2046	48,9	905	21,6	604	14,4	633	15,1

Як видно, проблемну групу складають жінки, які здатні утримувати сечу менше хвилини або, ще гірше, практично не можуть. Відсоток таких випадків досить високий (32,3±1,0% і 29,5±1,2% відповідно серед жителів міст і сіл; p <0,05); власне кожна третя жінка відчуває дискомфорт і певною мірою «прив'язана» до умов, місця, відстані до туалету. Достовірно частіше це проявляється в міській місцевості, що, на нашу думку, є логічним з урахуванням навіть тільки територіальних особливостей. Більш того, з віком стан погіршується.

Наведені дані підтверджуються відповідями опитаних жінок, які відзначають відсутність позиву до сечовипускання (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Відсоток жінок з відсутністю позиву до сечовипускання серед опитаних мешканок міст і сіл у віковому аспекті

Вік (роки)	Всього	Міське		Всього	Сільське	
		абс.	%		абс.	%
< 40	213	2	0,9	501	10	2,0
40 - 49	2214	179	8,1	1142	166	14,5
50 - 59	1733	264	15,2	1238	196	15,8
≥ 60	1580	448	28,3	1307	319	24,4
Разом	5740	893	15,5	4188	691	16,5

Дійсно, 15,5% мешканок міст і 16,5% - сіл не можуть відзначити час позиву до сечовипускання, що призводить до втрати сечі, змушуючи користуватися прокладками або памперсами. Інтерес представляють відомості в віковому ракурсі. Незалежно від місця проживання, найбільше

такі випадки відзначають жінки ≥60 років (28,3±1,1% і 24,4±1,2% відповідно в містах та селах; p <0,05).

Наступною, досить важливою, видається інформація, яка, до певної міри, дозволяє охарактеризувати пацієнткою відчуття комфорту від сечовипускання, а також і опосередковано судити про стан сечового міхура. Вона стосується відповіді на питання - наявності відчуття повного звільнення в результаті сечовипускання.

У табл. 3.12 зібрані такі відомості з урахуванням віку і місця проживання.

Таблиця 3.12

Відсоток жінок з відсутністю відчуття повного спорожнення сечового міхура серед опитаних мешканок міст і сіл у віковому аспекті

Вік (роки)	Всього	Міське			Всього	Сільське		
		абс.	%	m		абс.	%	m
1	2	3	4	5	6	7	8	9
< 40	213	2	0,9	0,6	501	12	2,4	0,6
40 - 49	2214	289	13,1	0,7	1142	219	19,2*	1,1
50 - 59	1733	355	20,5	0,9	1238	329	26,6*	4,2
≥ 60	1580	559	35,4	16,2	1307	395	30,2*	1,3
Разом	5740	1205	21,0	0,5	4188	955	22,8*	0,6

Примітка: */ відмінності достовірні: p_{5-9}; p<0,05.

З даних табл. 3.12 видно, що кожна п'ята респондентки позитивно відповіла на це питання. Причому з віком чітко простежується почастішання випадків дискомфорту від акту сечовипускання, бажання його повторення не виходячи з туалету, або незабаром від нього. Зокрема, в 50 - 59 років на це

вказує кожна п'ята, четверта жінка в місті і селі (відповідно) і кожна третя після 60 років.

Не менш важливими слід вважати відомості опосередкованого свідчення про функціональний стан м'язів тазового дна. Можливість або відсутність затримати, призупинити на деякий час сечовипускання побічно підтверджують ступінь їх тонусу. Відповіді, отримані в результаті опитування жінок різного віку, представлені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Відсоток випадків відсутності у опитаних жінок самостійно затримати процес сечовипускання

Вік (роки)	Всього	Міське			Всього	Сільське		
		абс.	%	m		абс.	%	m
1	2	3	4	5	6	7	8	9
< 40	213	7	3,3	1,2	501	23	4,6	0,9
40 - 49	2214	310	14,0	0,7	1142	194	17,0*	1,1
50 - 59	1733	332	19,2	0,9	1238	275	22,2*	1,2
≥ 60	1580	413	26,1	1,1	1307	316	24,2*	1,2
Разом	5740	1062	18,5	0,6	4188	808	19,3	0,6

Примітка: */ відмінності достовірні: p_{5-9}; $p<0,05$.

Як випливає з даних табл. 3.13, близько 20% жінок, не залежно від місця проживання, не мають такої можливості. Причому, з віком, що логічно пов'язано з ослабленням м'язів тазового дна, кількість випадків неможливості призупинити сечовиділення зростає (від 5% у віці до 40 років до 24 - 26% після 60 років). Простежується, що в деяких вікових періодах вказаний факт

частіше відзначений у сільських жінок, що можна пояснити характером їх роботи.

Одним із клінічних проявів, що обтяжують якість життя, є кількість сечопуску за день та його ургентність. За аналізом анкет отримані наступні фактичні дані (рис. 3.6).

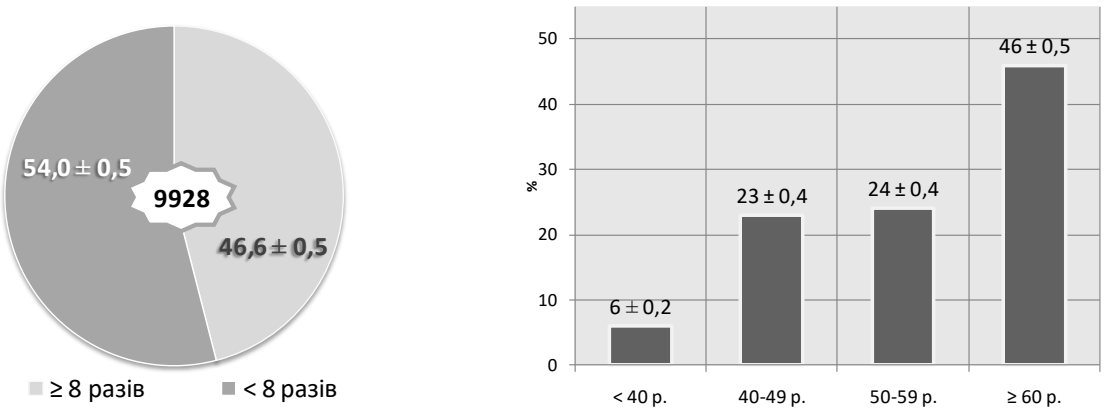


Рис. 3.6 Розподіл опитаних жінок за частотою сечопуску на добу з урахуванням віку (>8); %.

Серед опитаних достатньо високим виявився відсоток (46,0±0,5%) тих, хто відмітив 8 та більше випадків сечопуску на добу. Якщо розглядати цю ознаку в повіковому ракурсі, то простежується пряма залежність – із збільшенням віку зростає компонент частоти та ургентності. Оскільки значимої різниці між отриманими даними за місцем проживання немає, прокоментуємо їх в цілому. Так, у жінок до 40 років тільки у 6,0±0,2% спостерігалось часте сечовипускання, що супроводжувалось, різною за обсягом, втратою сечі. У віці 40 – 49 та 50 – 59 років практично кожна четверта відмічала таку несприятливу ситуацію, вона ставала причиною турботи практично у половини жінок після 60 років. За таких умов більше половина жінок 56,6% (5536) змушена користуватися прокладками чи підгузками, при чому на долю перших приходилось 70,2% (3888 осіб), на долю других – 29,8% (1647).

Важливими з медичної, соціальної точки зору, стали відомості розподілу жінок за умовами втрати сечі. Зазначимо, що у кожної з них могло

бути і було їх декілька. Проте, ми орієнтувалися на превалюючи серед інших. Тому, відразу наголосимо, що практично усі опитані підтвердили зв'язок НС із фізичними зусиллями. Детальніше її частота та причинно-наслідкові особливості, що виявлені за результатами аналізу анкет, можна простежити за даними табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Розподіл жінок за умовою втрати сечі

Умови втрати сечі	Разом			Міські жителі			Сільські жителі		
	абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m
1	2			3			4		
Кашель, чихання	3450	34,8$^{\Delta}$	0,5	2102	36,6	0,6	1348	32,2*	0,7
Фізична навантаженість	2306	23,2	0,4	1050	18,3	0,5	1256	30,0*	0,7
Підняття важ-ких предметів	1044	10,5	0,3	574	10,0	0,4	470	11,2	0,5
Зміна положення	723	7,3	0,3	350	6,1	0,3	373	9,0*	0,4
Шлях до туалету	1871	18,8	0,4	1360	23,7	0,6	511	18,5*	0,5
Сексуальні стосунки	534	5,4	0,2	304	5,3	0,3	230	5,4	0,3
Разом	9928	100,0		5740	100,0		4188	100,0	

Примітки: */різниця достовірна між величинами $p_{3\text{-}4}$; $p<0,05$;
$^{\Delta}$/ величина достовірно більша за інші в стовпчику; $p<0,05$.

Клінічно неконтрольоване зусиллями нетримання сечі проявляється переважно в момент фізичної напруги: у 34,8±0,5% при кашлі, чиханні, що за частотою переважає серед інших; у кожного четвертого (23,2%) – під час фізичної роботи, у 10,5% – підняття предметів, що потребують будь-яких

зусиль; до 10% воно було при зміні положення тіла під час вставання, при сексуальних стосунках. Звертає на себе увагу факт достатньо частої втрати сечі при шляху до туалету (у 18,8% жінок), що свідчить про приєднання, а у деяких жінок перевагу ургентного компоненту. Остання ознака більш притаманна міським жителькам (23,7±0,6% проти 18,5±0,5% сільським; $p<0,05$). Тоді як для сільських – частіше мотивуючим фактором є фізична робота, що цілком природньо з огляду на соціальний стан та характерний стиль життя.

За результатами отриманих даних, їх аналітико-синтетичного, порівняльного аналізу можна емпірично представити структуру типів НС серед жінок, що прийняли участь у соціологічному дослідженні. Вона виглядає наступним чином (рис. 3.7).

Рис. 3.7 Структура типів нетримання сечі у жінок; %.

У 1275 із 9928 (12,8±0,3%) жінок мало місце ургентне НС, у 5622 (56,6±0,5%) – стресове і у 3031 (30,5±0,4%) – змішане. Наведені показники вкладаються в загальну картину співвідношення типів НС, що поширена в джерелах інформації. Співпадає розподіл за ними й повіковий (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Повіковий розподіл жінок за різновидами нетримання сечі

Типи нетримання сечі	Вік (роки)											
	< 40			40 - 49			50-59			≥ 60		
	абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m	абс	%	m
Ургентне	41	5,7	08	309	9,2	0,5	362	12,2	0,6	563	19,5	0,7
Стресове	652	91,3	1,1	2399	71,5	0,9	1586	53,4	0,9	985	34,1	0,9
Змішане	21	3,0	0,6	648	19,3	0,7	1023	34,4	0,9	1339	46,4	0,9
Разом	714	100		3356	100		2971	100		2887	100	

Як видно з даних табл. 3.15, з роками чітко простежується тенденція, яка спостерігається і відмічається в публікаціях багатьма авторами. Так, частота стресового НС, яке має місце практично у всіх жінок до 40 років (91,3%), поступово стає меншою – до 71,5% у 40 – 49 років, 53,4% - у 50 – 59 років і 34,1% після 60 років. Натомість, змішане НС, навпаки, будучи найбільш поширеним серед останніх (≥ 60 років – 46,4%), достовірно менше представлено у 50 – 59 літніх (34,4%) і далі в свою чергу у 40 – 49 років (19,3%) до 3,0% серед осіб до 40 років. Ургентне НС також зростає з віком. Зокрема, в повіковій структурі його доля серед жінок до 40 років складала 5,7% і збільшувалась у 1,6 рази, 2 та 3,4 рази у 40 – 49, 50 – 59 та у ≥ 60 років відповідно, досягала 19,5%.

Представлені дані не вважаємо остаточними. Вони дають орієнтоване уявлення з актуальних питань проблеми розладів сечовипускання у жінок оскільки ґрунтуються на суб’єктивному сприйнятті негативних змін власного здоров’я, яке залежить від багатьох відомих та різних прихованих, в залежності від індивідуума, факторів.

Значний пласт публікацій в джерелах інформації присвячений якості життя жінок при наявності у них розладів сечовипускання. За проведеним соціологічним дослідженням також отримали відомості, що узгоджуються з відомими даними літератури. Передусім зазначимо, що не було жодної жінки, яка б не підтвердила негативних змін у повсякденному житті з появою нетримання сечі в різних варіантах їх прояву.

Виявлено, що лише 751 (7,6%) жінок оцінили стан власного здоров'я, як добре, задовільним його визнало 2906 (29,3%), поганим – 4882 (49,2%) та дуже поганим – 1389 (13,9%). Більшість відмічали помірний вплив НС на перебіг життя (5311 – 53,5%), значний – мав місце у 3608 (36,3%) і дуже значним він був у 1009 (10,2%). З метою уточнення, жінки, за запропонованою п'ятибальною системою, здійснювали самооцінку якості життя з дотриманням принципу лінійної залежності (із збільшенням бала – вона погіршується).

Результати вивчення з урахуванням віку та місця проживання представлені в табл. 3.16 та 3.17. При загальній оцінці ситуації за даними табл. 3.16 та 3. 17 виявилося, що ЯЖ оцінили як дуже погане (5 балів) та погане (4 бали) із 9928 опитаних 2485 (25,0±0,4%) та 2397 (24,1±0,4%) жінок відповідно, помірним (3 бали) – 2140 (21,6±0,4%), задовільною (2 бали) – 1637 (16,5±0,3%) і доброю (1 бал) – 1269 (12,8±0,3%). Тобто, у 49,1% випадках ЯЖ визнана поганою та дуже поганою.

За місцем проживання особливість проявилася достовірною більшістю випадків серед міських жительниць (27,4±0,6% та 28,5±0,6% відповідно проти 19,7±0,6% та 20,3±0,6% – сільських мешканців відповідно). Респонденти із сільської місцевості в більшому відсотку випадків вважали стан власного здоров'я достатньо задовільним, а вплив НС на ЯЖ помірним (в 1 та 2 бали оцінили 1450 із 4188 осіб – 34,6±1,2% проти 1456 із 5740 – 25,0±1,1% міських; $p<0,05$).

Таблиця 3.16

Оцінка ступеня впливу нетримання сечі на якість життя жінок, що проживають в міській місцевості

Вік (роки)	Всього	Бали									
		1		2		3		4		5	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 40	213	22	10,3	39	18,3	53	24,8	63	29,6	36	17,0
40 - 49	2214	367	16,5	321	14,5	489	22,1	562	25,4	475	21,5
50 - 59	1733	121	7,0	263	15,2	390	22,5	502	29,0	457	26,4
≥ 60	1580	126	8,0	197	12,5	145	9,2	445	28,2	667	42,2
Разом	5740	636	11,1	820	14,3	1077	18,7	1572	27,4	1635	28,5

Таблиця 3.17

Оцінка ступеня впливу нетримання сечі на якість життя жінок, що проживають в сільській місцевості

Вік (роки)	Всього	Бали									
		1		2		3		4		5	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 40	501	69	13,8	93	18,6	119	23,6	175	34,9	45	8,9
40 - 49	1142	221	19,4	343	30,0	198	17,3	146	12,8	234	20,5
50 - 59	1238	131	10,6	234	18,9	385	31,1	243	19,6	245	19,8
≥ 60	1307	212	16,2	147	11,2	361	27,6	261	19,9	326	24,9
Разом	4188	633	15,1	817	19,5	1063	25,4	825	19,7	850	20,3

Повіковий розподіл свідчить, що в 4-5 балів ЯЖ оцінили переважно жінки ≥60 років (70,4% та 44,8%, які проживають у міський та сільській місцевості відповідно проти 46,6% та 43,8% до 40 років відповідно). Водночас, ЯЖ жінок є важливим показником, за яким визначається також ефективність медичної допомоги.

При наявності розладів сечовипускання, істотним виникає питання про зверненнями жінок з цими симптомами до лікарів, відповідь на який знаходиться в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Розподіл опитаних жінок, в залежності від звернення їх до лікаря, в зв'язку з розладом сечовипускання

Вік (роки)	Всього	Чи зверталися раніше до лікаря?								
		Міське населення				Всього	Сільське населення			
		Ні		Так			Ні		Так	
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
< 40	213	25	11,8	188	88,3	501	95	19,0	406	81,0
40 - 49	2214	442	20,0	1772	80,0	1142	240	21,0	902	78,9
50 - 59	1733	356	20,6	1377	79,5	1238	372	30,1	866	69,9
≥ 60	1580	555	35,1	1025	64,9	1307	507	38,8	800	61,2
Разом	5740	1578	24,0	4362	76,0	4188	1214	28,9	2974	71,1

Згідно з результатами опитування більшість жінок висловлювали свої скарги на наявність розладів сечовипускання лікарям різних спеціальностей (76% і 71,1% відповідно мешканки міст і сіл). З огляду на гостроту проблеми, переважна частина припадала на жінок до 40 років (80 - 88%), з віком

відсоток зменшувався і в ≥60 років 35,1 - 38,8% з них не зверталися до лікарів, приймаючи НС, як прояв природного старіння.

Цікавим доповненням до отриманої інформації стали відповіді на питання, як давно мали місце звернення. Вони дозволяють уточнити ставлення жінок до власного здоров'я і, певною мірою, рівень довіри до лікаря, віру в ефективність лікування (табл. 3.19 і 3.20).

Таблиця 3.19

Розподіл опитаних міських мешканок за часом звернення до лікаря

Вік (роки)	Всього	Коли зверталися до лікаря?					
		не пам'ятаю		рік тому		протягом поточного року	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 40	213	11	5,2	3	1,4	199	93,4
40 - 49	2214	117	5,3	524	23,7	1573	71,0
50 - 59	1733	517	29,8	479	27,6	737	42,5
≥ 60	1580	847	53,6	986	62,4	253	16,0
Разом	5740	1492	26,0	1992	34,7	2256	39,3

Як видно з табл. 3.19 та 3.20, менша половина опитаних (39,3 - 43,0%) протягом поточного року була у лікаря зі скаргами на НС. Переважна більшість (93,4 - 98,6%) це жінки до 40 років, тоді як більша половина після 60 років навіть не можуть згадати такого факту.

Несподіваною виявилася частота випадків серед міського населення (53,6±1,5%) проти 47,0±,4% сільського; p <0,05). Важко знайти пояснення, якщо враховувати більшу їх доступність в отриманні медичної допомоги. Можна припустити про існуючу залежності між зверненнями і ступенем задоволеності від результату, на чому зупинимося нижче (табл. 3.21).

Таблиця 3.20

Розподіл опитаних сільських мешканок за часом звернення до лікаря

Вік (роки)	Всього	Коли зверталися до лікаря?					
		не пам'ятаю		рік тому		протягом поточного року	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 40	501	7	1,4	-	-	494	98,6
40 - 49	1142	227	19,9	193	17,0	722	63,2
50 - 59	1238	438	35,4	343	27,7	457	37,0
≥ 60	1307	614	47,0	532	40,7	161	12,3
Разом	4188	1286	30,7	1068	25,5	1834	43,8

Таблиця 3.21

Розподіл жінок в залежності від задоволеності результатами лікування

Вік (роки)	Всього	Міське населення				Всього	Сільське населення			
		Ні		Так			Ні		Так	
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
< 40	191	171	89,5	20	10,9	402	402	100,0	-	-
40 - 49	1766	1531	86,6	235	13,4	789	593	75,1	196	24,8
50 - 59	1349	1173	86,9	176	13,1	661	469	71,0	192	29,0
≥ 60	190	167	87,3	24	12,7	115	83	72,2	32	27,8
Разом	3496	3041	87,0	455	13,0	1967	1487	75,6	480	24,4

Аналіз табл. 3.21 дозволяє вважати, що, дійсно, жінки, які проживають в міській місцевості в великому відсотку випадків не задоволені

результатами лікування (87,0±0,6% проти 75,6±1,1% мешканок сіл; p <0,05). Така особливість простежується в кожній віковій групі. Зокрема, показник коливається від 86,6% до 89,2% і від 71,0% до 100% відповідно серед відповідей респонденток міських і сільських. Звертає увагу, що найбільшим він був серед жінок до 40 років. Отримані дані насторожують. За ними ховається серйозна проблема, пов'язана з якістю лікування, необхідністю удосконалення медикаментозної терапії, промації хірургічної тактики серед населення.

Предметно до описаної ситуації необхідно відзначити, що, по суті, тільки 61,0% і 47,0% міських і сільських жителів відповідно взагалі лікувалися (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Розподіл жінок не- або лікувалися від нетримання сечі

Вік (роки)	Всього	Міське населення				Всього	Сільське населення			
		Ні		Так			Ні		Так	
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
< 40	213	22	10,3	191	89,7	501	99	19,7	402	80,2
40 - 49	2214	448	20,2	1766	79,8	1142	353	31,0	789	69,0
50 - 59	1733	384	22,2	1349	77,8	1238	577	46,6	661	53,4
≥ 60	1580	1390	87,9	190	12,0	1307	1192	91,2	115	8,8
Разом	5740	2244	39,0	3496	61,0	4188	2221	53,0	1967	47,0

Це обтяжує представлені положення стану питання. В результаті реальна картина проявляється тим, що частина пацієнток не звертається до лікарів, а та частина, яка зверталася і лікувалася в зв'язку з НС в переважній більшості залишилася не задоволеною.

Простежується певний ланцюжок. Згідно відповідей, жінки, які проживають у міській місцевості, частіше зверталися до лікарів і лікувалися з незадовільним результатом, тоді як мешканки сіл рідше зверталися і лікувалися, однак частіше були задоволені ним, за винятком молодого контингенту (40 років). Отримані дані, на нашу думку, пов'язані з відомою, по іншим соціологічним опитуванням, більшою вимогливістю жителів міст до якості медичної допомоги.

Підсумовуючи, зазначимо, що 7336 із 9928 опитаних (73,9%) хоч раз зверталися до лікарів різних спеціальностей з приводу симптомів розладів сечовипускання. Частіше це робили міські жителі – 76,0% проти 71,1% – сільських; переважна більшість приходилась на жінок до 40 років (594 із 714, що склало 84,0%), з яких 88,3% були жителями міст та 81,0% – сіл.

Простежена логічна закономірність, що з роками їх відсоток зменшується. Так, у віці ≥ 60 років не звертались за медичною допомогою 35,1 – 38,8% опитаних, сприймаючи НС як наслідок природного постаріння. Факт виявлення незадоволення результатами лікування (87,0±0,6% та 75,6±1,1% відповідно міських та сільських мешканців), який за віковою залежністю не має суттєвих відмінностей при деякій перевазі жінок до 40 років, має вагоме значення. За ним стоять невирішені проблемні питання якісного лікування, необхідності удосконалення принципів медикаментозної терапії, впровадження хірургічних методів, що на сьогодні набули достатнього розвитку в світовій медицині.

Таким чином, проаналізовані в порівняльному аспекті вперше отримані відомості одночасно за даними офіційної статистичної звітності та популяційного соціологічного дослідження стосовно поширеності розладів сечовипускання серед жіночого населення України. Вони розкрили низку проблемних питань, що потребують серйозних системних підходів. Суттєва розбіжність об’єктивної та суб’єктивної інформації, особливості територіального розподілу кількості зареєстрованих хворих та опитуваних,

які підтвердили наявність НС, є очікуваною з огляду на перший крок до вивчення стану проблеми в Україні.

Одержані відомості слід віднести до попередніх, оскільки жоден із використаних шляхів отримання матеріалу не може забезпечити на сьогодні об'єктивність щодо реальної ситуації. За поданими результатами комплексного вивчення виникає потреба, у створенні потужної бази освітньо-інформаційних програм, суть яких в донесенні необхідних знань до населення, що сприятиме зверненню жінок за медичною допомогою і, безумовно, знайде своє відображення у офіційних документах в найближчі роки. Пряма залежність між частотою випадків та рівнем обізнаності жінок щодо анатомо-фізіологічних особливостей організму та можливих причин розвитку у них розладів сечовипускання простежена за розподілом їх по регіонах з врахуванням наукових інтересів профільних кафедр медичних вузів в них розташованих.

Достатньо великий відсоток «нетримання сечі неуточнене» свідчить про потребу як в широкому впровадженні в клінічну практику існуючих методів діагностики, так й у розробці нових та удосконалених. Незадовільність результатами лікування більшості жінок, які із симптомами розладів сечовипускання звертались до різних спеціалістів за медичною допомогою, вказує на актуальність питань подальшого комплексного підходу до принципів консервативного патогенетичного лікування с одночасною промацією хірургічних видів.

Разом із необхідністю підвищення якості надання медичної допомоги зазначеному контингенту не менш важливим та щільно пов'язаним з нею постає питання ЯЖ жінок. Вивчення її, за анкетним опитуванням, підтвердило суттєвий негативний вплив розладів сечовипускання на фізичну, психологічну компоненти, а також на соціальну активність жінок. Виявлені особливості повікові, за місцем проживання мають прямий зв'язок із обізнаністю, доступністю медичної допомоги.

3.2 Стан уродинаміки нижніх сечових шляхів у жінок в постменопаузі

Проблема порушень сечовипускання у жінок в клімактерії одна з найбільш актуальних, складних і дорогих проблем у медицині. Це пов'язано зі значно вираженим зниженням якості життя у хворих з урогенітальними розладами (УГ) в клімактерії, особливо при розвитку симптомів стресового або імперативного нетримання сечі. Незважаючи на визнану роль естрогенного дефіциту в патогенезі розвитку як дизурічних симптомів, так й розвитку нетримання сечі і погляд на такі розлади сечовипускання, як на основні «маркери» старіння, багато розбіжностей існує з приводу їх діагностики.

Універсальними «маркерами» естрогенного дефіциту в клімактерії є не тільки вегетативні прояви, а й атрофічні зміни в урогенітальному тракті: атрофічний вагініт, атрофічний цистоуретрит, порушення контролю над сечовипусканням. За результатами наших досліджень в перші 10 років климактерія переважає стресова форма нетримання сечі, а в наступні роки - на перший план виходить ургентні форми розладів сечовипускання. Для уточнення особливостей порушення сечовипускання і зміни уродинамічних параметрів у жінок з різним ступенем тяжкості урогенітальних розладів нами обстежено 97 жінок у віці від 37 до 78 років (середній вік 54,7 ± 0,9 років) з тривалістю постменопаузи від 2 до 34 років (7,51 ± 0,78 років). Всім жінкам проведено комплексне уродинамічне дослідження (КУДД).

Порушення контролю над сечовипусканням також пов’язане з настанням менопаузи. Співвідношення урґентної і стресової інконтиненції неоднакове в різні періоди клімактерію. Частка стресового нетримання сечі у структурі інконтиненції знижується зі збільшенням тривалості постменопаузи, тоді як частка ургентної інконтиненції зростає. Важкість нетримання сечі прогресує з тривалістю постменопаузи, що пов’язано з розвитком гіперактивності сечового міхура і приєднанням ургентної інконтиненції. Діапазон інтенсивності клінічної симптоматики розладів акту

сечовипускання при УГР в жінок у постменопаузі є надзвичайно широкий: від мінімального (коли діагностуються лише за результатами реєстрації добового ритму спонтанних сечовипускань) до вираженого прояву. Ступінь вираженості порушення резервуарної функції сечового міхура зростає зі збільшенням тривалості постменопаузи, що, напевне, пов'язано, як із наростанням атрофічних процесів у структурах урогенітального тракту, так і розвитком мікробно-запальних ускладнень.

Серед жінок із симптомами нетримання сечі, які проявлялися поодинокими епізодами або носили регулярний характер у 31 (31,9%) діагностовано ургентне нетримання, у 44 (45,4%) – стресове і у 22 (22,7%) – поєднання епізодів нетримання сечі при напрузі і ургентного нетримання сечі (рис. 3.8).

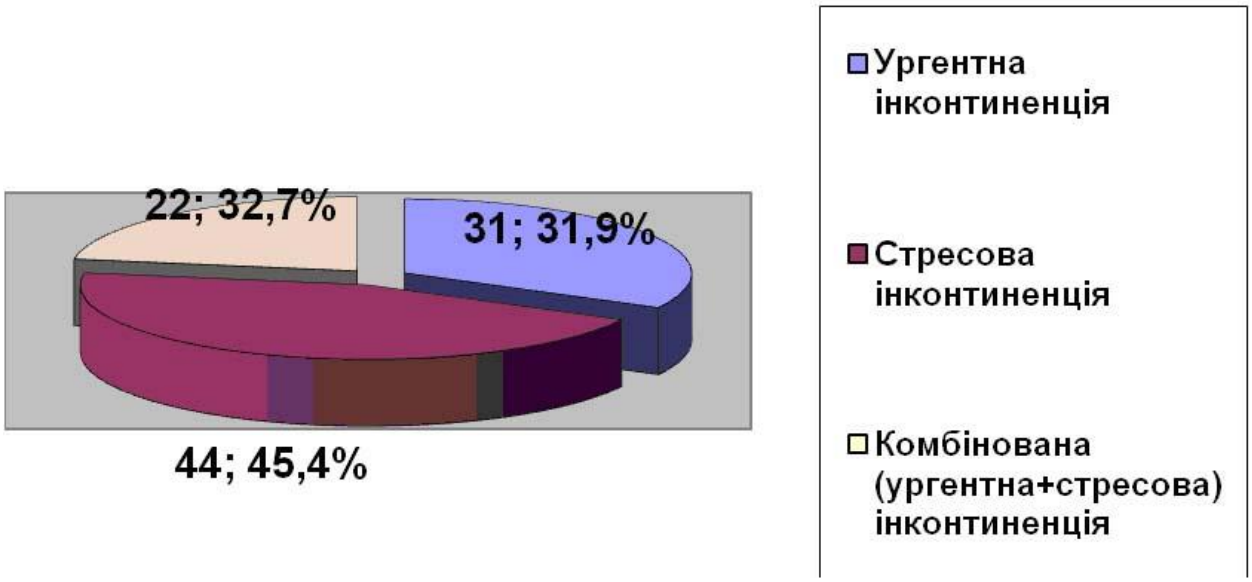


Рис. 3.8 Види нетримання сечі в жінок у клімактерію (n=97).

При цьому анатомічні зміни (пролапс тазових органів) однаково часто виявлялися як у жінок, що утримують, так і у тих, що неутримують сечу. Частіше жінки з цистоцеле 3-4 ступеня відчували утруднене сечовипускання, що відбивалося на показниках урофлоуметрії. За результатами

уродинамічних досліджень у пацієнток з різними формами нетримання сечі виділялись їх основні функціональні особливості.

Комбіноване уродинамічне дослідження включало урофлоуметрію, профілометрію уретри, цистометрію наповнення і випорожнення, дослідження «тиск-потік», електроміографію тазового дна. З урахуванням інвазивного характеру КУДД з кожною жінкою проводилася детальна розмова і на проведення дослідження отримували інформовану згоду. У кожному конкретному випадку рішення щодо подальшого обстеження приймала пацієнтка.

Стандартна цистономометрія дозволила нам документувати максимальну цистометричну місткість, визначити чутливість детрузора, виявити наявність або відсутність гіперактивності детрузора (рис. 2). При цистономометрії з наповненням сечового міхура розчином зі швидкістю 50 мл/хв нами виявлене зниження максимальної цистономометричної місткості у 49 (50,51%) і порогу чутливості у 81 (78,57%) жінки. Поріг чутливості в середньому становив 102±12,1 мл, а середня максимальна цистономометрична місткість – 193±16,5 мл.

Показники цистономометрії не відображають справжньої анатомічної місткості сечового міхура, проте цей уродинамічний показник, як правило, перевищував об’єм сечовипускань, який фіксують хворі у своїх щоденниках. Нормальні показники цистономометрії в нашому дослідженні виявлені у 16 (15,5%) хворих. У той же час ми не вважаємо за обов’язкове вилучення цих пацієнток з групи хворих, що отримують лікування з приводу УГР у постменопаузі. При проведенні порівняльного аналізу даних КУДД (фази евакуації) в виділених групах пацієнток нами отримані наступні результати.

Необхідно відзначити, що пацієнтки з комбінованою формою нетримання сечі були більш старшого віку, з меншим максимальним цистономометричним обсягом, з великим максимальним уретральним тиском, з більш низькою максимальною швидкістю потоку сечі, з великими показниками внутрішньоміхурового і детрузорного тисків, а також

коливаннями детрузорного тиску. Більш старший вік жінок з ургентною формою нетримання сечі свідчить про вплив процесів старіння організму взагалі із відповідними змінами у нижніх сечових шляхах, зокрема. Все це, в свою чергу, ще більше порушує функцію нижніх сечових шляхів, визначаючи збільшення частоти імперативних розладів сечовипускання.

При дослідженні функції сечового міхура у фазі накопичення методом ретроградної цистономометрії у 49 хворих з клінічною картиною гіперактивного сечового міхура (рис. 3.9), спостерігались наступні зміни: зсув порогу чутливості вліво – перший позив на сечовипускання виникав при об'ємі – 65,4±6,5 мл; гіперрефлексія – пороговий об'єм дорівнює 137,0±13,3 мл; нормальний або помірно підвищений внутрішньоміхуровий опір до 3,2 + 0,7 см вод. ст./ 50 мл. т.

У 37 хворих основною ознакою дисфункції була інтермітуюча внутрішньоміхурова гіпертензія протягом усього періоду заповнення сечового міхура, внаслідок спонтанних скорочень детрузора. Їхнє число в одну фазу накопичення коливалося від 1 до 9. Якщо мінімальне за силою скорочення підвищувало внутрішньоміхуровий тиск до 15 см вод. ст., то максимальне до 37,7+1,2 см вод. ст.

В групі пацієнток з легким ступенем урогенітальних розладів в клімактерії підвищена чутливість сечового міхура зареєстрована у 7 (46,7%) жінок, нормальна – у 5 (33,3%), знижена – у 2 (11,76%) (табл. 3.23).

Норморефлексія детрузора в цій групі обстежених виявлена у 5 (29,4%) жінок, гіпорефлексія детрузора – у 12 (7,06%). Скорочувальна здатність визначена як нормальна у 10 (66,7%) пацієнток, як помірно знижена – у 2 жінок, значно знижена – у 3 жінок. У цій групі хворих середні показники максимального уретрального тиску – 47,5±2,4 см вод. ст.; тиску закриття уретри – 37,7±2,3 см вод. ст.; загальної довжини уретри – 3,1+0,1 см, функціональної довжини уретри – 2,91 ± 0,1 см.

В групі пацієнток із середнім ступенем урогенітальних розладів підвищена чутливість сечового міхура зареєстрована у 27 (55,1±7,1%) жінок,

нормальна чутливість – у 20 (40,82±7,0%), знижена чутливість - у 2 (4,08%). Скорочувальна здатність детрузора оцінена як нормальна в цій групі обстежених у 40 (81,6%) жінок, як помірно знижена - у 4 (8,2%), при цьому детрузорна гіперактивність під час дослідження виявлена у 5 (10,2%) жінок.

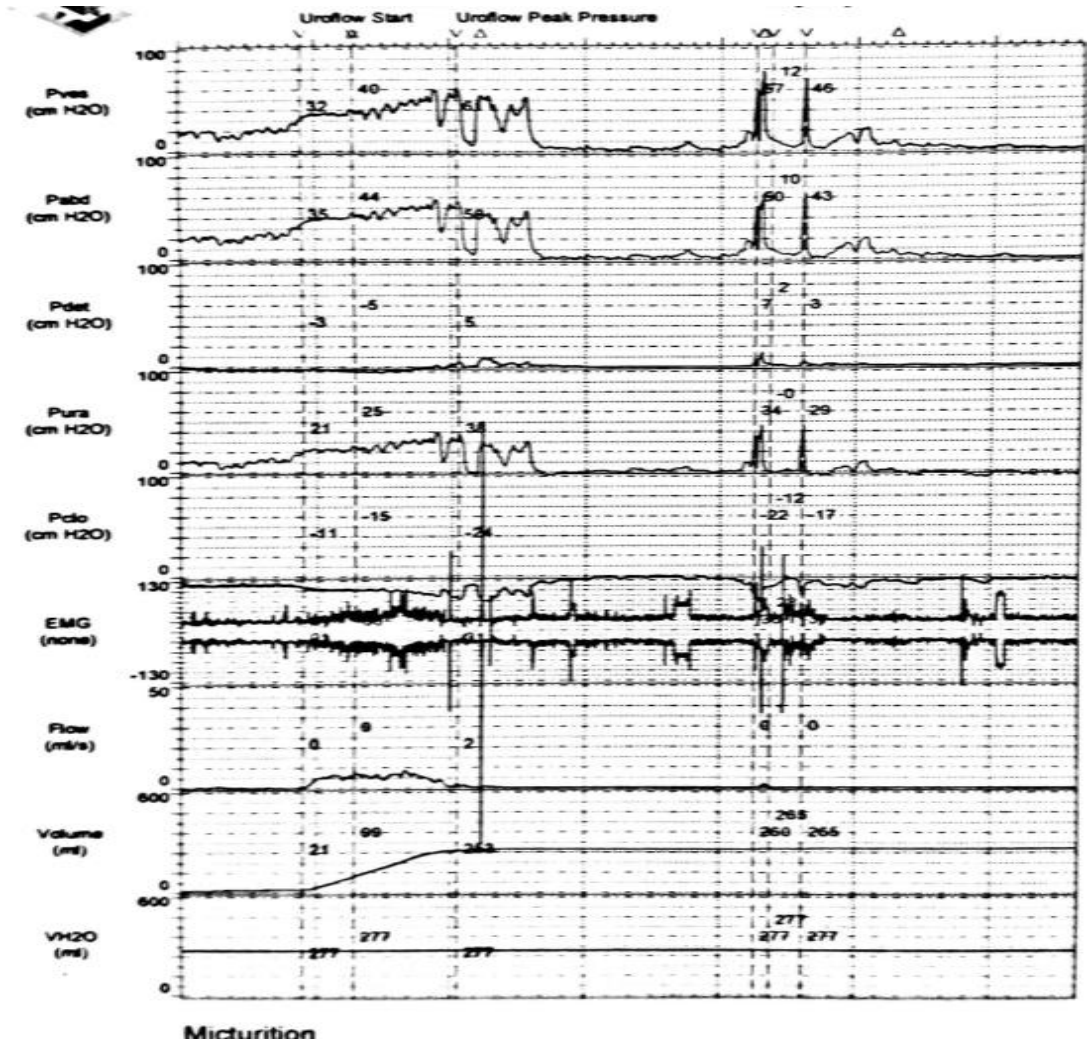


Рис. 3.9 Дослідження «тиск-потік» хворої Т., 66 років. Детрузорна гіперактивність.

Сфінктерна недостатність під час профілометрії уретри спостерігалась у 27 (55,1%), ще у 14 (42,4%) жінок цієї групи виявлена нестабільність уретри. 2 пацієнтки не змогли здійснити сечовипускання в умовах уродинамічного кабінету, в зв'язку з чим оцінити скоротливу здатність детрузора та динамічні показники урофлоуметрії у них не виявилося

можливим. Функціональна інфравезикальна обструкція при урофлоуметрії спостерігалась у 17 (34,7%).

Таблиця 3.23

Частота уродинамічних симптомів у жінок з нетриманням сечі при урогенітальних розладах у постменопаузі (n=97)

Симптоми	Кількість жінок за ступенями тяжкості урогенітальних розладів		
	Легка n=15	Середня n=49	Важка n=33
Підвищена чутливість СМ (гіперсенсорність)	7 (46,7%)	27 (55,1%)	23 (69,7%)
Нормальна чутливість СМ (гіпосенсорність)	6 (40,0%)	20 (40,8%)	9 (27,3%)
Знижена чутливість СМ	2 (13,3%)	2 (4,1%)	1 (3,0%)
Норморефлексія детрузора	10 (66,7%)	40 (81,6%)	11 (33,3%)
Гіпорефлексія детрузора	5 (33,3%)	4 (8,2%)	3 (9,1%)
Детрузорна гіперактивність		5 (10,2%)	19 (57,6%)
Нетримання сечі під час дослідження	2 (13,3%)	13(25,5%)	13 (39,4%)
Сфінктерна недостатність	-	27(55,1%)	19 (57,6%)
Нестабільність уретри	-	5 (10,2%)	14 (42,4%)
Функціональна інфравезикальна обструкція	1	17 (34,7%)	22 (66,7%)

В групі пацієнток з важким ступенем урогенітальних розладів підвищена чутливість сечового міхура зареєстровано достовірно частіше (у 23–69,7±8,04%), нормальні сенсорні показники при цистотонометрії – у 9 (27,3±7,7%), знижена чутливість - у 1 хворої. У 19 (57,6%) пацієнток виявлено нестабільність детрузора та ще у 14 (42,4%) нестабільність уретри.

Нетримання сечі під час дослідження спостерігали у 13 (39,4%) пацієнток з важким ступенем УГР, сфінктерна недостатність під час профілометрії уретри мала місце у 19 (57,6%), ще у 14 (42,4%) жінок цієї групи виявлена нестабільність уретри. Скорочувальна здатність детрузора оцінена як нормальна у 11 (33,3±8,2%) пацієнток, знижена – у 3 (9,1±5,0%); $p < 0,05$.

Максимальний уретральний тиск у хворих із середнім ступенем урогенітальних розладів (46,7±2,2 см вод. ст.) був достовірно нижче, ніж у пацієнток з легким їх ступенем (53,3±2,7 см вод. ст. і 53,1±2,2 см вод. ст. відповідно; $p < 0,05$). Достовірною виявилася різниця в загальній і функціональної довжині уретри, яка зменшувалась з 3,52+ 0,25 см (3,08±0,26см) і 3,33 + 0,08 см (2,95 + 0,09 см) у пацієнток з легким ступенем урогенітальних розладів до 3,21 + 0,13 см (2,71+ 0,13 см) у пацієнток із середнім ступенем урогенітальних розладів.

При статистичному опрацюванні даних максимального уретрального тиску у всіх пацієнток із стресовим нетриманням сечі, включаючи з важким його ступенем відповідно із групи з важким ступенем УГР, показник в середньому склав 45,6±2,2 см вод. ст.. Максимальний уретральний тиск у пацієнток зі стресовим нетриманням сечі і тривалістю постменопаузи до 5 років (49,4±3,8 см вод. ст.) перевищує аналогічний показник у пацієнток з тривалістю постменопаузи від 5 і більше років (42,6±2,4 см вод. ст.). Аналогічна паралель може бути проведена по відношенню тиску закриття уретри в цих підгрупах хворих із стресовим нетриманням сечі (37,2 ± 3,7 см вод. ст. і 32,4 ± 2,0 см вод. ст. відповідно).

Результати комбінованого уродинамічного дослідження виявили у 12 пацієнток порушення уродинаміки, характерними ознаками якої були гіпотонія сечового міхура, збільшення його місткості і наявність понад 100 мл залишкової сечі. При проведенні ретроградної цистометрії відзначалося зниження порогу рефлекторної збудливості. Перший позив на сечовипускання виникав при наповненні сечового міхура в середньому до 184,6 мл, максимальний об’єм становив 398,6 мл, внутрішньоміхуровий опір

– 1,5±0,6 см вод. ст./50 мл. Замикальна функція сфінктерного апарату не страждала. Максимальний внутрішньоуретральний тиск в середньому становив 73,6±11,0 см вод. ст., міхуровоуретральний градієнт тиску - 59,9±11,0 см вод. ст.

Функція сфінктерного апарату, як правило, страждає так само. За результатами профілометрії уретри у 46 (47,4%) з 97 хворих з атрофічним циститом величина максимального уретрального тиску не перевищувала 30 см вод. ст., що свідчило про наявність у них уретральної сфінктерної недостатності. У 39 (40,2%) хворих виявлено зменшення функціональної довжини уретри. У 19 (39,58%) випадках – коливання максимального внутрішньоуретрального тиску, при статичному положенні датчика протягом 5-10 хв., з амплитудою 15-20 см вод. ст., що було визначено нами як нестабільність уретри (рис. 3.10).

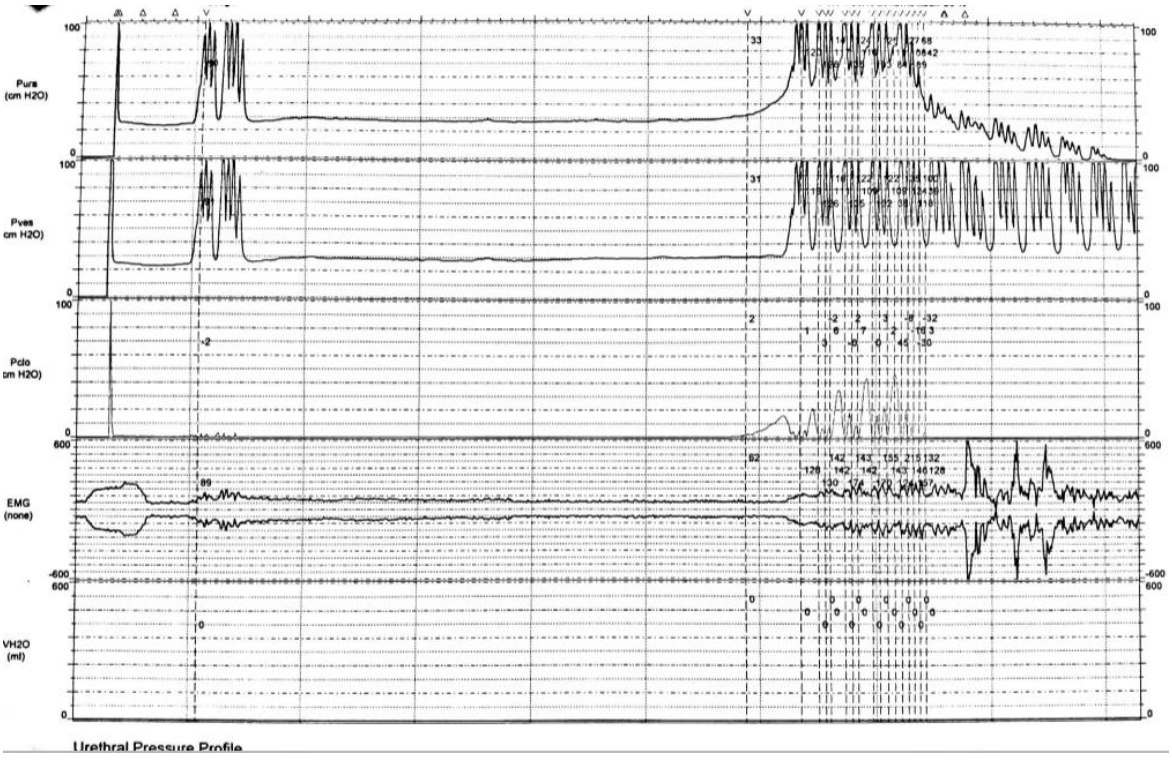


Рис. 3.10 Дослідження профілометрія уретри хворої Т., 51 рік. Нестабільність уретри.

Урофлоуметрія була нами проведена 293 жінкам з нетриманням сечі у постменопаузі. У хворих спостерігалось 3 вірогідних варіанти випорожнення сечового міхура; а саме у 38,7±2,8% – нормальне сечовипускання, у

26,9±2,6% – стрімке і у 34,4±2,7% – обструктивне (табл. 3.24). Окрім того, у 18% випадка воно було переривчасте.

Таблиця 3.24

Варіанти випорожнення сечового міхура в жінок з нетриманням сечі у постменопаузі (n = 293)

Характер сечовипускання	Кількість хворих, %
Нормальне	113 (38,7%)
Стрімке	79 (26,9%)
Обструктивне: - первинна функциональна обструкція шийки сечового міхура - дисфункціональне сечовипускання - детрузорно-сфінктерна дисинергія	101 (34,4%) 55 35 11

У більшості хворих з нетриманням сечі у постменопаузі, судячи з результатів ретроградної цистометрії, безпосередньо перед сечовипусканням має місце підвищення тонусу детрузора. Відтак, є усі підстави очікування «стрімкого» сечовипускання за умов пропорційного тонусу збільшення ефективного діаметра уретри. Проте, останнє спостерігається тільки у 27% хворих, що достовірно рідше між інших. У решти – його відсутність, напевне, пов’язана з непропорційним відкриттям сфінктерного апарату. В одних випадках (при мінімальному неповному розслабленні сфінктеру під час мікції) спостерігалося нормальне сечовипускання, в інших – обструктивне.

При уродинамічному обстеженні групи жінок з обструктивним сечовипусканням, ми дійшли висновку, що вже при первинній урофлоуметрії

у них виявляються деякі особливості показників сечовипускання, котрі дозволяють здогадно поділити цих пацієнток на три групи: 1 – з підозрою на детрузорно-сфінктерну дисинерґію (ДСД); 2 – з підозрою на первинну функціональну обструкцію шийки сечового міхура; 3 – з ознаками так званого дисфункціонального сечовипускання (в основі такого поділу лежить класифікація J. Blaivas). В групі хворих з обструктивним сечовипусканням (n=101) підвищена чутливість сечового міхура виявлена у 43,3% жінок, нормальна чутливість - у 33,2%, знижена чутливість - у 23,5%. У всіх (100%) пацієнток зареєстрована виражена гіпотонія детрузора.

У пацієнток з підозрою на ДСД при урофлоуметрії визначається характерна багатофазова крива сечовипускання зі зниженням максимальної і середньої швидкостей сечовипускання. Первинна обструкція шийки сечового міхура виникає через неможливість достатнього розслаблення гладкої мускулатури проксимальної уретри під час скорочення детрузора. При цьому урофлоуметрична крива більш полога, монотонна і характеризується збільшенням часу досягнення Q_{max} на тлі помірного зниження максимальної і середньої швидкостей сечовипускання (рис. 3.11).

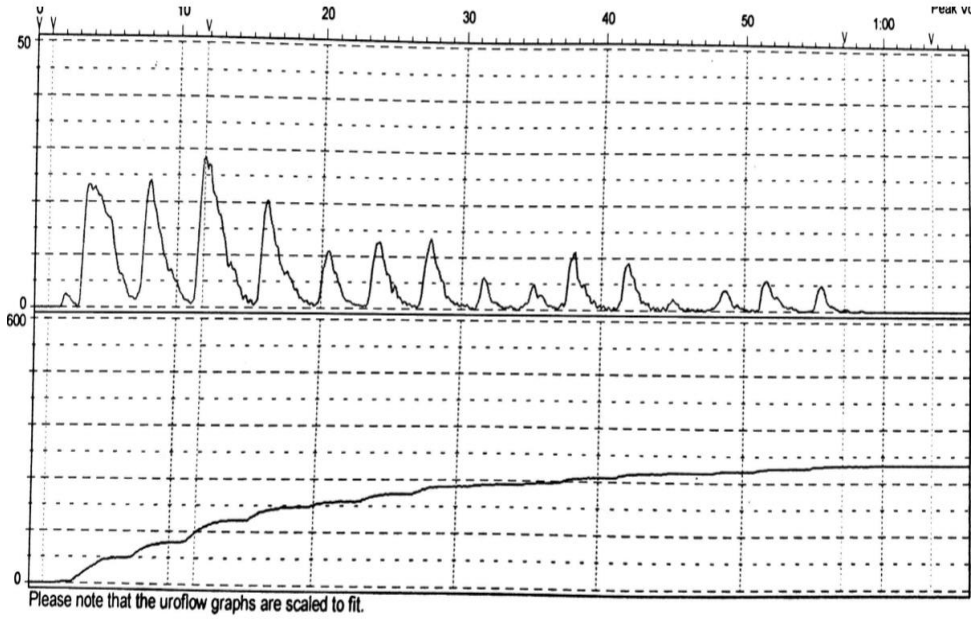


Рис. 3.11 Урофлоуметрія хворої А., 63 роки. Детрузорно-сфінктерна дисенергія.

Дисфункціональне сечовипускання є наслідком неповного розслаблення сфінктеру під час мікції. Урофлоуметрична крива за формою наближається до нормальної, має невеликі коливання, швидкість потоку сечі дещо знижена.

Найпоширенішою формою порушення у нашій групі стало сечовипускання з ознаками первинної обструкції шийки сечового міхура, котре було виявлене у 46,9% жінок (рис. 3.12), дисфункціональне сечовипускання спостерігалося у 34,4% хворих, у 18,7 % випадках висловлено підозру на ДСД.

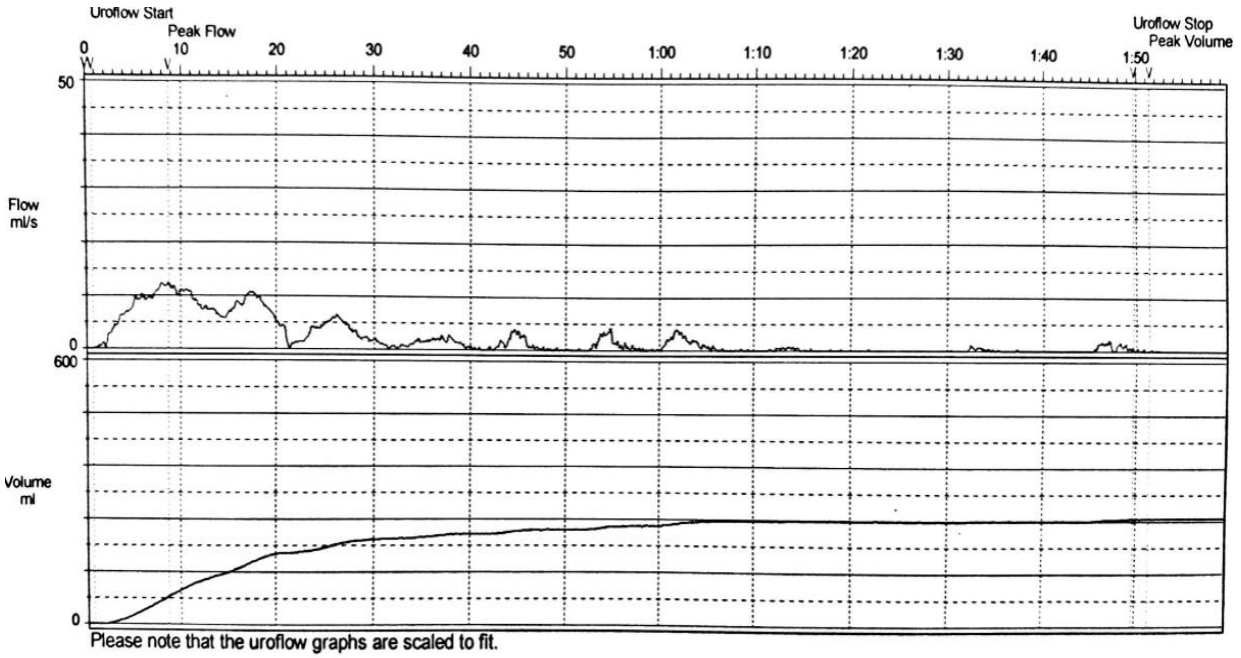


Рис. 3.12 Урофлоуметрія хворої В., 57 років. Первинна функціональна обструкція шийки сечового міхура.

Дослідження функції сечового міхура у фазі випорожнення методами урофлоуметрії та електроміографії анального сфінктеру підтвердили зв’язок обструктивного сечовипускання з неповним вивільненням сечі і станом сфінктеру: у цих випадках випорожнення сечового міхура протікає на тлі доволі високої його електричної активності. Уродинамічно це виражалося реєстрацією «спалахів» скорочувальної активності поперечно-смугастого

сфінктеру уретри і м’язів тазового дна, що утруднює, а нерідко повністю припиняє потік сечі.

При детальній оцінці характера сечовипускання з допомогою дослідження «тиск – потік» у хворих з ознаками обструктивного сечовипускання і нестабільності уретри було виявлено, що під час сечовипускання падіння тиску в уретрі не відбувається, що, напевне, й обумовлює інфравезикальну обструкцію. У хворих з ознаками нестабільності детрузора реєструвалися спонтанні підйоми і падіння детрузорного тиску і в момент мікції, що також могло обумовлювати сполучення полакіурії, імперативної інконтиненції й обструктивного сечовипускання.

Таким чином, при стандартному уродинамічному дослідженні у 97 хворих з нетриманням сечі у постменопаузі було встановлено, що зі збільшенням ступеня тяжкості урогенітальних розладів тонус детрузора помітно знижується одночасно зі збільшенням максимальної місткості сечового міхура. Це підтверджує отримані раніше дані про вплив естрогенного дефіциту на м'язи сечового міхура. В зв'язку з наростанням атрофічних змін в урогенітальному тракті в групі жінок зі середнім ступенем урогенітальних розладів (тобто зі стресовим нетриманням сечі) відзначається найбільш низький індекс уретрального опору і становить 0,116±0,016. Для жінок репродуктивного віку нормальне значення індексу уретрального опору 0,15-0,25.

Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна 73 жінкам з нетриманням сечі в клімаксі. Клінічна та уродинамічна характеристика жінок наведена в табл. 3.25.

Сучасне обладнання для проведення сеансів біологічного зворотного зв'язку являє собою комбінацію медичних діагностичних приладів з комп'ютерними апаратно-програмними комплексами для візуалізації отриманих даних.

Таблиця 3.25

Клінічна та уродинамічна характеристика жінок з нетриманням сечі в клімаксі (n - 73)

Показники	
Valsava Leak Point Pressure (VLPP), см H20	74,6±8,6
Cough Leak Point Pressure (CLPP), см H20	136,5±16,8
Середнє значення сили м'язових скорочень тазових сфінктерів, мікровольт	25±2,4
Максимальна величина скорочення м'язів тазових сфінктерів, мікровольт	56,3±7,6
Кількість епізодів нетримання сечі за три доби	9,1±1,4
Кількість гігієнічних прокладок витрачених протягом трьох діб	6,2 ±0,9

Технологія застосування приладу полягає в тому, що для електроміографії використовували одноразові нашкірні електроди, які фіксували на шкірі промежини, і порожнинні ректальний та вагінальний електроди.

Суть процедури полягає у введенні в піхву спеціального датчика, таким чином, що б він робочою поверхнею був звернений до задньої стінки уретри, що дозволяє виміряти електроміограму сфінктерного апарату нижніх сечових шляхів. Другий датчик встановлюється ректально і вимірює ЕМГ довільного сфінктера анального отвору.

У ході процедури на першому етапі проводили реєстрацію електричної активності м'язів сфінктерного апарату нижніх сечових шляхів протягом 5 хвилин (5 сесій в режимі Work / Rest Assessment по 1 хвилині кожна) в положенні лежачи з порожнинними ректальним і вагінальним датчиками, а також нашкірними, розташованими параректально. Статистична обробка

даних проводилася за наступними показниками: **Work Average** - загальна середня досягнутих в ході всіх періодів роботи за всю тривалість сесії (у мікровольтах); **Rest Average** - загальна середня від починку протягом усього часу сесії (у мікровольтах); **Onset Average** - це середній час в секундах необхідний для досягнення 75% значення Work Average всіх сегментів сесії; **Release Average** - це середній час у секундах для розслаблення нижче ніж 37,5% значення Work Average всіх сегментів сесії; **Work Average deviation** - середнє відхилення в мікровольтах (або відсотках) періоду роботи за всю тривалість сесії за винятком першої секунди кожної частини роботи; **Rest Average deviation** - середнє відхилення в мікровольтах (або відсотках) за періоди відпочинку всієї сесії, за винятком першої секунди кожної частини відпочинку; **Average peak / minimum value** - це максимальне / мінімальне значення м'язової активності за сесію.

На другому етапі проводили реєстрацію сфинктерної електроміографії в ході уродинамічних тестів (цистотонометрія, дослідження тиск\ потік, урофлоуметрія), що дає додаткову інформацію про електричну активність гладком'язових структур і посмугованої мускулатури сечівника, які забезпечують активне утримання сечі, а також про координацію функції детрузора і м'язів тазових сфінктерів в періоді накопичення сечі в сечовому міхурі та під час сечовипускання. ЕМГ - запис може проводитися при відведенні біопотенціалів від сфінктера сечового міхура і довільного сфінктера анального отвору в зв'язку з синхронністю їх скорочень. Під час електроміографії визначали сумарний шкірний потенціал (імпеданс) м'язів тазового дна і передньої черевної стінки з паралельним виміром часу утримання максимального скорочення м'язів.

За результатами цистономометрії і сфинктерної електроміографії можна судити про координованість функції детрузора та зовнішнього сфінктера сечового міхура. У 17,8% хворих з нетриманням сечі в клімаксі симптоми дисфункції м'язів промежини і сфінктерного апарату при електроміографії не виявлялись. Під час фази накопичення сечі в сечовому

міхурі, у цих пацієнтів посилювалася ЕМГ-активність сфінктерів нижніх сечових щляхів з максимальною виразністю ЕМГ-сигналів в момент появи першого позиву на сечовипускання. У періоді евакуаторної фази сечовипускання, при довільному скороченні детрузора спостерігали розслаблення періуретральної посмугованої мускулатури, що відбивалося на сфинктерной ЕМГ-кривої зникненням електричних сигналів.

В групах жінок з ГАСМ проведений аналіз ЕМГ в режимі Work/Rest дозволив виявити характерні зміни в показниках біопотенціалів тазових сфінктерів і підтвердити їх взаємозв'язок зі клінічними особливостями перебігу захворювання. За результатами дослідження ЕМГ симптоми дисфункції посмугованих м'язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів були об’єктивізовані у 78,2% жінок з ургентною формою нетримання сечі.

У жінок із стресовою інконтиненцією дисфункції м'язів промежини і сфінктерного апарату були встановлені у 36,8% та у 53,4% - з комбінованою формою інконтиненції. Симптоми дисфункції характеризуються втратою здатності до скорочення або розслаблення зовнішнього сфінктера в періоді скорочення детрузора (табл. 3.26).

З табл. 3.26 випливає, що у жінок з легким ступенем тяжкості УГР, характерною особливістю ЕМГ в режимі Work / Rest (62% жінок) було зниження амплітуди біопотенціалів посмугованих м'язів промежини, та збільшення біопотенціалів сфінктерного апарату тазових органів. У пацієнтів цієї групи в стані відносного фізіологічного спокою, під час виконання комплексного уродинамічного дослідження, в період накопичення сечі на електроміограмі виявлялася спонтанна активність біопотенціалів посмугованих м'язів зовнішнього сфінктера сечового міхура і сфінктера заднього проходу при імперативних позивах на сечовипускання, кашлі, чханні, що відбивається на ЕМГ-кривої підвищенням амплітуди сигналів, яка досягала 100 мкВ (рис. 3.13 та 3.14).

Таблиця 3.26

Показники електроміографії і внутриуретрального тиску в жінок з нетриманням сечі в клімаксі (n - 73)

Показники	Кількість жінок за ступенями тяжкості УГР		
	Легка n=13	Середня n=34	Важка n=26
Т час утримання максимальної напруги тазових сфінктерів (сек)	14,2±3,6	9,8±3,5	5,7±1,3
Т час утримання максимального зусилля м'язів промежини (сек)	14,6±4,2	7,1±2,2	4,3±2,8
Р макс. максимальний надлишковий внутрішньо-уретральний тиск (см вод. ст.)	23,7±2,9	16,5±5,7	8,8±2,5
Work Average тазових сфінктерів (мкВ)	63,5±3,7	32,7±6,7	29,3±6,4
Сумарний максимальний потенціал тазових сфінктерів (мкВ)	157,7±27,3	64,9±4,6	37,2±8,6
Work Average м'язів промежини (мкВ)	61,7±9,1	41,4±9,2	19,4±3,6
Сумарний максимальний потенціал м'язів промежини (мкВ)	133,6±16,2	69,7±18,4	32,7±10,6

Водночас при розвитку УГР в постменопаузі порушення сечовипускання первинно не пов'язані з дисфункцією зовнішнього сфінктера сечового міхура. Це підтверджується відсутністю достовірних відмінностей характеристик ЕМГ - кривих у хворих з УГР в постменопаузі, аналізованих в режимі Work / Rest, що включає амплітуду, тривалість одного ЕМГ - сигналу і кількість хвиль в одиницю часу.

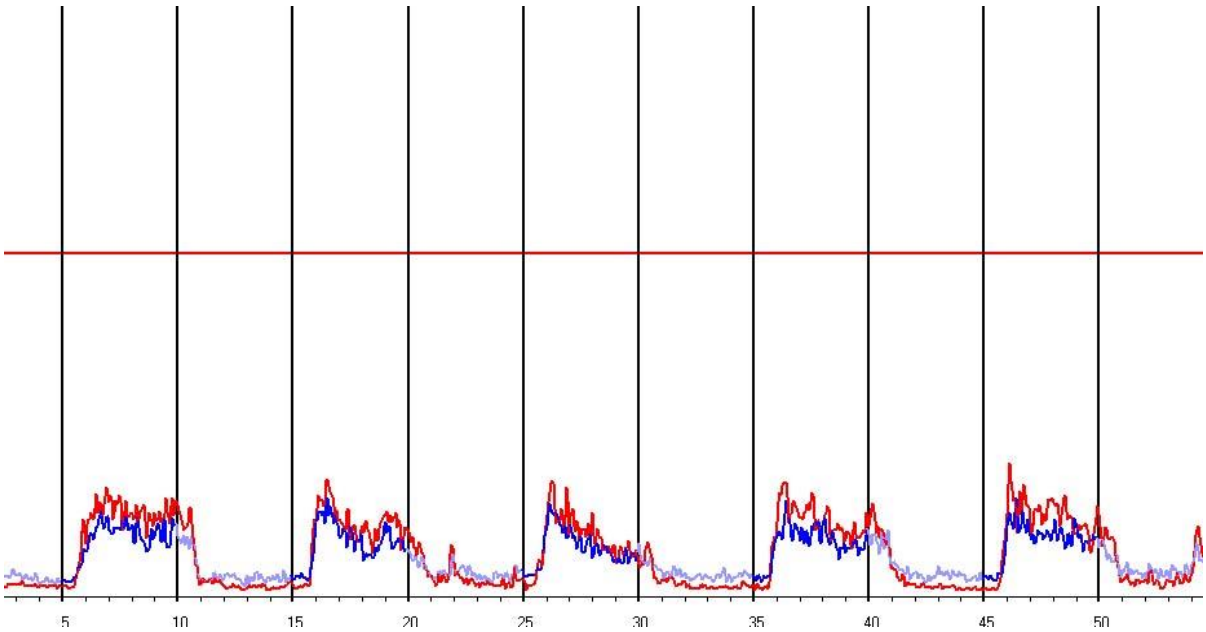


Рис. 3.13 Хвора К., 33 роки. Дослідження ЕМГ в режимі Work/Rest Assessment. Низький вольтаж електроміограми тазових сфінктерів.

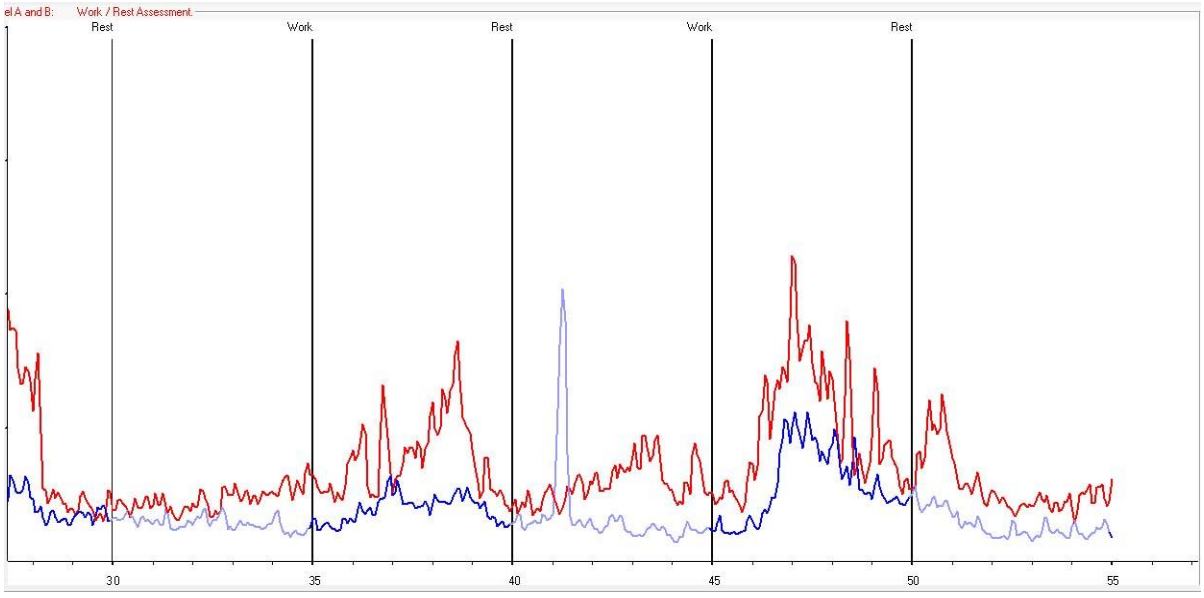


Рис. 3.14 Хвора Г., 58 років. Дослідження ЕМГ в режимі Work/Rest Assessment. Гіперактивність сфінктерного апарату. В обох фазах дослідження спостерігаються поодинокі піки електричної активності.

Таким чином, сфінктерна електроміографія в режимі Work/Rest у хворих з УГР в постменопаузі в поєднанні із сфінктерною електроміографією в ході уродинамічних тестів дозволяє отримати повну інформацію про

функціональний стан нижніх сечових шляхів. Сфінктерна електроміографія набуває особливої значущості у хворих з УГР в постменопаузі та інфравезикальною обструкцією у зв'язку з дисфункцією сфінктерного апарату сечового міхура.

Електроміографічне дослідження, проведене по двох каналах зворотного зв'язку з визначенням динаміки рівня внутришньоміхурового тиску, дозволило встановити, що у 35 хворих з УГР в постменопаузі сфінктери сечового міхура та анального отвору знаходяться в різнодіючому стані, тобто мала місце наявність істотних відмінностей у рівнях електричної активності цих сфінктерів. Дана форма дисфункції відзначалася у 12 хворих УГР в постменопаузі.

Таким чином, комбінованим уродинамічним дослідженням з вивченням біоелектричної активності м'язової системи тазового дна встановлено, що у більшості хворих з нетриманням сечі в клімактерії присутні однотипні порушення резервуарної функції СМ, переважно пов’язані зі зниженням середнього ефективного його об’єму із частими позивами до сечовипускання, наявністю імперативних сечовипускань, епізодів нетримання сечі.

Імперативний характер сечовипускання та втрата контролю над сечовипусканням в жінок у клімактерії обумовлені гіперактивністю, гіперсенсорністю СМ, нестабільністю уретри та недостатністю тазових сфінктерів залежно від виразності атрофічних змін в нейром'язових структурах і слизових оболонках нижніх сечових шляхів, що призводить до зниження максимальної цистометричної ємкості та зниження порогу чутливості СМ.

Висновки до розділу 3

1. Простежена пряма лінійна залежність між ступенем тяжкості урогенітальних розладів та тонусом детрузора та зворотня із місткістю сечового міхура.

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

3. Встановлений причинно-наслідковий зв’язок між наростанням атрофічних змін в урогенітальному тракті жінок із стресовим нетриманням сечі та зниженням індексу уретрального опору.

4. За популяційним дослідженням (2016 рік), яким було охоплено 30.000 жіночого населення дорослого віку усіх регіонів України (по 6 тис.), опрацьовано 19094 анкети (63,6%) із Південного (4582 – 24,0±0,3%), Центрального (17,8±0,3%, що разом з м. Києва (5,0%) склало 22,8% (4345), Західного (20,6±0,3% - 3951), Південно-Східного (19,0±0,3% - 3627) та Північно-Східного (13,7±0,2% - 2589) регіонів; на 7306 (24,4%) – відповіді не отримано, 3600 (12,0%) – виявилися не інформативними. Нетримання сечі (НС) підтвердили 9928 (52,0±0,4%) жінок. Водночас, за вперше одержаною офіційною звітністю в Україні було зареєстровано 4906 хворих із розладами сечовипускання, 47,8% з яких (2338) вперше виявлених. Вони мали наступну структуру: нервово-м’язова дисфункція сечового міхура 41,4% (2033), мимовільне сечовипускання при стресах 30,0% (1519), енурез органічного характеру 16,2% (797), нетримання сечі неуточнене 11,4% (557);в структурі первинної захворюваності відповідно: 43,1%, 23,1%, 21,0% та 12,8%.

5. Виявлено, що 9928 із 19094 (52,0%) опитаних жінок дорослого віку мають нетримання сечі, більшість із них міські жителі (56,4±0,5% проти 47,0±0,5% сільських; $p<0,05$). Серед респонденток найбільше із НС було у віці ≥ 60 років (у 2887 із 3884 – 74,3%) та до 30 (у 260 із 372 – 69,9%), далі за роками: 50 – 59 (у 2971 із 51 61-57,6%), 30 – 39 (у 454 із 988 – 46,0%), 40 – 49 (у 3356 із 8689 – 38,6%). Проте, серед жінок 40 – 49 років НС було 33,8%, 30% - у 50 – 59; 20,3% у 60 – 69, 8,7% - ≥ 70 років та 7,2% до 30 років; в сільській місцевості виділяються жінки до 40 та після 60 років (12,0±0,5% та

31,2±0,7% проти 3,7±0,2% та 27,5±0,6% міських). Практично половина представлена працюючим контингентом; переважна більшість мала середню (39,2%) та вищу (32,7%) освіту, були заміжніми (70,7%), у 85,7% були пологи, 53,3% - мали 2-3 дітей, кожна п'ята – 4 і більше; із робітничою професією була кожна четверта, а службовцем – кожна п'ята жінка.

6. Виявлено, що серед опитаних достовірну більшість жінок НС турбувало останній рік (3844 – 38,7±0,5%), від 1 до 5 років – 35,4±0,5% (3519), 6 – 10 років – 21,2±0,4% (2108) і решту (4,6±0,2%) понад 10 років; при цьому серед міських більше було з тривалістю до року (44,8%), серед сільських, навпаки, 70% страждали більше року (1 – 5 – 39,1% проти 32,8%; 6 - 10 – 24,0% проти 19,2% та ≥10 років – 6,5% проти 3,2%); зазначена ознака лінійно залежить від віку, а разом з ним усугубляються прояви НС у вигляді частоти та ургентності. У 75% жінок до 40 років НС було в денний період, після 60 років у половини – цілодобово з перевагою у жителів сіл. Серед умов втрати сечі серед останніх на першому місці фізичні зусилля та зміна положення тіла, тоді як для міських характерним виявився ургентний компонент; 56,6% (5536) змушена користуватись прокладками (3888 осіб) чи підгузками (1647).

7. Простежені наступні особливості розладів сечовипускання у жінок: 32,8±0,8% утримують сечу не більше хвилини чи частіше це не вдається зовсім; 16,0±0,3% - не відчувають позиву, 22,9±1,4% відмічали неповне випорожнення сечового міхура, 18,8±0,4% - неможливість стримати потік сечі. З їх приводу 73,9% осіб, переважно до 40 років, зверталось до лікарів впродовж поточного року, тоді як більша половина у віці ≥ 60 років не пам'ятала цього факту; серед тих хто лікувався (55,0±0,7%) лише 17,1±1,2% були задоволені результатами.

8. Структура НС серед жінок емпірично представляється наступним чином: у 56,6±0,5% (5622) – стресове, у 30,5±0,4% (3031) – змішане і у 12,8±0,3% (1275) – ургентне. Простежено, що частота стресового НС має місце у 91,3% жінок до 40 років і поступово зменшується до 71,5% у 40 – 49

років, до 53,4% - у 50 – 59 і до 34,1% після 60 років. Змішана – стає більшою з роками: до 3,0% серед осіб до 40 років, 19,3% - у 40 – 49, 34,4% - у 50 – 59 та 46,4% у ≥60 років. Такий характер має й ургентний тип: 5,7% до 40 років і в 1,6 рази, 2 та 3,4 рази зростає відповідно у 40 – 49, 50 – 59 та ≥ 60 років, досягаючи 19,5%.

9. Виявлено, що лише 7,6% (751) жінок із НС характеризували стан власного здоров'я як добрий, задовільним визнало 29,3% (2906), поганим – 49,2% (4882) та дуже поганим 13,9% (1389), в результаті якість життя оцінили як дуже погана (5 балів) та погана (4 бали) відповідно 2485 (25,0±0,4%) та 2397 (24,1±0,4%) опитаних, помірно погіршеною (3 бали) – 2140 (21,6±0,4%), задовільною (2 бали) – 1637 (16,5±0,3%) і доброю (1 бал) – 1269 (12,8±0,3%). За місцем проживання особливість проявилася достовірною більшістю випадків з ЯЖ 4 – 5 балів серед міських жителів (27,4±0,6% та 28,5±0,6% проти 19,7±0,6% та 20,3±0,6% - сільських відповідно), крім того, таким переважно його вважають жінки ≥ 60 років (70,4% та 44,8% міської та сільської місцевості) проти 46,6% та 43,8% до 40 років відповідно.

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Яцина О.І., Савчук Р.В., Залива К.А. Особливості уродинаміки нижніх сечових шляхів у хворих за ідіопатичного гіперактивного сечового міхура // Клінічна хірургія. – 2018. - №1. – С.71-73.

2. Яцина О.І. Комплексне лікування нетримання сечі у жінок (власний досвід) // Український медичний часопис. – 2016. - №4 (114). – С.110-112.

3. Горовий В.І., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К. Вибір методу хірургічного лікування стресового нетримання сечі у жінок без пролапсу тазових органів // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №5. – С.36-45.

4. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К., Горовий О.В. Класифікація нетримання сечі у жінок // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №6. – С. 42-44.

5. Костєв Ф.І., Сайдакова Н.О., Яцина О.І. Поширеність розладів сечовипускання серед жіночого населення України, їх соціальний вектор // Досягнення біології та медицини. – 2018. - №1(31). – С.29-34.

6. Яцина О.І. Нетримання сечі у жінок: аспекти питання за даними соціологічного опитування // Урологія. – 2018. - №2. – С. 28-36.

7. Яцина О.І., Єфіменко О.О. Роль і місце менопаузальної гормональної терапії в лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок 40-плюс // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – №2 (44). - С. 34-44.

8. Сайдакова Н.О., Шуляк О.В., Дмитришин С.П., Яцина О.І., Шило В.М., Мельничук Я.М., Кононова Г.Є. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки) // Урологія. – 2018. - №3(86). – С.28-36.

9. Яцина О.І. Якість життя жінок в її взаємозв'язку із поширеністю розладів сечовипускання в Україні // Урологія. – 2018. - №4(87). – С.17-23.

10. Яцина А.И., Вашадзе Ш.В., Болквадзе Р.А., Савчук Р.В., Костев Ф.И. Отдельные данные о недержании мочи за ответами респондентом // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. – 2018. - №7. – С.86-95.

11. Пирогов В.О., Яцина О.І. Вплив стресового нетримання сечі на якість життя жінок. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України // Мат-ли V Ювіл. міжн. мед. Конгресу; 19-21 квітня 2016 р., м. Київ. – С.123.

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

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

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СТРЕСОВОГО НЕТРИМАННЯ СЕЧІ

4.1 Обґрунтування моделі гіперактивного сечового міхура, створеного в експерименті у тварин

Згідно до програми дослідження представляємо спосіб створення на щурах – самках моделі гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) та дані об'єктивного підтвердження його реалізації.

Створення експериментальної моделі ГАСМ здійснювалось наступним чином: тварини були розподілені на 2 групи: контрольну та основну. Щурам контрольної групи внутрішньочеревинно вводили 0,3 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 14 діб.

Тварин другої, основної, групи використовували безпосередньо для моделювання ГАСМ в експерименті. З цією метою запропоновано власний, удосконалений спосіб, прототипом якого служила модель гіперрефлекторного сечового міхура Державіна В.М., Вишневского Е.Л., Гусєва Б.С. (1977).

На власний спосіб отримано Патент на корисну модель №127670 (10.08.2018) [109]. Спочатку до введення лікарського препарату, резервуарну функцію сечового міхура оцінювали за допомогою цистотонометрії. Процедуру повторювали також відразу та на 28 добу після строку закінчення введення лікарського препарату, що використовувався для створення моделі ГАСМ з тим, щоб порівнювати отримані параметри з вихідними, як один із об'єктивних критеріїв підтвердження результату. Суть способу полягала в тому, що тваринам (статевозрілим щурам самкам) один раз на добу протягом 14 діб внутрішньочеревинно вводили 0,3 мл лікарського препарату Хомбіотензин. Комбінація його складається з резерпіну D_3 - 32 мг, раувольфії

D_3 - 32 мг, омели білої D_2 - 32 мг та глоду D_2 - 64 мг; в розрахунку доза резерпіну дорівнювала 0,45 мг/кг маси тварини. Таблетку розтирали в стерильних умовах та розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду. Складові препарату нормалізують внутрішньосерцеву гемодинаміку, скоротливість міокарда, тонус артерій, функцію нирок, мають кардіопротекторну дію, що забезпечує кращій перебіг експерименту та знижує летальність тварин.

Як відмічалось, для вивчення функціонального стану детрузора у експериментальних тварин до моделювання ГАСМ, а також його особливостей після, оцінювались в порівняльному аспекті цистотонометричні показники (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники цистотонометрії у експериментальних тварин

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

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

За даними табл. 4.1 видно, що відносно контрольної групи на 14 добу після відтворення ГАСМ базальний тиск зріс у 2,4 рази ($p<0,001$) до 5,19±0,3 см вод. ст.. амплітуда скорочень у 1,8 рази до 50,66±2,1 см вод. ст. ($p<0,001$), їх частота за 10 хв. удвічі до 10,35±0,65, практично у стільки ж (1,8 рази) зросла й їх тривалість за хвилину (з 2,25±0,28 до 4,15±0,17; $p<0,001$). Зазначимо, що відповідні показники цистотонометрії в групі експериментальних тварин на 28 добу змодельованого ГАСМ не мали

статистично достовірної різниці із попередніми величинами. Таким чином стало можливим засвідчити ефективність та стабільність результату проведеного експерименту.

В окремих випадках (з початку експерименту) через 7, а в переважній більшості через 14, 21, 28 діб тварин виводили з експерименту шляхом передозування 10% розчину тіопентал-натрію, видаляли сечовий міхур, фіксували його в 10% розчині формальдегіду протягом 24 год., зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, просвітлювали у хлороформі та ущільнювали у парафіні. Зрізи товщиною 5 — 7 мкм були в подальшому об’єктом багатоаспектного вивчення.

Передусім, проводилось подальше дослідження, спрямоване на підтвердження відповідності отриманої в експерименті моделі основним властивостям ГАСМ. Для чого вивчалась морфологічна структура СМ, гістологічні та гістохімічні його особливості як в контрольній, так й в основній групах. В якості базових даних послідовно подаємо результати їх вивчення.

У контрольній групі експериментальних тварин вистилка сечового міхура була утворена перехідним епітелієм (ПЕ), який складався з 5-8 шарів в розслабленому та з 3-4 шарів у скороченому його стані. Він був представлений поверхневими, проміжними і базальними клітинами. Поверхневі клітини були великі світлі, з вільною куполоподібною поверхнею, часто містили два ядра з великими ядерцями. Проміжні клітини - полігональні, базальні – мали кубічну або низькоциліндрічну форму. ПЕ був розташований на власній пластинці слизової оболонки, яка розділяла його та м'язову оболонку. В останній переважали колагенові волокна і зустрічалися поодинокі еластичні волокна (рис. 4.1).

Найглибший її відділ складався з більш пухкої тканини і містив більше еластичних волокон, що є характерним для підслизової основи СМ. Колаген і еластин були двома основними білками, що реєструвалися як складові екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) сполучної тканини.

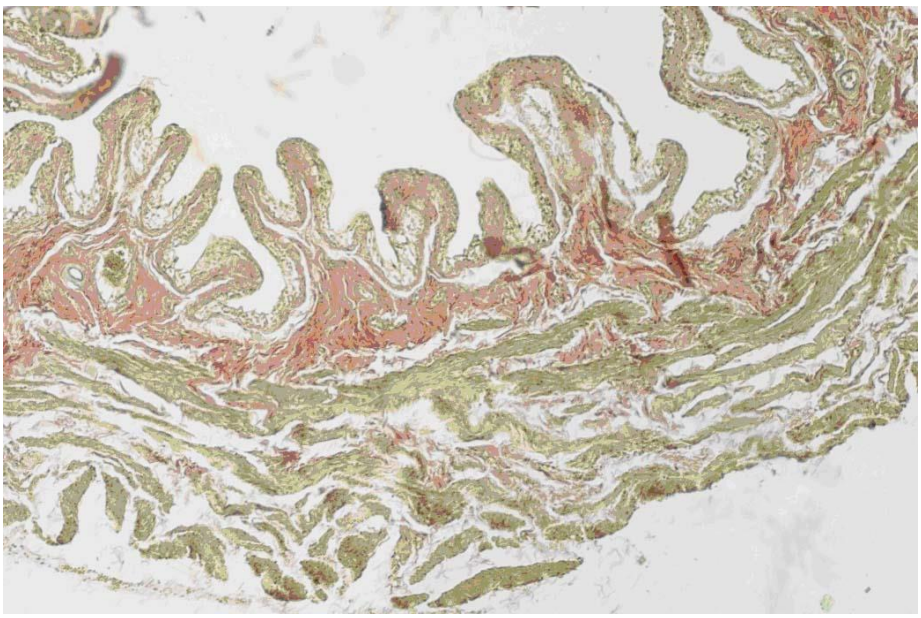


Рис. 4.1 Перевага колагенових волокон у підслизовій основі слизової оболонки сечового міхура. Контрольна група. Забарвлення за ван-Гізоном. Збільшення х 100.

При імуногістохімічному дослідженні стінки СМ тварин контрольної групи еластин та колаген I і III типу виявляли переважно у власній пластинці і, в меншій мірі, у самому детрузорі (рис. 4.2). Конкретні величини колагену I типу на 14 добу становили 12,4±0,77, III типу 4,08±0,41 і без вірогідних змін залишались й надалі.

Колаген IV типу (6,85±0,59 та 5,78±0,51 як складова частка колагенів відповідно на 14 та 28 добу) виявлявся в базальних мембранах епітеліальних та ендотеліальних клітин, навколо окремих міоцитів. М'язова оболонка представлена з трьох шарів, які важко будо віддиференціювати один від одного при застосуванні загальноприйнятих методів забарвлення. Товщина цих шарів варіювала в різних частинах СМ.

Найбільш розвиненою була середня оболонка. Причому її волокна мали здебільшого циркулярний хід. Позаклітинний матрикс м’язової оболонки був представлений міжфасцікулярними (міжпучковими) та перицелюлярними (внутрішньом'язовими) пучками колагену. Зовнішня оболонка сечового міхура була утворена тонким прошарком сполучної тканини, який був оточений жировою клітковиною.

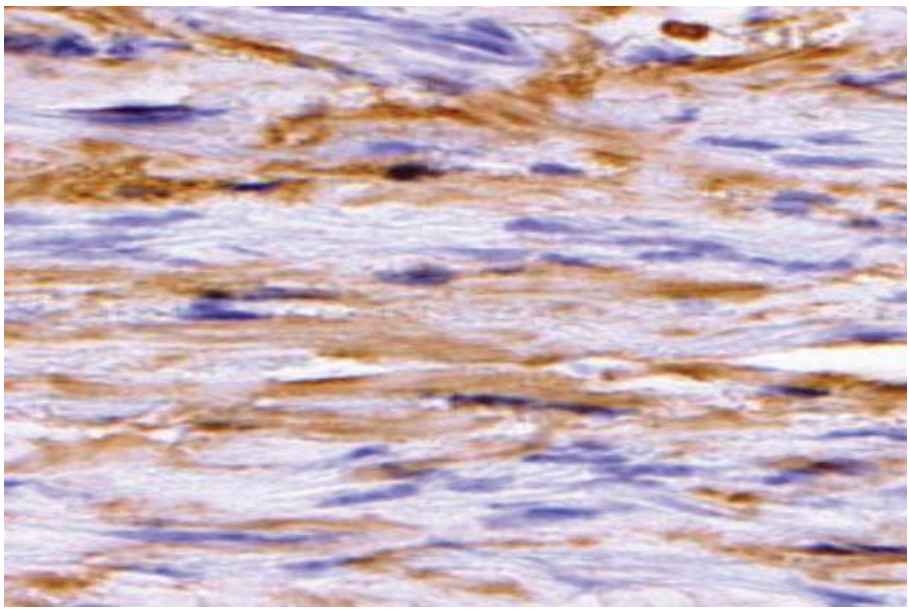


Рис. 4.2 Колаген І типу у м’язовому шарі стінки сечового міхура. Контрольна група. Імуногістохімічне маркування анти-колаген антитілом першого типу. Збільшення х 400.

У щурів основної групи по завершенню експерименту (7 доба) спостерігали виражені дистрофічні зміни епітеліальної пластинки, її локальну гіпертрофію, ущільнення власної пластинки слизової оболонки (рис. 4.3). Відзначали також ущільнення строми м'язової оболонки та значне підвищення тонусу гладеньком'язових клітин.

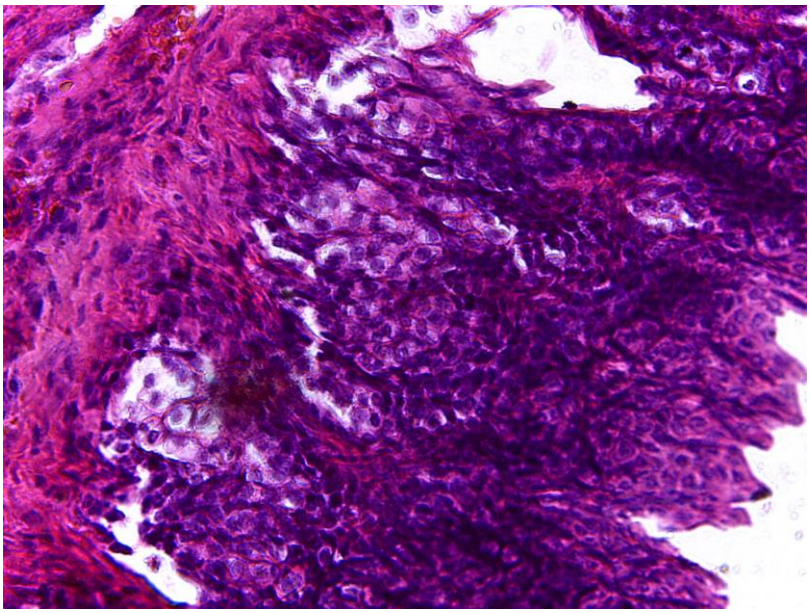


Рис. 4.3 Мікрофото. Стінка сечового міхура щура. Гіпертрофія епітеліальної пластинки слизової оболонки; 7 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 400.

На 14 добу спостереження у фрагментах детрузора сечового міхура щурів були присутні, як правило, всі шари. Слизова оболонка була покрита перехідним епітелієм та часто утворювала складки, формуючи псевдоепітеліальні вирости. Відзначалися помірні і виражені дистрофічні зміни епітеліоцитів з формуванням навколо ядер зон «спустошення» (рис. 4.4).

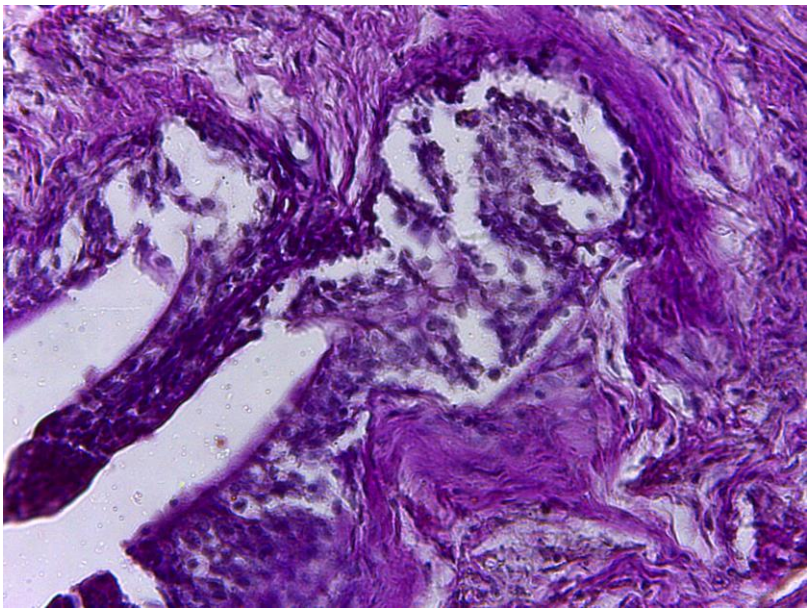


Рис. 4.4 Мікрофото. Дистрофічні зміни епітеліальної пластинки слизової оболонки сечового міхура, ділянка десквамації. 14 діб спостереження. ШИК-реакція. Збільшення х 400.

У власній пластинці слизової оболонки часто поширеним був виражений набряк, лімфостаз; зазначалося формування чисельних лакуноподібних щілин, що надавало їй пористий вигляд. Мононуклеарна інфільтрація стінки СМ зустрічалася рідко, в основному у підслизовій основі та м’язовому шарі з периваскулярним розташуванням поодиноких лімфоцитів та плазмоцитів.

У підслизовій основі спостерігали осередкове розростання судин мікроциркуляторного русла (васкулярізацію) з еритроцитарними стазами. Розрізнені гладкі міоцити (ГМК) і/або їх пучки були обплетені потовщеними пучками колагенових волокон. Відзначалися як дистрофічно-атрофічні, так і гіпертрофічні зміни ГМК. М'язова оболонка сечового міхура була утворена пучками ГМК, які розташовувалися під різними кутами один до одного. До

важливих патоморфологічних характеристик ГМК при ГАСМ слід віднести їх виражену фенотипічну гетерогенність (поліморфізм, різноманітність). У складі м'язових пучків визначали як дистрофічні і некробіотичні зміни ГМК (з вакуолізацією, конденсацією і літичними змінами саркоплазми; рис. 4.5), так і гіпертрофовані ГМК, які були добре помітні при використанні імуногістохімічного забарвлення на SMA (рис. 4.6).

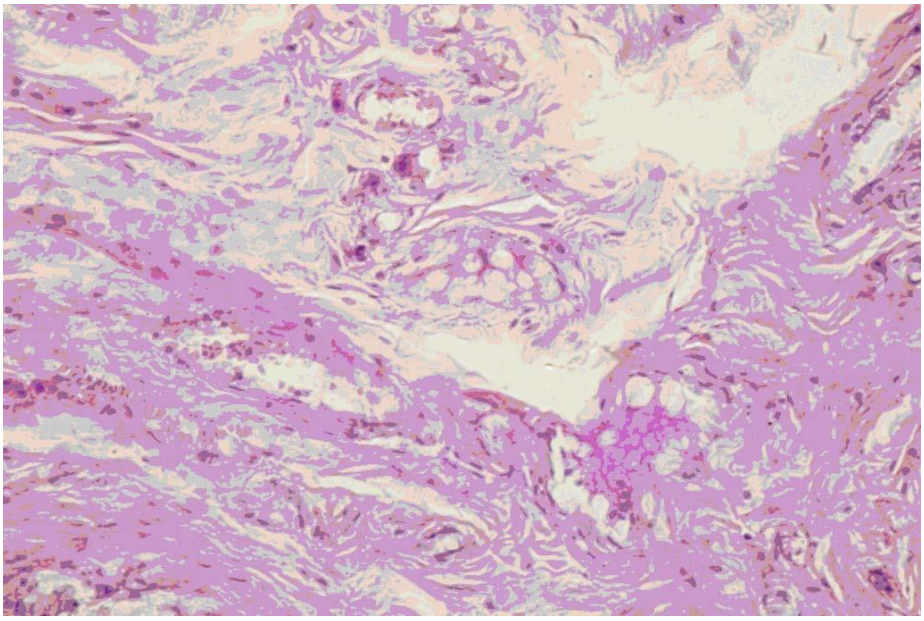


Рис. 4.5 Вакуолізація гладких міоцитів м’язового шару стінки сечового міхура. Еритроцитарні стази в судинах мікроцикуляторного русла. 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 400.

За проведним морфометричним аналізом встановлено виражену гіпертрофію стінки сечового міхура у порівнянні з контрольною групою. При цьому гіпертрофія м’язових волокон супроводжувалася їх дегенеративними змінами з вакуолізацією цитоплазми. Товщина м’язового шару складала 0,97±0,05 мм проти 0,41±0,013 мм; ($p<0,001$), і практично такою зберігалась на 28 добу. Оточуюча судини пухка сполучна тканина була з нерівномірним набряком. Площа колагенових волокон становила 0,35±0,025 мм^2 проти 0,14±0,003 мм^2, еластичних волокон - 0,18±0,026 мм^2 проти 0,05±0,07 мм^2 в контрольній групі.

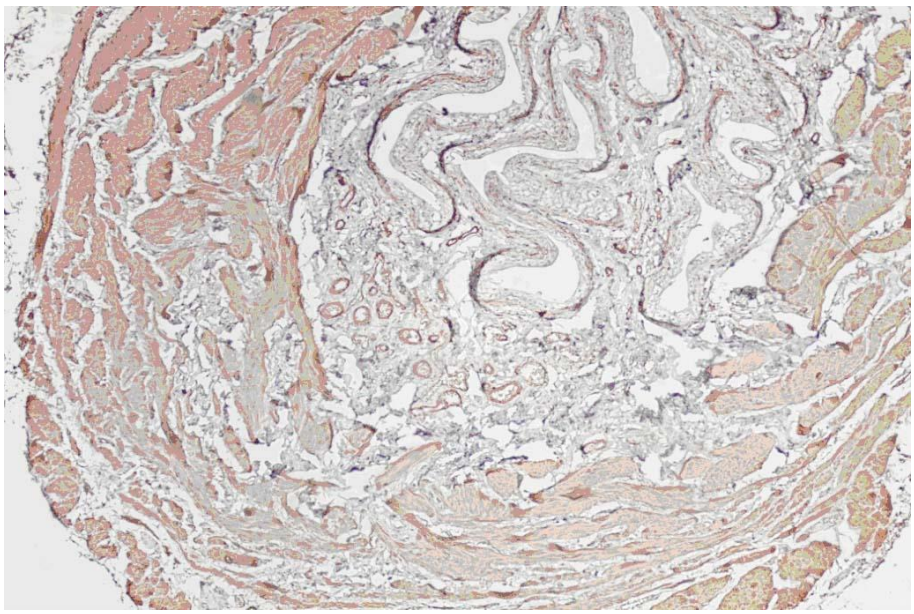


Рис. 4.6 Гіпертрофія м’язових волокон в стінці сечового міхура. Вогнищеве розростання судин мікроциркуляторного русла у підслизовій основі, псевдоепітеліальни вирости слизової оболонки. ГАСМ, 14 доба. ІГХ реакція з SMA. Збільшення х 100.

Поступово колагенові волокна витісняли гладкі міоцити, та займали до 1/3 м’язового шару. Водночас еластичні волокна, що розповсюджувалися вздовж м’язових пучків та судинних стінок, в більшості випадків підлягали дегенеративним змінам з їх фрагментацією та лізисом (рис. 4.7).

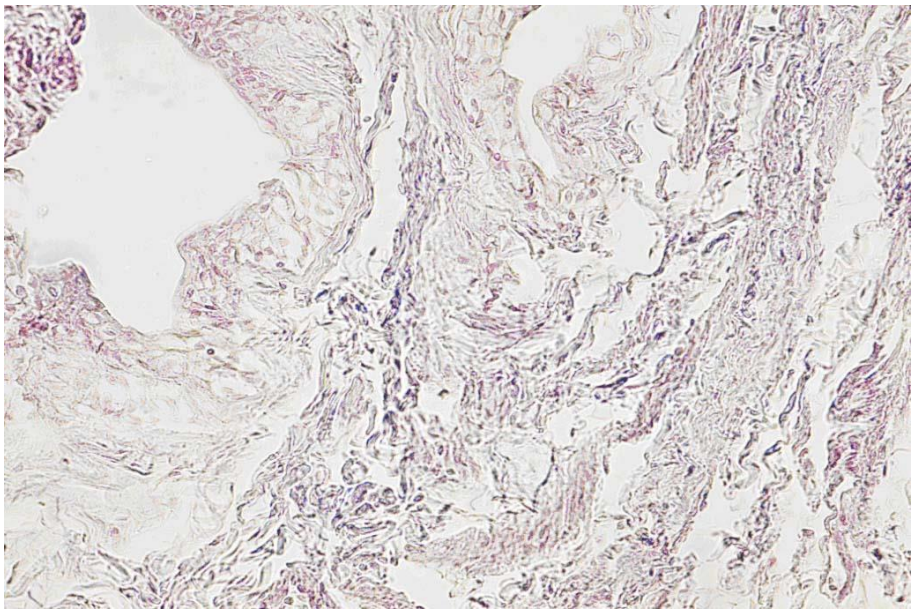


Рис. 4.7 Фрагментація та осередковий лізис еластичних волокон у власній пластинці слизової оболонки сечового міхура. ГАСМ, 14 доба. Забарвлення резорцин-фуксином за Вейгертом. Збільшення х 200.

Експресія колагену 1-го та 3-го типів виявлялася переважно між м’язовими волокнами та перинуклеарно в цитоплазмі, інколи – в ядрах гладких міоцитів та інтерстиційних клітин, що свідчило про зміну їх диференціації в бік фібробластичного ряду. При цьому збільшувалася кількість малодиференційованих та юних фібробластів.

Волокна, що утворені колагеном І типу спостерігалися не постійно, фуксинофільними ставали, зазвичай, тільки обмежені їх фрагменти, які характеризувалися середнім ступенем спорідненості до барвника. Експресія колагену 4-го типу визначалася переважно вздовж базальних мембран судин підслизової основи, м’язової та серозної оболонки у вигляді коричневої смужки з більш інтенсивним маркуванням в судинах мікроциркуляторного русла підслизової основи.

У порівнянні з колагеном 1-го типу колаген 3-го типу в структурних елементах стінки ГАСМ виявлявся набагато частіше, а вміст волокнистих структур був найбільшим високим у субепітеліальних відділах власної пластинки та інтерстиції. Частка колагену 1-го типу складала 20,9±0,82%, 3-го типу - 13,2±0,38% та 4-го типу - 19,9±0,72 % проти 12,4±0,74%; 4,08±0,41% та 6,85±59% в контрольній групі. В оточуючих колагенових волокнах інколи зустрічали неповністю сформовані судинні стінки, що свідчило про незавершений ангіогенез (рис. 4.8).

Через 21 добу в сечовому міхурі спостерігали дистрофічні зміни епітеліальних клітин, ущільнення власної пластинки слизової оболонки, набряк колагенових волокон. Ішемічні зміни та набряк виявляли в гладеньком'язових клітинах м'язової оболонки.

На 28 добу експерименту в міжклітинному матриксі стінки ГАСМ відбувалося інтенсивне утворення зрілих колагенових фібрил за рахунок збільшення числа зрілих фібробластів з подальшим формуванням пучків фібрилярних волокон. Прогресували дегенеративні зміни у вигляді осередкової гомогенізації, фрагментації колагенових та еластичних волокон.

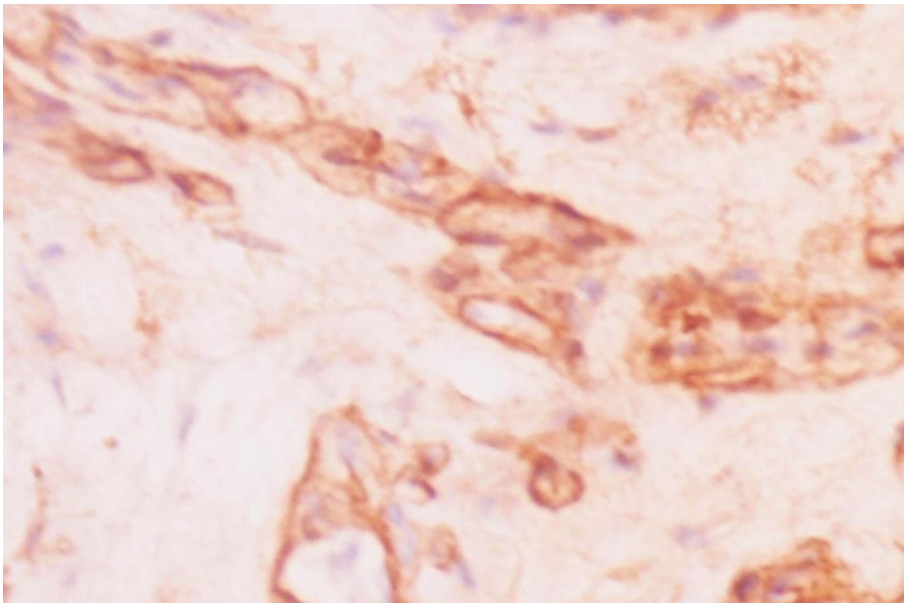


Рис. 4.8 Формування нових судин у сполучній тканині підслизової основи стінки ГАСМ з помірною експресією колагену 4-го типу, 14 доба. ІГХ реакція з колагеном 4-го типу. Збільшення х 400.

На цей час площа колагенових волокон в розрахунку на 1 мм^2 стінки експериментально змодельованого СМ достовірно зросла до 0,88±0,021 проти 0,35±0,025 на 14 добу та 0,15±0,011 в групі контролю. Водночас площа еластичних волокон достовірно зменшилась (0,13±0,014 проти 0,18±0,026 відповідно). Колагенові волокна розростались переважно з боку власної пластинки, проникаючи та розшаровуючи м'язовий шар, при цьому фуксинофілія їх у більшості випадків зростала, що добре було помітно при забарвленні пікрофуксином за ван-Гізоном (рис. 4.9).

У 87 % відбувалася заміна гладком'язових волокон на колагенові, в результаті останні займали 2/3 м'язового шару. Водночас із кількісним спостерігалися й якісні зміни сполучної тканини у вигляді фрагментації, послаблення фуксинофілії (жовте забарвлення за ходом волокна), потовщення їх з формуванням полів склерозу.

В стінках артерій м'язової оболонки СМ адвентиція та зовнішня еластична мембрана були з гіперплазією та огрубінням. В таких судинах різко були виражені деструктивні зміни внутрішньої еластичної мембрани –

її мультипликація, фрагментація, лізис, що свідчить про раннє виникнення змін саме в цих відділах.

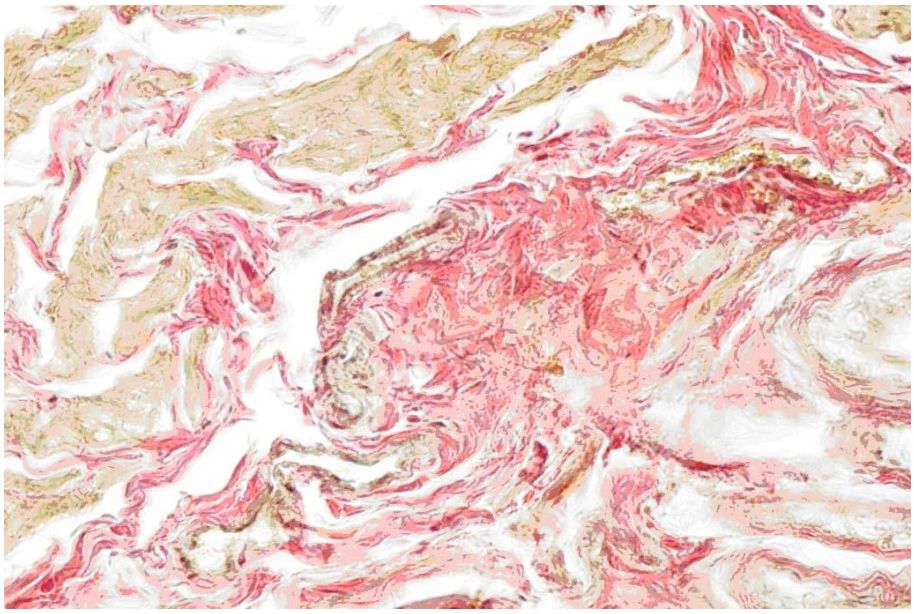


Рис. 4.9 Розростання колагенових волокон (червоного кольору), що місцями розшаровують м’язовий шар стінки сечового міхура. ГАСМ, 28 доба. Забарвлення за ван-Гізоном. Збільшення х 400.

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

Міогенна концепція розвитку ГАСМ передбачає, що причиною гіперактивності сечового міхура є зміни в міоцитах детрузора з порушенням міжклітинних з'єднань, які виступають в якості провідних шляхів.

У нашому дослідженні спостерігалося зменшення кількості колагену 3-го типу та еластичних волокон у м'язовій стінці з одночасним збільшенням колагену 1-го типу на 28 добу експерименту, що супроводжувалося активацією фібрилогенезу та призводило до склерозу м'язової стінки.

Морфологічні зміни, що виникали у відтворенній моделі гіперактивного сечового міхура визначаються стадійністю. А саме: компенсаторна гіпертрофія стінки з дегенеративними змінами гладких

міоцитів, порушенням міжклітинних зв'язків за рахунок збільшення незрілих колагенів 3 та 4 типу на ранніх термінах спостереження (14 діб), з часом призводить до виснаження адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки сечового міхура на пізньому терміні експерименту (28 діб).

Отримана модель відповідає вимогам щодо якісних показників при вивченні морфологічних змін при ГАСМ та в подальшому може використовуватися як базова на доклінічному етапі досліджень.

4.2 Анатомічні та морфо-функціональні зміни верхніх сечовивідних шляхів у експериментальних тварин за умов функціонування експериментального гіперактивного сечового міхура

Відомі, широко представлені в літературі дані про порушення верхніх сечовивідних шляхів (ВСШ) при ГАСМ складають серйозну проблему в клінічній практиці і потребують окремого вивчення як в плані патоморфологіних змін, так й їх корекції. Зазначене обґрунтувало таке дослідження, що здійснювалось в двох напрямках: in vivo та in vitro. Об'єктом першого були тварини з експериментально відтвореним ГАСМ, другого – гістологічний матеріал із видалених нирок, сечоводів, СМ та сечівника. Крім того, в дослідження були включені інтактні щури для об'єктивізації нормального анатомо-топографічного стану СМ та сечовивідних шляхів (СВШ).

Тваринам (20) проводили МРТ з візуалізацією ВСШ за модифікованими програмами з МРУ в режимі гідрографії.

Підготовка і спосіб проведення дослідження мали особливості Оскільки магнітно-резонансне зображення статичне та є сукупним результатом сканування за кілька хвилин, дотримувались створення оптимальних умов для якісних зображень. Для чого проводилось нівелювання рухових артефактів, адекватне наповнення сечового міхура та надання суміжним органам найбільш вигідного діагностичного положення.

Для знерухомлення тварин під час проведення досліджень внутрішньочеревинного вводили 0,2 мл 5% розчину тіопенталу натрію та 0,4 мл 1% розчину пропофолу. Тварини в положенні лежачи на спині були зафіксовані за передні та задні кінцівки.

З експерименту тварин виводили передозуванням 10% розчину тіопенталу натрію внутрішньочеревинно.

На МР–зображеннях нормальний СМ мав каплеподібну форму в усіх площинах, що разом із розміром, товщиною стінок та положення залежали від ступеня його наповнення. Незмінений СМ симетричний, розташований по серединній лінії в порожнині малого таза. Розрізняли верхівку, тіло, дно та шийку – нижче розташовану вузьку частину СМ, що переходила в сечівник. Шийка СМ краще візуалізувалась на сагітальних зрізах, була конічної форми. СМ –порожнистий м'язовий орган з фізіологічним об'ємом 0,65 – 0,75 мл (рис. 4.10).

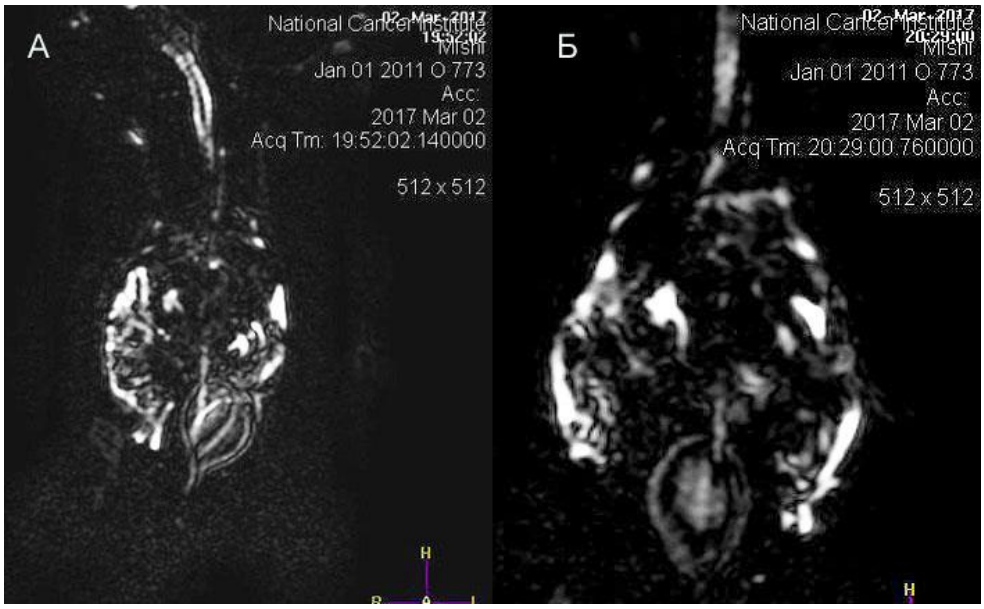


Рис. 4.10 МРУ (*UROGRAMM 3D SF NSE*) на 30 добу відтворення моделі ГАСМ.

На МР–томограмах, незважаючи на наявність кількох анатомічних оболонок, стінка СМ мала вигляд лінійної структури зниженої інтенсивності, аналогічної інтенсивності сигналу від скелетних м'язів. На Т1–ЗЗ відзначено

проміжну інтенсивність МР–сигналу між низькоінтенсивною сечею і високоінтенсивною перивезикальною клітковиною. На Т2–ЗЗ стінка СМ візуалізувалась чітко внаслідок диференціювання від високоінтенсивної сечі і помірно інтенсивної перивезикальної клітковини.

Сечовід – парний орган, забезпечує пасаж сечі з нирок у СМ. Це м'язова трубка довжиною 8 – 10 мм, зовнішній діаметр до 455 мкм. На МР–сканах нерозширений сечовід мав вигляд гіпоінтенсивної вертикально орієнтованої смужки, що погано диференціювалась на тлі кишечнику.

Після виповнення сечею він мав вигляд трубчастої структури з чітким зовнішнім контуром, на Т2–ЗЗ – гіперінтенсивного, на Т1–ЗЗ – гіпоінтенсивного сигналу.

Розрізняли три частини сечоводу, між якими не було чітких анатомічних меж. Загальність м'язової оболонки СМ, інтрамуральних відділів сечоводу, сечівника дозволяла розглядати ці частини СШ як єдину анатомо–функціональну структуру.

За результатами обстеження тварин із експериментально змодульованим ГАСМ з використанням МР–урографії в режимі гідрографії з діурезним навантаженням, за власною методикою, оцінювали урогенітальний тракт (анатомічні зміни нирок, СШ, суміжних органів черевної порожнини, малого таза) як єдину анатомо-фізіологічну ділянку. Після аналізу та порівняння даних статичної та діурезної МР–урографії визначали положення, форму, розміри, стан верхніх СШ та СМ. Слід відзначити, що за результатами дослідження вдалося виявити зміни на всіх рівнях сечовивідної системи. З варіабельністю розширення СШ виділено 3 ступеня.

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

Результати експерименту показали, що на 14–ту добу зміни були в межах норми. Нирки розташовані типово, паренхіма збережена. Зовнішній контур їх чіткий, рівний. Верхні СШ не розширені і не візуалізувались. Органи черевної порожнини та малого таза без патологічних змін.

На зображеннях в режимі МР–урографії чітко візуалізувався СМ каплеподібної форми, невеликих розмірів, з чіткими рівними контурами, об'ємом 0,7 мл.

На 30–ту та 90–ту добу виявлялися зміни верхніх СШ різної вираженості. Характерними їх ознаками I ступеня – помірне розширення сечоводу та ЧМК нирок, що проявлялось стазом сечі. Сечоводи не розширені. СМ виповнений, об'єм до 0,85 мл.

Після внутрішньовенного введення діуретика сеча вільно проходила через верхні СШ, спостерігали значне розширення правого сечоводу в пієлоуретеральному сегменті та розширення миски правої нирки при збереженні її функції, паренхіма правої нирки нерівномірно стоншена, збережена. Помірне розширення миски лівої нирки, сечовід не розширений, паренхіма нирки збережена. СШ виповнений, об'єм до 1,1 мл.

Для змін СШ II ступеня характерне розширення сечоводу, паренхіма нирки збережена або нерівномірно стоншена, також спостерігали розширення миски. Після введення діуретика у тварин за таких умов виявлено два варіанти. У 37,5% випадках суттєвих змін не було, скоротливі властивості верхніх СШ відсутні, функція нирки потенційно знижена, сечоводи розширені в пієлоуретеральних сегментах, розширені миски обох нирок, СМ максимально виповнений, контури чіткі, рівні.

У 62,5% спостерігалось посилення діурезу, супрастенотичне розширення сечоводу, ознаки його скорочення, що свідчило про стійку обструкцію при збереженні резервної функції нирки.

У 9,1% тварин при порушенні СШ III ступеня відзначали стійке розширення ЧМК нирки, а також сечовіду по всій довжині та його звивистість. Значно стоншена паренхіма нирки візуалізувалась фрагментарно

або у вигляді полікістозного утворення. Введення діуретика виявилося неефективним, скоротливі властивості верхніх СШ відсутні. При цьому на МР–сканах виявлялась атонія розширеного афункційного сечоводу, що були супрастенотично розширені, звивисті; паренхіма нирок стоншена, миски розширені, відмічалась постгідронефротична трансформація.

Наведені зміни підтверджені результатами гістологічних досліджень. Так, на 14–ту добу після відтворення моделі ГСМ в нирках при відсутності виражених патологічних змін спостерігали повнокров'я судин, переважно капілярів, у кірковому і мозковому прошарку, де воно було мозаїчним. Слабо або помірно виражені ознаки тубулопатії (дистрофічні зміни епітеліоцитів канальців нефрону) були у більшості тварин.

Спостерігали різке розширення збірних трубочок у мозковій речовині. У слизовій оболонці сечоводу відмічена підвищена порівняно з нормою, гіпертрофія епітеліальної пластинки. В м'язовій оболонці кровоносні судини помірно розширені, повнокровні, скорочення міоцитів по довжині сечоводу нерівномірне. У СМ епітеліальна пластинка слизової оболонки нерівномірної товщини, на деяких ділянках стоншена, міоцити без виражених змін. Серозна оболонка без особливостей.

Через 30 діб в нирках виявлено повнокров'я судин, стаз в кірковому прошарку (в капілярах клубочків та вторинної сітки), менш виражений стаз – у мозковому прошарку із мозаїчним повнокров'ям (рис. 4.11). У деяких випадках відзначали збільшення діаметра збиральних трубочок, вони заповнені пінистими масами; у деяких – атрофічні зміни клубочків та ознаки тубулопатії.

В сечоводі шар епітелію слизової оболонки нерівномірної товщини, власна пластика ущільнена. Тонус м'язової оболонки помірно знижений, слизова оболонка утворювала більш глибокі складки, ніж звичайний, діаметр просвіту збільшений.

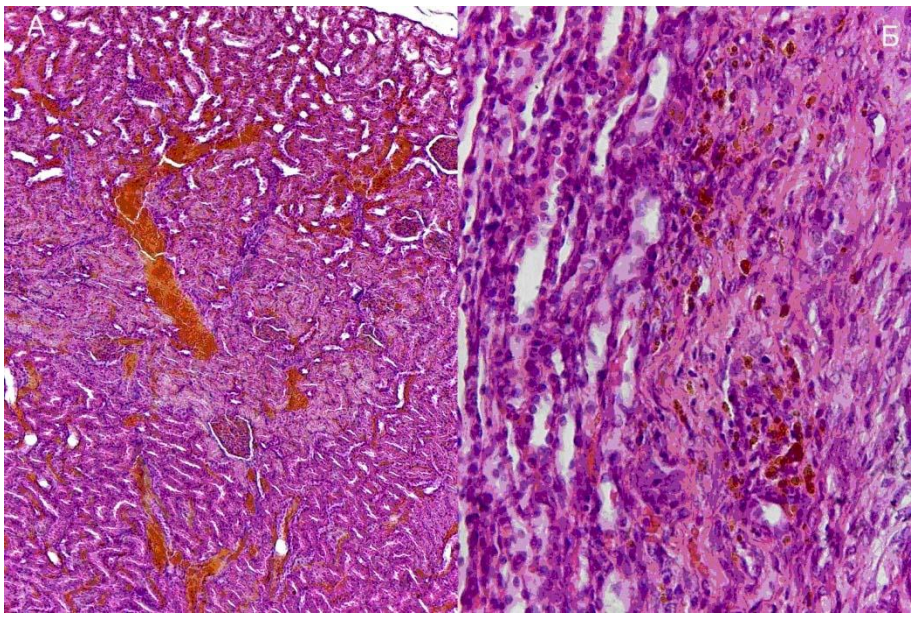


Рис. 4.11 Повнокров’я кіркової речовини нирки, дистрофічні зміни канальців нефронів через 30 діб після введення резерпіну. Забарвлення за ван-Гізоном. Збільшення х 100.

У СМ епітеліальна пластинка слизової оболонки нерівномірної товщини, спостерігалась підвищена десквамація епітеліоцитів, мало місце ущільнення власної пластинки слизової оболонки.

Через 90 діб в паренхімі нирок, переважно в кірковому прошарку, дистрофічні зміни прогресували до паранекрозу. Спостерігали також ущільнення та розростання строми кіркового прошарку в мозковий. В цій ущільненій стромі містилися макрофаги з фрагментами фагоцитованих еритроцитів, що свідчило не тільки про тривалий стаз та локальний фагоцитоз загиблих еритроцитів, але й атрофію та заміщення паренхіматозних елементів сполучною тканиною. У сечоводі на деяких ділянках епітеліальної пластинки були ознаки гіпертрофії, на деяких – підвищена десквамація, з майже повним оголенням власної пластинки слизової оболонки; порівняно з попередніми строками, збільшений діаметр просвіту. У СМ відзначали атрофічні зміни слизової оболонки, атонію м’язової оболонки при збереженні серозної.

Таким чином, за результатами дослідження виявлені анатомо-морфологічні зміни на всіх рівнях сечовивідних шляхів (нирки, сечовід, СМ),

що виникають у тварин на тлі змодельованого в експерименті ГАСМ і усугубляються із тривалістю спостережень.

4.3 Обґрунтування моделі стресового нетримання сечі, створеної експерименті у тварин

При експериментальному відтворенні стресового нетримання сечі (СНС), як й при моделюванні ГАМС, використовували запропонований авторський спосіб, на який отримано патент на корисну модель [109]. Його прототипом обрано спосіб моделювання синдрому хронічного тазового болю [108]. В основу винаходу поставлено задачу створення такого способу відтворення стресового нетримання сечі, в якому з'являється можливість не виводити тварин з експерименту, а використовувати, після зняття лігатури, як модель для визначення чутливості до будь-якої фармакотерапії.

Перед моделюванням СНС та через 14 і 28 діб після відтворення моделі у щурів реєстрували тиск у сечовому міхурі, необхідний для витікання першої краплини сечі (LPP — Leak Point Pressure). Перед дослідженням тварин вводили у наркоз, як при оперативному втручанні, сумішшю Зооцилу 100: Рометар (1:3) у об'ємі 30 мкл на 100 г маси тіла тварини.

В сечовий міхур через сечівник вводили катетер РЕ 50 та заповнювали його водою. Об'єм сечового міхура виміряли як максимальний об'єм води, який вводили у сечовий міхур, при якому виникало сечовипускання. Даний показник необхідний для визначення об'єму рідини, яку вводять у сечовий міхур при вимірюванні LPP.

Вимірюють LPP наступним чином. У сечовий міхур вводять половину об'єму сечового міхура, потім обережно натискають на передню черевну стінку тварини. Реєструють тиск, при появі першої краплини сечі в уретрі, за допомогою датчика вімірювання тиску (MLE 0670, AD Instruments, USA), та системи реєстрування тиску Power Lab PL3504 I підсилювача FE 224 (AD Instruments, USA), проводять послідовно п'ять вимірювань LPP.

В дослідній групі відмічалось статистично значуще зниження LPP, при натисканні на передню черевну стінку. При порівняні з вихідними значеннями (82,3±3,8 мм рт. ст.). Через 7 діб цей показник знизився до 69,5±3,2 мм рт. ст., а через 14 діб – до 52,1±3,7 мм рт. ст. ($p<0,05$). В контрольній групі тварин цей показник статистично значно збільшився на 7-й день ($p<0,05$) а на 14-й день не відрізнявся від початкового.

Уродинамічні дослідження проводили за спеціально розробленою системою "Uro—Pro" [107].

Вона включала наступні пристрої: 1. Вимірювач тиску багатоканального приладу "Ритм" виробництва ВАТ "НВП Сатурн". 2. Блок обробки інформації. 3. Насос перистальтичний SR15 фірми Thomas. 4. Модуль протяжки катетера для профілометрії сечівника і сфінктерів [107]. 5. Пересувну стійку з реєстратором даних. 6. Комплект датчиків, зібраних у вимірювальну систему.

Розроблене спеціальне програмне забезпечення для реєстрації, обробки і друку отриманих даних. В меню установки задіяна стандартна термінологія ICS (International Continente Society), що відповідала міжнародним вимогам. Установка виконана відповідно до стандартів безпеки для медичного електрообладнання IEC 601—1 тип BF, що передбачала особливий ступінь захисту від електричного удару.

В експерименті тварини були розподілені на дві групи. У контрольній групі щурам здійснювали тільки розріз шкіри з двох боків над великим сідничним м'язом, після чого рану шкіри зашивали.

У тварин основної групи для відтворення моделі СНС спосіб здійснюється наступним чином. Втручання виконують при внутрішньочеревинній анестезії з розрахунку: кетамін – 9 мг маси тіла тварини, атропін – 0,025 мг на 100 г маси тіла тварини. Після підготовки операційного поля в верхній третині стегна проводили повздошній розтин, після чого краї рани розширювали крюками пошарово та оголяли сідничний нерв, який перев’язували вище місця його біфуркації (нейлонова або

проленова не розсмокувальна лігатура 1-0). Лігатуру виводили під шкіру, кінці нитки, після перев'язки, залишали до 2 см, для легкого видалення після завершення моделювання. Лігатуру знімали через 14 діб після проведення основних досліджень шляхом повторного розсічення рани в області раніше зробленої резекції. Такий спосіб дає можливість використовувати тварин, після зняття лігатури, як модель для вивчення лікарських форм. Після завершення операції рану ушивали пошарово, для попередження її інфікування наносили гентаміцинову мазь.

Уродинамічними дослідженнями підтвердили створення моделі СНС [104, 105].

Підтвердження, щодо отримання відтворення СНС в результаті представленого експерименту, представляються за даними морфологічного дослідження стінки сечового міхура. Вони були відмінні від тих, що спостерігались у випадках ГАСМ. Так, вже через 14 діб відмічені атрофічні зміни стінки СМ, що проявлялися значним стоншенням м'язового шару. Його товщина складала 0,14±0,009 мм проти 0,41±0,013 мм в контрольній групі.

Еластичні волокна м'язової стінки сечового міхура були розподілені нерівномірно, їх кількість різко знижена у порівнянні з контрольною групою (0,03±0,004 проти 0,05±0,007 в контрольній). Більшість їх фрагментовані, що добре помітно при забарвленні резорцин-фуксином. У підслизовій основі розрізнені ГМК і/або їх пучки були обплетені потовщеними пучками колагенових волокон. Їх площина у 1,7 разів перевищувала показник в контрольній групі: 0,24±0,037 та 0,14±0,013 відповідно. Відзначалися переважно дистрофічні та атрофічні зміни ГМК.

На 28 добу до атрофічних змін стінки сечового міхура приєднувалися склеротичні з переважно дифузним розростанням колагенових волокон між гладкими міозитами. Їх площина удвічі зросла, а саме до 0,47±0,046 проти 0,24±0,037 на 14 добу ($p<0,0001$). При цьому переважав і достовірно зростав колаген 1-го типу, тоді як 3-го типу статистично не змінювався (21,3±0,74

проти 19,4±0,88 на 14 добу і 13,0±0,74 в контрольній групі та 10,8±0,62 проти 12,1±0,48 на 14 добу і 4,2±0,41 відповідно). Водночас з атрофією спостерігали дистрофічні та дегенеративні зміни гладких міоцитів. Виявлено, що в м'язовому шарі еластичні волокна розподілені нерівномірно, їх кількість залишається зниженою у порівнянні з контрольною групою. Крім того, були встановлені зміни еластичних волокон у вигляді набухання та утворення грудочок. Значна частина волокон була представлена у вигляді зерен ("зернистий" розпад еластичних волокон), паличок або стрічок.

В подальшому для підтвердження відтворення моделі СНС за даними морфометричного дослідження визначали площу зовнішнього периметра циркулярного шару м'язової оболонки сечівника. Обчислювали індекс площі просвіту сечівника (ISпросв.) як відношення $S_{просв.}/S_{сечівн.}$ ×100, який оцінювали як морфометричний показник, що відображав наявність моделі СНС. Площу сечівника вимірювали в межах зовнішнього периметру циркулярного шару м'язової оболонки, межі адвентиційної оболонки складно визначити, тому її не брали до уваги. Оцінка співвідношення саме двох показників, за даними морфометричного дослідження, дозволила нівелювати помилки вимірювань, що виникали при отриманні поперечних зрізів сечівника внаслідок деформації при фіксації та ущільнення. Використання показника, як площа просвіту сечівника (ISпросв.), дозволило отримати більш достовірні дані, що представлені нижче.

За даними гістологічного дослідження (через 14 діб) просвіт сечівника у щурів контрольної групи переважно щілиноподібної форми (рис. 4.12), його площа (7,93 мм^2) із збільшенням тривалості спостереження вірогідно змінювалась.

У щурів основної групи спостерігали дещо збільшену десквамацію епітелію з поверхні епітеліальної пластинки слизової оболонки, помірно виражену атонію м'язової оболонки сечового міхура і сечівника без вираженого її стоншення. В сечівнику виявлене утворення глибоких складок слизової оболонки (рис. 4.13), збільшення площі просвіту у порівнянні з

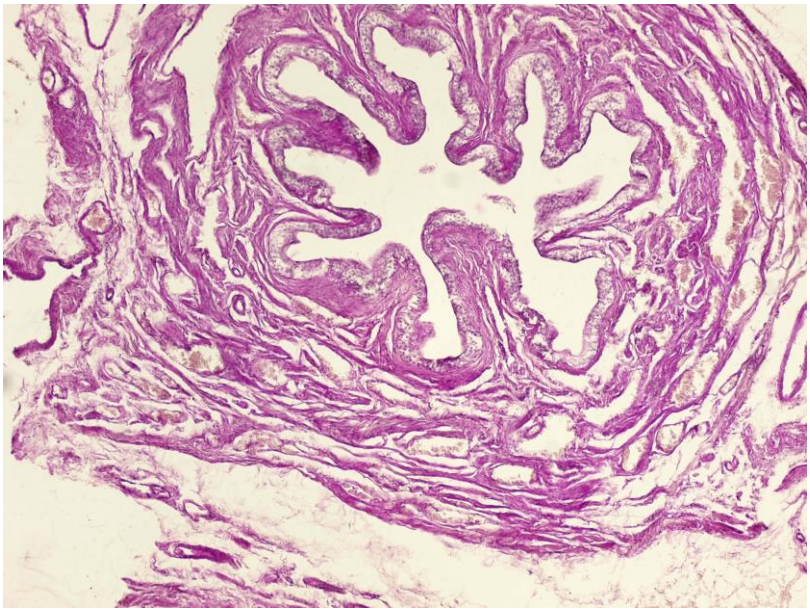
такою в контрольній групі, про що свідчило збільшення діаметра його еквівалентного кола в 1,4 рази.

Рис. 4.12 Мікрофото. Сечівник щура контрольної групи через 14 діб. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 120.

Рис. 4.13 Мікрофото. Сечівник щура основної групи через 14 діб після відтворення моделі. Забарвлення пікрофуксином за ван-Гізоном. Збільшення х 100.

А саме: IS просвіт сечівника у тварин основної групи через 14 діб після відтворення моделі становив 19,73, у контрольній групі – 7,93; через 30 діб – 26,17, тобто, його збільшення на 14 – ту добу та збереження такої тенденції у подальшому свідчило про отримання відтворюваних результатів.

Через 28 діб у тварин основної групи відзначали збільшення площі просвіту сечівника, атонія м'язової оболонки прогресувала (рис. 4.14), епітеліальна пластинка слизової оболонки на деяких ділянках стоншувалась як через втрату тонусу, так і підвищену десквамацію клітин.



4.14 Мікрофото. Сечівник щура основної групи через 28 діб після відтворення моделі. ШИК-реакція. Збільшення х 100.

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

Виявлене інтенсивніше збільшення вмісту колагену 3-го типу ніж 1-го типу після 14 діб спостереження співвідносилась із зростанням еластичних волокон. Зазначене свідчило про незавершений ангіо- та фібрилогенез, що

можна розглядати як адаптивну реакцію на зміну функціонального стану сечового міхура внаслідок експерименту. У той же час посилення дезорганізації еластичного компонента в стромі та судинах сприяла розвитку дисциркуляторних процесів в органі. Крім того, гіпереластоз може бути обумовлений компенсаторними механізмами при послабленні біомеханічних функцій колагенового каркасу. Зміни еластичного каркаса спричиняють надлишкову розтяжність м’язової стінки сечового міхура, що призводить до погіршення мікроциркуляції, розвитку ішемії сполучної тканини та посиленню фібрилогенезу.

Слід відмітити, що повноцінність відновлення тканин визначається співвідношенням активності процесів біосинтезу та катаболізму компонентів ЕЦМ. Поряд зі структурною перебудовою колагенових волокон у нашому дослідженні виявлені дегенеративні зміни еластичних волокон (їх зернистий розпад, фрагментація, зниження кількості). Все це може призводити до значної втрати еластичних властивостей досліджуваних тканин, порушуючи їх розтяжність і пошкоджуючи м'язово-еластичний каркас. На наш погляд, саме пошкодження сполучнотканинного матриксу (колагенові і еластичні волокна) може бути причиною розвитку та виникнення рецидивів нетримання сечі.

Таким чином, отримані об’єктивні дані, за якими підтверджується досягнення експериментально стресового нетримання сечі у щурів, що забезпечує доказовість подальших досліджень, як базову основу яких буде використано дану модель.

Результати патоморфологічних досліджень з виявленими особливостями перебудови колагенових волокон, дегенеративних змін еластичних в органі-мішені з урахуванням анатомо-функціональної спрямованості дії складають основу подальшого уточнення механізмів виникнення та визначення рецидування СНС.

Висновки до розділу 4

1. Морфологічні зміни, що виникали при запропонованих нами моделях ГАСМ та СНС підтверджують стадійність змін, починаючи від компенсаторної гіпертрофії стінки з дегенеративними змінами гладких міозитів, порушенням міжклітинних зв'язків за рахунок збільшення незрілих колагенів 3 та 4 типу на ранніх термінах спостереження (14 діб), що з часом призводить до виснаження адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки СМ на пізньому терміні експерименту (28 діб).
2. Розроблені моделі відповідають вимогам щодо якісних показників при вивченні морфологічних змін при ГАСМ і СНС та в подальшому можуть використовуватися як базові на доклінічному етапі досліджень.
3. Експериментального підтвердження набули зміни верхніх сечовивідних шляхів у разі ГАСМ, уточнені терміни та характер їх проявів.

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Iatsyna O.I The overactive bladder model anatomical and morphological correlates // J. Education, Health and Sport. – 2018 . – V.8, No 4. - P.547-55.
2. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence // J. Education, Health and Sport. – 2018. – V.8, No 6. - P.486-494.
3. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental overactive bladder modelling // J. Education, Health and Sport. – 2018. V.8, No 7. – P.683-691.
4. Гаврилюк О.М., Головко Т.С., Яцина О.І., Кононенко О.А. Спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів : патент України № 90003. МПК (2014.01) A 61 B 6/00 ; заявл. 29.11.2013 ; опубл. 15.05.2014. – Бюл. № 9.

5. Яцина О.І., Костєв Ф.І. Спосіб моделювання стресового нетримання сечі : патент України № 127669. МПК (2018.01) G09B 23/00. № u201804534 ; заявл. 25.04.2018 ; опубл. 10.08.2018. – Бюл. №15.
6. Яцина О.І., Костєв Ф.І. Спосіб моделювання гіперактивного сечового міхура : патент України № 127670. МПК (2018.01) A61K 9/00, A61P 13/00. № u201804535 ; 25.04.208 ; опубл. 10.08.2018. – Бюл. № 15.
7. Iatsyna O., Vernigorodsky S., Yalovenko K.A. Distribution of the Detrusor Muscle and Interstitial Cells in a New Rat Model of Overactive Bladder. 37th Congress of the Societe Internationale d'Urologie in Lisbon. Portugal, October 19-22. 2017. – P.161.

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ ГОЛОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СТРЕСОВОГО ПОРУШЕННЯ УРОДИНАМІКИ, ЩО МОДЕЛЮЮТСЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Складність та неоднозначність розуміння механізмів розвитку різновидів розладу сечовипускання актуалізує їх проблемність, що напряму зв’язана із не менш важливою і до кінця не вирішеною проблемою лікувальної тактики при цьому. Різноплановість існуючих теорій потребувала й різноаспектність підходів, методів дослідження для обґрунтування окремих ланок патогенезу, особливо з точки зору можливої корекції порушень з тим, щоб об’єктивізовано забезпечити вибір адекватних лікарських засобів і мінімізувати несприятливі результати при лікуванні зазначених порушень.

Останнім часом в інформаційних джерелах порушення функції СМ пов’язують з біогенною концепцією. При цьому варто підкреслити, що різниця фізіологічних характеристик детрузорно-сфінктерного апарату і сечовипускального каналу дає підставу виділити три функціональні системи гладкої мускулатури нижніх сечових шляхів – детрузор, мускулатуру сечоміхурового трикутника і сечовипускального каналу [26, 38, 92]. М'язова оболонка сечового міхура є комплексним утворенням, що складається з багатьох типів клітин: гладких міоцитів, нервових і популяції інтерстиціальних клітин (ІК). На думку ряду авторів, спонтанна ритмічна електрична активність є універсальним механізмом регуляції тонусу гладком'язових клітин (ГМК) вісцеральних органів [130-131]. Тому вивчення в першу чергу морфологічних змін в гладких міозитах детрузора та взаємодії їх з екстрацелюлярним матриксом (ЕЦМ) представляє інтерес.

Відоме значення колагенових та еластичних волокон в їх забезпеченні еластичності і пружності тканини і тим самим впливовості на скорочувальну

активність гладких міозитів [197, 222, 249] потребує уточнення в плані структурних та функціональних змін зазначених елементів з точки зору впливу на функціональний стан СМ.

За таких умов одним із фрагментів експериментального дослідження стало морфологічне, імуногістохімічне вивчення кількісного складу сполучнотканинного каркасу стінки СМ тварин із змодельованим ГАСМ та СНС. Результати представляються наступним чином. Так, в основній групі тварин після 14 доби введення Хомвіотензину встановлено виражену гіпертрофію стінки, що супроводжувалось дегенеративними змінами м'язових волокон з вакуолізацією цитоплазми. Оточуюча судини пухка сполучна тканина мала нерівномірний набряк.

Колагенові волокна поступово витісняли гладкі міоцити, та займали до 1/3 м'язового шару. Еластичні волокна розповсюджувалися вздовж м'язових пучків та судинних стінок і в більшості випадків підлягали дегенеративним змінам з їх фрагментацією та лізисом (рис. 5.1).

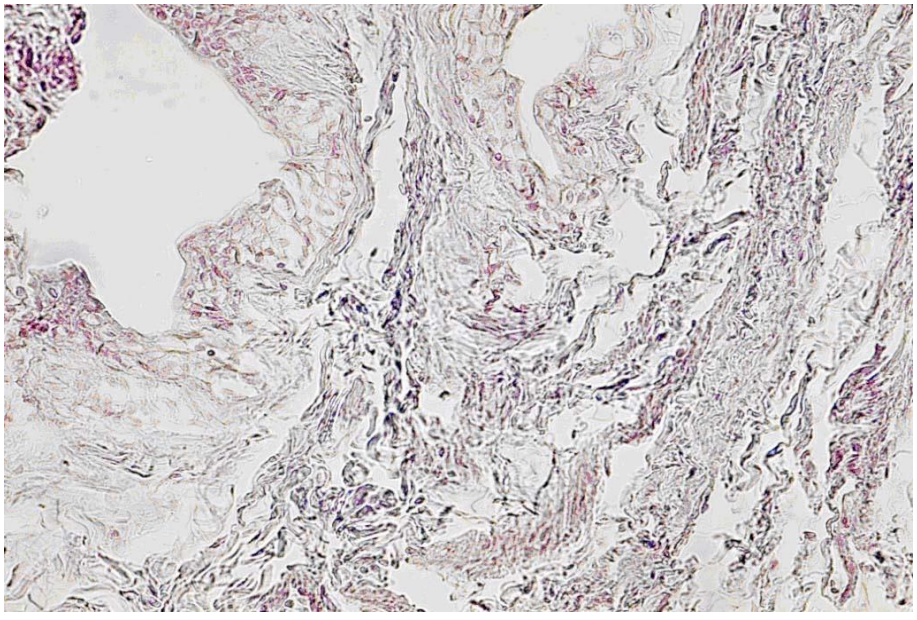


Рис. 5.1 Фрагментація та вогнищевий лізис еластичних волокон у власній пластинці слизової оболонки сечового міхура. ГАСМ, 14 доба. Забарвлення резорцин-фуксином за Вейгертом. Збільшення х 200.

Експресія колагену 4-го типу визначалася переважно вздовж базальних мембран судин підслизової основи, м’язової та серозної оболонки у вигляді коричневої смужки з більш інтенсивним маркуванням в судинах мікроциркуляторного русла підслизової основи. В оточуючих колагенових волокнах інколи зустрічали неповністю сформовані судинні стінки, що свідчило про незавершений ангіогенез (рис. 5.2).

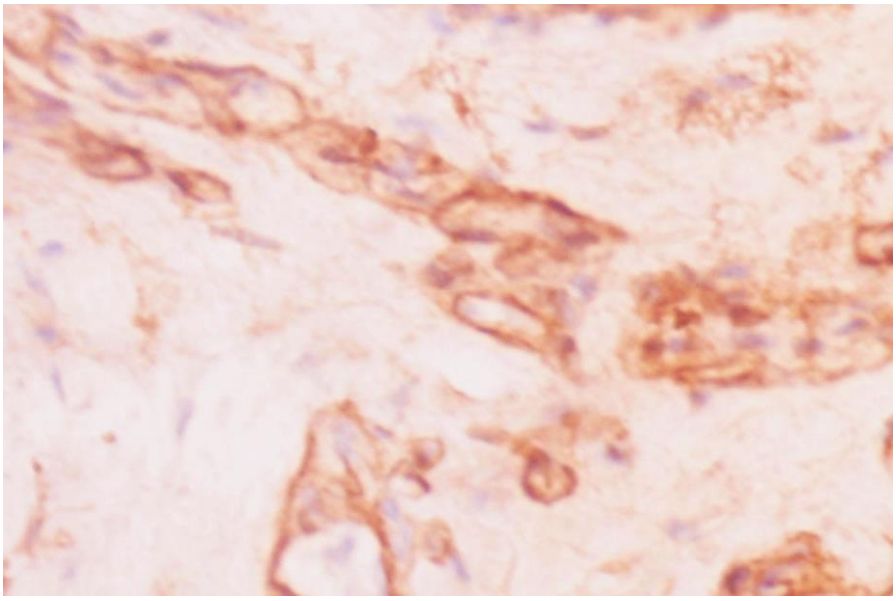


Рис. 5.2 Формування нових судин у сполучній тканині підслизової основи стінки ГАСМ з помірною експресією колагену 4-го типу, 14 доба. ІГХ реакція з колагеном 4-го типу. Збільшення х 400.

На 28 добу експерименту в міжклітинному матриксі відбувалося інтенсивне утворення зрілих колагенових фібрил за рахунок збільшення числа зрілих фібробластів з подальшим формуванням пучків фібрилярних волокон. Прогресували дегенеративні зміни у вигляді осередкової гомогенізації, фрагментації колагенових та еластичних волокон. Колагенові волокна розростались переважно з боку власної пластинки, розшаровуючи м’язовий шар та у більшості випадків (87%), при цьому фуксинофілія їх зростала, що добре було помітно при забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном (рис. 5.3).

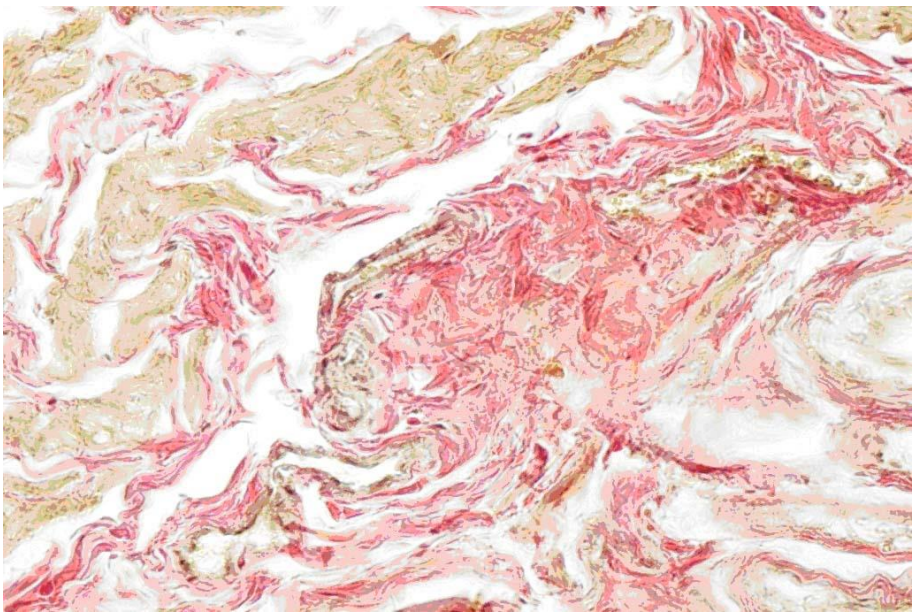


Рис. 5.3 Розростання колагенових волокон (червоного кольору), що місцями розшаровують м’язовий шар стінки сечового міхура. ГАСМ, 28 доба. Забарвлення за ван Гізоном. Збільшення х 400.

У 87 % відбувалася заміна гладком’язових волокон на колагенові, в результаті останні займали 2/3 м’язового шару. Поряд з кількісним спостерігалися й якісні зміни сполучної тканини у вигляді фрагментації, послаблення фуксинофілії (жовте забарвлення за ходом волокна), потовщення їх з формуванням полів склерозу.

У нашому дослідженні спостерігалося зменшення кількості колагену 3-го типу та еластичних волокон у м'язовій стінці з одночасним збільшенням колагену 1-го типу в обох групах тварин після 28 діб експерименту, що супроводжувалося активацією фібрилогенезу та призводило до склерозу м'язової стінки. Заміщення колагену 1 і 3 типів більш еластичним колагеном 4 типу також сприяє порушенню механічних властивостей тканин. Збільшення експресії колагену 3 типу на фоні високої експресії металопротеїназ є відображенням процесів ремоделювання (синтезу та деградації) пошкоджених тканин або тканин, що випробовують постійне механічне навантаження. Поряд зі структурною перебудовою колагенових волокон нами були виявлені дегенеративні зміни еластичних волокон (їх зернистий розпад, фрагментація, зниження кількості). Все це може

призводити до значної втрати еластичних властивостей досліджуваних тканин, порушуючи їх розтяжність і пошкоджуючи м'язово-еластичний каркас. На наш погляд, саме пошкодження сполучнотканинного матриксу (колагенові і еластичні волокна) може бути причиною рецидивів нетримання сечі. Отже на пізніх етапах посилення фібрилогенезу зі склеротичними змінами призводять до зниження еластичності тканин та порушення мікроциркуляції, що ще більше стимулює синтез колагену 1 типу.

Таким чином, основні патоморфологічні зміни в стінці сечового міхура при запропонованих моделях, проявлялися структурною перебудовою (ремоделюванням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією м’язових пучків, послабленням або посиленням фуксинофілії та розволокненням з деформацією оточуючих структур сполучнотканинного каркасу м’язового шару, збільшенням незрілих колагенів 3 та 4-го типів на ранніх етапах, та 1-го типу на пізніх строках спостереження.

В сечовому міхурі ІК координують електричну і скоротливу активність великих популяцій ГМК, синхронізуючи їх індивідуальні осцилятори. ІК мають веретеноподібну або зірчасту форму з відростками, що контактують з одного боку з нейронами (нервовими волокнами), з іншого - з гладкими міоцитами. Оскільки поки не доведена повна ідентичність цих клітин з клітинами Кахаля, для їх позначення використовується термін «інтерстиціальні клітини, подібні клітинам Кахаля» (interstitial Cajal cells-like cells, скорочено ICC-LC) або інтерстиціальні клітини Кахаля (ІКК).

За результатами дослідження Vahabi et al. (2011), ІКК мають тісний взаємозв'язок з холінергічними нервовими волокнами і грають роль посередника у передачі холінергічних сигналів на ГМК [334]. Дані останніх років показують, що ІКК можуть брати участь не тільки в передачі сигналу між пучками м'язових волокон, регулюючи тонус детрузора, але також у разі сигналу від еферентних нервів на ГМК за участю ІКК, розташованих у детрузорі, і від уротелія на аферентні нерви за участю ІКК, що розташовані в субуротеліальній зоні. Порушення в передачі цих сигналів можуть вести до

формування розладів сечовипускання. Більшість авторів відмічають участь базофільних гранулоцитів (БГ, тучних клітин, тканинних базофілів, мастоцитів, лаброцитів) у формуванні ГАСМ та СНС у вигляді зростання їх кількості в стінці СМ. Для уточнення механізмів, за якимм реалізуються уродинамічні розлади нижніх сечовивідних шляхів, нами було проведене таке дослідження з наступними результатами.

При гістохімічному дослідженні стінки СМ тварин контрольної групи БГ виявляли переважно навколо судинних стінок, як у підслизовій основі, так і в м'язовій та серозній оболонках (рис. 5.4).

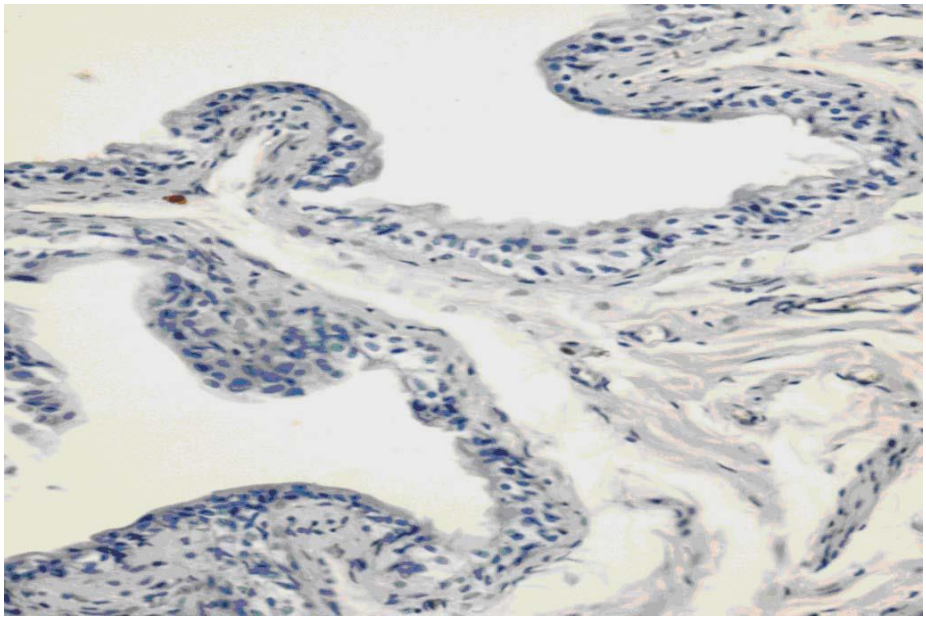


Рис. 5.4 Поодинокі тканинні базофіли з слабкою функціональною активністю в підслизовій основі стінки сечового міхура. 14 доба, контрольна група. Забарвлення - основний коричневий. Збільшення х 200.

При цьому у більшості з них цитоплазматична мембрана була збережена з помірною, місцями слабкою функціональну активністю, яку встановлювали як відношення дегранульованих клітин до всіх БГ (у відсотках). Морфометричний аналіз виявив в середньому до 3,2±0,49 БГ на 0,01 мм^2, серед яких - 10±4,08 % були у активному функціональному стані.

При імуногістохімічному дослідженні ІКК стінки СМ контрольної групи виявлено, що вони в основному локалізувалися в субуротеліальному

шарі, у власній пластинці слизової оболонки, упродовж поздовжніх пучків ГМК детрузора і між ними. Рідше – в субсерозних відділах, переважно в дні та шийковому відділі сечового міхура. При цьому можна виділити клітини з характерними відростками (відросчасті) та ті, які нагадували за своєю будовою фібробласти (фібробластоподібні). Слід зауважити, що відросчасті ІКК частіше зустрічалися між ГМК, фібробластоподібними клітинами в субепіталіальних і субсерозних відділах стінки СМ (рис. 5.5).

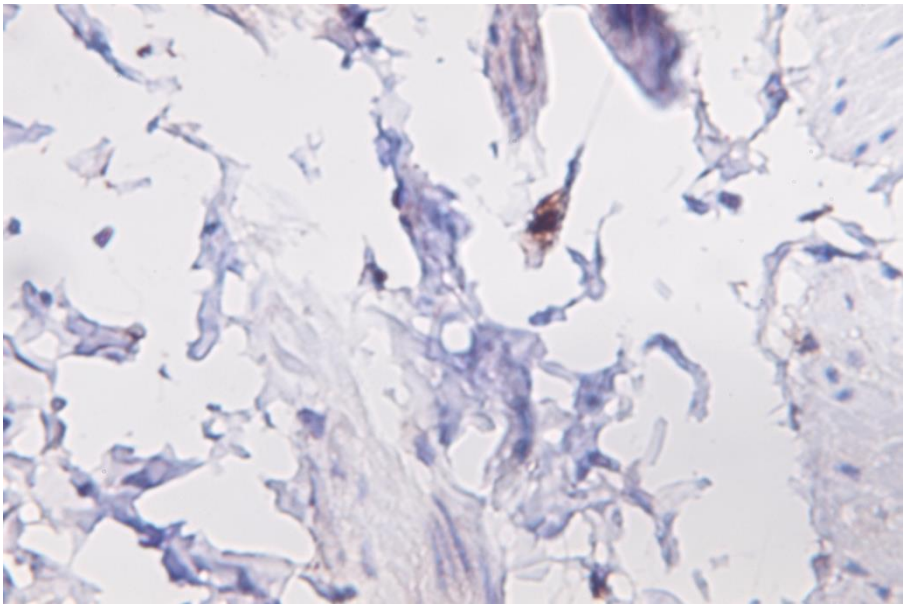


Рис. 5.5 Інтерстиціальна клітина Кахаля з характерними відростками між гладкими міоцитами м’язового шару сечового міхура. 14 доба, контрольна група. Імуногістохімічне маркування CD 117. Збільшення х 1000.

Для щурів з ГАСМ, на 14 добу експерименту характерним було збільшення кількості БГ та ІКК (рис. 5.6, 5.7) з помітним переважанням їх у шийковому відділі на рівні внутрішнього сфінктера (переході СМ у сечовипускний канал), що супроводжувалося гіпертрофічними та дистрофічними змінами гладких міоцитів з явищами набряку інтерстицію. Спостерігався поліморфізм ГМК, які змінювалися за величиною, ступенем забарвлення і розміром ядер. Клітини мали різну насиченість скорочувальними білками і виглядали або темнішими, або світлими, більша частина гладких міоцитів була гіпертрофована.

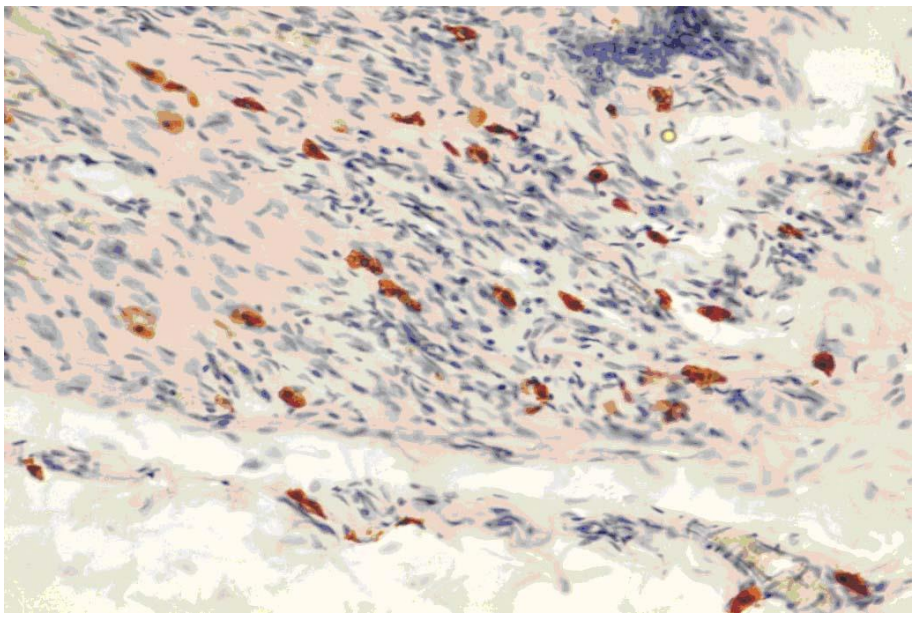


Рис. 5.6 Збільшення кількості базофільних гранулоцитів з високою функціональною активністю в субсерозних відділах стінки сечового міхура. 14 доба, ГАСМ. Забарвлення - основний коричневий. Збільшення х 200.

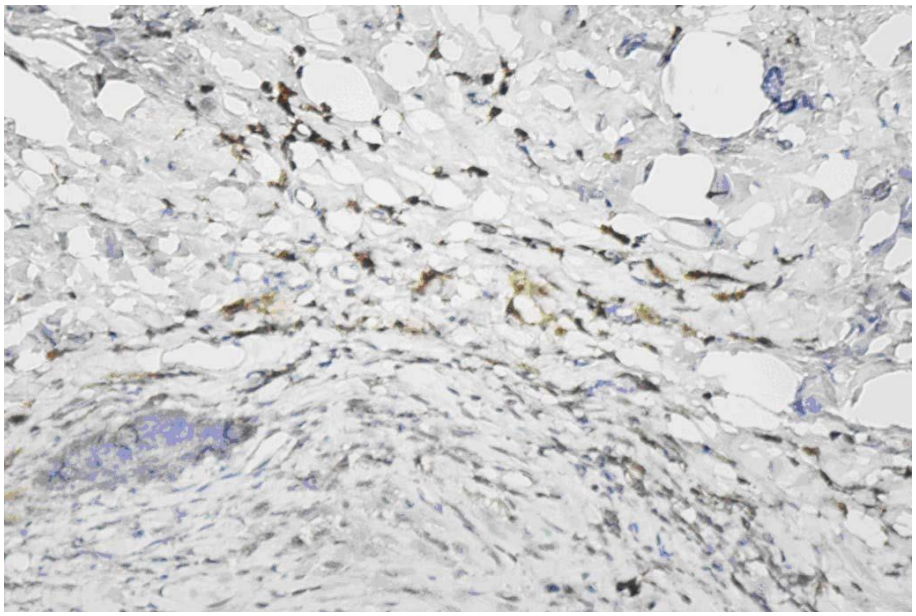


Рис. 5.7 Збільшення кількості інтерстиціальних клітин Кахаля між м’язовими волокнами стінки сечового міхура. 14 доба, ГАСМ. Імуногістохімічне маркування CD 117. Збільшення х 400.

Судини мікроциркуляторного русла були розширені, окремі з них з потоншеною стінкою, дистрофічними змінами ендотелію та еритроцитарними стазами, інші – з потовщеними стінками за рахунок набряку, гіперплазії, гіпертрофії колагенових фібрил та розширенням

периваскулярного простору й скупченням в ньому БГ. Кількість клітин в стані дегрануляції в середньому складала 42±5,12 % та достовірно ($p<0,001$) була більшою у порівнянні з контрольною групою (10±4,08 %). У випадках дегрануляції БГ, що вийшли в позаклітинний простір, набували різноманітної оптичної щільності, втрачали свій вміст, цитоплазма їх просвітлювалася і частина з них ставала порожнью. Гранули були різних розмірів з вакуолізацією. Поліморфізм і різна величина БГ відображають процеси дегрануляції і регрануляції клітин. Переважно навколосудинне розташування БГ створює умови, коли продукти дегрануляції розташовуються в стінці мікросудин, що призводить до стазів та сприяє ішемії і гіпоксії детрузора - важливих компонентів патогенезу ГАСМ.

Аналіз відповідних показників через 28 діб засвідчив прогресування дистрофічних змін гладких міоцитів з фіброзом м'язового шару стінки експериментального змодельованого гіперактивного СМ з осередками склерозу у вигляді розростання сполучної тканини між її гладком'язовими волокнами та місцями заміщенням їх на фіброзні. Кількість БГ та ІКК в стані дегрануляції дещо зменшувалася в порівняння з попереднім строком, що може бути пов'язано з декомпенсацією (виснаженням) їх функціональної активності.

При морфологічному дослідженні стінки сечового міхура із експериментальним СНС, були отримані протилежні результати відносно групи із ГАСМ. На 14 добу спостереження відбулися переважно атрофічні зміни стінки сечового міхура, що проявлялося значним стоншенням м'язового шару. Кількість БГ складала 7,6±0,4, а рівень їх функціональної активності – 27±3,66 %; показники були достовірно більшими ($p<0,001$), ніж в контрольній групі – 3,2±0,49 та 10±4,08% відповідно. Кількісний склад ІКК, навпаки, зменшився (2,2±0,41, $p<0,001$) майже у 2 рази у порівнянні з контрольною групою де він становив 5,7±0,43.

На 28 добу експерименту в групі СНС спостерігали прогресування дистрофічних та склеротичних змін гладких міоцитів, стінок кровоносних

судин та підслизової основи СМ. Кількість БГ (2±0,38) та рівень їх функціональної активності (3,63±1,36 %) різко зменшилися ($p<0,001$) не тільки у порівнянні з контрольною групою щурів - 4±0,36 та 8,5±1,97% відповідно, але й відносно даних отриманих на попередньому періоді вивчення (на 14 добу – 7,6±0,42 та 27,0±3,66% відповідно). Кількісна динаміка ІКК погіршилася до 1,9±0,28 проти 5±0,42 в контрольній групі ($p<0,001$).

Отже, за результатами морфологічного аналізу БГ та ІКК при ГАСМ характерним було підвищення значень відповідних показників із тенденцією до зменшення їх з часом спостереження. В той час як при СНС кількість та функціональна активність БГ були високими тільки після 14 діб експерименту, що можна пояснити компенсаторною реакцією на зниження загального обсягу нервових елементів в стінці сечового міхура за рахунок атрофії та фіброзних змін. На 28 добу спостерігалось різке їх зменшення, що свідчило про декомпенсацію та виснаження їх функціональної активності. При цьому кількість ІКК продовжувала знижуватися впродовж всього періоду вивчення.

Варто наголосити, що оксидантному стресу та впливу оксиду азоту (NO) на функціональну активність гладких міозитів рядом авторів відводиться одне із головних ролей [32, 64, 257]. Зазначене мотивувало надати імуногістохімічну оцінку розподілу різних фракцій NO-синтази в структурних стінках СМ.

В результаті такого дослідження у випадках експериментально змодельованого ГАСМ у щурів на 14 добу була виявлена поява індуцибельної фракції (iNOS) як в інтерстиціальних клітинах, що розташовувалися між м’язовими волокнами та в субепітеліальній основі стінки сечового міхура, так й в ендотеліальних клітинах судин та перинуклеарних відділах цитоплазми перехідного епітелію слизової оболонки (рис. 5.8).

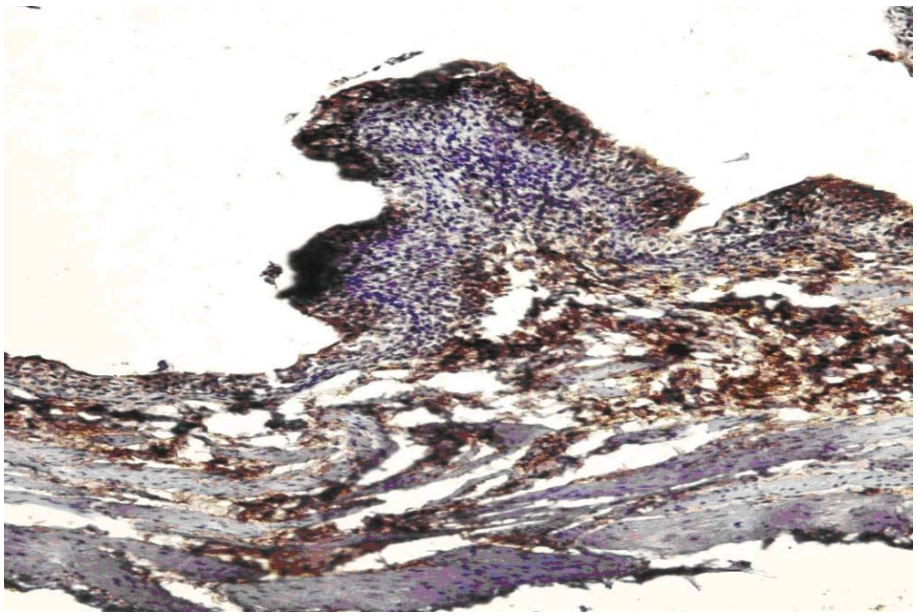


Рис. 5.8 Сильна експресія індуцибельної фракції NO-синтази (iNOs) в інтерстиціальних клітинах м’язової оболонки сечового міхура та перехідному епітелії слизової оболонки. 14 доба, ГАСМ. Імуногістохімічне маркування iNOs. Збільшення х 100.

При цьому в контрольній групі експресія iNOS не визначалася. Спостерігалося також достовірне зниження експресії eNOS у ендотеліальних клітинах стінки сечового міхура у порівнянні з контрольною групою ($p<0,001$). Рівень експресії нейрональної фракції NO-синтази був низьким у нервових клітинах при співставленні з контрольною групою та супроводжувався дегенеративними змінами нервових волокон.

В результаті дослідження на 28 добу – слабке маркування як індуцибельної, так і нейрональної та ендотеліальної фракцій NO-синтази, що супроводжувалося склеротичними змінами гіпертрофованої стінки сечового міхура та атрофією слизової оболонки. При цьому маркування фракції iNOS було слабким за інтенсивністю в ендотеліальних клітинах та епітелії, досить високий рівень експресії залишався в інтерстиціальних клітинах (рис. 5.9).

При імуногістохімічній оцінці експресії iNOS стінки сечового міхура у експериментальних тварин із СНС були отримані результати схожі до тких в в групі із ГАСМ. Вони стосувались даних експресії фракцій їндуцибельної

NO-синтази в інерстиціальних клітинах м’язового шару стінки сечового міхура.

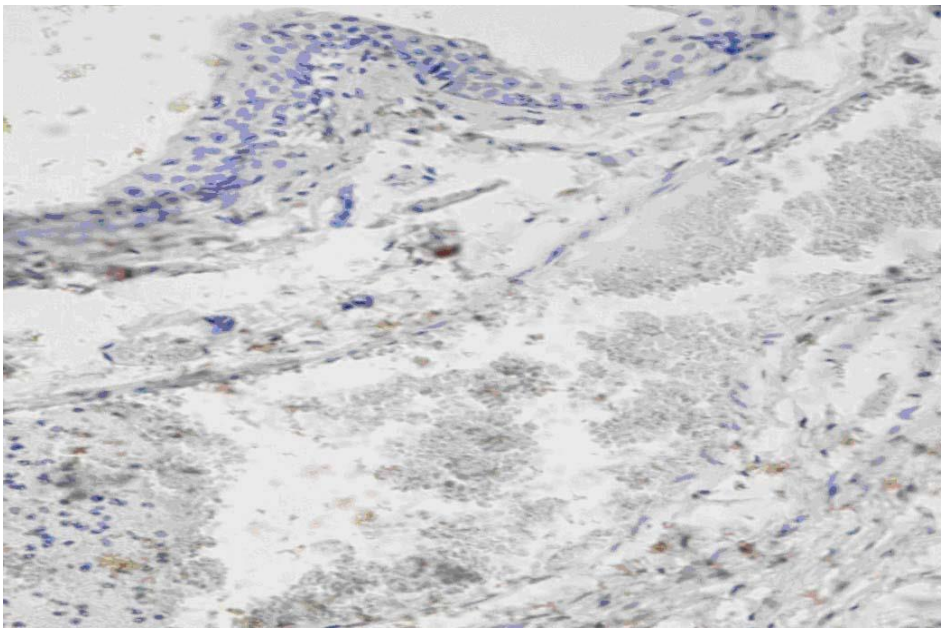


Рис. 5.9 Низький рівень експресії ендотеліальної фракції NO-синтази (eNOs) в ендотеліальних клітинах судин субепітеліальної основи та м’язової оболонки сечового міхура. 28 доба, ГАСМ. Імуногістохімічне маркування eNOs. Збільшення х 200.

Проте, відмінність проявилася в тому, що у ендотеліальних клітинах та перехідному епітелії слизової оболонки експресія iNOS не реєструвалася. Основним морфологічним проявом були атрофічні зміни стінки сечового міхура зі зниженням експресії eNOs та nNOS. Коефіцієнт експресії eNOs та nNOS був достовірно нижчим 0,38±0,07, та 0,18±0,09 ($p<0,001$) у порівнянні з контрольною групою 0,93±0,11 та 1,03±0,33 відповідно.

На 28 добу експерименту до атрофічних змін стінки сечового міхура приєднувалися склеротичні з переважно дифузним розростанням колагенових волокон між гладкими міоцитами.

Отримані дані, щодо зниження ендотеліальної та нейрональної ізоформи та підвищення індуцибельної фракції оксиду азоту в групі ГАСМ свідчать про інтенсивне утворення токсичних продуктів метаболізму NO. За даними літератури, як надлишок, так і нестача оксиду азоту може мати токсичний ефект на клітини, пов'язаний як з прямою дією на залізовмісні

ферменти, так і з утворенням сильного окислювача, дуже реакційного і токсичного вільнорадикального з'єднання пероксинітриту.

Пригнічення мітохондріальних ферментів призводить до зниження продукції АТФ, в свою чергу пероксинітрит може безпосередньо пошкоджувати ДНК, що активує захисні механізми з наступною стимуляцією ферменту полі(АДФ-рібози) синтази, знижує рівень АТФ та може спричинювати загибель клітин внаслідок пошкодження ДНК. Тривалий дисбаланс в NO-ергічній системі призводить до порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів, що проявляється змінами в NO-синтазній активності, порушенням функціонального стану та втратою цілісності морфологічної структури стінки сечового міхура.

В нашому дослідженні за умов розроблених моделей ГАСМ та СНС встановлено зменшення експресії ендотеліальної ізоформи NO-синтази і посилення експресії індуцибельної ізоформи ферменту в інтерстиціальних клітинах, що оточують гладкі міоцити, що опосередковано свідчить про інтенсивне утворення токсичних продуктів метаболізму оксиду азоту. Отже, за результатами нашого дослідженнями та даними інших авторів саме інтерстиціальні клітини є головною мішенню NO в детрузорі при ГАСМ та СНС [32, 279, 289].

Ендогенне утворення NO, як вазодилататора дуже важливо для підтримки мікроциркуляції в судинах і цілісності структурних компонентів стінки сечового міхура.

Таким чином імуногістохімічний аналіз експресії індуцибельної, ендотеліальної та нейрональної фракцій NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі підтверджує їх участь у патогенетичних механізмах процесів розладів нижніх сечовивідних шляхів. За даними дослідження основними клітинами, що синтезують NO-синтазу та приймають участь у скорочувальній активності гладких міоцитів є інтерстиціальні клітини м’язового шару стінки сечового міхура.

Сьогодні наукова спільнота все більше приділяє увагу пошуку молекулярних мішеней для корекції патологій, і найперспективнішими в цьому напрямі є іонні канали – молекулярні пропускні структури, що вбудовані в клітинну мембрану, які регулюють надходження та вихід іонів з клітини та, тим самим, модулюють найважливіші фізіологічні процеси, такі як збудження, забезпечення скорочення м'яза та зворотне розслаблення, проліферація та інші патології, що пов'язані з дисфункцією конкретних іонних каналів клітинної мембрани, отримали назву каналопатій [192, 229, 259].

Порушення скоротливої функції сечового міхура можна теж віднести до каналопатії, де найвірогіднішою мішенню є калієві канали. Калієві канали відіграють надзвичайно важливу роль у гладеньких м'язах, оскільки їхня активація призводить до виходу іонів калію з клітини, що викликає гіперполяризацію мембрани та розслаблення м'яза. Залежно від молекулярної будови та специфіки активації розрізняють декілька класів калієвих каналів, з яких найзначущішими для забезпечення міорелаксації є потенціал-залежні калієві канали (Kv) та кальцій-чутливі калієві канали великої провідності (ВКСа) [235, 248, 299, 318].

Дані літератури вказують, що саме ВКСа канали експресовані в більшій мірі та є найважливішими в регуляції скоротливої функції сечового міхура [215, 270, 282, 304].

Оскільки патологія ГАСМ пов'язується з рядом каналопатій, зокрема, дисфункцією калієвих каналів нами було проведено окреме дослідження для досягнення патогенезу. Результати дослідження демонструють значне зниження густини вихідного калієвого струму у окремих щурів з ГАСМ порівняно з контрольними тваринами (рис. 5.10, 5.11).

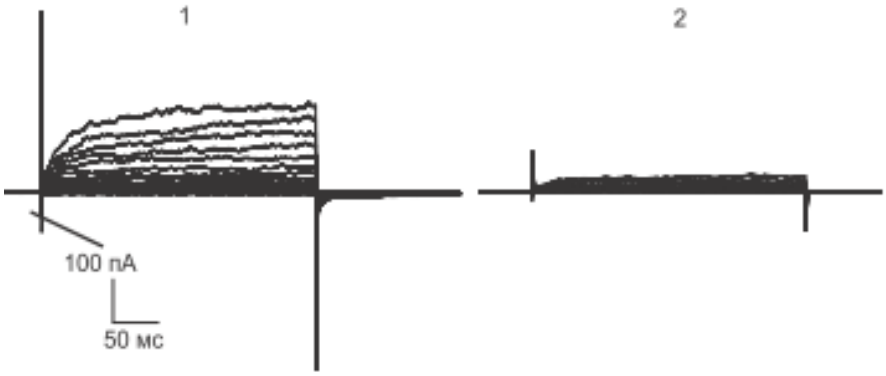


Рис. 5.10 Оригінальна реєстрація щільності вихідного калієвого струму в гладеньком'язових клітинах сечового міхура здорових щурів (1) та з гіперактивним сечовим міхуром (2).

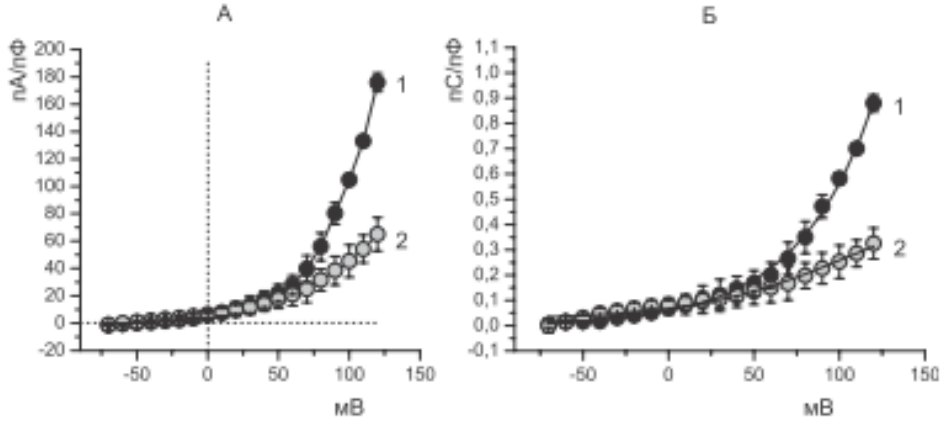


Рис. 5.11 Пригнічення вихідного калієвого струму в щурів з гіперактивним сечовим міхуром: А – вольт-амперна характеристика струму, Б – провідність калієвих каналів, 1 – контрольні тварини, 2 – тварини з гіперактивним сечовим міхуром; n = 7.

Показано, що густина калієвого струму при потенціалі +120 мВ у щурів з ГСМ зменшувалася від 175,9±6,7, у контролі до 64,9±12,1 пА/пФ (рис. 5.11 А). Аналогічним чином змінювалася провідність іонних каналів: від 0,87±0,03 у здорових тварин до 0,32 ±0,06 пС/пФ у модельних (рис. 5.11 Б).У мембрані ГМК експресована велика різноманітність калієвих каналів, серед яких найзначущими являються Kv та ВКСа канали. Обидва класи активуються зміщенням мембранного потенціалу в бік деполяризуючих значень. Тому, використовуючи стандартний протокол реєстрації калієвих

струмів, який пошагово змінює фіксуючий потенціал від -70 мВ до +120 мВ, неможливо відокремити внесок одного з цих двох класів каналів. Традиційно з цією метою використовують або селективні блокатори, або фіксацію внутрішньоклітинної концентрації кальцію на рівні, якого не достатньо для активації ВКСа каналів.

Згідно з сучасними даними літератури, саме ВКСа канали найвірогідніше залучені в розвиток патології ГАСМ [260, 336]. Результати дослідження показали, що селективний блокатор ВКСа каналів паксилін у концентрації 500 нмоль/л пригнічував калієві струми приблизно на 50% (з 98,2±15,1 до 50,7±1,3) пА/пФ (рис. 5.12 А) та провідність каналів (з 0,49±0,07 до 0,25±0,01) пС/пФ (рис. 5.12 Б). Це свідчить про значну експресію цих каналів та їхню ймовірну важливу роль у регуляції функцій сечового міхура.

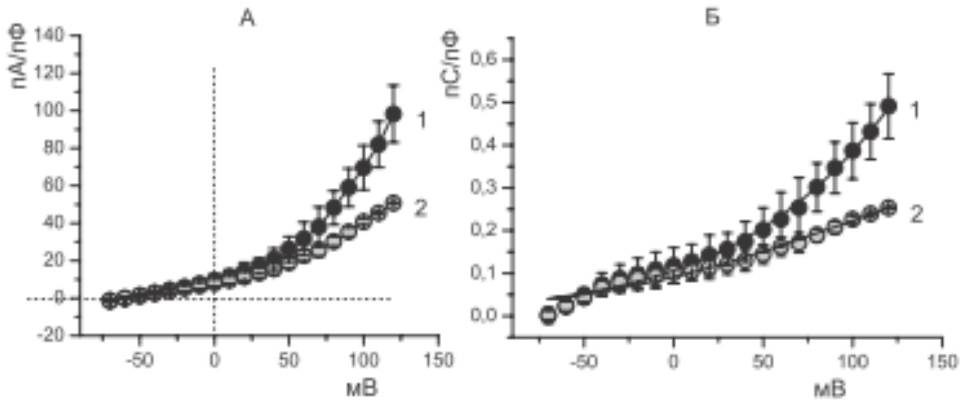


Рис. 5.12 Пригнічення вихідного калієвого струму в гладеньком'язових клітинах сечового міхура блокатором ВКса каналів, паксиліном (500 нмоль/л): А – вольт-амперна характеристика струму, Б – провідність каналів, 1 – контроль, 2 – паксилін; n = 5.

Вище було відмічено негативний вплив ішемії на функціональну активність міозитів. Факт її наявності підтверджений результатами вивчення перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у експериментальних тварин.

Активність перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали в гомогенаті СМ і оцінювали за показниками малонового діальдегіда (МДА) та

дієнових кон'югатів (ДК). Оскільки вони відносяться до продуктів перикисного окислення ненасичених жирних кислот, то вважаються маркером процесів розпаду клітинних біомембран. Тобто, зростання як й зменшення вказаних метаболітів є достатньо надійним критерієм перебігу захворювання та його прогноза. Антиоксиданту властивість визначали за активністю каталази (АК), супероксиддисмутази (СОД) та глутатіонпероксидази (ГП), що є головними компонентами системи захисту від токсичних форм активного кисню в тканинах, в тому числі тварин і, зокрема СМ [32, 154, 249, 279].

Дані змін продуктів ПОЛ в гомогенатах СМ тварин групи контроля, а також тварин із змодельованим ГАСМ на 14 та на 28 добу подані в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Показники ПОЛ в гомогенаті сечового міхура експериментальних тварин (14 та 28 доба)

Показники / Групи	Зміст МДА (мк моль/г)	Зміст дієнових кон'югатів (моль/кг)
Контроль, n=10	10,84±0,5	26,16±0,76
Модель ГАСМ 14 доба n=20	11,58±0,91	49,97±12*
Модель ГАСМ 28 доба n=20	13,61±0,86*$^{\Delta}$	54,17±2,3*$^{\Delta}$

Примітка: */ достовірна різниця показників до контроля; $p<0,05$;
Δ/ достовірна різниця показників між строками моделей; $p<0,05$.

Як видно з даних табл. 5.1, у випадках відтвореного ГАСМ спостерігається зростання показників МДА та ДК, яке має особливості. Зокрема, підвищення рівня МДА має поступовий характер. На 14 добу показник перевищував його величину групи контролю на 6,5% і становив 11,58±0,97 проти 10,87±0,5 мк моль/г відповідно (проте $p>0,05$), тоді як на 28

добу він вірогідно був більшим не тільки за контрольну, але й за попереднє значення (13,61±0,86 мк моль/г). Рівень ДК вже на 14 добу удвічі перевищував показник контрольної групи (49,97±1,2 проти 26,16±0,76 мк моль/г, p <0,0001) і продовжував зростати, досягнувши на 28 добу 54,17±2,3 мк моль/г, величина, яка достовірно була більшою за дані, отримані на 14 добу.

Наведені результати дослідження свідчать про активізацію процесів ліпопероксидації в тканині детрузора тварин із експериментально створеним гіперактивним СМ.

Водночас встановлено, що за таких умов виникає зниження активності антиоксидантного захисту. Зазначене підтверджується наведеними в таблиці 5.2. даними.

Таблиця 5.2

Показники АОЗ в гомогенаті сечового міхура експериментальних тварин

Показники / Групи	Активність каталази (мккат/кг)	Активність СОД у. ед/г	Активність ГП (мккат/кг)
Контроль, n=10	5,16±0,27	0,93±0,09	11,03±0,04
Модель ГАСМ 14 доба n=20	4,41±0,36*	0,74±0,08*	6,9±0,14*
Модель ГАСМ 28 доба n=20	4,13±0,11*	0,76±0,03*	7,0±0,07*

Примітка: */ достовірна різниця показників до контроля; p<0,05;

Результати аналізу табл. 5.2 свідчать про достовірне зниження активності усіх показників на 14 добу в гомогенатах СМ експериментальних тварин. Більш інтенсивним воно виявилося при ГП, а саме на 37,4% коли показник становив 6,9±0,14 мккат/кг проти 11,03±0,94 мккат/кг в контрольній групі. Рівень активності СОД став меншим на 20,4% - 0,74±0,08

у. од/г проти 0,93±0,09 у. од/г відповідно (p<0,001), а каталази відповідно на 14,5% до 4,41±0,36 мккат/кг проти 5,14±0,27 мккат/кг.

Рівні перерахованих показників АОЗ на 28 добу експерименту зберігаються і практично за величиною не відрізняються від таких на 14 добу.

Підсумовуючи можна зробити висновок, що в стінці СМ тварин із експериментально створеною патологією спостерігається посилення процесів ПОЛ з одночасним зниженням активності АОЗ. Вказані особливості не залишаються осторонь від складних біохімічних змін, що приймають участь в патогенетичному механізмі розвитку ГАСМ.

Зокрема вони потенціюють і підтримують дію макроергічних сполук, що приймають участь в життєдіяльності. Зниження, наприклад, активності фермента АТФ-ази, за таких умов, супроводжується деструктивними процесами в інших ферментах (протеаз, липаз, фосфолипаз), що призводить до розвитку дегенеративних змін в міозитах.

Оскільки при ГАСМ відбувається порушення кровопостачання сечового міхура, то еритроцити, як одна з найбільш чутливих та репрезентативних моделей дослідження енергетичного стану макроорганізму представляє інтерес в розкритті патогенезу розладів функції. Перенос ними кисню є АТФ-залежним та чутливо реагує на якісні та кількісні зміни в аденілатному пулі. Ці показники дозволяють з високою достовірністю оцінювати рівень функціювання тканин та органів при ГАСМ. Вивчення системної етіології зазначених порушень повинно враховувати цей аспект проблеми.

Отримані дані свідчать, що ГАСМ супроводжується значними змінами в кількісному складі системи аденілових нуклеотидів еритроцитів (рис. 5.13).

Дані, які представлені на рис. 5.13 вказують, що в еритроцитах щурів з експериментально змодельованім ГАСМ відбувається значне падіння загальної кількості аденілових нуклеотидів, головним чином, за рахунок аденозинтрифосфата (АТФ) і аденозинмонофосфата (АМФ).

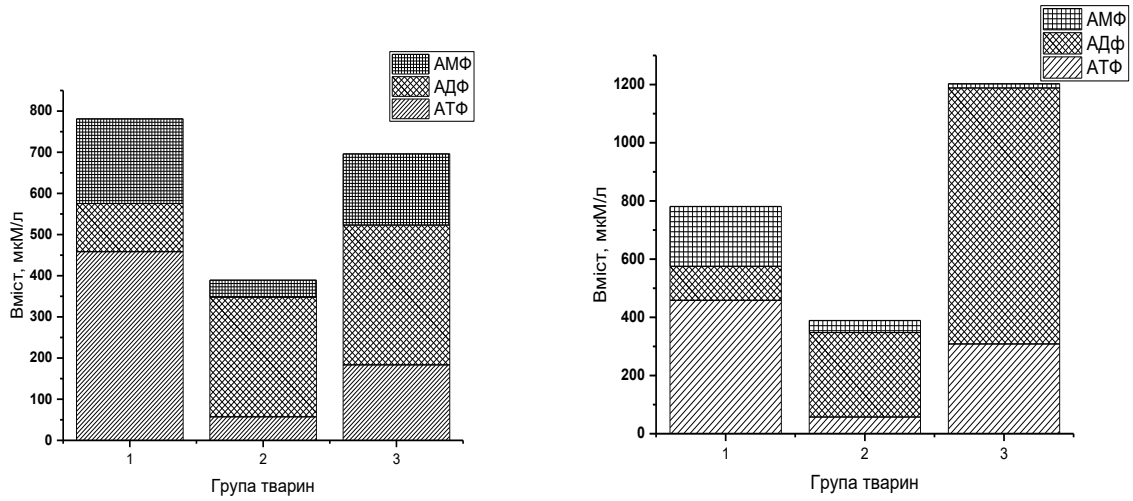


Рис. 5.13 Рівні аденілових нуклеотидів в еритроцитах щурів на 14 (а) та 28 (б) добу.

Примітка: 1 – інтактні тварини; 2 – група порівняння; 3 – тварини з ГАСМ, які отримали кварцетин.

Так, в еритроцитах щурів інтактної групи АТФ містився в концентрації 458,38± 23мкМ/л, в модельній групі в значно меншій - 57,2±3 мкм/л. Крім зменшення вмісту АТФ при ГАСМ нами відзначено падіння загального рівня аденілових нуклеотидів з 781±30 до 389,33±14 мкМ/л. Таким чином, показано, що ГАСМ, крім фізіолого-патологічних порушень, супроводжується змінами на субклітинному рівні, що призводить, принаймі, до змін в системі аденілових нуклеотидів.

Таким чином, результати нашого дослідження встановили, що у експериментальних тварин з ГАСМ підвищена ритмічна активність детрузора супроводжувалася збільшенням кількості c-kit-позитивних клітин (ІКК) на всіх термінах спостереження, що співпадає з даними інших авторів. Високий рівень дегрануляції БГ поряд зі зростанням їх кількості в групі з ГАСМ свідчить про підвищення їх функціональної активності при ГАСМ. Аналіз наших даних дозволяє стверджувати, що продукти БГ впливають на скорочення і розслаблення гладком’язового апарату СМ. Для БГ можливість впливу на м'язи детрузора і нервові елементи досить велика і обумовлена продукцією цими клітинами різноманітних речовин: біогенних амінів (гістамін, серотонін, дофамін), протеогліканів, нейтральних пептідаз (хімаза,

тріптаза), кислих гідролаз, лейкотрієнів, простагландінів, фактора активації тромбоцитів, деяких цитокінів (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), фактора росту фібробластів (FGF), фактора стовбурових клітин (GM-CSF), фактора судинної проникності і росту ендотелію судин. Крім продукції великої групи цитокінів, синтез FGF свідчить про участь даних клітин у склеротичних змінах стінки СМ, які були встановлені у нашій роботі, що узгоджується з даними інших дослідників.

На відміну від інших робіт у нашому дослідженні ми практично не спостерігали запальної інфільтрації (лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами) стінки СМ, яку відмічають інші автори. В окремих тварин (2%) були тільки поодинокі лімфоцити, що вийшли за межи судинних стінок в інтерстицій, що нівелює роль даних клітин, як патогенетичної ланки розвитку ГАСМ та СНС. На нашу думку вплив на скорочувальну активність ГМК СМ реалізується в більшій мірі за рахунок гіпоксичного стану структурних елементів стінки, про що свідчили чисельні стази в судинах мікроциркуляторного русла.

Морфологічний аналіз гладких міоцитів при ГАСМ та СНС підтверджує вплив БГ та ІКК на скорочувальний стан ГМК. Так нами спостерігався поліморфізм гладких міоцитів за величиною, ступенем забарвлення і розміром ядер. Клітини мали різну насиченість скорочувальними білками і виглядали або темнішими, або світлими; частина гладких міоцитів була гіпертрофована або атрофована. Отримані нами дані щодо морфологічних змін ГМК співпадають з дослідженнями.

Висновки до розділу 5

1. У щурів з моделлю ГАСМ середня густина струму та провідність калієвих каналів ГМК була значно меншою порівняно із тваринами контрольної групи. При цьому селективний блокатор ВКСа каналів паксилін пригнічував калієві струми приблизно вдвічі. Це підтверджує значну роль цих каналів у регуляції активності сечового міхура та їхнє ймовірне залучення до розвитку патології.

2. Основні патоморфологічні зміни і стінці сечового міхура при запропонованих моделях, проявлялися струткрною перебудовою (ремоделюванням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією м'язових пучків, послабленням або посиленням фуксинофілії та розволокненням з деформацією оточуючих структур сполучнотканинного каркасу м'язового шару, збільшенням незрілих колагенів 3 та 4-го типів на ранніх етапах та 1-го типу на пізніх строках спостереження.

3. Імуногістохімічний аналіз експресії індуцибельної, ендотеліальної та нейрональної фракцій NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі підтверджує їх участь у патогенетичних механізмах розладів нижніх сечовивідних шляхів. За даними дослідження основними клітинами, що синтезують NO-синтазу та приймають участь у скорочувальній активності гладких міоцитів є інтерстиціальні клітини м'язового шару стінки сечового міхура.

4. Гістохімічні дослідження БГ та імуногістохімічний аналіз експресії ІКК при ГАСМ та СНС підтверджує їх участь у патогенетичних механізмах їх розвитку. За даними дослідження доведено, що провідними клітинами, які впливають на скорочувальну активність гладких міозитів є ІКК.

5. Основною реакцією БГ при моделюванні ГАСМ є підвищення їх кількості через 14 діб та незначне зниження через 28 діб експерименту з їх дегрануляцією, в той час як при перев'язці нерва спостерігалася в основному їх дегрануляція зі значним зменшенням кількості після 28 діб СНС ($p<0,001$).

6. За результатами морфологічного аналізу БГ та ІКК при ГАСМ характерним було підвищення кількості та функціональної активності БГ, а також ІКК на всіх термінах спостереження, в той час як при СНС кількість та функціональна активність БГ були високими тільки після 14 діб експерименту, що можна пояснити компенсаторної реакцією на зниження загального обсягу нервових елементів в стінці сечового міхура за рахунок атрофії та фіброзних змін стінки СМ. Після 28 діб спостерігали різке їх зменшення, що свідчило про декомпенсацію та виснаження їх

функціональної активності. Кількість ІКК знижувалася при СНС як після 14 доби, так і після 28 доби експерименту.

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологическая оценка распределения NO-синтазы при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте под влиянием фармакокорекции // Медицинские новости Грузии. – 2018. - №6(279). – С.143-150.
2. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином // Медицинские новости Грузии. - 2018. - №5(278). - С.168-171.
3. Iatsyna O.I., Vernigorodsky S.V., Kostev F.I. Morphological analysis of interstitial Cajal cells and mast cells in experimental hyperactivity bladder and stress incontinence under influence of pharmacocorrection // Вісник морфології. – 2018. – Т. 24, №2. – С. 5-13.
4. Iatsyna O., Vernygorodskyi S., Yalovenko K., Pirogov V. Histochemical evaluation of urethral skeletal muscle in stress urinary incontinence. Abstr. of the 36th Congress of the Socete Internationale d'Urologie, October 20-23 2016, Buenos Aires. – P. 66.
5. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Пригнічення вихідного калієвого струму через $ВК_{Ca}$ канали при гіперактивності сечового міхура. Мат-ли VI міжн. медичного конгресу: Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України; 25-27 квітня 2017 р., м. Київ. – С. 46.
6. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Значення ВКСа каналів у розвитку гіперактивного сечового міхура. Тези доп. Українсько-Польського симпозіуму: Урологія XXI століття; 1-3 червня 2017. – Львів, 2017. – С. 52.
7. Iatsyna O., Vernygorodskyi S., Savytska I., Kostev F. Morphological Assessment of the Nitric Oxide Synthase Distribution in a New Rat Model of Overactive Bladder. Abstr. of the 38th Congress of the Societe Internationale d'Urologie, 4-7 October 2018, Seoul, 2018. – P. 118.

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КЛАСУ М-ХОЛІНОЛІТИКІВ, ЕНЕРГОТРОПНИХ, СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ДЕТРУЗОРА ЗА УМОВ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА

Згідно до програми дослідження наступний етап був присвячений впливу лікарських засобів класу М-холінолітиків, енегротропних, статевих гормонів на морфо-функціональний стан детрузора тварин із модельованим в експерименті ГАСМ.

Вихідні дані виглядали наступним чином. Після 14 діб моделювання ГАСМ морфологічний аналіз встановив виражену гіпертрофію стінки сечового міхура у порівнянні з контрольною групою ($p<0,001$). При цьому гіпертрофія м'язових волокон супроводжувалася їх дегенеративними змінами з вакуолізацією цитоплазми. Товщина м'язового шару складала 0,97±0,05 мм (табл. 6.1).

Оточуюча судини пухка сполучна тканина була з нерівномірним набряком та забарвлювалася пікрофуксином в блідо-рожевий колір. Площа колагенових волокон становила 0,35±0,025 мм^2, еластичних волокон - 0,18±0,026 мм^2 (табл. 6.2).

При цьому частка колагену 1-го типу складала 20,9±0,82%, 3-го типу - 13,2±0,38% та 4-го типу - 19,9±0,72 % (табл. 6.3). Після проведеного лікування Спазмексом відмічали прогресування дистрофічних і дегенеративних змін колагенових та еластичних волокон, достовірних змін у кількісному складі різних типів колагенів ($p>0,05$, табл. 6.3) не виявлено.

Проте у групах мірабегрону, кверцетину та їх комбінації з гормональними препаратами вже на даному терміні спостереження відмічали достовірне зменшення як дистрофічних змін в гладких міоцитах, так і гіпертрофії м'язового шару в порівнянні з групою без лікування (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Товщина м'язового шару стінки сечового міхура (мм) залежно від терміну дослідження

Групи тварин та засоби корекції		**14 діб**	**28 діб**
Контроль n=10		0,41±0,013	0,42±0,009
Детрузор та експериментальний ГАСМ (n=160)		0,97±0,05†	0,89±0,017†
Результати впливу лікарських засобів та їх комбінацій на детрузор при експериментальном ГАСМ	Мірабегрон	0,65±0,029*	0,66±0,026*
	Спазмекс	0,87±0,031	0,73±0,026
	Кверцетин	0,67±0,029*	0,61±0,023
	Мірабегрон+Тестостерон	0,75±0,026*	0,67±0,032*
	Мірабегрон+Естрадіол	0,62±0,028*	0,61±0,019*
	Мірабегрон+Тестостерон+ Естрадіол	0,56±0,022*	0,57±0,021*
	Спазмекс+Тестостерон	0,85±0,027	0,79±0,031
	Спазмекс+Естрадіол	0,81±0,03	0,75±0,024
	Спазмекс+ Тестостерон+ Естрадіол	0,79±0,026	0,68±0,015*
	Кверцетин+Тестостерон	0,66±0,026*	0,62±0,022*
	Кверцетин+ Естрадіол	0,63±0,031*	0,57±0,017*
	Кверцетин+ Тестостерон+ Естрадіол	0,57±0,034*	0,48±0,008*
	Тестостерон	0,76±0,027*	0,69±0,025*
	Естрадіол	0,74±0,029*	0,68±0,027*
	Тестостерон+Естрадіол	0,71±0,03*	0,63±0,022*

Примітка: */- $p<0,001$ у порівнянні з модельованим ГАСМ; †/- $p<0,05$ у порівнянні з модельованим ГАСМ; - $p<0,001$ у порівнянні з контролем.

Таблиця 6.2

Площа колагенових та еластичних волокон у мм^2 з розрахунку на 1 мм^2 стінки сечового міхура

Групи тварин та засоби корекції		**Колагенові волокна**		**Еластичні волокна**	
Контроль n=10		14 діб	28 діб	14 діб	28 діб
Детрузор та експериментальний ГАСМ (n=160)		0,14±0,013	0,15±0,011	0,05±0,007	0,05±0,04
Результати впливу лікарських засобів та їх комбінацій на площу колагенових тт. еластичних волокон	1	0,35±0,025†	0,88±0,021†	0,18±0,026†	0,13±0,014†
	2	0,23±0,022*	0,7±0,035*	0,11±0,011‡	0,09±0,005*
	3	0,31±0,016	0,81±0,017	0,15±0,02	0,13±0,009
	4	0,21±0,02*	0,65±0,019*	0,12±0,019‡	0,08±0,005
	5	0,25±0,022*	0,64±0,022*	0,11±0,009‡	0,1±0,008
	6	0,23±0,02*	0,62±0,027*	0,12±0,011‡	0,11±0,009
	7	0,19±0,02*	0,58±0,019*	0,11±0,017‡	0,08±0,006‡
	8	0,3±0,015	0,72±0,023	0,13±0,015	0,12±0,008
	9	0,29±0,016	0,69±0,023	0,12±0,016	0,11±0,009
	10	0,29±0,018	0,66±0,023*	0,1±0,013*	0,1±0,005
	11	0,26±0,024‡	0,61±0,026*	0,11±0,012‡	0,11±0,007
	12	0,25±0,017‡	0,57±0,015*	0,11±0,015‡	0,12±0,008
	13	0,18±0,019*	0,52±0,013*	0,1±0,011‡	0,07±0,005*
	14	0,28±0,018‡	0,64±0,016*	0,13±0,011	0,12±0,007
	15	0,25±0,017‡	0,61±0,018*	0,11±0,008‡	0,1±0,007

Примітка: 1) Мірабегрон; 2) Спазмекс; 3) Кверцетин; 4) Мірабегрон + Тестостерон; 5) Мірабегрон + Естрадіол; 6) Мірабегрон + Тестостерон + Естрадіол; 7) Спазмекс + Тестостерон; 8) Спазмекс + Естрадіол; 9) Спазмекс + Тестостерон + Естрадіол; 10) Кверцетин + Тестостерон; 11) Кверцетин + Естрадіол; 12) Кверцетин + Тестостерон + Естрадіол; 13) Тестостерон; 14) Естрадіол; 15) Тестостерон + Естрадіол.

Примітка: */ - p<0,001 у порівнянні з модельованим ГАСМ; ‡ /- p<0,05 у порівнянні з модельованим ГАСМ, † /- p<0,001 у порівнянні з контролем; ^/ - p<0,05 у порівнянні з СНС.

Таблиця 6.3

Складова частка різних типів колагену у сполучнотканинному каркасі стінки сечового міхура у відсотках з розрахунку на 1 мм²

Групи дослідження	Колаген 1 типу		Колаген 3 типу		Колаген 4 типу	
	14 діб	28 діб	14 діб	28 діб	14 діб	28 діб
Контроль n=10	12,4±0,77	13±0,74	4,08±0,41	4,2±0,41	6,85±0,59	5,78±0,51
Детрузор та експериментальний ГАСМ (n=160)	20,9±0,82†	27,4±1,88†	13,2±0,38†	12,1±0,5†	19,9±0,72†	19,1±0,78†
1	17,7±1,02	22±0,71	10,5±0,61*	9±1,04	17,3±0,86‡	16±0,66
2	20,5±0,68	25±1,13	12,5±0,5	11,1±0,38	19,2±0,62	18,5±0,52
3	17,8±0,67*	20±0,61	10,9±0,43*	7,8±0,32	16,3±0,51*	14,5±0,73*
4	18,9±0,54‡	21,2±0,86*	9,7±0,44*	10,3±0,44	17,6±0,6‡	16,5±0,71‡
5	18,7±0,43‡	20,4±0,64*	9,9±0,56*	10,7±0,39	17,3±0,61‡	16,1±0,91‡
6	17,1±0,62*	18,5±0,52*	7,4±0,4*	8,3±0,3	16,9±0,69‡	15,9±0,54*
7	19,2±0,63	24,3±0,77	11,8±0,51	11,2±0,62	19,8±0,74	18,2±0,84
8	18,8±0,74	23,9±0,65	11±0,47	10,7±0,49	19,9±0,78	18,9±0,64
9	18,1±0,73‡	21,5±1,01	10,4±0,56‡	10,2±0,46	19,6±0,95	17,9±0,61
10	19,9±0,64‡	20,1±0,69‡	9,9±0,43*	7,7±0,36	17,3±0,72‡	13,6±0,47*
11	18,6±0,61‡	19,2±0,74*	10,1±0,6*	7,9±0,38	17±0,64‡	12,7±0,49*
12	17,4±0,6*	16,8±0,46*	9,6±0,56*	6,4±0,3	16,1±0,5*	8,3±0,73*
13	20,5±0,84	22,1±0,83*	10,9±0,58‡	10,7±0,59	19,1±0,79	17,3±0,81‡
14	19,6±0,58	21,5±0,85*	10,3±0,59‡	10,2±0,53	18,2±0,67	16,9±1,05*
15	17,9±0,64‡	19,2±0,74*	9,1±0,31*	9,1±0,48	17,8±0,64‡	16,3±0,57*

Примітка: 1) Мірабегрон; 2) Спазмекс; 3) Кверцетин; 4) Мірабегрон + Тестостерон; 5) Мірабегрон + Естрадіол; 6) Мірабегрон + Тестостерон + Естрадіол; 7) Спазмекс + Тестостерон; 8) Спазмекс + Естрадіол; 9) Спазмекс + Тестостерон + Естрадіол; 10) Кверцетин + Тестостерон; 11) Кверцетин + Естрадіол; 12) Кверцетин + Тестостерон + Естрадіол; 13) Тестостерон; 14) Естрадіол; 15) Тестостерон + Естрадіол.

Примітка: */ - $p<0,001$ у порівнянні з модельованим ГАСМ; * /- $p<0,05$ у порівнянні з модельованим ГАСМ, † /- $p<0,001$ у порівнянні з контролем; ^/ - $p<0,05$ у порівнянні з СНС.

Поряд з цим зменшувалася площа колагенових ($p<0,001$), еластичних волокон ($p<0,05$) та кількісний відсоток колагенів 1, 2 та 4-го типів (табл. 6.3).

Слід підкреслити, що в групі експериментальних тварин, що отримували Спазмекс склеротичні зміни прогресували, проте порівняно до у групі мірабегрону результати спостереження були достовірно кращими (табл. 6.2). При застосуванні кверцетину та його комбінації з тестостероном та естрадіолом площа колагенових (0,65±0,019 мм^2 та 0,52±0,003 мм^2) та еластичних волокон (0,08±0,005 мм^2 та 0,07±0,005 мм^2) на даному терміні дослідження достовірно зменшувалася ($p<0,001$) у порівнянні з модельованим ГАСМ (0,88±0,021 мм^2 та 0,13±0,014 мм^2 відповідно), тоді як кількісний склад колагенів (табл. 6.2, 6.3), що свідчило про наявність антисклеротичних властивостей.

Далі зупинимось на результатах морфоролгічного аналізу базофільних гранулоцитів (БТ) та інтерстиціальних клітинах Кахаля (ІКК). При ГАСМ характерним було підвищення кількості та функціональної активності на всіх термінах спостереження. Зміни показників в результаті фармакокорекції представлені нижче.

У групі експериментальних тварин, які отримували виключно спазмекс при морфологічному аналізі на 14 добу спостереження в СМ виявляли гіпертрофічні та дистрофічні зміни м’язових волокон з незначними осередками їх вакуолізації та дезорганізації, кількість БГ та ІКК дещо зменшувалася, проте це зменшення було не достовірним ($p>0,05$, табл. 6.4, 6.5).

В поданих таблицях простежуються зміни вказаних показників під впливом фармпрепаратів. Так, в результаті прийому комбінації Спазмексу з тестостероном, естрадіолом та, особливо, при поєднанні цих препаратів відмічалось достовірне зниження кількості БГ, попри збереження їх високої функціональної активності. Щодо ІКК в поєднанні Спазмексу з естрадіолом зменшення кількості ІКК було недостовірним ($p<0,05$).

Таблиця 6.4

Кількісний склад базофільних гранулоцитів та їх функціональна активність (%) у стінці змодельованого гіперактивного сечового міхура на 14 і 28 добу експерименту (з розрахунку на 0,01 мм^2 площі) та зміни показників під впливом фармзасобів

Групи тварин \ засоби фармакокорекції		**Базофільні гранулоцити кількість**		**Базофільні гранулоцити функціональна активність**	
		14 доба	28 доба	14 доба	28 доба
Контрольна група n=10		3,2±0,49	4±0,36	10±4,08	8,5±1,97
ГАСМ в експерименті n=160		18,6±0,84†	15,9±0,7	42±5,12†	38±5,12†
Фармакокорекція експериментального ГАСМ	Мірабегрон	15,3±0,39*	13,9±0,69*	30±2,68*	26,5±5,72*
	Спазмекс	17,8±0,62$^{\surd}$	15,6±0,56$^{\surd}$	39±5,25*	36±3,39
	Кверцетин	15,8±0,78*	11,5±0,81*	29,5±2,92*	20,5±5,02*
	Мірабегрон+Тестостерон	13±0,74*	10,8±0,41*	28,5±2,24*	23±3,59*
	Мірабегрон+Естрадіол	13,7±0,74*	10,9±0,49*	29±2,66*	25,5±2,92*
	Мірабегрон+Тестостерон +Естрадіол	12,8±0,51*	9,5±0,61*	27,5±2,38*	21,5±3,16*
	Спазмекс+Тестостерон	15,7±0,66 $^{\circ}$	14,8±0,48$^{\surd}$	36,5±4,08$^{\surd}$	32±4,16$^{\surd}$
	Спазмекс+Естрадіол	16±0,59 $^{\circ}$	14,9±0,6$^{\surd}$	37,5±4,72$^{\surd}$	34±3,23$^{\surd}$
	Спазмекс+ Тестостерон+Естрадіол	15,1±0,67 $^{\circ}$	14,1±0,5$^{\surd}$	33,5±3,65$^{\surd}$	30±3,65$^{\surd}$
	Кверцетин+Тестостерон	13,9±0,64*	10,4±0,58*	26,5±2,89*	17±4,22*
	Кверцетин+ Естрадіол	14,3±0,39*	10,6±0,66*	28,5±1,5*	20,5±3,6*
	Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	13,3±0,57*	8,3±0,39*	26±3,6*	12±3,26*
	Тестостерон	15,1±0,41*	11±0,49*	29,5±2,52*	27,5±4,16*
	Естрадіол	15,6±0,49*	11,2±0,38*	33±2,0*	28±4,9*

	Тестостерон+Естрадіол	14,1±0,52*	9,6±0,47*	27±2,49*	22±4,16*

Примітка: ГАСМ - гіперактивний сечовий міхур, ІКК – інтерстиціальні клітини Кахаля; * - p<0,001 у порівнянні з ГАСМ; † - p<0,001 у порівнянні з контролем; ^ - p<0,001 у порівнянні з СНС; ° - p<0,05 у порівнянні з ГАСМ; √ - p>0,05 у порівнянні з ГАСМ.

Таблиця 6.5

Кількісний склад ІКК в стінці експериментального гіперактивного сечового міхура на 14 та 28 добу експерименту (з розрахунку на 0,01 мм^2 площі) з урахуванням змін показників від впливом фармпрепаратів

Групи тварин \ засоби фармакокорекції		**Інтерстиціальні клітини Кахаля**	
		14 доба	28 доба
Контрольна група n=10		5,7±0,43	5±0,42
ГАСМ в експерименті n=160		18,1±0,53†	16,6±0,63†
Фармакокорекція експериментального ГАСМ	Мірабегрон	14,8±0,41*	13,9±0,69*
	Спазмекс	17,9±0,56$^{\surd}$	15,6±0,56$^{\surd}$
	Кверцетин	15,4±0,63*	11,5±0,81*
	Мірабегрон+Тестостерон	12,5±0,58*	10,8±0,41*
	Мірабегрон+Естрадіол	12,9±0,58*	10,9±0,48*
	Мірабегрон+Тестостерон+Естрадіол	12,2±0,51*	9,5±0,61*
	Спазмекс+Тестостерон	16,4±0,49*	14,8±0,49*
	Спазмекс+Естрадіол	16,5±0,6$^{\surd}$	14,9±0,6$^{\surd}$
	Спазмекс+ Тестостерон+Естрадіол	16,1±0,65*	14,1±0,5*
	Кверцетин+Тестостерон	13,1±0,67*	10,4±0,58*
	Кверцетин+ Естрадіол	13,5±0,6*	10,6±0,66*
	Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	12,4±0,7*	8,3±0,39*
	Тестостерон	14,8±0,38*	11±0,49*
	Естрадіол	14,9±0,64*	10,9±0,43*
	Тестостерон+Естрадіол	13,8±0,55*	9,6±0,43*

Примітка: ГАСМ - гіперактивний сечовий міхур, , ІКК – інтерстиціальні клітини Кахаля;

*/ - $p<0,001$ у порівнянні з ГАСМ; † /- $p<0,001$ у порівнянні з контролем; $^{\wedge}$ /- $p<0,001$ у порівнянні з СНС; $^{\surd}$ /- $p>0,05$ у порівнянні з ГАСМ.

В групах щурів, яким вводили мірабегрон і кверцетин та при їх комбінаціях з гормональними препаратами, спостерігалось зменшення гіпертрофічних та дистрофічних змін гладких міоцитів. Кількість БГ та їх функціональна активність стала достовірно ($p<0,001$) меншою; таку ж саму динаміку спостерігали і при морфометричному аналізі ІКК.

У випадках введення тестостерону, естрадіолу та їх комбінацій також відмічали зменшення кількості БГ та ІКК. Проте, виявлений позитивний ефект застосування гормональних препаратів у вигляді монотерапії уступав їх поєднаному впливу, більшою мірою, на БГ та ІКК при порівнянні з мірабегроном і кверцетином.

З даних табл. 6.4 та 6.5 видно, що у тварин, які отримували мірабегрон в його комбінації з тестостероном, естрадіолом та в їх поєднанні, відмічалось суттєве ($p<0,001$) зменшення як БГ з їх функціональною активністю, так і ІКК.

В групі прийому Спазмексу та його комбінації з гормональними препаратами на цей час не реєструвалось достовірних змін у кількісному складі та функціональній активності БГ. Тоді як кількість ІКК достовірно зменшилася при його комбінації з тестостероном, та в сумарному поєднанні тестостерону, естрадіолу зі Спазмексом ($p<0,05$). Проте в групі спазмекс+естрадіол встановлені показники не були достовірними щодо кількості ІКК ($p>0,05$).

В попередньому розділі було обґрунтовано та доведено місце і роль оксиду азоту (NO) та його фракції в ланці складного механізму розвитку ГАСМ. Це мотивувало виявлення зазначених процесів під впливом фармпрепаратів, що використовували при корекції порушень. Конкретні дані подані в табл. 6.6.

Як видно, на 14 добу у випадках ГАСМ при фармакокорекції мірабегроном спостерігалося збільшення експресії ендотеліальної фракції (eNOS), при цьому найкращі показники коефіцієнту експресі були отримані при застосуванні комбінації його з гормональними препаратами тестостероном - 0,83±0,03 і тестостерону з естрадіолом - 0,86±0,01 відповідно, табл. 6.6. Після проведеної корекції Спазмексом не виявили достовірних відмінностей експресії eNOS, iNOS та nNOS в структурних елементах стінки сечового міхура, в той час як при комбінації його з тестостероном ($p<0,001$) та тестостерон+естрадіол відмічалося достовірне зниження експресії iNOS.

Таблиця 6.6

Інтенсівність експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці експериментального гіперактивного сечового міхура з урахуванням дії фармзасобів (14 доба експерименту)

Групи тварин \ засоби фармакокорекції		eNOS	iNOS			nNOS
		ЕН	ЕП	ЕН	ІК	Н
Контрольна група n=10		0,93±0,11	-	-	-	1,03±0,33
ГАСМ в експерименті n=160		0,12±0,01†	0,95±0,52	1,06±0,03	2,55±0,95†	0,13±0,01†
Фармакокорекція експериментального ГАСМ	Мірабегрон	0,75±0,07*	-	-	0,81±0,02*	0,46±0,07*
	Спазмекс	0,14±0,006†	0,79±0,02	0,91±0,03	1,99±0,01	0,15±0,006†
	Кверцетин	0,69±0,11*	-	-	0,84±0,02*	0,55±0,04*
	Мірабегрон+Тестостерон	0,83±0,03*	-	-	0,31±0,03*	0,71±0,02*
	Мірабегрон+Естрадіол	0,45±0,01*	-	-	0,48±0,03*	0,53±0,02*
	Мірабегрон+Тестостерон +Естрадіол	0,86±0,01*	-	-	0,3±0,02*	0,82±0,03*
	Спазмекс+Тестостерон	0,24±0,01√	0,35±0,04	0,59±0,01*	1,29±0,09*	0,19±0,009√
	Спазмекс+Естрадіол	0,18±0,008√	0,62±0,02	0,75±0,02	2,12±0,05√	0,16±0,006√
	Спазмекс+ Тестостерон+Естрадіол	0,26±0,01*	0,32±0,03	0,5±0,022	1,25±0,1	0,22±0,01*
	Кверцетин+Тестостерон	0,85±0,01*	-	-	0,37±0,04*	0,74±0,01*
	Кверцетин+ Естрадіол	0,7±0,09*	-	-	0,76±0,0*	0,6±0,01*
	Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	0,8±0,02*	-	-	0,39±0,03*	0,74±0,02*
	Тестостерон	0,5±0,01*	-	-	0,4±0,03*	0,59±0,08*
	Естрадіол	0,34±0,01*	-	-	0,65±0,03*	0,25±0,01*
	Тестостерон+Естрадіол	0,61±0,01*	-	-	0,39±0,03*	0,39±0,02*

Примітка: ГАСМ - гіперактивний сечовий міхур, eNOS - ендотеліальна фракція NO-синтази, iNOS - індуцибельна фракція NO-синтази, NO - оксид азоту, ЕП – епітелій, ЕН – ендотелій, ІК – інтерстиціальні клітини, Н – нейроцити. - експресія відсутня;

*/ - $p<0,001$ у порівнянні з ГАСМ; †/- $p<0,001$ у порівнянні з контролем; √/ - $p>0,05$ у порівнянні з ГАСМ.

У групах застосування кверцетину та їх комбінації з гормональними препаратами вже на даному терміні спостереження відмічали достовірне збільшення експресії ендотеліальної та нейрональної фракцій NO-синтази.

При цьому слід зазначити, що більш кращі показники спостерігали в групі тварин, які отримували комбінацію кверцетин+тестостерон. Поряд з цим відбулося достовірне зменшення експресії iNOS як в групі кверцетину та його комбінації з гормонами ($p<0,001$, так і при застосуванні мірабегрону в поєднанні з гормональними препаратами.

При окремому застосуванні гормональних препаратів на даному терміні дослідження найкращі показники, що характеризувалися зменшенням маркування iNOS та підвищенням експресії eNOS та nNOS були отримані в групі тестостерону та тестостерон+естрадіол у порівнянні з призначенням тільки естрадіолу.

В табл. 6.7 подана динаміка інтенсивності експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці сечового міхура при розладах уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів на 28 добу експерименту.

З даних табл. 6.7, де представлена дія фармпрепаратів на стінку ГАСМ видно, що, у порівнянні з мірабегроном та кверцетином, у групі експериментальних тварин, які отримували спазмекс, дистрофічні зміни м’язових та нервових волокон прогресували та супроводжувалися склерозом м’язової оболонки.

Коефіцієнт експресії eNOS при застосуванні мірабегрону (0,87±0,03, 0,59±0,02, 0,89±0,04) і кверцетину (0,88±0,03, 0,71±0,01, 0,96±0,03) та їх комбінації з тестостероном та естрадіолом на даному терміні дослідження достовірно збільшувався ($p<0,001$) у порівнянні з ГАСМ (0,13±0,01, $p<0,001$), така ж сама тенденція спостерігалася і при аналізі експресії нейрональної ізоформи NO-синтази (рис. 6.1). Індуцибельна фракція NO в зазначених групах на даному терміні експерименту не визначалася.

Таблиця 6.7

Інтенсівність експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці експериментального гіперактивного сечового міхура з урахуванням фармпрепаратів (28 доба експерименту)

Групи тварин \ засоби фармакокорекції		**eNOS**	**iNOS**			**nNOS**
		ЕН	ЕП	ЕН	ІК	Н
Контрольна група n=10		0,99±0,03	-	-	-	1,04±0,03
ГАСМ в експерименті n=160		0,13±0,01†	0,9±0,04	0,89±0,03	1,9±0,02	0,15±0,01†
Фармакоркорекція ГАСМ	Мірабегрон	0,79±0,03*	-	-	0,71±0,02	0,66±0,03*
	Спазмекс	0,13±0,01	-	-	1,5±0,15	0,12±0,008
	Кверцетин	0,72±0,03*	-	-	-	0,72±0,03*
	Мірабегрон+Тестостерон	0,87±0,03*	-	-	-	0,83±0,02*
	Мірабегрон+Естрадіол	0,59±0,02*	-	-	-	0,65±0,03*
	Мірабегрон+Тестостерон +Естрадіол	0,89±0,04*	-	-	-	0,89±0,008*
	Спазмекс+Тестостерон	0,26±0,01*	-	-	0,95 ±0,04*	0,16±0,009
	Спазмекс+Естрадіол	0,15±0,01√	-	-	1,18±0,08	0,17±0,006√
	Спазмекс+ Тестостерон+Естрадіол	0,29±0,02*	-	-	1,21±0,1	0,2±0,01√
	Кверцетин+Тестостерон	0,88±0,03*	-	-	-	0,9±0,02*
	Кверцетин+ Естрадіол	0,71±0,01*	-	-	-	0,69±0,02*
	Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	0,96±0,03*	-	-	-	0,98±0,05*
	Тестостерон	0,65±0,02*	-	-	-	0,63±0,03*
	Естрадіол	0,43±0,03*	-	-	0,11±0,08	0,27±0,006*
	Тестостерон+Естрадіол	0,63±0,02*	-	-	-	0,57±0,02*

Примітка: ГАСМ - гіперактивний сечовий міхур, eNOs - ендотеліальна фракція NO-синтази, iNOs - індуцибельна фракція NO-синтази, NO - оксид азоту, ЕП – епітелій, ЕН – ендотелій, ІК – інтерстиціальні клітини, Н – нейроцити. - експресія відсутня;

* - $p<0,001$ у порівнянні з ГАСМ; † - $p<0,001$ у порівнянні з контролем;√ - $p>0,05$ у порівнянні з ГАСМ.

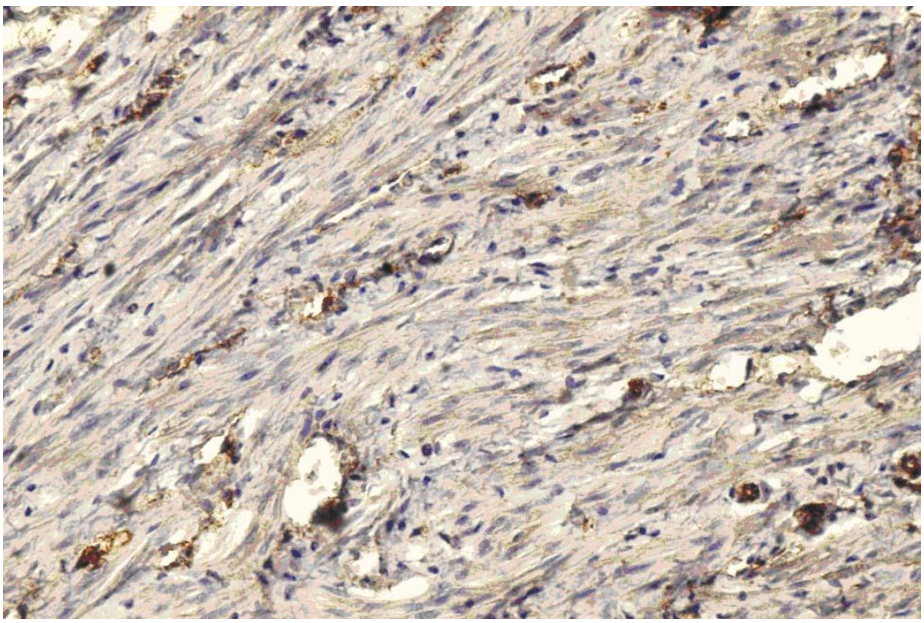


Рис. 6.1 Помірна експресія ендотеліальної фракції NO-синтази (eNOs) в ендотеліальних клітинах судин м'язової оболонки сечового міхура. 28 доба, Кверцетин+Тестостерон+Естрадіол. Імуногістохімічне маркування eNOs, х 400.

На наступному етапі вивчались особливості нейрогенних та міогенних агоніст-залежних реакцій ізольованих смужок СМ тварин із ГАСМ до та після введення фармакологічних препаратів. Аналізувався при цьому вплив наступних груп препаратів: селективного агоністу β_3-адренорецептору, М-холіноблокатора, флавонеіду, гормональних, представником яких став Мірабегрон, Спазмекс, Кварцетин, Естрадіол і Тестостерон. Нижче подамо послідовно результати дії зазначених вище препаратів. Спочатку прокоментуємо Мірабегрон.

Дослідження амплітуди нейрогенних скорочувальних відповідей детрузора при СЕП показало, що рівень СЕП-індукованої фазних покращений (Emax,% KCl) у смужок тварин з ГАСМ (231,0±10,0%) значно перевищує показники тварин з М (200,0±8,9%) і контролю (187,1±14,1%), що показано на рис. 6.2. Реакцію смужок на додавання АТ (10^{-6} М), а саме зниження амплітуди СЕП – скорочень при інгібуванні М-холінорецепторів, використовували для визначення рівня активності, незалежної від холінергического компонента.

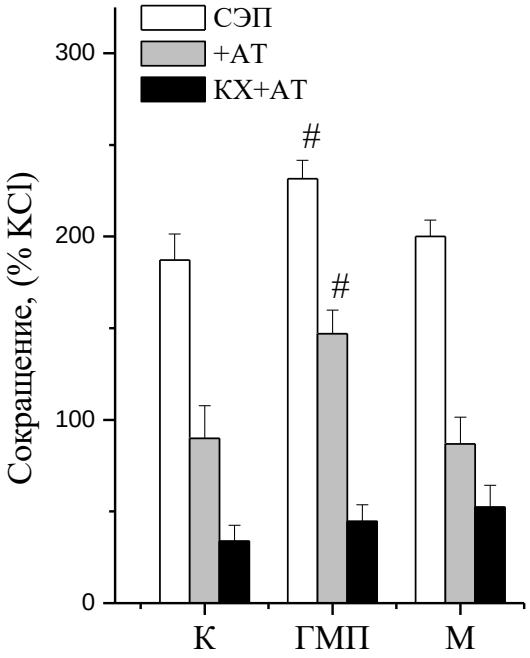


Рис. 6.2 Скоротливі реакції детрузора щурів у відповідь на стимуляцію електричним полем (СЕП, 20 Гц); після додавання 10^{-6} М атропіну (+АТ); в присутності 10^{-5} М карбахоліна і після додавання атропіну (КХ+АТ). Смужки СМ, ізольованих у тварин контролю (К), тварини з ГАСМ після введення мірабегрона (М).

Примітка: # - $p \leq 0,05$ по відношенню до контролю та М, n = 7-12.

Встановлено, що АТ-резістентная реакція у смужок групи з ГАСМ (63,5±4,8%) вище, ніж у смужок групи з М (43,4±3,5%) і контролю (48,0±4,1%). У зв'язку з даними щодо блокуючого впливу холинергического компонента на пуринергічні, пептідергіческій і інші медіаторні шляхи активації нейрогенних скорочень детрузора, в серії дослідів смужки стимулювали КХ (10^{-5} М) одночасно з проведенням СЕП, а потім додавали АТ. В цьому випадку попередня активація М-холінорецепторів значно знижувала АТ-резистентні реакції смужок тварин з ГАСМ (19,3±4,2%) і смужок тварин з М (26,2±4,6%) до рівня групи контролю (18,0±3,9%).

Отримані дані дозволяють припускати участь додаткових медіаторних шляхів, поряд з основним холінергічним, в активації нейрогенних відповідей у смужок групи з ГАСМ, на відміну від контрольних і М-смужок.

Дослідження в залежності амплітуди скорочень від частоти СЕП як реакції на зміну навантаження при механічному розтягуванні СМ дозволяє оцінити участь медіаторних компонентів в активації нейрогенних відповідей детрузора у тварин з різних експериментальних груп.

Як показано на рис. 6.3, розраховане максимальне значення амплітуди СЕП - скорочень (E_{max},% KCl) у смужок М (262,2±12,2%) значно перевищувало контроль (176,2±10,4%), але порівняно з показником для смужок тварин з ГАСМ (245,1±11,9%). Так, АТ знижував амплітуду СЕП - скорочень (E_{max} + АТ,% KCl) у смужок групи контролю (70,1±2,1%) більше виражено, ніж в групах з М (85,1±2,3%) і ГАСМ (116,2±9,1%).

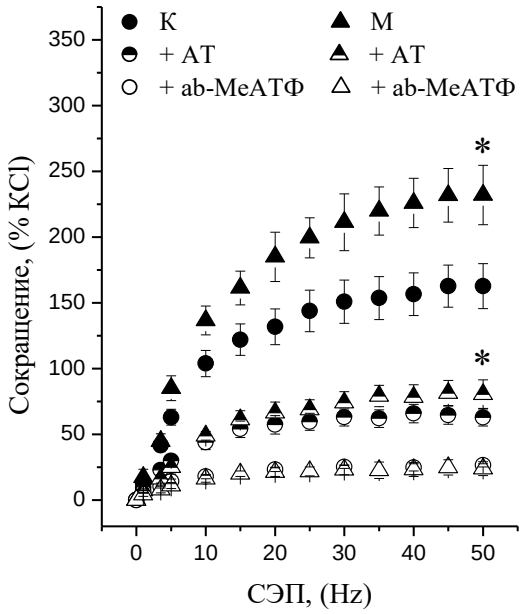


Рис 6.3 Скоротливі реакції детрузора щурів у відповідь на стимуляцію електричним полем (частотно-залежний ефект СЕП, 1-50 Гц); після додавання 10^{-6} М атропіну (+ АТ); після додавання 10^{-5} М ab-МеАТФ (+ ab-МеАТФ). Смужки СМ, ізольованих у тварин контролю (К) і тварин з ГАСМ після введення мірабегрона (М).

Примітка: */p≤ 0,05 по відношенню до контролю, n = 6-10.

Подальше додавання ab-МеАТФ (10-5М) викликало зворотнє інгібування пурин – ергічного компонента СЕП-скорочень. Рівень скорочень (E_{max} + АТ + ab-МеАТФ ,% KCl), який зберігався після такої блокади у

смужок групи контролю (30,6±3,4%) і тварин з М (25,1±2,6%), значно нижче, ніж у групі з ГАСМ (64,2±3,5%). Крім того, чутливість СЕП-скорочень до индометацину у смужок тварин з М відповідає контрольним значенням (дані не представлені), тоді як формування гіперактивної відповіді детрузора у щурів з ГАСМ відбувається за участю простаноїдів і пуринергічного компонента.

Приріст амплітуди СЕП-скорочень у смужок групи з М особливо помітний при підвищенні частоти стимуляції і може пояснюватися високою активністю пуринергічні механізмів. Відомо, що пуринергічний компонент бере участь в парасимпатичної і механосенсорной регуляції збудження скорочувальної діяльності СМ, а в умовах розвитку патології (цистит, обструктивні і нейрогенні порушення, діабет і ін.) стає одним із факторів ГАСМ. Реакцію гладких м'язів детрузора на АХ і АТФ оцінювали на підставі розрахункових показників кумулятивного доза-ефекта (рис. 6.4).

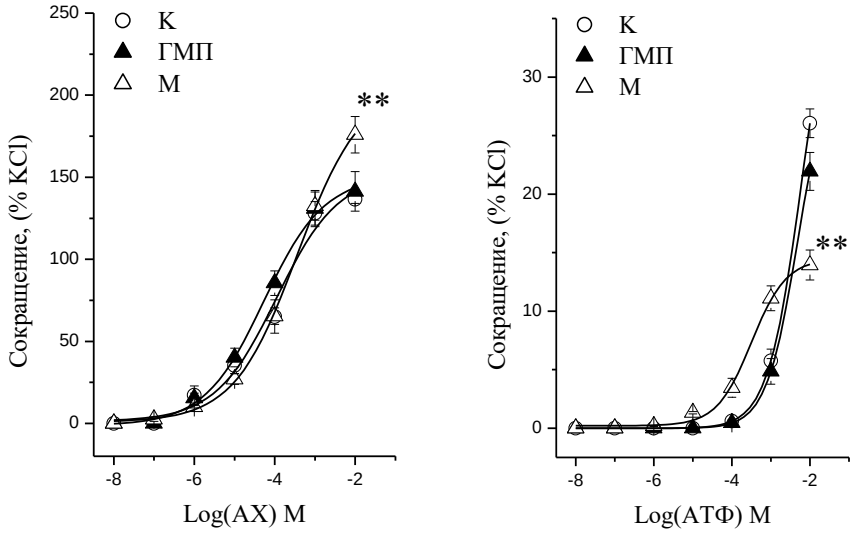


Рис 6.4 Доза-залежний ефект АХ і АТФ, (10^{-8}–10^{-2} М) на скоротливу активність смужок СМ, ізольованих у контрольних тварин (К), тварин з ГАСМ і тварин з ГАСМ після введення мірабегрона (М).

Примітка: **/p≤ 0,05 по відношенню до контролю і ГАСМ n = 8-9.

Встановлено, що за рівнем скорочувальних відповідей (Emax,% КСІ) і чутливості до АХ (ЕС50, М) смужки щурів з М (229,79±2,40%); (7,3±0,4×10-4 М) достовірно відрізнялися від смужок контрольних тварин (148,4±6,1%); (0,9±0,4×10-4 М) і тварин з ГАСМ (153,6±8,3 %); (5,1±0,9×10-5 М). Такі зміни в реакції М-смужок, як підвищення амплітуди максимального скорочення і зниження чутливості гладких м'язів до АХ, можуть відбуватися в результаті пригнічення вивільнення ендогенного медіатора і впливу на холінергічний компонент, опосередкованих активацією β_3-блокаторів.

У той же час спостерігалося значне зниження максимальної амплітуди скорочення і підвищення чутливості до АТФ у смужок тварин з М (14,5±0,6%); (3,2±0,6×10^{-4} М) в порівнянні з контрольними смужками (40,9±1,5%); (5,8±0,5×10^{-3} М) і смужками групи з ГСМ (31,6±0,8%); (4,7±0,3×10^{-3}) М), ймовірно, внаслідок взаємодії пуринергічні і β3-адренергічних механізмів в регуляції скорочувальної активності гладких м'язів детрузора у тварин, які отримували М.

Ґрунтуючись на представлених результатах відзначимо, що введення М щурам з експериментальною моделлю ГАСМ сприяє нормалізації скорочувальної діяльності детрузора, а саме знижує амплітуду нейрогенних реакцій у відповідь на стимуляцію в середньому діапазоні частот (до 20 Гц). Це узгоджується з даними по ефективності застосування М для контролю базального тонусу і збільшення ємності СМ при помірному розтягуванні в фазі наповнення.

Однак дослідження реакції детрузора нелікованих тварин на підвищення частоти стимуляції (до 50 Гц) показало, що можливість розвитку гіперактивної відповіді СМ зберігається при збільшенні механосенсорного завантаження та участі пуринергічні компонента. Такий обмежений ефект дії може проявлятися при проведенні симптоматичного лікування ГСМ, особливо в комбінації з іншими фармакологічними препаратами [345, 350].

Далі представляємо в подібному аспекті дані, що стосуються Спазмексу. Отримані результати свідчать, що скорочення смужок СМ під

дією високої концентрації К+ та карбахоліну в контрольних і ГСМ тварин не відрізнялися між собою, тобто, базова активність механізмів скорочення гладеньких м'язів залишалася на сталому рівні на відміну від тварин групи ТХ. Серед можливих причин таких змін у реакції детрузора тварин групи ТХ на стимуляцію є збереження впливу на скоротливу активність гладеньких м'язів через 24-48 годин після останнього введення препарату, а також ефект тривалої дії препарату на стан нейрогенних шляхів регуляції СМ, зокрема, порушення механізмів вивільнення або постсинаптичної дії трансмітерів.

Нейрогенний контроль фізіологічних функцій СМ здійснюється за участю щільної мережі нервових закінчень і численних медіаторних механізмів (холінергічних, пуринергічних, адренергічних тощо), які відповідним чином впливають на регуляцію тривалості стану тонічного розслаблення й збудження регулярної скоротливої діяльності.

Дослідження фазних скоротливих реакцій фрагментів СМ, опосередкованих подразненням нервових закінчень шляхом їхньої СЕП (частотно-залежний ефект) вказують на те, що СЕП-індуковані скорочення (E_{max}, % КС1) смужок ізольованих у щурів з ГСМ (241±4,5%) і групи ТХ (261,0±6,9%) значно перевищували рівень групи контрольних тварин (178,5±3,7%), як показано на рис. 6.5.

Спостерігалося також зменшення частоти СЕП, яка викликала 50% скорочення ($ЕЕ_{50}$, ГЦ) у смужок ГСМ (6,8±0,3Гц) і ТХ (6,3±0,5 Гц) порівняно з контрольними (8,2±0,4Гц).

Визначення рівня кумулятивного інгібіторного ефекту АТ (10^{-6} моль/л) на СЕП – індуковане скорочення детрузора свідчить про зменшення Х; % КС1) чутливого (холінергічного) компонента ($E_т$ у відповідях смужок щурів групи ТХ (85,1%) порівняно з ГАСМ (124,9%) і контролем (108,4%). Наступне додавання ab-МеАТФ (5×10^{-5} моль/л) застосовували для визначення АТФ-чутливого (пуринергічного) компонента СЕП-скорочення за рахунок ефекту десенситизації пуринорецепторів, що викликало подальше пригнічення АТ-резистивних скоротливих відповідей (E_{max} + АТ –E_{max} + ab-МеАТФ, % КС1) у

смужок контролю (38,3%) і тварин з ГСМ (54,7%), але найбільше в смужок тварин групи ТХ (78,9%).

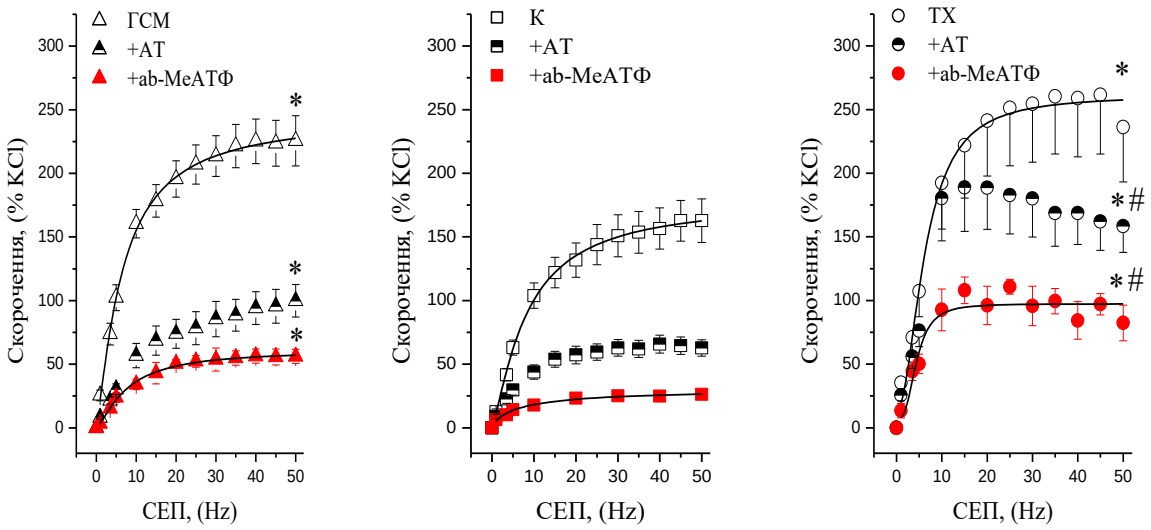


Рис. 6.5 Скоротлива реакція смужок сечових міхурів щурів у відповідь на стимуляцію електричним полем (СЕП, частотно-залежний ефект), окремо у присутності атропіну (АТ, 10^{-6} моль/л) і ab-МеАТФ (5×10^{-5} моль/л). СМ ізольовані у контрольних тварин (К), тварин з ГАСМ і тварин з ГАСМ після введення троспію хлориду (ТХ).

Примітка:*/p ≤ 0,05 відносно контролю, #/ p ≤ 0,05 відносно ГАСМ, n=10-12.

Рівень скоротливих відповідей, який зберігався після блокування холінергічного та пуринергічного компонентів (E_{max} + АТ -E_{max} + ab-МеАТФ, %) був значно вищим у смужок тварин групи ТХ (97,3±4,3 %) порівняно з контролем (31,8±3,5%) і смужками тварин з ГАСМ (61,5±2,2%).

Порівняльні дослідження нейрогенних скорочень смужок контрольних і ГСМ тварин узгоджуються з даними стосовно провідної ролі холінергічних механізмів у стимуляції скоротливої діяльності СМ, зокрема, впливу блокаторів М-холінорецепторів на реактивність детрузора.

Проте дослідження СЕП-індукованих відповідей смужок тварин групи ТХ вказує на відносне зменшення холінергічного компонента та виразне збільшення пуринергічного компонента в загальному рівні скорочення. Крім того, спостерігали зростання впливу третього компонента, що значною мірою підтримував скорочення в смужок тварин з ГАСМ і групи ТХ порівняно з

контролем. Цей компонент блокувався індометацином (10^{-5} моль/л) до рівня контролю (дані не представлено), тобто був пов'язаний з синтезом простаноїдів, підвищення вмісту яких в тканині СМ є характерною ознакою вікових фізіологічних змін у людини і супроводжує розвиток ГСМ в експериментах на тваринах.

Зміни в реакції на стимуляцію агоністами самих гладеньких м'язів СМ у щурів усіх експериментальних груп досліджували за показниками кумулятивного доза-ефекту, залежно від здатності смужок до фазних скорочень, індукованих АХ і АТФ (10^{-8}-10^{-2} моль/л), як показано на рис. 6.6.

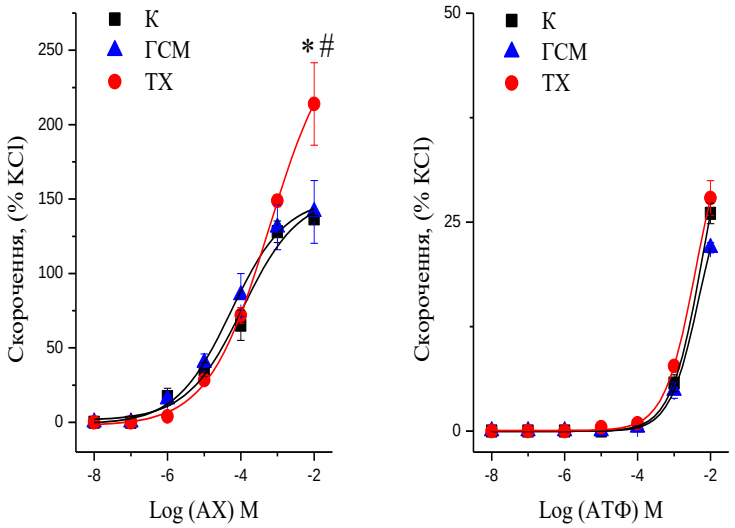


Рис. 6.6 Доза-залежний ефект АХ і АТФ, (10^{-8}–10^{-2} М) на скоротливу активність смужок СМ, ізольованих у контрольних тварин (К), тварин з ГАСМ і тварин з ГАСМ після введення мірабегрона. СМ ізольовані у контрольних тварин (К), тварин з ГАСМ і тварин з ГАСМ після введення троспію хлориду (ТХ).

Примітка: */p ≤ 0,05 по відношенню до контролю, #/p ≤ 0,05 по відношенню до ГАСМ, n=6-8.

Встановлено, що за рівнем скоротливих відповідей (E_{max}, % KCl) та чутливістю до АХ (EC_{50}, моль/л) смужки контрольних тварин (151,9±19,0%); (1,1±0,7)×10^{-4} моль/л) і тварин з ГАСМ (150,5±5,9%); (5,4±1,2)×10^{-5} моль/л) не відрізнялися між собою. Характерною ознакою АХ-залежних реакцій у смужок тварин групи ТХ було те, що рівень скоротливих відповідей суттєво

зростав (263,7±11,0%), а чутливість зменшувалася (6,0±1,2)×10^{-4} моль/л) порівняно з контролем і тваринами з ГАСМ (зсув вправо кривої доза-ефект). Відомо, що за умови розвитку ГАСМ можуть відбуватися порушення у функціонуванні механізмів холінергічної регуляції скоротливої діяльності СМ, які позначаються на чутливості детрузора до АХ і обумовлені кількістю та рівнем представництва різних типів М-холінорецепторів, а також пов'язані з вивільненням АХ з нервових закінчень і уротелію.

Наведені відмінності в реакції смужок СМ на АХ дають підстави припускати, що під дією препарату ТХ відбуваються такі зміни в кількісному або якісному складі М-холінорецепторів, які призводять до зниження чутливості гладеньких м'язів у середньому діапазоні концентрацій і стрімкого підвищення їхньої реактивності в разі стимуляції високими концентраціями агоніста. Натомість, рівень продукції ендогенного АХ у разі стимуляції нейрогенних скорочень СМ може залишатися незмінним або зменшуватися.

Скорочення смужок СМ під впливом АТФ не досягали максимального рівня за умов експерименту, а свідчили про однаково низький рівень чутливості гладеньких м'язів детрузора (EC_{50}, моль/л) у контрольних тварин (6,0±0,5)×10^{-3} моль/л), тварин з ГАСМ (4,7±0,3)×10^{-3} моль/л) і тварин групи ТХ (4,0±1,0)×10^{-3} моль/л). Орієнтуючись на розраховані показники, треба зауважити, що скоротливі відповіді смужок на АТФ (E_{max}, % КС1) у тварин з ГАСМ (31,6±0,8%) і групи ТХ (38,7±4,5%) близькі до показників контролю (40,9±1,5%).

Відомо, що пуринергічний компонент бере участь у парасимпатичній і механосенсорній передачі збудження в СМ. У нормальному фізіологічному стані пуринергічний компонент є пластичним і регульованим багатьма чинниками, зокрема, активація М-холінорецепторів блокує АТФ-залежні механізми скорочення СМ, висока активність екто-АТФаз забезпечує швидкий розпад позаклітинного АТФ, який у свою чергу здатен викликати зворотну десенситизацію пуринорецепторів. Разом з тим, за умов розвитку патології

(цистит, обструктивні та нейрогенні порушення, діабет, бактеріальні інфекції тощо) роль пуринергічного компонента в активації скоротливої функції СМ суттєво збільшується. Таку саму тенденцію спостерігали в тварин групи ТХ, порівняно з тваринами з ГАСМ.

Тобто, блокування холінергічного компонента внаслідок введення препарату не призводило до зменшення гіперактивної відповіді детрузора, проте зростала участь інших регуляторних механізмів у формуванні нейрогенного скорочення, зокрема пуринергічного компонента та простаноїдів.

Отримані дані необхідно враховувати при застосуванні М-холінолітиків у комбінації з іншими лікарськими засобами, що дозволить впливати на різні ланки в регуляції скоротливої активності СМ і покращити ефект лікування [164, 203].

Результати по вивченню дії кверцетину представляються наступним чином. Дослідження проводили на дорослих щурах-самках популяції Вістар масою 200-250 г, розподілених на 4 групи:

1 – контрольні тварини (К); 2 – тварини з ГАСМ, яким вводили препарат Хомвіотензин (Мауерман-Арцнаймітель КГ, Німеччина), щоденно внутрішньочеревинно протягом 2 тижнів у дозі 0,45 мг/кг маси тіла в розрахунку на діючу речовину резерпін; 3 – тварини з ГАСМ, яким внутрішньошлунково вводили препарат Квертин (Борщагівський ХФЗ, Україна) протягом 2 тижнів, щоденно в дозі 10 мг/кг у розрахунку на діючу речовину кверцетин (Кв 1); 4 – тварини з ГАСМ, яким вводили препарат Квертин протягом 2 тижнів, 3 рази на 1 тиждень у дозі 10 мг/кг у розрахунку на кверцетин (Кв 2) призводить до послаблення важливої гальмівної ланки в рефлекторній нейрональній регуляції тонічного напруження та скоротливої діяльності СМ.

Цей фізіологічний механізм став підґрунтям для створення експериментальної моделі ГАСМ у щурів шляхом тривалого введення резерпіну, що пригнічує синтез і депонування катехоламінів, тим самим

провокує підвищення базального тонусу, збудливості та скоротливої активності детрузора.

Попередні дані щодо максимальної амплітуди скорочення (E_{max}, mN) у відповідь на 120 ммоль/л КС1 свідчили про відсутність відмінностей у реакціях смужок контрольних щурів (20,6±1,5 mN), тварин з ГАСМ (21,6±1,9 mN) і тварин з ГАСМ, які отримували кверцетин у різний спосіб дозування Кв 1 (19,2±2,7 mN) та Кв 2 (20,1±2,4 mN). Наступну стимуляцію скорочення детрузора проводили за допомогою КХ, який є аналогом АХ, стійким до ферментативного гідролізу, та викликає скорочення СМ переважно шляхом активації М3-холінорецепторів. Проведені досліди не виявили різниці у реакціях (E_{max}, % КС1) смужок контролю (191,5±33,0%), смужок Кв 1 (192,8±15,6) %) і Кв 2 (171,5±24,7%), проте амплітуда скорочень останніх була значно нижчою порівняно з групою ГАСМ (219,7±12,9%).

Дослідження участі холінергічних механізмів у регуляції нейрогенних реакцій детрузора щурів з різних експериментальних груп показали, що за умови регулярної стимуляції з частотою 20 Гц (СЕП-1) максимальна амплітуда скорочень (E_{max}, % КС1) у смужок з групи ГАСМ (231,5±10,0%) значно перевищувала показники контролю (187,1±14,1%) і смужок з групи Кв 1 (198,1±10,9%), а амплітуда скорочення смужок з групи Кв 2 (139,2±9,2%) була значно нижчою за ці показники, як представлено на рис. 6.7.

Зважаючи на здатність АХ пригнічувати активність різних сигнальних шляхів (пуринергічного, пептидергічного тощо), що беруть участь у нейрогенних реакціях, досліджували зміни амплітуди СЕП-скорочень детрузора після додаткової активації М-холінорецепторів. У цьому випадку попередня стимуляція КХ протягом 5-8 хв призводила до подальшого зменшення амплітуди АТ-резистентних реакцій у смужок з групи ГАСМ (19,3±4,2%), Кв 1 (14,3±3,1%) і Кв 2 (22,6±3,6%) до рівня контролю (18,0±3,9%). Такі результати свідчать про вагомий внесок інших чинників, окрім головного холінергічного, в активацію нейрогенних реакцій детрузора

в щурів з ГАСМ, а також про значні зміни в регуляції саме холінергічного компоненту в тварин з ГАСМ після введення кверцетину [64].

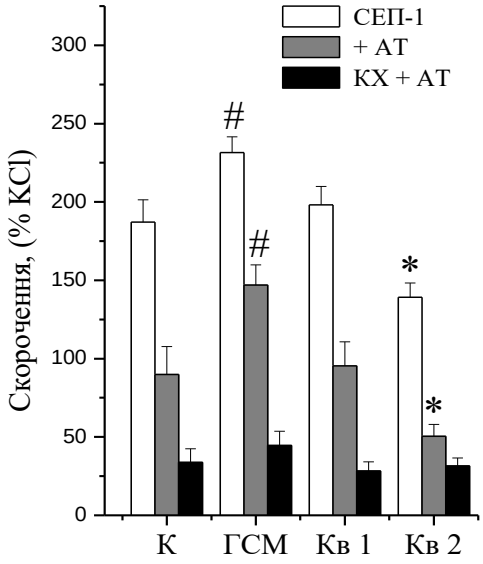


Рис. 6.7 Скоротливі реакції детрузора щурів у разі стимуляції електричним полем (СЕП-1, 20 Гц) до та після додавання атропіну (+ АТ, 10^{-6} моль/л), під дією карбахоліну (КХ, 10^{-5} моль/л) і після додавання атропіну (КХ+АТ). Смужки СМ, ізольовані у контрольних тварин (К); тварин з ГАСМ, які отримували кверцетин (Кв 1) і (Кв 2).

Примітка: #/p≤ 0,05 порівняно з контролем, групами Кв 1 і Кв 2;
*p≤ 0,05 порівняно з контролем і Кв 1; n=7-12).

Дослідження залежності амплітуди скорочень детрузора від частоти СЕП окремо та в присутності відповідних блокаторів дозволяло оцінити внесок окремих медіаторних компонентів у розвиток нейрогенних відповідей. Згідно з даними частотно-залежного ефекту стимуляції скоротливої активності (СЕП-2, 1-50 Гц), наведеними на рис. 6.8, максимальна амплітуда реакції (E_{max}, % КС1) у смужок з групи ГАСМ (245,1±11,9%) значно перевищувала показники контролю (176,2±10,4%), а також смужок з групи Кв 1 (187,3±7,2%) і Кв 2 (186,4±6,1%).

Додавання АТ (10^{-6} моль/л) призводило до зменшення амплітуди СЕП-скорочення детрузора щурів за рахунок блокування холінергічного компоненту. Проте, за рівнем АТ-резистентних реакцій (%) смужки контролю (48,0±4,1%), смужки Кв 1 (48,2±3,5%) і Кв 2 (36,3±3,2%) значно

поступалися смужкам з групи ГАСМ (63,5±4,8%). Додавання АТ призводило до зниження амплітуди СЕП-скорочень ($E_{max}+_{AT}$, % КС1) смужок контролю (70,1±2,1%), смужок з групи Кв 1 (97,5±2,5%) і Кв 2 (85,4±4,8%), більш виразно порівняно з групою ГАСМ (116,2±9,1%).

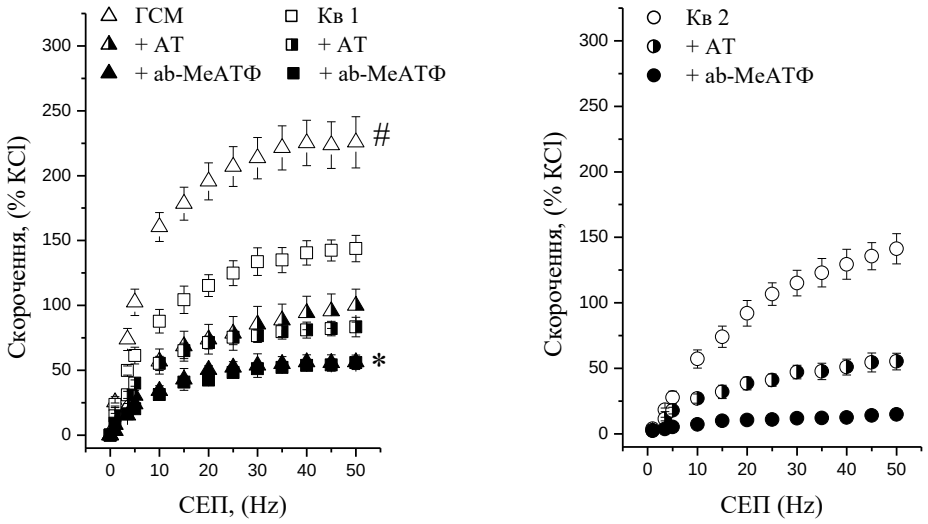


Рис. 6.8 Частотно-залежний ефект стимуляції електричним полем скоротливих реакцій детрузора щурів (СЕП-2, 1-50 Гц) до і після додавання атропіну (+ АТ, 10^{-6} моль/л), після додавання ab-МеАТФ (+ab-МеАТФ, 10^{-5} моль/л). Смужки СМ, ізольовані в тварин з ГАСМ, які отримували кверцетин (Кв 1) і (Кв 2).

Примітка: # /p< 0,05 порівняно з групами контролю, Кв 1 і Кв 2;
*/p < 0,05 порівняно з контролем і Кв 2, п = 6-9).

Наступним кроком блокували пуринергічний компонент регуляції СЕП-скорочення, що відбувалося за рахунок зворотної десенситизації Р2Х-пуринорецепторів після додавання αβ-МеАТФ (10^{-5} моль/л). Максимальна амплітуда реакції (E_{max}+ab-МеАТФ, % КС1), яку спостерігали в присутності обох блокаторів у смужок контролю (30,6±3,4%) і Кв 2 (24,5±5,4%), була значно нижчою, порівняно з групами ГАСМ (64,2±3,5%) і Кв 1 (70,9±5,6%).

Додавання індометацину (10^{-5} моль/л) викликало подальше зниження амплітуди СЕП-скорочення (дані не представлені), але зміни в реакції смужок контролю і Кв 2 були відносно меншими, ніж у смужок з групи ГАСМ і Кв 1. Вочевидь, формування гіперактивної відповіді детрузора у

щурів з ГАСМ є наслідком одночасної активації принаймні трьох сигнальних шляхів (холінергічного, пуринергічного, простаноїдів).

Проте у тварин з ГАСМ, які отримували кверцетин, спостерігалося відновлення нормальної амплітуди нейрогенних реакцій детрузора. У регуляції СЕП-скорочення в смужок Кв 1 зберігався значний вплив простаноїдів на тлі зниження холінергічного компоненту, а реакції смужок Кв 2 не відрізнялися від показників контролю.

Реакції гладеньких м'язів детрузора щурів на АХ і АТФ оцінювали на підставі розрахованих показників кумулятивного доза-ефекту (рис. 6.9).

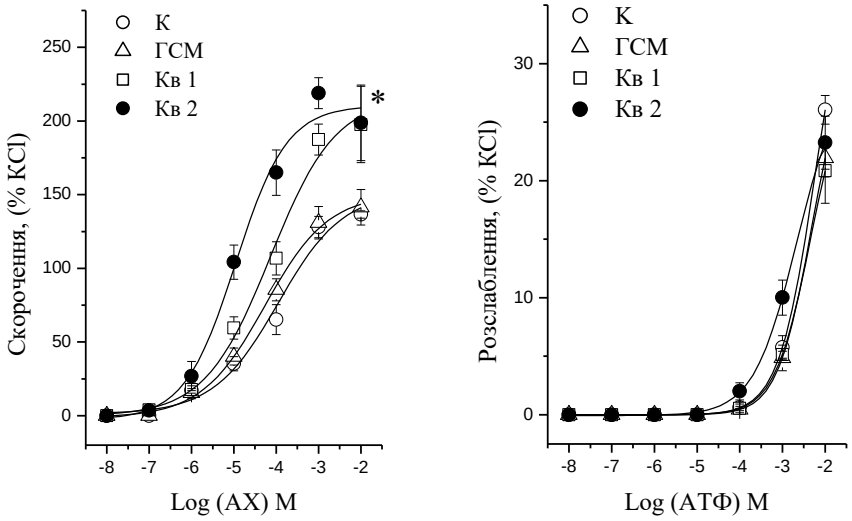


Рис. 6.9 Доза-залежний ефект АХ і АТФ (10^{-8}-10^{-2} моль/л) на скоротливу активність детрузора щурів. Смужки сечового міхура, ізольовані у контрольних тварин (К); тварин з ГАСМ, які отримували кверцетин (Кв 1) і (Кв 2).

Примітка: #/ $p< 0,05$ порівняно з контролем і групою тварин з ГАСМ; $n = 6-8$.

Встановлено, що за максимальною амплітудою (E_{max}, % КС1) скорочення під дією АХ у смужок Кв 1 (215,9±18,6%) і Кв 2 (210,4±11,6%) переважали відповіді смужок контролю (151,9±19,0%) і ГСМ (150,5±5,9%). Також спостерігали значне зростання чутливості до АХ (EC_{50}) у смужок Кв 2 (1,1±0,4)×10^{-5} моль/л), порівняно з контролем (1,1±0,7)×10^{-4} моль/л), смужка-

ми з груп ГАСМ (5,4±1,2)×10^{-5} моль/л) і Кв 1 (7,3± 1,6)×10^{-5} моль/л). Дослідження реакції смужок на АТФ вказують на однаково низький рівень амплітуди та чутливості гладеньких м'язів детрузора щурів з усіх експериментальних груп.

Відмінності в реакціях на АХ детрузора щурів з ГАСМ після курсового введення кверцетину, у першу чергу, можуть пояснюватися підвищенням біодоступності медіатора. Таке припущення узгоджується з даними стосовно здатності кверцетину як інгібітора ацетилхолінестерази перешкоджати деградації медіатора в тканинах СМ, що забезпечує підвищення амплітуди та тривалості скорочення гладеньких м'язів у відповідь на АХ.

Фізіологічна дія ендогенного АХ, який вивільняється з нервових закінчень й уротелію, не обмежується впливом на скоротливу діяльність гладеньких м'язів за участю M_2/M_3-холінорецепторів, або активність інших медіаторів, які протилежним чином регулюють фазні скорочення СМ. Провідним механізмом негативного зворотного зв'язку є гальмування секреції АХ за участю пресинаптичних M_2/M_4-холінорецепторів, що відповідно впливає на рівень АХ-залежних нейрогенних реакцій детрузора.

Крім того, збудливість детрузора може нормалізуватися завдяки пригніченій активності клітин-пейсмекерів, а також внаслідок антиоксидантної, протизапальної, естрогено- й енерготропної дії кверцетину. Проте визначення пріоритетів у взаємодії сигнальних шляхів, які спроможні забезпечити відновлення контролю за функціональним станом ГСМ, потребує подальших досліджень.

Таким чином, враховуючи широкий спектр біологічної активності флавоноїдів та існуючі застереження щодо традиційної терапії, застосування лікарських засобів на основі кверцетину в комплексному лікуванні ГСМ видається перспективною стратегією.

Висновки до розділу 6

1. При експериментальному моделюванні гіперактивного сечового міхура введення мірабегрона знижувало скоротливу активність детрузора при нейрогенної стимуляції.
2. Відновлення регуляції скорочувальної активності детрузора під впливом мірабегрона спостерігалося тільки при помірному навантаженні, а підвищення частоти нейрогенної стимуляції викликало гіперсенсорну активність у відповідь.
3. За експериментальним моделюванням ГАСМ у щурів спостерігали збільшення амплітуди нейрогенних відповідей ізольованих смужок детрузора, переважно за рахунок холінергічного компоненту активації скорочення.
4. Введення тваринам тестостерону специфічним чином посилювало патологічні зміни в регуляції скоротливої діяльності ГАСМ, а саме збільшувалася участь пуринергічного компоненту та простаноїдів у регуляції нейрогенних скорочень на тлі зменшення холінергічного компонента.
5. Введення препарату кверцетину (Квертину) щурам з експериментальним ГАСМ призводило до нормалізації амплітуди нейрогенних скоротливих реакцій детрузора.
6. Корегуючий ефект кверцетину проявлявся переважно за рахунок зменшення внеску холінерічного компоненту в регуляцію нейрогенних скорочень на тлі підвищення чутливості гладеньких м’язів до ацетилхоліну, а також залежав від режиму дозування препарату.

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Кварцетин нормалізує скоротливу активність гіперактивного сечового міхура // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. - №1 (57). – С. 59-65.
2. Яцина А.И., Паршиков А.В., Костев Ф.И., Элтун Зульфугарлы. Влияние мирабегрона на сократительную деятельность гиперактивного

мочевого пузыря крысы // Одеський медичний журнал. – 2018 . - № 1(165). – С. 14-18.

3. Яцина О.І., Савицька І.М., Костєв Ф.І., Вернигородський С.В., Гаврилюк О.М. Результати лікування наслідків анатомо-функціональних змін нирок и сечоводів, що виникли на тлі моделі гіперактивного сечового міхура // Клінічна хірургія. – 2018. - №3. – С.70-73.

4. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., М.А.Хархота М.А., Костев Ф.И. Комплексное влияние половых гормонов, м-холинолитика и агониста в3-адренорецепторов на динамику экспериментального гиперактивного мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. – 2018. - №4. – С.67-73.

7. Яцина А.И., Паршиков А.В., Вастьянов Р.С., Костев Ф.И., Данова И.В. Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. - № 6(61). – С.69-75.

8. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Аденілатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за умов його корекції лікарськими засобами гормональної енерготропної дії // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2019. - №1(85). – С.38-43.

9. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Савицька І.М., Вернигородський С.В., Гейленко О.А., Костєв Ф.І. Вплив фармакокорекції на патофізіологічні особливості морфофункціональних змін нижніх сечовивідних шляхів за наявності експериментального гіперактивного сечового міхура // Клінічна хірургія. – 2019. - №2 (86). – С. 64-69.

10. Горовий В.І. Трифонюк Л.Ю. Яцина О.І., Марчук К.В., Горовий О.В. Застосування ендоуретральної та інтравагінальної електростимуляцій сфінктерного апарату уретри та м’язів тазового дна при консервативному лікуванні жінок із стресовим нетриманням сечі. Збірник праць наук.-практ. конф.: Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, сексопатології, андрології; 12-13 жовтня, м. Яремче, 2016 р. – С.134-138.

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ М-ХОЛІНОЛІТИКІВ, ЕНЕРГОТРОПНИХ, СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ НА МОРФОГЕНЕЗ ДЕТРУЗОРА ТА ВІДНОВЛЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ М'ЯЗІВ ПРОМЕЖИНИ, СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ЙОГО СФІНКТЕРА

При морфологічному дослідженні стінки сечового міхура у експериментальних тварин, яким була виконана перев'язка n.pudendus і таким чином змодельоване СНС були отримані наступні результати [162]. Так, вже після 14 діб спостерігались атрофічні зміни стінки сечового міхура, що проявлялося значним стоншенням м'язового шару.

Товщина його складала 0,14±0,009 мм в порівнянні з контрольною групою - 0,41±0,013 мм (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Товщина м'язового шару стінки сечового міхура тварин із створеним стресовим нетриманням сечі з урахуванням дії фармакологічних препаратів в експерименті

Групи тварин \ засоби фармакокорекції		**14 доба (мм)**	**28 доба (мм)**
Контрольна група n=10		0,41±0,013	0,42±0,009
СНС в експерименті n=60		0,14±0,009†	0,16±0,008†
Фармакокорекція СНС	Кверцетин	0,2±0,013$^{\wedge}$	0,27±0,009$^{\wedge}$
	Тестостерон	0,17±0,006$^{\wedge}$	0,21±0,012$^{\wedge}$
	Естрадіол	0,18±0,008$^{\wedge}$	0,19±0,009$^{\wedge}$
	Тестостерон+Естрадіол	0,21±0,011$^{\wedge}$	0,3±0,014$^{\wedge}$
	Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол	0,26±0,015$^{\wedge\wedge}$	0,33±0,012$^{\wedge\wedge}$

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; * /- p<0,001 у порівнянні з ГАСМ; † /- p<0,001 у порівнянні з контролем; $^{\wedge}$ /- p<0,001 у порівнянні з СНС; $^{\wedge\wedge}$/- p>0,05 у порівнянні з СНС+Кварцетин.

При застосуванні кверцетину на цей час спостереження кількісні та якісні показники сполучнотканинних компонентів стінки сечового міхура

покращувалися – товщина м'язового шару стінки сечового міхура складала 0,2±0,013 мм, а при корекції кверцетином, тестостероном і естрадіолом в їх комбінації (КТЕ) – 0,26±0,015 мм.

Поряд з цим зменшувалася площа колагенових, еластичних волокон та кількість різних типів колагену, при цьому найкращі показники були отримані у групі (КТЕ) (табл. 7.2 та 7.3).

Таблиця 7.2

Динаміка площі колагенових та еластичних волокон в розрахунку на 1 мм^2 стінки сечового міхура тварин із створеним стресовим нетриманням сечі з урахуванням дії фармакологічних препаратів в експерименті

Групи тварин / засоби фармакокорекції		**Колагенові волокна**		**Еластичні волокна**	
		14 доба	**28 доба**	**14 доба**	**28 доба**
Контрольна група n=10		0,14±0,013	0,15±0,011	0,05±0,007	0,05±0,04
СНС в експерименті n=60		0,24±0,037†	0,47±0,046†	0,03±0,004†	0,02±0,004†
Фармакокорекція СНС	Кверцетин	0,21±0,013	0,33±0,021	0,04±0,003	0,05±0,004
	Тестостерон	0,23±0,012	0,4±0,01	0,05±0,005	0,06±0,004
	Естрадіол	0,21±0,013	0,38±0,017	0,04±0,005	0,06±0,005
	Тестостерон+ Естрадіол	0,2±0,013^	0,37±0,016^^	0,06±0,006^	0,07±0,004^
	Кверцетин+ Тестостерон+ Естрадіол	0,19±0,012^^	0,27±0,009^	0,08±0,006^	0,07±0,005^

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; */ - p<0,001 у порівнянні з ГАСМ;
† /- p<0,001 у порівнянні з контролем; ^ /- p<0,001 у порівнянні з СНС; ^^/- p>0,05 у порівнянні з СНС+Кварцетин.

На 28 добу експерименту до атрофічних змін стінки сечового міхура приєднувалися склеротичні у вигляді дифузного розростання колагенових волокон між гладкими міоцитами, при цьому переважав колаген 1-го типу (табл. 7.2). Кількісний склад колагену 3-го типу статистично не змінювався, в той час як 1-го типу достовірно зростав (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Складова частка різних типів колагену у сполучнотканному каркасі стінки сечового міхура тварин із створеним стресовим нетриманням сечі в експерименті з урахуванням дії фармакологічих препаратів

Групи тварин/засоби фармакокорекції		**Колаген 1 типу**		**Колаген 3 типу**		**Колаген 4 типу**	
		14 доба	**28 доба**	**14 доба**	**28 доба**	**14 доба**	**28 доба**
Контрольна група n=10		12,4±0,77	13±0,74	4,08±0,41	4,2±0,41	6,85±0,59	5,78±0,51
СНС в експерименті n=60		19,4±0,88†	21,3±0,74†	12,1±0,48†	10,8±0,62†	13,3±0,83†	11,72±0,6†
Фармакокорекція СНС	Кверцетин	15,1±0,5	15,1±0,5	9,7±0,61	7,7±0,59	10,1±0,64	7,7±0,59
	Тестостерон	18,5±0,45	18,5±0,45	10,4±0,63	8,8±0,35^	11,4±0,6	9,3±0,55
	Естрадіол	18,7±0,51	18,7±0,51	9,9±0,48^	8,3±0,42^	11,3±0,67	9±0,52
	Тестостерон+ Естрадіол	16,3±0,59	16,3±0,59	8,3±0,53^	8±0,42^	10,5±0,71^	8,7±0,77^
	Кверцетин+ Тестостерон+ Естрадіол	14,8±0,35^	14,8±0,35^	7,6±0,6^	6,9±0,43^	8,1±0,54^^	7,1±0,37^

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; * /- p<0,001 у порівнянні з ГАСМ;
†/ - p<0,001 у порівнянні з контролем; ^ /- p<0,001 у порівнянні з СНС; ^^/- p>0,05 у порівнянні з СНС нерва+Кварцетин.

Поряд з атрофією спостерігали дистрофічні та дегенеративні зміни гладких міоцитів. При фарбуванні на еластичні волокна резорцин-фуксином за Вейгертом в м'язовому шарі виявлено, що еластичні волокна розподілені нерівномірно, їх кількість різко знижена в порівнянні з контрольною групою. Крім того, були встановлені зміни еластичних волокон у вигляді набухання та утворення грудочок. Значна частина волокон була представлена у вигляді зерен ("зернистий" розпад еластичних волокон), паличок або стрічок, які добре забарвлювалися резорцин-фуксин у темно-синій колір.

Кверцетин у комбінації з тестостероном та естрадіолом сприяв стабілізації гладком’язових компонентів стінки сечового міхура, що проявлялося їх осередковою гіпертрофією в порівнянні з контрольною

группою, та достовірно пригнічував синтез різних типів колагену, що призводило до зменшення площі склеротичних полів.

Гормональні препарати проявляли кращий корегуючий ефект при їх комбінації у порівнянні з їх окремим застосуванням. По мірі зростання ефективності можна розташувати їх у наступній послідовності: тестостерон→естрадіол→тестостерон+естрадіол→ кверцетин→ кверцетин+ тестостерон+естрадіол.

Ознаки дезорганізації сполучної тканини (витончення волокон, набряк тканини, втрата просторової орієнтації), дилатації просвіту кровоносних судин встановлено у 81% досліджень. При цьому об'єм фіброзної тканини досягав 1/3 гладком'язових волокон у 67 % випадків на ранньому етапі та 2/3 у 83 % після 28 діб експерименту.

Виявлене збільшення вмісту колагену 3-го типу та його перевага над 1-м типом після 14 діб спостереження співвідносилась із збільшенням еластичних волокон на даному етапі та свідчила про незавершений ангіо- та фібрилогенез, що можна розглядати як адаптивну реакцію на зміну функціонального стану сечового міхура в результаті експерименту. У той же час посилення дезорганізації еластичного компонента в стромі та судинах сприяла розвитку дисциркуляторних процесів в органі.

Крім того, гіпереластоз вважаємо обумовленим компенсаторним механізмом при послабленні біомеханічних функцій колагенового каркасу. Зміни еластичного каркаса спричиняють надлишкову розтяжність м'язової стінки сечового міхура, що призводить до погіршення мікроциркуляції, розвитку ішемії сполучної тканини та посиленню фібрилогенезу.

Виявлені на попередньому етапі дослідження зміни розподілу фракцій NO-синтазу в структурних елементах, що задіяні в процесі розвитку стресового нетримання сечі обумовили необхідність вивчення їх динаміки в результаті використання лікарських засобів класу М-холінолітиків, енегротропних, статевих гормоніа з метою корекції функціонального стану детрузора.

При імуногістохімічній оцінці експресії iNOS стінки сечового міхура у експериментальних тварин, яким була виконана перев'язка n. pudendus і створено в експерименті стресове нетримання сечі були отримані схожі результати в порівнянні з групою ГАСМ щодо експресії фракції їндуцибельної NO-синтази в інтерстиціальних клітинах м'язового шару стінки сечового міхура, проте на відміну від ГАСМ у ендотеліальних клітинах та перехідному епітелію слизової оболонки експресії iNOS не реєструвалася.

Основним морфологічним проявом були атрофічні зміни стінки сечового міхура зі зниженням експресії iNOSe та nNOS. Як видно з таблиці 7.4 коефіцієнт експресії iNOSe та nNOS був достовірно нижчим 0,38±0,07 та 0,18±0,09 ($p<0,001$) у порівнянні з контрольною групою 0,93±0,011 та 1,03±0,33 відповідно.

Як видно з табл. 7.4 при застосуванні кверцетину та мірабегрону на 14 добу спостереження при їх комбінації з гормонами в групі тварин із застосуванням кверцетин+тестостерон+естрадіол та мірабегрон+тестостерон+естрадіол експресія iNOS була низькою та визначалася тільки в поодиноких інтерстиціальних клітинах м'язового шару, а інколи взагалі була відсутня, кількісні показники експресії iNOS та nNOS в ендотеліоцитах та нервових клітинах стінки сечового міхура покращувалися [278, 294, 332].

На 28 добу експерименту в групі експериментальних тварин з перев'язкою n.pudendus та створення стресового нетримання сечі до атрофічних змін стінки сечового міхура приєднувалися склеротичні зміни з переважно дифузним розростанням колагенових волокон між гладкими міозитами.

Таблиця 7.4

Інтенсівність експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці сечового міхура тварин із змодельованим СНС з урахуванням дії фармакологічних препаратів (14 доба експерименту)

Групи тварин / засоби фармакокорекції		**eNOS**	**iNOS**			**nNOS**
		ЕН	ЕП	ЕН	ІК	Н
Контрольна група n=10		0,93±0,11	-	-	-	1,03±0,33
СНС в експерименті n=60		0,38±0,07†	0,24±0,01	-	1,04±0,11	0,18±0,09
Фармакокорекція СНС	Кверцетин	0,58±0,01^	-	-	0,56±0,02^	0,37±0,04
	Тестостерон	0,51±0,02^	-	-	0,54±0,02^	0,35±0,03^
	Естрадіол	0,43±0,02^	-	-	0,68±0,02^	0,29±0,01^
	Тестостерон+ Естрадіол	0,5±0,03^	-	-	0,59±0,02^	0,36±0,01^
	Кверцетин+ Тестостерон+ Естрадіол	0,65±0,02^	-	-	0,45±0,02^	0,58±0,01^

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; eNOS -ендотеліальна фракція NO-синтази, iNOS – індуцибельна фракція NO-синтази; NO-оксид азоту, ЕП – епітелій, ЕН – ендотелій, ІК - інтерстиціальні клітини, Н – нейроцити. – експресія відсутня;

* - $p<0,001$ у порівнянні з ГАСМ; † - $p<0,001$ у порівнянні з контролем; ^ - $p<0,001$ у порівнянні з СНС.

Індуцибельна фракція NO-синтази практично не визначалась в групі тварин яким застосовували мірабегрон, кварцетин та їх комбінації з гормоном. Експресія iNOS та nNOS за своєю інтенсивністю наближалася до показників контрольної групи (табл. 7.5).

При застосуванні гормонів на даному терміні дослідження, тестостерон та тестостерон у комбінації з естрадіолом проявили кращу ефективність щодо зниження експресії iNOs в інтерстиціальних клітинах м'язової оболонки та субепітеліальних відділах власної пластинки стінки сечового міхура у порівнянні з групою, яка отримувала тільки естрадіол (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Інтенсівність експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці сечового міхура тварин із змодельованим СНС з урахуванням дії фармакологічних препаратів (28 доба експерименту)

Групи тварин / засоби фармакокорекції		**eNOS**	**iNOS**			**nNOS**
		ЕН	ЕП	ЕН	ІК	Н
Контрольна група n=10		0,99±0,03	-	-	-	1,04±0,03
СНС в експерименті n=60		0,25±0,01†	-	-	0,88±0,02	0,11±0,006†
Фармакоркорекція СНС	Кверцетин	0,62±0,02^	-	-	-	0,59±0,02^
	Тестостерон	0,59±0,02^	-	-	-	0,4±0,01^
	Естрадіол	0,49±0,02^	-	-	0,15±0,008^	0,3±0,01
	Тестостерон+ Естрадіол	0,57±0,03^	-	-	-	0,52±0,01^
	Кверцетин+ Тестостерон+ Естрадіол	0,8±0,02^	-	-	-	0,7±0,02^

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; eNOS ендотеліальна фракція NO-синтази, iNOS – індуцибельна фракція NO-синтази; NO-оксид азоту, ЕП – епітелій, ЕН – ендотелій, ІК - інтерстиціальні клітини, Н – нейроцити. – експресія відсутня;

* /- p<0,001 у порівнянні з ГАСМ; † /- p<0,001 у порівнянні з контролем; ^ /- p<0,001 у порівнянні з СНС.

Експресія eNO та nNOs збільшувалася переважно в групах тестостерону та тестостерон+естрадіол у порівнянні з тваринами без фармакологічної корекції, яким була виконана перев'язка n.pudendus і створено стресове нетримання сечі в експерименті.

Враховуючи участь базофільних гранулоцитів (БГ) у формуванні змін в структурних елементах стінки сечового міхура при СНС, а також роль інтерстиційних клітин (ІК), спонтанна ритмічна активність яких вважається універсальним механізмом регуляції тонусу гладком'язових клітин (ГМК) в тому числі СМ, доцільним вважали вивчення змін відповідних показників під

дією впливу застосованих фармзасобів. Результати такої роботи представлені в табл. 7.6 та 7.7.

Таблиця 7.6

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

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

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; */ - p<0,001 у порівнянні з ГАСМ;

† /- p<0,001 у порівнянні з контролем; ^/ - p<0,001 у порівнянні з СНС; ^^/- p>0,05 у порівнянні з СНС+Кварцетин.

За матеріалами табл. 7.6 та 7.7 простежили особливості змін показників під дією фармзасобів. Зокрема, фармакокорекція СНС з використанням кварцетину, тестостерону, естрадіолу та їх комбінацій, призводила до зменшення кількості та функціональної активності як базофільних гранулоцитів, так і інтерстиціальних клітин.

Фармакокорекція мірабегроном, кварцетином та їх комбінації з тестостероном, естрадіолом, а також при поєднанні останніх, так само як і монотерапія гормональними препаратами призвела до позитивного ефекту,

проте найкращим він був при комбінації кварцетину з тестостероном та естрадіолом на всіх термінах спостереження у групі з СНС [206, 280, 343].

Таблиця 7.7

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

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

Примітка: СНС - стресове нетримання сечі; * /- p<0,001 у порівнянні з ГАСМ;

† /- p<0,001 у порівнянні з контролем; ^ /- p<0,001 у порівнянні з СНС; ^^/- p>0,05 у порівнянні з СНС+Кварцетин.

Слід зазначити, що дані отримані нами при гістологічному вивченні мікропрепаратів стінки СМ співвідносилися з результатами гістохімічного та імуногістохімічного досліджень. Так, виявлені нами атрофічні зміни м'язового шару СМ у групі з СНС, які проявлялися вже на 14 добу експерименту та характеризувалися заміною гладком'язових волокон на колагенові, підтверджувалися збільшенням площі колагенових волокон та фрагментацією еластичних волокон, що було встановлено при використанні гістохімічного методу, а також складової частки колагену 3 та 4 типу імуногістохімічно. Збереження значної кількості складової частки колагену 3 та 4 з підвищенням колагену 1 типу спостерігалося нами і на 28 добу експерименту в групі СНС.

В той час як при застосуванні мірабегрону, кверцетину та їх комбінації з тестостероном, естрадіолом показники різних типів колагену достовірно покращувалися (див. табл. 7.3) при імуногістохімічному дослідженні основних фракцій NO-синтази нами було виявлено появу iNO-синтази фракції при СНС, яка не визначалася в контрольній групі. Крім того, нами було виявлене достовірне зменшення eNO-синтази (0,38±0,07 та 0,25±0,01) та nNOS (0,18±0,09 і 0,11±0,006), як на 14, так й на 28 добу експерименту відповідно у порівнянні з контрольною групою (0,93±0,11 та 0,99±0,03 для eNOS; 1,03±0,33 і 1,04±0,03 для nNOS).

На відміну від групи з експериментальним СНС при моно застосуванні тестостерону, естрадіолу або кверцетину, iNOS в незначній кількості (0,15±0,008) визначалася тільки при введенні естрадіолу та не виявлялася в групах кверцетину і тестостерону та комбінації кверцетину з гормонами. Поряд з цим при комбінації кверцетину з гормонами нами було зареєстроване підвищення кількості eNOS та nNOS –синтаз в порівнянні з монопризначенням та СНС в експерименті без фармакокорекції [129, 207, 345].

При гістохімічному вивченні кількості та функціональної активності БГ слід зазначити достовірне збільшення перших у групі з експериментальним СНС на 14 добу експерименту у порівнянні з контрольною групою, попри низьку функціональну активність, як на 14, так і на 28 добу експерименту. У щурів з експериментальним СНС фармакокорекція призводила до стабілізації функціональної активності БГ з наближенням встановлених показників до контрольної групи.

Кількісний склад ІКК (2,2±0,41 та 1,9±0,28) при СНС в експерименті характеризувався падінням майже у 2 рази при порівнянні з контрольною групою (5,7±0,43) та (5,0±0,42) на 14 та 28 добу експерименту відповідно. При застосуванні Кверцетин+ Тестостерон+Естрадіол нами були отримані найкращі результати, щодо змін кількісного складу ІКК (4,3±0,33), особливо на 28 добу експерименту (4,7±0,30), при цьому в контрольній групі даний

показник в середньому відповідав 5,0±0,42 з розрахунку на 0,01 мм^2 площі стінки СМ.

Отже, при СНС в експерименті відбуваються глибокі структурні перетворення в усіх компонентах стінки сечового міхура з перевагою атрофії, які підтверджуються даними гістохімічного та імуногістохімічного досліджень. За умов фармакокорекції експериментального СНС тестостероном, естрадіолом, кверцетином та його комбінації з гормонами спостерігалося поступове зменшення інтенсивності морфологічних перетворень у сечовому міхурі, при цьому найкращі показники щодо стабілізації морфофункціональних змін були отримані нами при комбінації кверцетину з тестостероном та естрадіолом [165, 176].

Висновки до розділу 7

1. При моно застосуванні мірагберону та, особливо, його комбінацій з тестостероном та естрадіолом встановлена позитивна динаміка гістохімічних та імуногістохімічних показників експресії базофільних гранулоцитів та інтерстиційних клітин Кахаля. Стабілізація функціональної активності базофільних гранулоцитів характеризується зменшенням кількості дегранульованих та вакуолізованих клітин.

2. Результати дослідження довели позитивний ефект Кверцетину при лікуванні експериментального СНС у щурів-самок, встановлена його висока ефективність в комбінації з тестостероном та естрадіолом, що підтверджувалося стабілізацією функціональної активності базофільних гранулоцитів та кількісного складу інтерстиційних клітин Кахаля на всіх термінах спостереження.

3. У групі експериментальних щурів-самок, що отримували Спазмекс та комбінацію його з гормонами не виявлено достовірної ефективності їх впливу на кількісний та якісний склад базофільних гранулоцитів та інтерстиційних клітин Кахаля при ГАСМ та СНС на 14 добу експерименту, проте в комбінації з тестостероном відмічено достовірне ($p<0,001$) зниження

відповідних показників у м’язовому шарі СМ після 14 діб та недостовірне після 28 діб ($p>0,05$).

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence // J Education, Health and Sport. – 2018. – Vol. 8, No 6. – P.486-494.
2. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфогенез детрузора при его гиперактивности и стрессовом недержании мочи под влиянием фармакокоррекции // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. - 2018. - №2. – С.135-143.

РОЗДІЛ 8

ОБГРУНТУВАННЯ ВПЛИВУ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ – АНДРОГЕНУ ТА ЕСТРОГЕНУ НА СТАН ДЕТРУЗОРА ТА М'ЯЗІВ ПРОМЕЖИНИ, ЩО МОДЕЛЮЮТЬ МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ, АНАЛОГІЧНІ ПРИ КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ПАТОЛОГІЇ

Функція сечовидільної системи забезпечується в тому числі відомими анатомічними особливостями малого тазу, складовою якого є промежина. Вона утворена м'язовими та сполучнотканинними структурами розташованими в трьох напрямках, що закривають його вихід і створюють протидію внутрішньочеревинному тиску. При цьому за активністю виділяється м'яз, що поділяє задній прохід та глибокий поперечний м'яз промежини. Пасивний вплив здійснюють сполучнотканинні структури, вони є відділами фасцій (крижово-матковими та кардіальними зв'язок). Фасції тазового дна мають високий вміст гладком'язових елементів, що дозволяє їм скорочуватися в досить значних межах, створюючи «тонус» тазового дна [29, 152, 287]. Більш виражений нижній листок фасції глибокої поперечної м'язи промежини, його називають мембраною промежини. Порушення стану цих структур, або їх співвідношень призводить по патологічних проявів.

В останні роки у розвитку розладів сечовипускання все більше значення надається денервації та реіннервації поперечносмугастих м'язових структур сфінктерів уретри, ануса, а також м'язів промежини [178, 196, 308]. Однією з можливих причин хронічного тазового болю та нетримання сечі може бути пошкодження пудендального нерва [9, 85, 200].

Порушення гормональної регуляції, а особливо синтезу статевих гормонів, визнаються чинником, що негативно впливають на процеси обміну в м'язовій та сполучній тканинах, а також на біохімічні процеси в клітинах. Уповільнюється синтез колагенів сполучної та інтерстиція м'язової тканин, знижується їх еластичність [*238*]. Дефіцит естрогенів, крім того, спричинює

зміни мікроциркуляції в тканинах промежини, і, таким чином, сприяє зниженню їх еластичності та міцності за рахунок зменшення синтезу колагенів та еластину. Це призводить до зменшення міцності та еластичності зв'язок та фасцій тазового дна [250, 258, 3212].

Інволютивні процеси супроводжуються прогресуванням склерозу та атрофією м’язової тканини, корелюють з віком та гормональним гомеостазом [146, 220, 231]. При цьому гормональні зміни та порушення нервової регуляції призводять до поширеності різновидів розладів сечовипускання, що вимагає проведення досліджень по виявленню особливостей морфофункціональної дисфункції тканин промежини та нижніх сечових шляхів.

Зазначене стало передумовою вивчення в експерименті стану сполучнотканинних та м’язових структур промежини та сечівника при стресовому нетриманні сечі.

В контрольній групі тварин м’язи промежини типові попеченосмугасті, розділені тонкими прошарками сполучної тканини. М’язові волокна містили зерна глікогену, що були дифузно розпорошені у цитоплазмі, придаючи волокнам інтенсивного забарвлення, поперечна смугастість була добре виражена (рис. 8.1). Середній діаметр капілярів коливався в межах 3,75-3,9 мм.

М'язи промежини після відтворення моделі через 14 діб відзначались помірно вираженим набряком в одних спостереженнях без зміни діаметра і тинкторіальних властивостей м'язових волокон, в інших – закисленням цитоплазми, що проявлялось її базофілією (рис. 8.2).

Проте істотне зниження рівня глікогену відзначалося в усіх м'язових волокнах порівняно до створення моделі СНС. Перивазально збільшувалась кількість тканинних базофілів. Діаметр капілярів значно варіював, середнє його значення було 4,27±0,34 мкм, кількість їх була меншою, ніж в контрольній групі (табл. 8.1).

Через 28 діб ознаки набряку строми були виражені сильніше, ніж в попередній термін. Виділяються м'язові волокна з вираженими тинкторіальними властивостями, частина їх набухала, інші залишалися без

змін. В м’язових волокнах з проявами набряку майже не простежувалась смугастість (рис. 8.3).

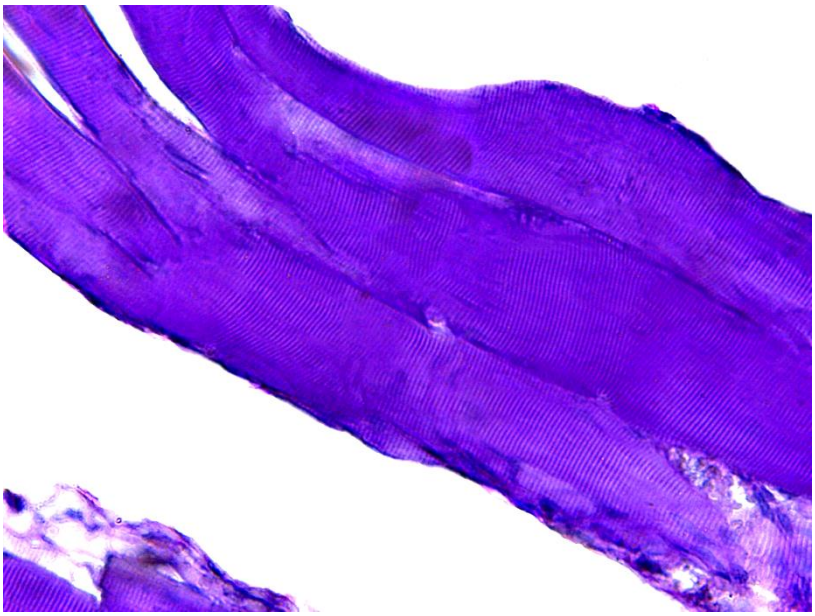


Рис. 8.1 Інтенсивна ШИК-позитивність поперечносмугастих м’язових волокон м’язів промежини білих щурів контрольної групи. ШИК-реакція. Збільшення х 400.

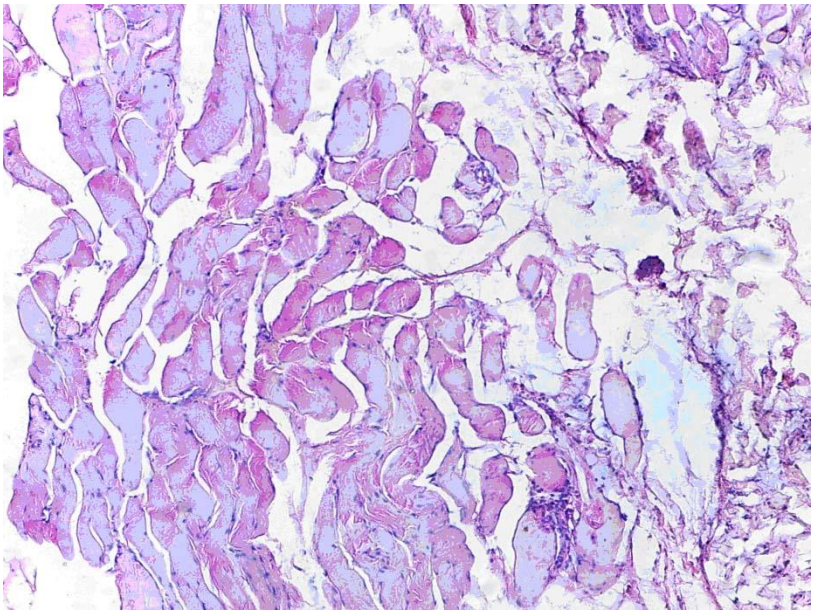


Рис. 8.2 Прояви базофілії цитоплазми поперечносмугастих волокон м’язів промежини. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення х 100.

Таблиця 8.1

Зміни судин гемомікроциркуляторного русла м'язів промежини після створення стресового нетримання сечі та фармакокорекції через 14 діб в експерименті

Кровоносні судини м'язів промежини	Діаметр просвіту судин м'язів промежини (мкм)				
	Контрольна група	СНС в експерименті	Застосування тестостерону	Застосування естрогену	Застосування комбінації тестостерону та естрогену
Артеріоли	18,14±1,31	24,35±1,09	21,17±1,71*	23,04±1,91*	20,17±2,06*
Венули	22,43±1,67	30,65±2,47	29,15±2,68*	26,12±2,04*	24,31±1,91*
Капіляри	2,97±0,28	4,27±0,34	3,17±0,26*	3,15±0,37*	3,09±0,71*
Щільність капілярів в 1мм^2	102,1±5,3	83,3±5,8	91,6±8,3*	89,5±7,4*	94,9±8,1*

Примітка: */ - $p<0,005$ у порівнянні з групою контролю.

Через 28 діб ознаки набряку строми були виражені сильніше, ніж в попередній термін. Виділяються м'язові волокна з вираженими тинкторіальними властивостями, частина їх набухала, інші залишалися без змін. В м'язових волокнах з проявами набряку майже не простежувалась смугастість (рис. 8.3).

Діаметр капілярів коливався в широких межах при середньому значенні 4,57±0,31 мкм, але переважали з малим діаметром, щільність їх зменшувалась (табл. 8.2).

Рівень глікогену низький, він практично не виявлявся (рис. 8.4). Ендотелій кровоносних капілярів частково відсутній. В деяких спостереженнях він відшаровувався від базальної мембрани.

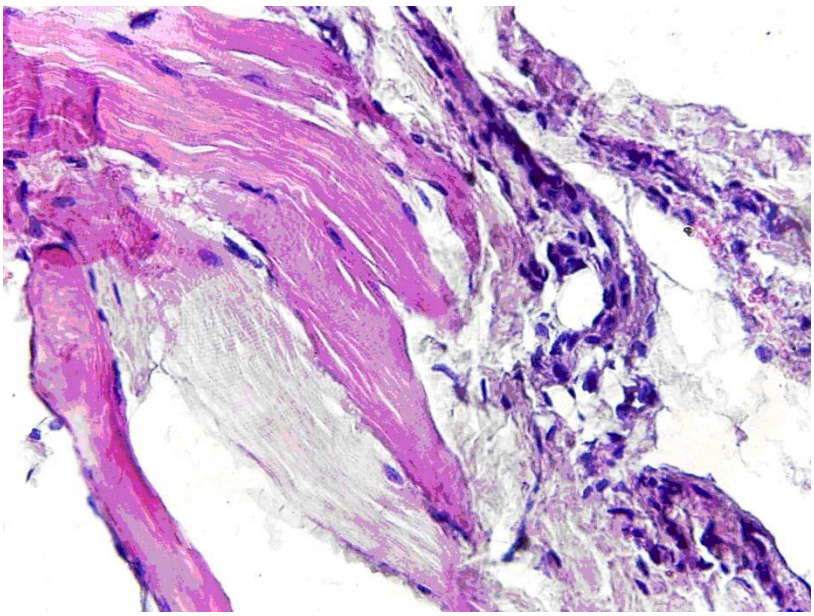


Рис. 8.3 Набухання та майже повна відсутність смугастості поперечносмугастих волокон. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення х 100

Таблиця 8.2

Зміни судин гемомікроциркуляторного русла м'язів промежини після створення стресового нетримання сечі та фармакокорекції через 28 діб в експерименті

Кровоносні судини м'язів промежини	Діаметр просвіту судин м'язів промежини (мкм)				
	Контрольна група	СНС в експери-менті	Застосування тестостерону	Застосування естрогену	Застосування комбінації тестостерону та естрогену
Артеріоли	18,14±1,31	27,44±2,16	20,48±1,63*	22,61±0,96*	19,33±1,83*
Венули	22,43±1,67	34,37±2,81	27,17±2,31*	26,41±1,78*	23,38±1,89*
Капіляри	2,97±0,28	4,57±0,31	3,11±0,29*	3,15±0,37*	2,89±0,22*
Щільність капілярів в 1мм^2	105,6±5,3	76,1±5,8	91,6±8,8*	89,4±7,6*	101,3±8,9*

Примітка: */ - $p<0,005$ у порівнянні з групою контролю.

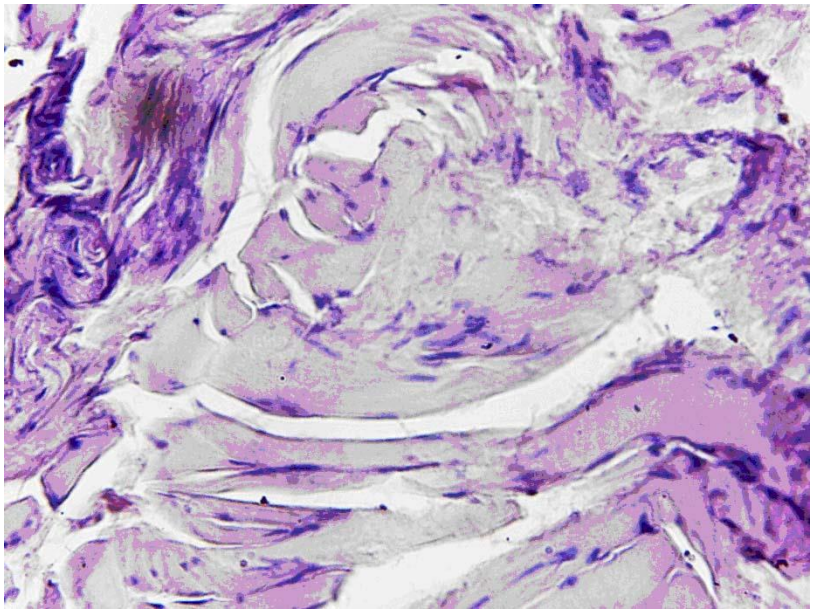


Рис. 8.4 Відсутність зерен глікогену в м’язових волокнах м’язів промежини білих щурів-самок після створення стресового нетримання сечі в експерименті. Потовщення стінок артеріол. ШИК-реакція. Збільшення х 200.

Стан судин гемомікроциркуляторного русла різний, тобто простежувалась мозаїчність їх наповнення. Деякі капіляри та венули були відкриті і заповнені кров'ю, в них відмічались явища стазу, стінки артеріол потовщувались, в них спостерігались склеротичні явища. Інші капіляри були "закриті", в них відзначалась лише плазма. Перивазально була збільшена кількість тканинних базофілів та простежувались дегранулюючі клітини, в інтерстиції з’явились активовані макрофаги.

Таким чином, після створення експериментальної моделі спостерігалось розростання як прошарків сполучної тканини, так и потовщення ендомізію зі збільшенням кількості та діаметру колагенових волокон. Характерні ішемічні процеси в м'язових тканинах впливали на обмінні процеси, що призводило до набряків, а в деяких випадках до зміни pH цитоплазми (рис. 8.5).

Кровоносні судини були помірно спазмовані, капіляри в більшості спостережень містили лише плазму, діаметр їх зменшувався, стінки артеріол потовщувались за рахунок огрубіння колагенових волокон та їх набряку.

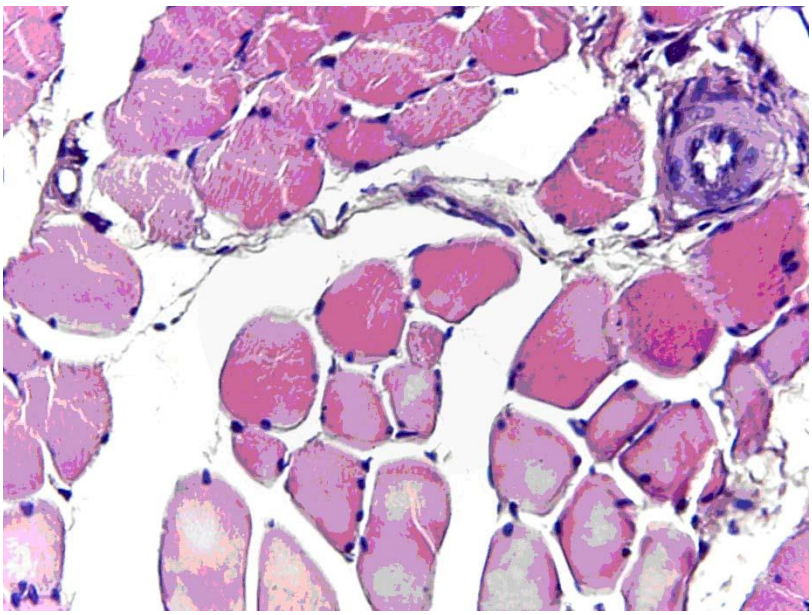


Рис. 8.5 Прояви ішемії в м’язових волокнах після створення стресової моделі нетримання сечі у щурів самок. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 200.

У всіх спостереженнях був відзначений виражений набряк строми, пов'язаний з порушенням проникності стінки кровоносних капілярів. На деяких ділянках промежини в її глибоких шарах спостерігалась деструкція та фрагментація колагенових волокон, поява пікринофілії у колагенових фібрил (рис. 8.6).

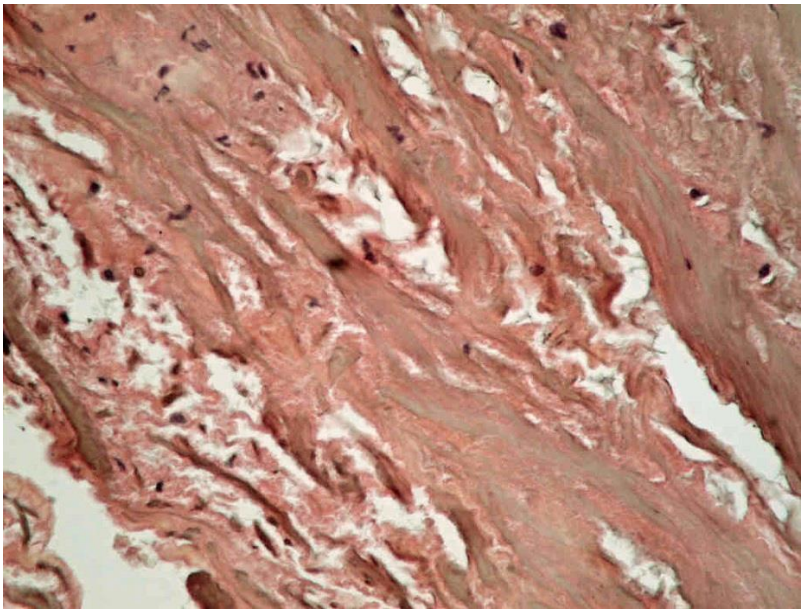


Рис. 8.6 Деструкція та фрагментація колагенових волокон, поява пікринофілії у колагенових фібрил. Забарвлювання пікрофуксином за ван Гізоном. Збільшення х 200.

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

Через 28 діб після застосування тестостерону ознаки набряку інтерстиційної сполучної тканини були слабо вираженими. Підвищувався тонус судин гемомікроциркуляторного русла.

Спостерігались лише поодинокі м'язові волокна з проявами помірного або слабого набряку. Діаметр капілярів становив 3,11±0,29 мкм. Рівень глікогену в цитоплазмі м’язових волокон підвищувався, однак залишався дещо нижчим за норму. В інтерстиції спостерігались поодинокі тканинні базофіли (рис. 8.7). Ендотелій кровоносних судин відновлювався, відшарування не мали місця.

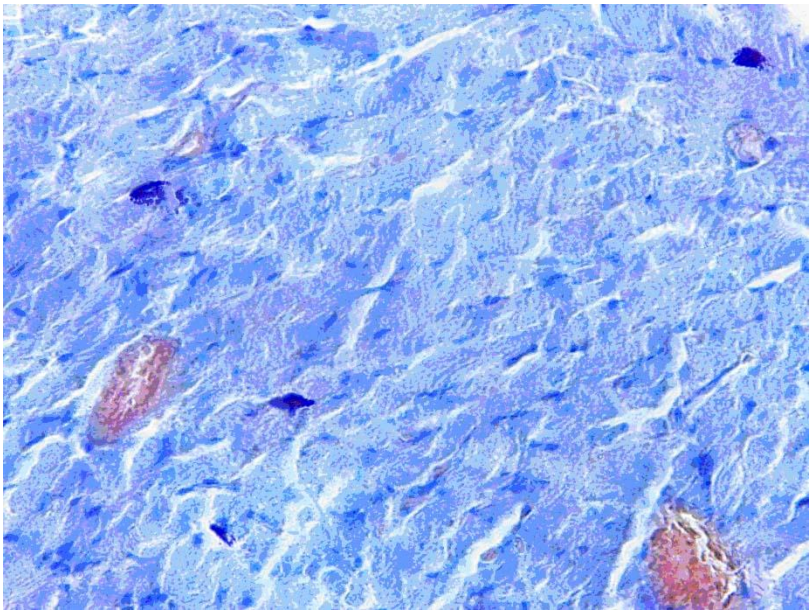


Рис. 8.7 Поодинокі тканинні базофіли в інтерстиції м’язів промежини через 28 діб застосування тестостерону. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення х 200.

Після застосування естрогену через 14 діб в сполучній тканині промежини знижувались ознаки набряку. В м'язових волокнах знижувались прояву набряку, та дещо підвищувався рівень глікогену. Відзначалось мозаїчне розподілення глікогену в м’язових волокнах, спостерігались ділянки як з вираженою ШИК-позитивністю, так і з меншою інтенсивністю забарвлення (рис. 8.8). Перивазально зменшувалась не тільки кількість тканинних базофілів, а й кількість дегранулюючих клитин. Діаметр капілярів зменшувався і становив 3,15±0,37 мкм.

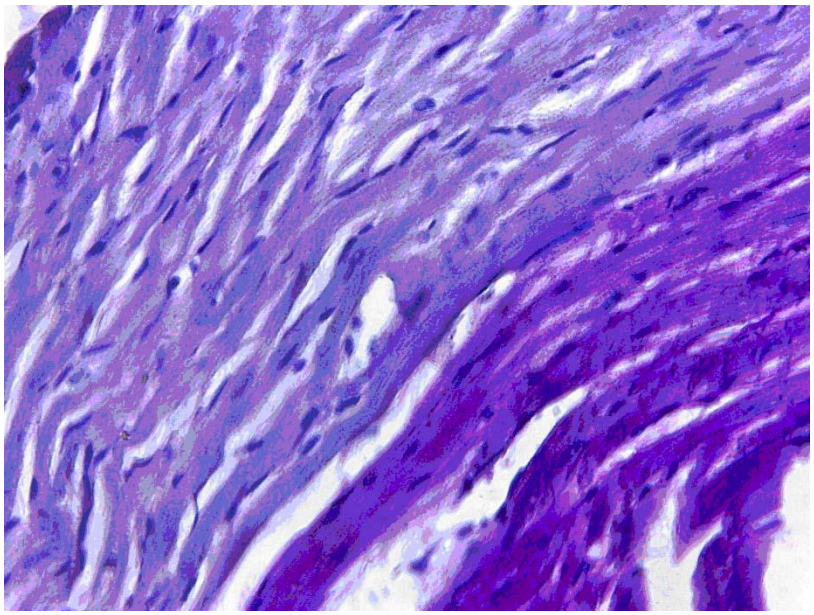


Рис. 8.8 Неоднорідність забарвлення м’язових волокон промежини білих щурів-самок через 14 діб застосування естрогену. ШИК-реакція. Збільшення х 200.

Через 28 діб після застосування естрогену виявлялись розширені та повнокровні кровоносні судини гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР), переважно капіляри та венули. М’язові волокна, що були розташовані більш поверхнево, були менш ШИК-позитивні, ніж внутрішні. Спостерігались поодинокі набряклі колагенові волокна, набряк сполучної тканини не відзначався або був слабо вираженим. Стан кровоносних судин ГМЦР не відрізнявся від такого в контрольній групі, середній діаметр капілярів становив 3,15±0,22 мкм.

Після застосування тестостерону та естрогену через 14 діб не спостерігалось подальшого розростання сполучної тканини як навколо м’язів, так й між м’язовими волокнами. Капіляри в сполучній тканині та м’язах були слабо або помірно розширені, повнокровні, як і переважно венули. Лише деякі артеріоли були також дещо розширені, переважно пусті. Ознаки ішемії були слабо вираженими. Цитоплазма деяких м’язових волокон давала дифузну ШИК-реакцію, інших - містила ШИК-позитивні зерна. В сполучній тканині та м’язах промежини відзначалися поодинокі тканинні базофіли з низьким відсотковим вмістом дегранулюючих клітин.

Через 28 діб після застосування тестостерону та естрогену сполучна тканина інтерстицію була сформована зрілими фібробластами і сіткою фуксинофільних колагенових волокон діаметром від 2 до 3 мкм. Ознак надмірного розростання сполучної тканини не було виявлено. В ній визначалися поодинокі тканинні базофіли без ознак дегрануляції. У м’язових волокнах відновлювався рівень глікогену (табл. 8.3), прояви ішемічних змін в м’язах не спостерігались, відновлювався рівень глікогену в м’язових волокнах (рис. 8.9).

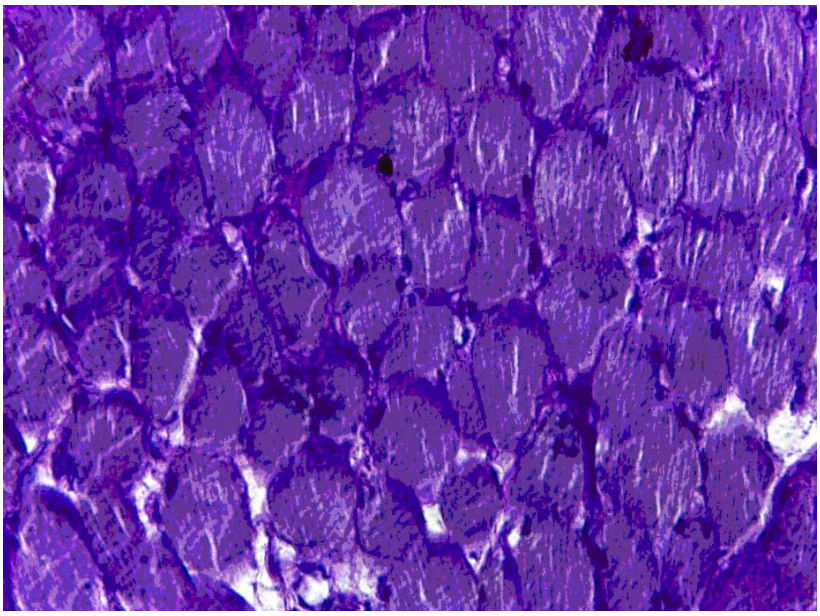


Рис. 8.9 Відновлення рівня глікогену в м’язових волокнах промежини білих щурів-самок через 28 діб після застосування тестостерону та естрогену. ШИК-реакція. Збільшення х 200.

Таблиця 8.3

Оптична щільність глікогену в м'язових волокнах промежини тварин із змодельованим стресовим нетриманням сечі до та після застосування статевих гормонів

Групи тварин	Терміни спостереження	
	14 діб	28 діб
Контроль	0,095±0,0061	0,094±0,0053
Модель СНС	0,045±0,0032	0,033±0,0018
Застосування тестостерону	0,069±0,0037*	0,079±0,0026*
Застосування естрогену	0,058±0,0021*	0,081±0,0063*
Застосування Тестостерону+ естрогену	0,070±0,0041*	0,097±0,0046*

Примітка: */ - $p<0,005$ у порівнянні з контрольною групою.

Підвищувався тонус артеріол ГМЦР м'язів промежини. Відновлювався стан судин гемомікроциркуляторного русла, діаметр капілярів наближався до рівня норми і становив 2,89±0,22 мкм.

Рівень глікогену за оптичною щільністю (в умовних одиницях) визначався після проведення ШИК-реакції при збільшенні в 400 разів за допомогою комп'ютерної програми "Paradise", розробленою науково-виробничою компанією "Ева". Рівень глікогену в незмінених м'язових волокнах промежини дорівнював 0,095±0,0061.

Підсумовуючи зазначимо, що ознаки ішемії у тварин з моделлю СНС на тлі застосування гормональних лікарських засобів значно знижувались, відновлювались тинкторіальні властивості цитоплазми м'язових волокон. Ішемія, що викликала дилатацію судин ГМЦР, згасала у всіх 3 групах, проте більш виражено при застосуванні тестостерону та тестостерону в поєднанні з естрогеном. Надмірне колагеноутворення з ознаками склерозування

призупинялось, а в пізні терміни на фоні корекції спостерігалась інволюція надлишкової сполучної тканини,особливо це було помітно в ендомізії групи тварин з тестостероном та естрогеном, де колагенові волокна потоншувалась, утворюючи характерну тривимірну сітку. Ознаки набряку теж згасали інтенсивніше при комбінованому застосуванні засобів.

Відновлення оптичної щільності глікогену, тобто збільшення кількості зерен глікогену в цитоплазмі м'язових волокон, в терміни 14 діб після різкого падіння у створеній моделі СНС відбувалось досить інтенсивно у всіх трьох групах, проте більш значимо в групах, де тварини отримували тестостерон та тестостерон з естрогеном. На 28 добу рівень глікогену при комплексному застосуванні препаратів перевищував значення контролю, тоді як в групах виключно з тестостероном та естрогеном показники його були нижчими за норму. Щільність капілярів з терміном спостережень зменшувалась, проте збільшувався їх діаметр. Однак у всіх дослідних групах щільність капілярів поступово збільшувалась, досягаючи в групі корекції тестостероном, а особливо у випадках їх поєднання з естрогеном, максимальних значень, що наближались до таких в контрольній групі. Відновлювався функціональний стан судин, про що свідчило зменшення діаметру просвіту, як капілярів, так венул і артеріол майже до рівня контрольних значень. В той час як судинна реакція без дії лікарських засобів поглиблювалась.

Таким чином, відновлення рівня глікогену підтверджувало функціональну активність м'язових волокон. Корекція тестостероном та естрогеном стимулювала регенераційні процеси в клітинах тканин промежини, а відновлення стану судин гемомікроциркуляторного русла покращувало обмінні процеси.

В контрольній групі білих щурів-самок епітеліальна пластинка сечівника була утворена перехідним епітелієм (ПЕ), подібним до епітелію сечового міхура, проте з меншою кількістю шарів (4-6 шарів). Поверхневі та проміжні клітини можна було віддиференціювати лише в скороченому стані, базальні клітини мали кубічну форму. Власна пластинка без чіткої межі

переходила в підслизову основу. У власній пластинці відзначались дрібні слизові залози та значна кількість судин венозного типу (рис. 8.10).

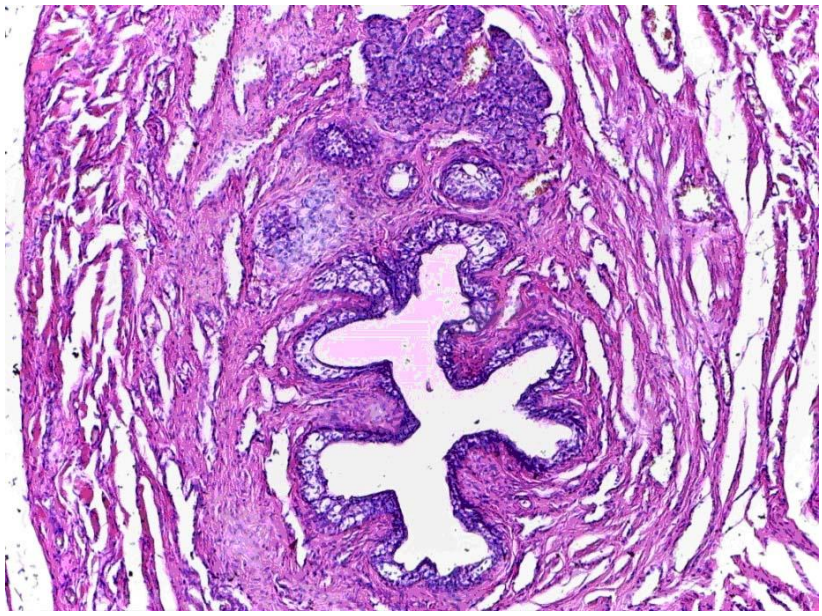


Рис. 8.10 Сечівник білого щура самки контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 100.

В підслизовій основі переважали колагенові волокна, тоді як у власній пластинці їх кількість була співставимою з еластичними. М’язова оболонка складалась з двох шарів: добре розвинутим циркулярним шаром та більш тонким косоповздовжнім. Адвентиційна оболонка з досить товстими пучками колагенових волокон без чіткої межі переходила в оточуючі тканини.

Через 14 діб у тварин із створеною моделлю СНС спостерігалась підвищена десквамація епітелію з поверхні епітеліальної пластинки слизової оболонки, помірна атонія м’язової оболонки сечового міхура та сечівника з значним стоншенням м’язового шару.

Еластичні волокна м’язової стінки уретри та сечового міхура, особливо в зоні сфінктера та проксимально, були розподілені нерівномірно, їх кількість знижувалась у порівнянні з контрольною групою, вони зазнавали фрагментацію. У власній пластинці слизової оболонки та в підслизовій основі розрізнено потовщувались пучки колагенових волокон, сама

пластинка мала ознаки набряку. З власної пластинки колагенові волокна переходили в підслизову основу та оплітали пучки гладких міоцитів. Ці клітини були помірно дистрофічно змінені.

Кровоносні судини ГМЦР були переважно розширені, спостерігались пусті з пошкодженням ендотелію, стінки артеріол потовщувались за рахунок набряку та огрубіння колагенових волокон. В уретрі утворювались глибокі складки слизової оболонки, збільшувалась площа її просвіту у порівнянні з контролем, про що свідчило збільшення діаметра еквівалентного кола просвіту уретри.

Через 28 діб у тварин групи з створеною моделлю СНС явища атонії та атрофії м'язової оболонки як сечового міхура так і уретри зростали, прогресували явища дистрофічних змін в міоцитах. Атрофія та атонія м'язового шару викликала перерозтягнення сечового міхура, значно знижувався тонус в зоні сфінктеру, у верхній частині збільшувалась площа просвіту сечівника, в дистальній частині просвіт ущільнювався. Епітеліальна пластинка слизової на деяких ділянках потоншувалась як через втрату тонусу, так і через підвищену десквамацію клітин. Збільшувались щільність та діаметр колагенових волокон у власній пластинці слизової оболонки, вона зазнавала осередкового набряку в СМ. В уретрі набряк спостерігався по всій її довжині. В м'язовій оболонці між пучками гладких міоцитів також збільшувалась кількість колагенових волокон, тобто спостерігалось їх подальше розростання та зменшення кількості гладком'язових пучків (рис. 8.11).

Збільшувалась кількість судин з пошкодженням ендотеліального шару, потовщувались стінки артеріол за рахунок процесів склерозування.

Через 14 діб корекції тестостероном підвищувався тонус м'язової оболонки сечового міхура та уретри, зменшувались прояви дистрофії, підсилювався білковий синтез в міоцитах, про що свідчило підвищення базофілії їх цитоплазми (збільшувалась кількість р-РНК).

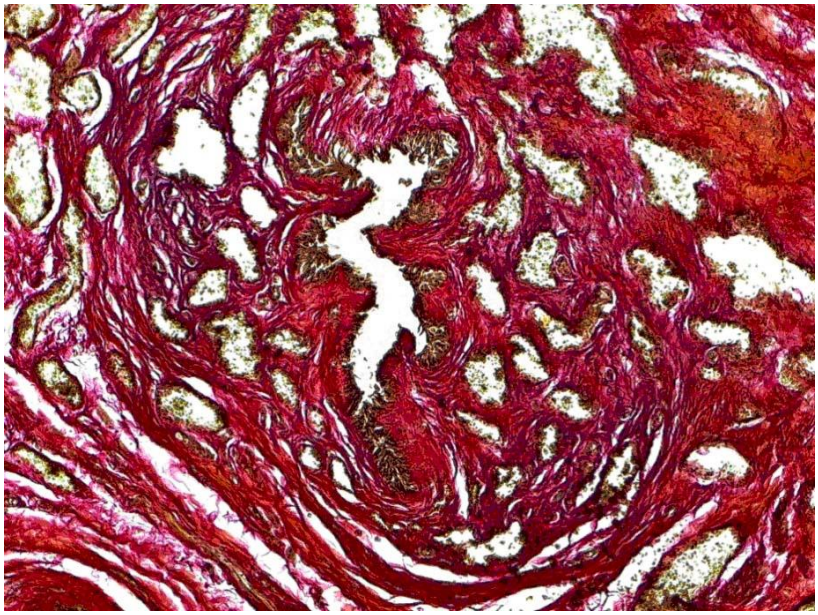


Рис. 8.11 Сечівник білого щура-самки через 28 діб після створення моделі СНС. Зменшення кількості гладком’язових елементів. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. Збільшення х 100.

Епітеліальна пластинка СМ була розтягнута, потоншена відносно контрольної групи. Залишалась вона потоншеною і в уретрі. Складки слизової оболонки СМ були переважно короткі, здебільшого не розгалужені, у власній пластинці та підслизовій основі капіляри та венули були розширеними, стінки артеріол потовщені. В уретрі дещо збільшувався тонус ГМК, спостерігались прояви реорганізації колагенових волокон, вони потоншувались, менша кількість їх виявлялась в м’язовій оболонці.

На 28 добу кількість складок слизової оболонки зменшувалась, проте в СМ вони ставали більш глибокими та розгалуженими. Посилювався тонус м’язової оболонки СМ та уретри. В підслизовій основі СМ кровоносні судини були розширені, повнокровні, розширеними були також судини гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки СМ та уретри. Епітеліальна пластинка СМ була дещо розтягнута, потоншена на бічних поверхнях та вершинах складок, проте мала інтактну товщину на їх дні. Епітеліальна пластинка уретри потовщувалась відносно попереднього

спостереження як через часткове відновлення тонусу, так й за рахунок збільшення шарів клітин (рис. 8.12).

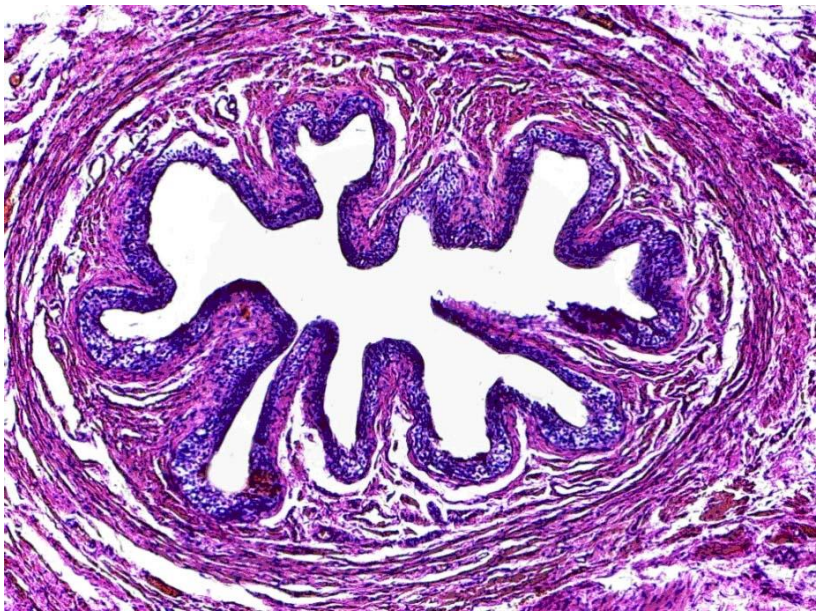


Рис. 8.12 Уретра білого щура-самки після корекції тестостероном через 28 діб. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 100.

На 14 добу після корекції естрогеном слизова оболонка СМ та уретри утворювала нечисленні складки, епітеліальна пластинка була тоншою за норму, особливо в зоні сфінктера СМ та в уретрі. Поверхневі клітини перехідного епітелію сечового міхура були переважно сплощені. Власна пластинка слизової дещо ущільнювалась через збільшення кількості колагенових волокон, проте в зоні сфінктера та в уретрі збільшувалась кількість еластичних волокон, особливо навколо пучків гладком'язових клітин. М'язова оболонка як СМ, так і уретри була помірно атонічною, тоншою за таку в контрольній групі. Кровоносні судини ГМЦР були розширеними, повнокров'я судин переважало в оболонках уретри.

Через 28 діб корекції естрадіолом слизова оболонка СМ утворювала не довгі, але в більшості своїй, розгалужені складки. Поверхневі клітини перехідного епітелію сечового міхура були переважно опуклі. Власна пластинка слизової оболонки залишалась ущільненою, проте в ній зменшувалась кількість колагенових волокон та зростала кількість

еластичних. Атонія м’язової оболонки була помірно або слабо вираженою, такими зберігались дистрофічні прояви в міозитах; колагенові волокна між їх пучками залишались потовщеними, як і в попередній термін. При помірно розширеними кровоносними судинами, повнокровними були переважно венули (рис. 8.13).

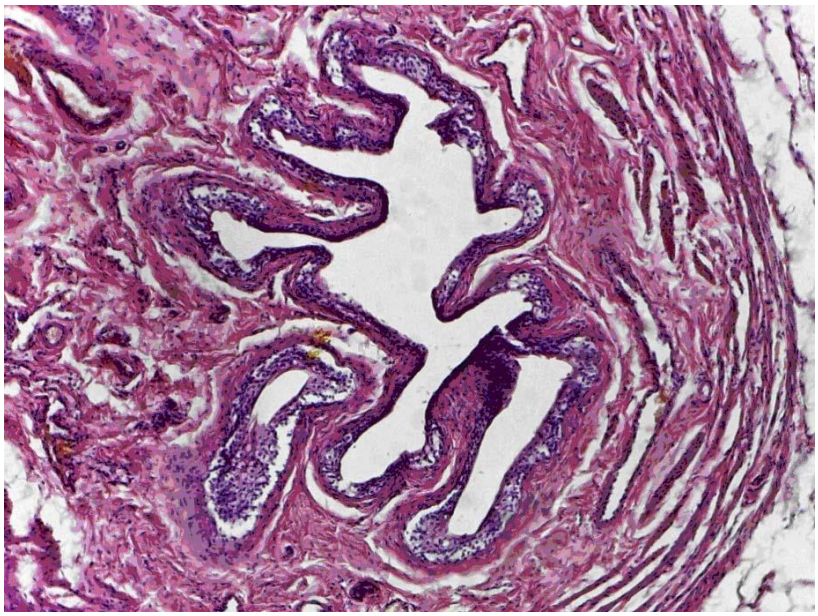


Рис. 8.13 Сечовий міхур ближче до сфінктера через 28 діб корекції тестостероном та естрадіолом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х 100.

Через 14 діб після корекції тестостероном та естрадіолом слизова оболонка по всій внутрішній поверхні СМ утворювала довгі рівномірно розташовані складки, в уретрі вони на 2/3 перекривали просвіт органа.

Епітеліальна пластинка СМ та уретри була більш тонкою, ніж в контрольній групі, власна пластинка цих органів – дещо ущільнена переважно за рахунок потовщених колагенових волокон, проте щільність їх розташування в тканині була меншою, ніж в групі з створеною моделлю СНС. Кровоносні судини були помірно розширені та повнокровні, набряки оболонок судин та навколишніх тканин не відзначались.

На 28 добу після комбінованого гормонального впливу спостерігалось повноцінне відновлення епітеліальної пластинки слизової оболонки СМ та

уретри зі збільшення її товщини. У власній пластинці спостерігалось зменшення діаметру пучків колагенових волокон, їх щільність була підвищеною безпосередньо під базальною мембраною перехідного епітелію, що характерно для інтактних СМ та уретри. Відновлювався тонус м’язової оболонки уретри, сама оболонка потовщувалась за рахунок збільшення міозитів (рис. 8.14).

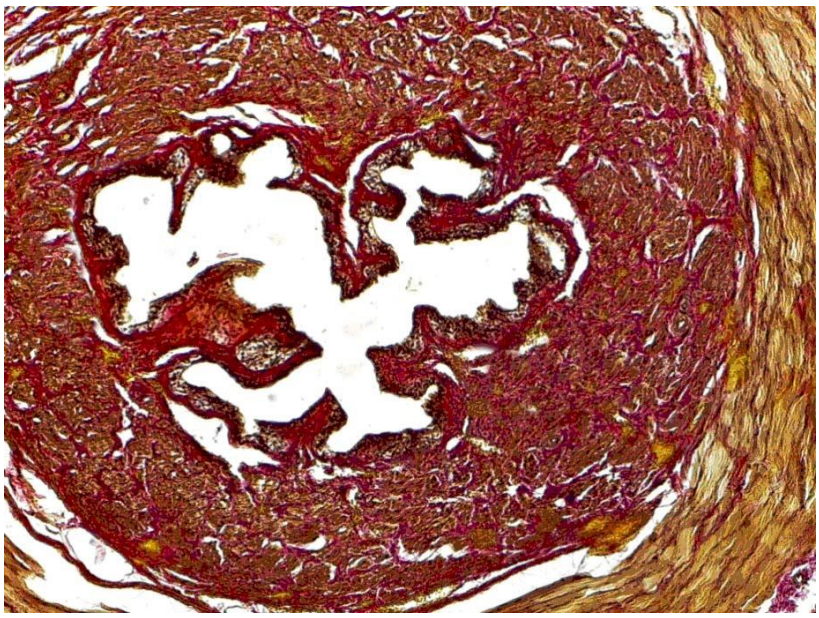


Рис. 8.14 Уретра білого щура-самки після корекції тестостероном та естрогеном через 28 діб. Гіпертрофія м’язової оболонки. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. Збільшення х 100.

Тонус м’язової оболонки СМ був помірний, дещо підсилений ближче до сфінктера, про що свідчило більш інтенсивне забарвлення цитоплазми гладком’язових клітин. Ендотеліальна висилка судин гемомікроциркуляторного русла оболонок досліджених органів була відновлена, набряк стінки артеріол не відзначався.

Таким чином, на тлі змодельованого СНС в сполучнотканинному каркасі оболонок СМ, уретри та в стінках, переважно, артеріальних судин сполучна тканина зазнавала дезоргації, що проявлялось набряком слизової оболонки, порушенням забарвлення колагенових волокон, фрагментацією еластичних волокон. В м'язових оболонках зростав об’єм сполучної тканини

навколо та між гладком'язовими пучками, відбувалась колагенізація тонких волокон між міоцитами зі збільшенням їх кількості, що призводило до атрофії та заміщення м'язової тканини фіброзною. Атонія м’язових структур СМ та уретри, особливо в зоні сфінктера, призводила до пасивного витікання сечі через порушення запірного механізму.

Використання тестостерону на фоні експериментальної моделі СНС підсилювало білковий синтез та стимулювало реорганізацію сполучної тканини сечового міхура та уретри експериментальних тварин, зменшувало прояви дистрофії, сприяло відновленню стану м’язових структур.

Застосування естрадіолу впливало на відновлення еластичного каркасу та сприяло пасивному підвищенню пружності тканин. При застосуванні естрогену підвищувались проліферативні процеси в епітеліальній пластинці слизової оболонки СМ та уретри, підвищувалась еластичність уретри і покращувалась васкуляризація її власної пластинки та підслизової основи.

Корекція тестостероном та естрадіолом мала синергічний ефект, вона сприяла стабілізації гладком’язових структур стінок сечового міхура та уретри, що проявлялося їх опосередковою гіпертрофією в порівнянні з контролем, пригнічувало надлишковий синтез колагену, що призводило до зменшення щільності як власної пластинки слизових оболонок СМ так й уретри. Комбіноване застосування статевих гормонів призупиняло прогресування склерозу та атрофію м’язових елементів, сприяло відновленню еластичного каркасу оболонок. Вже на 14 добу після призначення зникали прояви набряку оболонок судин та сполучнотканинних структур досліджених органів, покращувався стан судин ГМЦР (відновлювалась ендотеліальна вистилка). Тобто відновлювалась мікроциркуляція в тканинах, відбувалась нормалізація тонусу детрузора і м’язової оболонки уретри [163, 169].

Дослідженням передбачалось вивчення впливу гормонів на скоротливу функцію СМ. Його результати подаємо далі. Отримані дані щодо скоротливої активності детрузора (E_{max},% KCl) під дією стимуляції електричним полем з

постійним навантаженням (СЕП, 20 Гц) засвідчило, що амплітуда нейрогенних відповідей смужок з групи ГАСМ (160,7±4,3%) значно вище, ніж у смужок контролю (104,7±11,3%), Е (102,5±8,1%), Т (101,4±13,3%) і Е / Т (98,1±10,8%), дані на рис. 8.15.

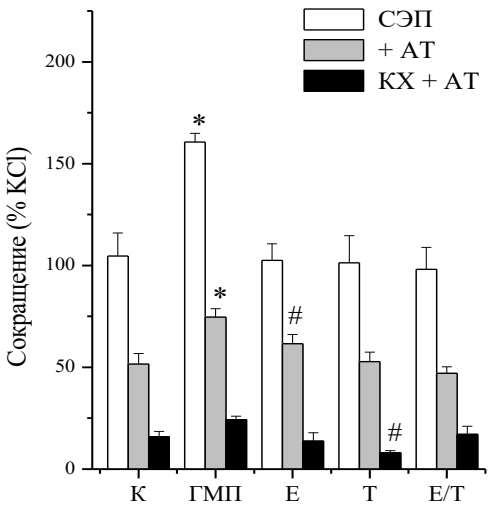


Рис. 8.15 Скоротливі реакції детрузора щурів-самок у відповідь на стимуляцію електричним полем (СЕП, 20 Гц); після додавання 10-6 М атропіну (+ АТ); після додавання 10-5 М карбахолина і 10-6 М атропіну (КХ + АТ). Смужки СМ, ізольовані у тварин контролю (К), групи ГСМ, груп отримували естрадіол (Е), тестостерон (Т) і комбінації естрадіолу і тестостерону (Е / Т).

Примітка: * - p≤ 0,05 по відношенню до контролю, # - p≤ 0,05 по відношенню до контролю і ГСМ, n = 10-14).

Холінергічний компонент СЕП-скорочень детрузора блокували шляхом додавання АТ (10-6 М). Спостерігали підвищену АТ-резистентну скоротливу активність у смужок з групи Е (60,1±3,1%) в порівнянні з показниками смужок з групи контролю (49,3±2,7%), ГСМ (46,5±3,9%), Т (52,1±1,8%) і Е / Т (48,1±2,2%).

Відомо, що поряд з основним збудливим нейромедіатором ацетилхоліном (холінергічним компонентом) і супутнім АТФ (пуринергічним компонентом), які вивільняються при стимуляції парасимпатичних нервових закінчень, в підтримці нормального циклу спорожнення СМ беруть участь і інші сигнальні системи (катехоламіни, простаноїди, нейропептиди, оксид

азоту та ін.). Взаємодія медіаторних механізмів у регуляції скорочувальної активності детрузора може відбуватися за принципом негативного зворотного зв'язку, як при нейрогенної активації холінергічного і пуринергічного компонентів. Участь холінергічного компонента в модуляції СЕП-скорочень детрузора оцінювали після короткочасної інкубації (до 5 хв) смужок з КХ (10-5 М) перед додаванням АТ.

Встановлено, що додаткова активація М-холінорецепторів на тлі СЕП призводить до зниження амплітуди АТ-резистентних відповідей у всіх досліджених смужок. При цьому, пригнічення скорочувальних відповідей виражено більшою мірою у смужок Т (7,9±1,2%) порівняно зі смужками з групи контролю (15,1±2,6%), ГМП (15,2±1,7%), Е (13,6±4,2%) і Е / Т (17,0±4,1%).

Дослідження динаміки зміни амплітуди скорочень смужок в залежності від частоти СЕП (1-50 Гц) до і після додавання атропіну дозволило визначити участь холін- і нехолінергічного компонентів в нейрогенних відповідях детрузора при максимальній інтенсивності електростимуляції, подані на рис. 8.16.

В умовах експерименту, максимальні амплітуди СЕП-скорочень (E_{max},% КСl) смужок з груп ГМП (212,7±9,9%), Е (198,9±5,7%) і Т (241,4±4,4%) перевершували показники смужок Е/Т (136,0±2,0%) і контролю (138,4±2,1%). При цьому, амплітуди АТ-резистентних відповідей (E_{max}+АТ,% КСl) у смужок з груп Е (104,0±6,3%), Т (111,1±8,0%) і Е / Т (69, 1±2,4%) значно вище, ніж у смужок ГМП (57,7±0,9%) і контролю (34,1±0,8%).

Дані, отримані при вивченні резерпінової моделі ГАСМ у щуриць, свідчать, що підвищений рівень нейрогенних відповідей детрузора обумовлений активацією холінергічного і пуринергічного компонентів, а також синтезом простаноїдів. Приріст амплітуди СЕП-скорочень у смужок Е і Т був пов'язаний виключно з участю нехолінергічних механізмів, тоді як активність холінергічного компоненту не змінювалася або знижувалася, як у смужок з групи Е/Т.

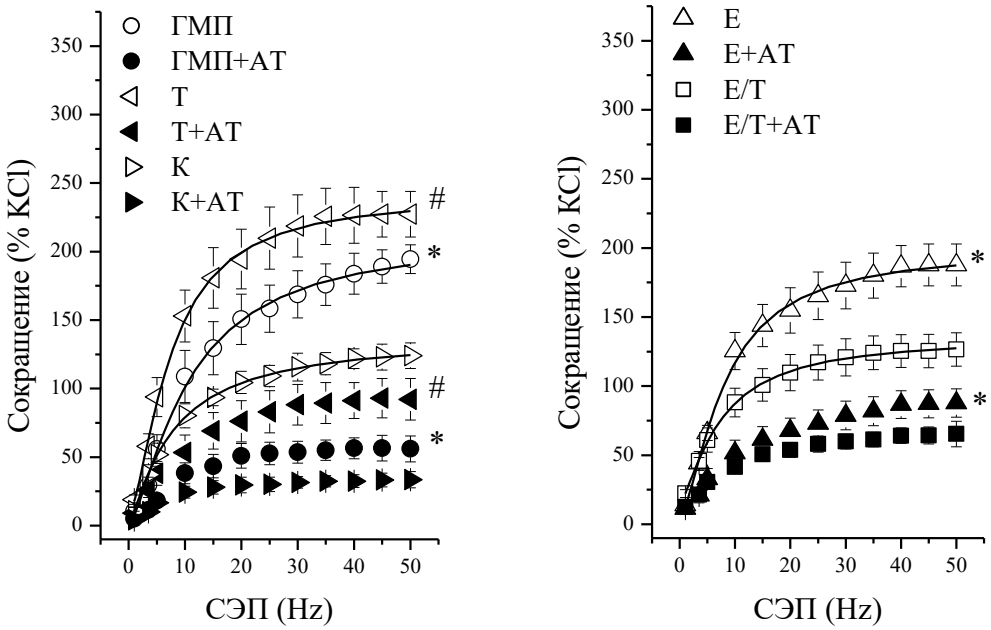


Рис. 8.16 Скоротливі реакції детрузора щурів у відповідь на стимуляцію електричним полем змінної частоти (СЕП, 1-50 Гц) до- і після додавання 10-6 М атропіну (+ АТ). Смужки ізольовані у тварин контролю (К), групи ГСм, груп отримували естрадіол (Е), тестостерон (Т) і комбінації естрадіолу і тестостерону (Е / Т).

Примітка: * - p≤ 0,05 по відношенню до контролю, # p≤ 0,05 по відношенню до контролю і ГСМ, n = 8-10).

Таким чином встановлено, що введення тваринам з ГАСМ естрадіолу може викликати значні зміни в регуляції скоротливої активності детрузора, а саме підвищення чутливості до деполярізації, зниження міогенних відповідей на стимуляцію М-холінорецепторів і нейрогенних відповідей на електростимуляцію з постійною частотою 20 Гц (середньої інтенсивності).

Подібні зміни свідчать про функціональну нестабільність детрузора, зазвичай пов'язану з розвитком обструктивних і/або ішемічних порушень. Ця нестабільність детрузора проявлялася у вигляді підвищення амплітуди АТ-резистентних нейрогенних реакцій у відповідь на електростимуляцію зі змінною частотою 1-50 Гц (зростаючої інтенсивності). В таких умовах, посилення скорочувальних реакцій детрузора зазначалося також у тварин, які отримували тестостерон, тоді як у тварин з ГСМ, що отримували комбінацію

естрадіолу і тестостерону, амплітуда нейрогенних відповідей детрузора знижувалася до рівня здорового контролю.

Показано, що гормональне виснаження у самок щурів (старіння, овариектомія) веде до збільшення частоти сечовипускання, структурних змін в СМ (атрофії), підвищення чутливості детрузора до пуринергічної стимуляції, зниження до холінергічної та адренергічної стимуляції. Естрадіол і тестостерон як замісна терапія перешкоджали розвитку морфологічних і функціональних порушень в СМ.

Однак дані, отримані при введенні естрадіолу і тестостерону окремо тваринам з нормальним гормональним статусом і експериментальним ГАСМ, свідчать, що штучний гормональний дисбаланс підсилює нестабільність детрузора і гіперактивну відповідь СМ.

Навпаки, комбіноване застосування естродіола і тестостерону може сприяти підвищенню безпеки та ефективності ГЗТ при проведенні симптоматичного лікування ГАСМ [165].

Позитивний ефект тестостерону підтверджений достовірним підвищенням eNOS, як при ГАСМ, так і при СМС в порівнянні з моно застосуванням естрадіолу. Як відомо, дефіцит тестостерону та оксиду азоту проявляються ендотеліальною дисфункцією (порушення ендотеліально-залежної вазодилатації), що є результатом зниження біоактивності оксиду азоту, його підвищеного розпаду, порушень в системі антиоксидантного захисту або порушення експресії ендотеліальної NO-синтази. Зниження рівня тестостерону, або зменшення ароматизації тестостерону в естрадіол може призвести до порушення функціонування ендотеліальної NO-синтази та дефіциту NO.

Статеві гормони приймають безпосереднью участь у регуляції активності NO-синтази (кровобіг, інервація, кисневе забезпечення тканин, метаболізм та енергетичний обмін); ендотелій-залежна вазодилатація; ендотелій-незалежна нейронна-опосередкована вазодилатація).

Одним із загальних механізмів такого універсального впливу андрогенів на нижні сечові шляхи може бути участь тестостерону в активації NO-синтаз та L-арганаз, які беруть активну участь у синтезі оксиду азоту NO в обох статей. За даними нашого дослідження в групі комбінації кварцетину з тестостероном та кварцетину з тестостероном та естрадіолом упродовж експерименту відмічали збільшення синтезу ендотеліальної фракції NO-синтази, що підтверджує участь гормонів в активації Enos [158-159, 166].

Висновки до розділу 8

1. Виявлено, що підвищений рівень нейрогенних відповідей детрузора обумовлений активацією холін- і пуринергічного компонентів, а також синтезом простаноїдів.

2. Показано, що гормональне виснаження у експериментальних тварин проявляється збільшенням частоти сечовипускання, структурними змінами в сечовому міхурі (атрофії), підвищенням його чутливості до пуринергічної стимуляції.

3. Встановлено, що естрадіол викликає чутливість до деполярізації, зниження міогенних відповідей на стимуляцію М-холінорецепторів і нейрогенних відповідей на електростимуляцію з постійною частотою 20 Гц (середньої інтенсивності).

4. Доведена функціональна нестабільність детрузора пов’язана з розвитком обструктивних і/або ішемічних порушень і проявляється підвищенням амплітуди атропін-резистентних нейрогенних реакцій на електростимуляцію.

5. Введення естрадіолу і тестостерону в монорежимі щурам-самкам з експериментальною моделлю гіперактивного сечового міхура посилювало нестабільність детрузора; проте позитивний ефект тестостерону порівняно з естрадіолом обумовлений достовірним підвищенням eNOS.

6. Введення щурам-самкам з експериментальним гіперактивним сечовим міхуром комбінації естрадіолу і тестостерону сприяло нормалізації

нейрогенних скорочень детрузора за рахунок зниження активності холинергічного компоненту.

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Яцина О.І., Мельник М.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Фурманов Ю.О., Соловйов А. І. Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. - №6(51). – С.83-88.

2. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Зміни скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура щурів під впливом троспію хлориду // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017 . - №4-5(55). – С. 96-101.

3. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Кварцетин нормалізує скоротливу активність гіперактивного сечового міхура // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018. - №1 (57). – С. 59-65.

4. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфогенез детрузора при его гиперактивности и стрессовом недержании мочи под влиянием фармакокоррекции // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. 2018. - №2. – С. 135-143.

5. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологическая оценка распределения NO-синтазы при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте под влиянием фармакокорекции // Медицинские новости Грузии. 2018. - №6(279). – С. 143-150.

6. Яцина А.И., Паршиков А.В., Вастьянов Р.С., Костев Ф.И., Данова И.В. Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2018. - № 6(61). – С. 69-75.

РОЗДІЛ 9

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОМБІНАЦІЇ АНДРОГЕНУ ТА ЕСТРОГЕНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СТРЕСОВОГО НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ЖІНОК З ВСТАНОВЛЕНИМ ГОРМОНАЛЬНИМ ДЕФІЦИТОМ

За результатами клінічної, епідеміологічної складових підтверджена поширеність розладів сечовипускання у жіночого населення України. Серед різноманіття причин переважають урогенітальні симптоми, частіше у вигляді нетримання сечі (НС) у жінок перед- та постклімактеричного віку. Більшість з них, вважаючи це проявом старіння, не звертаються до лікаря, звикаючись з проблемами та низькою якістю життя (ЯЖ). Серед другої, меншої половини жінок, що отримували медичну допомогу до якої спонукало їх не бажання миритися з такою ЯЖ, кожна п’ята була незадоволена її результатом. Дані проведеного нами соціологічного опитування подібні тим, що висвітлюються в інформаційних ресурсах [67, 171].

За уродинамічним дослідженням жінок (97 осіб) з НС у постменопаузальному періоді знайдено об’єктивне підтвердження залежності негативних його показників від тонусу м’язів сечового міхура та замикального апарата малого тазу. При чому із збільшенням ступеня вираженості урогенітальних розладів тонус детрузора помітно знижувався одночасно із збільшенням максимальної місткості СМ. Атрофічні зміни в урогенітальному тракті відзначаються низьким індексом уретрального опору. Отримані нами дані цистотонометрії та електроміографії свідчать про наявність дисфункції СМ, сфінктерного апарата та тонуса м’язів тазового дна, а зміни в показниках біопотенціалів знаходяться у взаємозв’язку із клінічними особливостями різновидів розладів сечопуску.

Медико-соціальні аспекти проблемності медичної допомоги жінкам в період фізіологічного старіння, який характеризується віковими дегенеративними процесами в тканинах сечових шляхів внаслідок, відповідно до сучасних поглядів, хаотичної продукції гормонів, полягає в тому, що естрогензамісна терапія, як обов'язковий компонент в лікуванні розладів сечовипускання, у 30 – 40% хворих не ефективна. Зазначене потребує пошуку нових методів медичної допомоги жінкам в постменопаузі [66, 79, 236]. Він перебуває, з нашої точки зору, якої дотримуються на сьогодні інші автори, в полі того ж дефіциту практично всіх гормонів, що притаманні інволютивним змінам. В останні роки зростає необхідність вивчення серед них андрогенів і його корекції у жінок. Як визнається, тема дефіциту тестостерона у жінок в клінічній практиці залишається однією із неоднозначних і досить протирічною.

Разом з тим, визначення експресії ендрогенових рецепторів у м'язах тазового дна, шийці сечового міхура, нейронах тазових органів, уретрі у жінок дозволяє стверджувати про активну участь андрогенів у забезпеченні у них тонуса та сили м'язового каркаса тазових органів. Більше того, концентрація андрогенів у жінок з НС позитивно корелює із ступенем опущення шийки сечового міхура. Таким чином, складається передумова, що використання тестостерону може бути ефективним у профілактиці пролапса геніталій у жінок в постменопаузі за рахунок збільшення м'язової маси та саме м'язового дна, а також уповільнення деградації колагену в зв'язковому апараті органів малого тазу [184]. При тому, що на тепер вже існують прямі докази позитивного впливу андрогенів на метаболічний обмін у жінок, залишається до кінця не визначеною їх роль в перед- та постменопаузі. Таким чином, актуальним стають, передусім, експериментальні дослідження, спрямовані на розкриття зазначених складових механізму порушень сечовипускання в окресленому віковому періоді та можливості їхньої корекції лікарськими засобами для виявлення оптимальних.

Механізм дії статевих гормонів на нижні відділи сечовидільного тракту до теперішнього часу остаточно не визначено. Гормональним чинникам розвитку ГАСМ приділяли недостатньо уваги. Хоча для реалізації надлишкового впливу гормонів на адренорецепторний апарат сечових шляхів необхідно не стільки абсолютне підвищення їх рівня, скільки переважання одного з них і/або зміна межі чутливості адренорецепторів. Коли діапазон між діючими мінімальним і максимальним порогами гормону широкий, навіть значні коливання його рівня не приведуть до патологічних змін. За малого проміжку часу незначний вихід його за межі нормальної концентрації може призвести до зриву гуморальних регуляторних механізмів і формування патологічного процесу [167, 264, 283, 309].

Гормональний дефіцит супроводжується зниженням кровообігу в органах малого таза, що призводить до ішемії тканин сечостатевої системи. Зменшується діаметр артерій, знижується кількість дрібних судин та товщина їх стінок, що призводить до зменшення транссудації. Подібні зміни спостерігаються також в венах і венозних сплетіннях, що розташовані субепітеліально, а також в кровоносній системі при ГАСМ, що характеризується симптомами прискореного і невідкладного сечовипускання як з нетриманням сечі, так і без цього стану. Тому визначення показників енергетичного обміну в еритроцитах дозволить з високою достовірністю оцінити функціональний стан тканин та органів, в тому числі СМ [193, 195].

З огляду на те, що на основних механізмах, процесах, що відбуваються при симптомокомплексі у випадках порушення функції урогенітальної системи, була зосереджена увага у попередніх підрозділах, далі вважаємо доцільним прокоментувати зміни, які спостерігаються в енегрообміні еритроцитів і мають центральне значення, як основи загального функціонування органів та тканин.

Для енергообміну еритроцитів гліколізу належить провідне місце. Відомо, що дисбаланс пулу аденілат, дефіцит АТФ ведуть до збільшення агрегаційної здатності еритроцитів, зниження їх деформування, підвищення

жорсткості мембран. У лімфоцитах порушуються такі функції, як проліферація, цитотоксичність.

Відомо, що кількісне співвідношення АТФ, АДФ та АМФ (аденілатний пул) — маркери енергетичного профілю клітин.

Логічно припустити, що за розвитку ГАСМ, який супроводжується частим сечовипусканням (тобто активним скороченням м'язів стінки сечового міхура) будуть відбуватися негативні зміни в аденілатному пулі клітин.

Нами встановлено, що ГАСМ супроводжувався кількісними змінами в аденілатній системі (рис. 9.1).

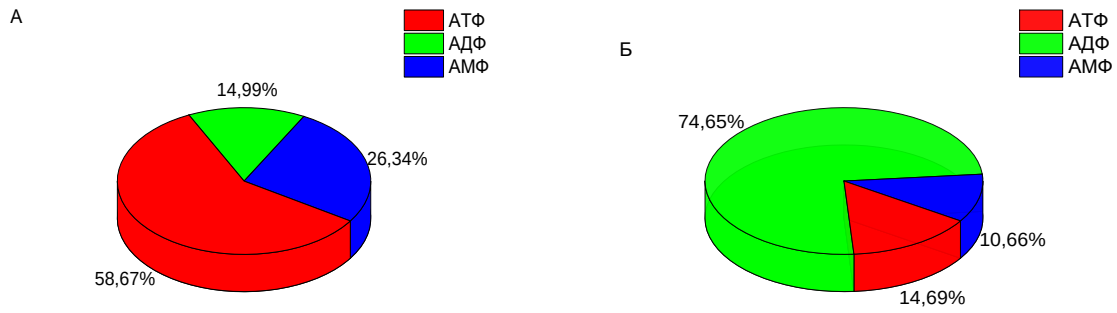


Рис. 9.1 Кількісний склад аденілатної системи еритроцитів щурів контрольної (А), дослідної групи тварин (Б).

Як видно, ГАСМ супроводжувався значним зниженням вмісту АТФ в еритроцитах до 14,69 % від загальної кількості аденілових нуклеотидів проти 58,67% у інтактних тварин. Одночасно з цим значно збільшувався вміст АДФ з 14,99 до 74,65 %, що вказує на розбалансованість біосинтетичних процесів в еритроцитах.

Отримані та представлені нами дані вказують на те, що в еритроцитах щурів з експериментальним ГАСМ відбувається значне зменшення загальної кількості аденілових нуклеотидів, головним чином за рахунок АТФ і АМФ. Так, в еритроцитах щурів інтактної групи АТФ містився в концентрації

458,38±13,2 мкМ/л, в модельній групі в значно меншій - 57,2±5,4 мкМ/л; АМФ – 205,76±6,5 та 41,5±2,6 мкМ/л відповідно. При цьому зазначений процес інтенсивніший при АТФ (показник став меншим на 87,5% проти 79,8% при АМФ). Окрім зменшення вмісту АТФ при ГАСМ нами відмічено падіння (на 50,0%) загального рівня аденілових нуклеотидів з 781,4±23,2 до 389,33±11,7 мкМ/л.

Таким чином, показано, що ГАСМ, окрім фізіолого-патологічних порушень, супроводжується змінами на субклітинному рівні, що приводить, принаймні, до змін в системі аденілових нуклеотидів.

Необхідно враховувати, що абсолютні показники вмісту АТФ, АДФ і АМФ не дають вичерпної інформації про енергетичний стан клітини. Тому нами були розраховані наступні параметри: енергетичний заряд, енергетичний потенціал, порівняльний коефіцієнт, індекс фосфорилювання і показники термодинамічного контролю дихання.

Енергетичний заряд (ЕЗ) клітин в групі тварин з експериментальним ГАСМ знижувався з 0,662±0,007 у.о. до 0,520±0,01 у.о., що вказує на значне енергетичне виснаження клітин, оскільки ЕЗ - міра енергетичного стану клітини і показує міру фосфорилювання аденілатної системи клітини. У нормі дорівнює 0,9. При 0 аденілатний пул полягає тільки з АМФ. Зменшення його свідчить про погіршення енергозабезпечення організму. Коли ця величина стає нижче 0,5, клітини гинуть.

Від величини енергетичного заряду залежать швидкості реакцій циклу трикарбоновых кислот і інших процесів, пов'язаних з споживанням енергії, оскільки заповнення системи АТФ-АДФ-АМФ високоенергетичними фосфатними зв'язками лежить в основі алостеричної регуляції активності ферментів, контролюючих швидкості цих процесів. Величина енергетичного потенціалу вказує на швидкість процесів дихання в мітохондріях. ЕП еритроцитів в групі з ГАСМ складала 0,197±0,05 у. о., що значно менше за відповідні показники контролю (3,915±0,080 у.о.).

Таким чином, нами встановлено суттєве порушення вмісту аденілових нуклеотидів при ГАСМ: вірогідне зниження рівня АТФ та АМФ при підвищенні АДФ, що сприяло різкому зменшенню загального вмісту досліджуваних нуклеотидів на 50,2%. Нами також встановлено, що корекція ГАСМ гормональними препаратами у дослідних тварин супроводжувалася кількісними змінами в аденілатній системі (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Вміст аденілових нуклеотидів в еритроцитах щурів при корекції ГАСМ гормональними засобами (M±m)

Група тварин	Доба спосте-реження	Аденілові нуклеотиди, мкМ/л			
		АТФ	АДФ	АМФ	Загальний вміст
Контрольна	28	458,38±13,21	117,10±5,34	205,76±6,54	781,24±23,23
Досліджувана група	28	57,20±5,43*	290,63±4,23*	41,50±2,57*	389,33±11,78*
Корекція тестостероном	14	183,23±11,12*	340,52±12,41*	170,32±11,15*	694,07±8,32*
	28	293,68±14,32*	620,14±11,23*	16,42±1,16*	930,25±15,43*
Корекція естрадіолом	14	238,06±12,45*	108,66±7,13**	212,68±6,34**	559,41±16,54*
	28	561,54±13,23*	188,52±9,17*	415,85±11,47*	1165,91±19,02*
Корекція естрадіолом та тестостероном	14	423,38±11,14*	112,10±13.45**	395,43±16,17*	830,91±27,43**
	28	478,21±15,56**	237,18±15,45*	277,16±13,76*	992,55±7,16*

Примітки: */ - рівень вірогідності по відношенню до контрольної групи, $p \leq 0,05$;

**/ - рівень вірогідності по відношенню групи порівняння, $p \leq 0,05$.

Так, кількісний вміст АТФ на 14 добу корекції під впливом тестостерону та естрадіолу становив 183,23±11 мкМ/л та 238,06±12 мкМ/л відповідно, що значно вище за відповідні показники групи порівняння (57,20±5,4 мкМ/л). Загальний вміст аденілових нуклеотидів становив 694,07±8,3 мкМ/л та 559,41±16,5 мкМ/л, що перевищувало його у групі порівняння на 78,3 та 43,7 %, відповідно. Схожа тенденція зберігалася при продовженні корекції до 28 доби. За цих умов сумарний рівень макроенергетичних сполук наближався до рівня контрольної (інтактної) групи. При цьому особливої уваги потребують результати корекції ГАСМ

композицією естрадіолу та тестостерону. Адже вже на 14 добу спостереження абсолютні показники кількісного складу аденілатної системи відновлювалися і їхні величини досягали до відповідних значень в контрольній групі тварин.

Для більш ґрунтовного розуміння впливу гормональних препаратів на рівень аденілових нуклеотидів в еритроцитах щурів нами були досліджені такі показники енергетичного обміну, як енергетичний заряд та потенціал (табл. 9.2).

Таблиця 9.2

Показники енергетичного обміну в еритроцитах щурів при корекції ГАСМ гормональними засобами (M±m)

Група тварин	Доба спосте-реження	Показники енергетичного обміну, у.о.				
		ЕЗ	ЕП	К пор	ІФ	ТДК
Контрольна	14	0,662±0,007	3,915±0,08	5,672±0,03	1,420±0,08	0,569±0,02
Досліджувана група	14	0,442±0,012 *	0,197±0,005 *	0,152±0,03 *	0,008±0,01 *	7,003±0,150 *
Корекція тестостероном	14	0,341±0,014 **	0,017±0,002	0,517±0,007 **	0,011±0,005	1,999±0,050*
	28	0,649±0,010 *	0,474±0,009 *	0,500±0,030 **	0,461±0,06 **	37,752±0,007 **
Корекція естрадіолом	14	0,173±0,006 **	0,013±0,001	1,970±0,006 **	0,004±0,001	0,511±0,019 **
	28	0,219±0,008 *	0,258±0,001 **	2,464±0,04 **	0,081±0,002	0,453±0,058 **
Корекція естрадіолом та тестостероном	14	0,515±0,014 **	3,777±0,07	7,304±0,100 **	0,834±0,005 **	0,283±0,061 **
	28	0,601±0,016 **	2,016±0,009 **	3,185±0,008 **	0,930±0,050 **	0,856±0,048 **

Примітка: */ - рівень відносності по відношенню до контрольної групи; $p \leq 0,05$;

**/ - рівень відносності по відношенню до групи порівняння; $p \leq 0,05$.

Як видно з даних табл. 9.2, встановлено, що окрім змін в абсолютних показниках аденілатної системи під впливом досліджуваних препаратів відбуваються зміни в показниках енергетичного обміну клітин. Так, під впливом тестостерону та естрадіолу на 28 добу корекції показники ЕЗ та ЕП набули суттєвої позитивної динаміки. Проте, ретельне їх вивчення дозволяє виявити надзвичайно важливі особливості. Вони проявилися під впливом тестостерону. Адже, як свідчать дані таблиці, величина показника ЕЗ в цих

випадках максимально наближалась до тих, що були у тварин контрольної групи.

Так, конкретні дані виглядають наступним чином: 0,649±0,01 у.о. та 0,662±0,007 у.о. відповідно; $p<0,001$. Тоді як у разі застосування з цією метою естрадіолу в моно режимі на цей час відповідне значення показника ЕЗ було ще утричі меншим за контрольну (0,219±0,008 у.о. проти 0,662±0,007 у.о.). Що стосується ЕП то, якщо на 14 добу показники при корекції тестостероном та естрадіолом були близькі між собою (0,017±0,002 у.о. та 0,013±0,001 у.о.), то вже на 28 добу вони значно відрізнялись в бік кращих змін під впливом першого засобу (0,474±0,009 у.о. проти 0,258±0,001 у.о.).

Окремо варто наголосити на результатах змін показників, що вивчались і отримані при одночасному застосуванні тестостерону та естрадіолу. Адже саме в цих випадках вони були найкращі вже на 14 добу і на далі продовжувалась спостерігатись позитивна динаміка. Подібний її характер відбувався й при дослідженні інших показників енергетичного обміну в еритроцитах щурів.

Таким чином, одночасне введення лабораторним тваринам з експериментальним ГАСМ тестостерону та естрадіолу призводило до достовірного збільшення ЕЗ та ЕП еритроцитів крові, що свідчить про відновлення енергетичного статусу клітин. Найбільш ефективно відновлювала показники енергетичного обміну еритроцитів щурів досліджувана комбінація статевих гормонів. Зазначене знаходить своє підтвердження також за даними рис. 9.2.в контексті їх порівняльного аналізу з інформацією, що міститься на рис. 9.1.

Висока ефективність корекції ГАСМ статевими гормонами пов’язана з тим, що урогенітальний тракт має єдине ембріональне походження і в ньому присутні рецептори з високою чутливістю до стероїдних гормонів (естрогенів, прогестерону, андрогенів). Ефекти естрадіолу здійснюються через його вплив переважно на α-адренорецептори, прогестерону – на β-адренорецептори,

відповідно. Циркулюючий в крові тестостерон функціонує як про гормон, здатний до конверсії в 5α-ДГТ чи 17β-естрадіол в тканинах-мішенях.

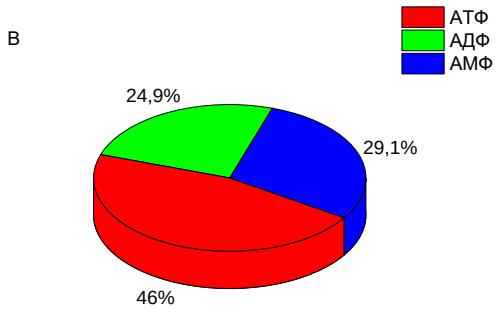


Рис. 9.2 Кількісний склад аденілатної системи еритроцитів щурів, що отримували композицію тестостерону та естрадіолу.

Крім того, в останніх може синтезуватися «за потребою». Тестостерон має пряму дію на ті тканини-мішені, в яких експресуються рецептори до нього. Зокрема він приймає активну участь в метаболізмі м'язової тканини, в тому числі детрузора та сфінктера СМ, що має не аби яке значення в контексті питання, що розглядається.

Із наведених вище даних видно, що тестостерон відіграє важливу роль у фізіологічних процесах жіночої популяції і його необхідно сприймати як один із найбільш активних вікових стероїдних гормонів.

Таким чином, при гіперактивному сечовому міхурі створеному в експерименті спостерігається різке зниження рівня АТФ і АМФ та підвищення рівня АДФ, що викликає динамічні коливання енергетичного заряду та енергетичного клітинного потенціалу, і, тим самим, свідчить про розвиток дефіциту високоенергетичних фосфатних сполук, підтверджуючи виснаження аденілатної системи АТФ-АДФ-АМФ. Андроген-естрогенна дія при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі проявляє патогенетичну спрямованість протекторного впливу на відновлення

енергетичних ресурсів клітин, нормалізуючи всі компоненти аденілатної системи еритроцитів, особливо АТФ [173-174].

Крім того, відмічено, що в сечостатевій системі під впливом статевих гормонів відбувається експресія гена ФДЕ5 і NO-синтази, основною функцією яких є участь в синтезі оксиду азоту (NO) і регуляції NO-залежної вазодітації, інервації, метаболізму і енергетичного обміну органів урогенітального тракту.

За таких умов важливими виглядають отримані дані щодо динаміки змін інтенсивності експресії ендотеліальної (eNOS), індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) фракцій NO-синтази в стінці змодельованого гіперактивного сечового міхура з урахуванням фармзасобів (табл. 9.3).

За даними табл. 9.3 видно, що при моно застосуванні гормональних засобів на 14 добу дослідження кращі показники, що характеризувалися достовірним зменшенням маркування iNOS із підвищенням експресії eNOS та nNOS, мали місце в групі прийому тестостерону у порівнянні з естрадіолом. Необхідно підкреслити при цьому найліпші результати були в групі тварин, що отримували тестостерон в поєднанні з естрадіолом.

На 28 добу при застосуванні (тестостерон та тестостерон у комбінації з естрадіолом) продовжували інтенсивно зростати позитивні зміни у вигляді зниження експресії iNOS в інтерстиціальних клітинах м’язової оболонки та субепітеліальних відділах власної пластинки стінки сечового міхура у порівнянні з групою, яка отримувала тільки естрадіол. Експресія eNOS та nNOS збільшувалася (удвічі та в 4-5 разів відповідно) в групах тестостерону та тестостерон+естрадіол у порівнянні з тваринами без фармакологічної корекції.

Характерні для змодельованого ГАСМ зміни у вигляді підвищення кількості базофільних гранулоцитів, їх функціональної активності та інтерстиціальних клітин Кахаля також зазнали позитивної динаміки під впливом корекції гормональними засобами (табл. 9.4).

Таблиця 9.3

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

Групи тварин/ види фармакокорекції		eNOS	iNOS			nNOS
		ЕН	ЕП	ЕН	ІК	Н
Контрольна група на 14 добу		0,93±0,11	-	-	-	1,03±0,33
Контрольна група на 28 добу		0,99±0,03	-	-	-	1,04±0,03
Досліджувана група на 14 добу		0,12±0,01†	0,95±0,52	1,06±0,03	2,55±0,95†	0,13±0,01†
Досліджувана група на 28 добу		0,13±0,01†	0,9±0,04	0,89±0,03	1,9±0,02	0,15±0,01†
Фармакокорекція ГАСМ		на 14 добу				
	Тестостерон	0,5±0,01*	-	-	0,4±0,03*	0,59±0,08*
	Естрадіол	0,34±0,01*	-	-	0,65±0,03*	0,25±0,01*
	Тестостерон+Естрадіол	0,61±0,01*	-	-	0,39±0,03*	0,39±0,02*
		на 28 добу				
	Тестостерон	0,65±0,02*	-	-	-	0,63±0,03*
	Естрадіол	0,43±0,03*	-	-	0,11±0,08	0,27±0,006*
	Тестостерон+Естрадіол	0,63±0,02*	-	-	-	0,57±0,02*

Примітка: eNOs - ендотеліальна фракція NO-синтази, iNOs - індуцибельна фракція NO-синтази, NO - оксид азоту, ЕП – епітелій, ЕН – ендотелій, ІК – інтерстиціальні клітини, Н – нейроцити. - експресія відсутня; * - $p<0,001$ у порівнянні з ГАСМ; † - $p<0,001$ у порівнянні з контролем; √ - $p>0,05$ у порівнянні з ГАСМ.

Як видно з даних табл. 9.4, у групі експериментальних тварин показники інтенсивніше змінювались при тестостероні, ніж естрадіолі. Варто знову підкреслити особливість кращих результатів у разі сумісного введеннях обох препаратів. При морфологічному аналізі вже на 14 добу виявлено суттєву зменшення кількості БГ, функціональної їх активності та ІКК відносно випадків без фармакологічної корекції. Більшої виразності зазначені зміни набули на 28 добу спостереження.

Таблиця 9.4

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

Показники	Тестостерон доба		Естрадіол доба		Тестостерон+естрадіол доба	
	14	28	14	28	14	28
Базофільні гранулоцити (кількість)	18,8	30,8	16,1	29,5	27,1	39,6
Базофільні гранулоцити (функціональна активність)	29,8	27,6	21,4	26,3	35,7	42,1
Інтерстиціальні клітини Кахаля	18,2	33,7	18,1	34,3	23,7	42,2

Отже, за результатами морфологічного аналізу БГ та ІКК при ГАСМ характерним було підвищення значень відповідних показників із тенденцією до зменшення їх з часом спостереження при корекції гормональними засобами [256].

Вплив, без суттєвих відмінностей, гормональних засобів на кількісний склад ІКК, що застосовувалися в монорежимі, пояснюється наявністю рецепторів в ядрах ІКК, які чутливі як до андрогенів, так і естрогенів, що було доведено також дослідженнями інших авторів.

Внаслідок зазначених позитивних процесів завдяки корекції гормональною терапією ГАСМ у експериментальних тварин спостерігався антисклеротичний ефект, що підтверджувався зниженням синтезу колагену 1, 3 та 4-го типів, більшою мірою на 28 добу, а також зменшенням товщини м’язового шару. А саме: колагену 1 типу на 19,3%, 21,5% та 30% відповідно при корекції тестостероном, естрадіолом та їх поєднанням; 3 типу на 11,6%, 15,7% та 24,8% відповідно, 4 типу на 9,4%, 11,5% та 14,7% відповідно; товщина м’язового шару на цей час зменшилась на 20,7%, 23,6% та 29,2%, відповідно, до випадків без фармакологічної корекції. Варто знову звернути

увагу на перевагу ефективності у разі поєднання обох гормональних препаратів [328].

При підсумуванні наведених вище результатів дослідження, обґрунтовано випливають важливі висновки. Так, застосування тестостерону в моно режимі при корекції показників, що супроводжують перебіг ГАСМ, в більшості своїй засвідчує ефективніші результати, ніж при використанні виключно естрадіолу. За безперечною перевагою позитивної динаміки комплексу об'єктивних якісних та кількісних показників у випадках поєднаного використання одночасно тестостерону та естрадіолу набуває своєї логічності пояснення незадовільних результатів естрогензамісної терапії розладів сечовипускання у жінок в постменопаузі.

Стає обґрунтованою концепція синергічної взаємодії тестостерона із естрогенами. Вона вкрай необхідна для забезпечення повноцінного фізіологічного ефекта діяльності організма. Будь-які порушення синтеза чи метаболізма тестостерона можуть привести до негативних наслідків багатьох складових жіночого здоров'я.

Доцільно привести відоме положення. Суть його в тому, що у жінок є рецептори до усіх статевих стероїдних гормонів: до естрогенів (естрогенові рецептори), до тестостерону (андрогенові рецептори), а також до прогестерону. Звідси випливає, що для забезпечення нормальних фізіологічних функцій жіночому організму потрібні в будь-якому віці ефекти усіх трьох статевих гормонів. Адже на сьогодні вже доведено значення їх в регуляції різних видів фізіологічних процесів в клітині, а саме: транскрипції та внутріклітинній передачі сигналу, зв'язуванні цинку, кальція і ДНК, а також в забезпеченні нормальної функції мітохондрій клітин, спрямованої не тільки на синтез енергії, але й на інактивацію вільних радикалів кисню.

Таким чином, на сьогодні клінічна практика не може ігнорувати і не враховувати роль тестостерона при наданні медичної допомоги жінками менопаузального віку із урогенітальними розладами. Результати наших експериментальних досліджень мотивують потребу поглибленого вивчення

тестостерона у жінок з тим, щоб забезпечити повноцінне патогенетичне лікування розладів сечовипускання, а також з метою профілактичної медицини, без чого неможливо досягти якісного життя.

Крім того, перед остаточним підсумком, хотілось би зупинитись ще на наступному аспекті. Враховуючи результати досліджень, що отримані на попередніх етапах, випливає цілком обґрунтоване положення також відносно перспективної комбінованої корекції ГАСМ засобами з різнонаправленими механізмами дії.

На нормалізацію енергетичного обміну клітин можна впливати декількома незалежними шляхами, тому на основі даних експериментального вивчення при порівняльному аналізі впливу лікарських засобів різного класу і спрямованості за своєю дією на морфофункціональний стан детрузора ГАСМ довели, що застосування композиції статевих гормонів (тестостерону та естрадіолу) з біофлавоноїдами (кверцетином) було більш ефективне порівняно з монорежимом [168, 211, 305, 333].

Зазначене підтверджує методологічність створених моделей так як у савців біологічні процеси перебігають за однаковими фізичними і хімічними механізмами. Тому експериментальні дані можливо інтерпелювати на перебіг клінічних явищ. Для ствердження передумовою служили наступні відомості. Кверцетин та його похідні тривалий час використовуються для лікування та профілактики судинних захворювань, в тому числі й венозної недостатності. Ангіопротекторна дія кверцетину проявляється після його взаємодії з мішенями в ендотелії, клітинах гладких м’язів та різними компонентами крові. Збільшення венозного тонусу під впливом біофлавоноїдів призводить до нормалізації кровотоку, зменшення агрегації еритроцитів та збільшення оксигенації ендотеліоцитів.

Для більш повного розуміння природи ефективності досліджуваних композицій статевих гормонів з флавоноїдом кверцетином потрібно враховувати, що однією з особливостей фармакологічної дії останнього є широкий спектр мішеней дії. Крім прямого позитивного впливу завдяки

ангіопротекторній активності кверцетину потрібно враховувати його високі антиоксидантні, мембрано- та гепатопротекторні властивості. Кверцетин здатний до інгібування ксантиноксидази, що значно зменшує оксидативне пошкодження органів та тканин. Досліджуваний флавоноїд є інгібітором прозапальних ферментів (гіалуронідази, фосфоліпази А, ліпоксигенази, протеінкінази С).

В результаті проведених досліджень отримали чітке підтвердження, що практичне застосування тестостерону та естрадіолу в поєднанні з кверцитином при корекції ГАСМ на 28 добу призводять до нормалізації метаболічних процесів. Конкретні дані продемонстровані на рис. 9.3, які сприймаються в порівняльному аспекті з рис. 9.1 та 9.2.

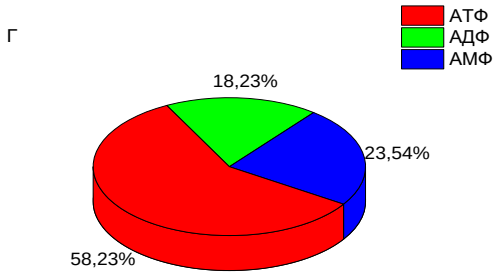


Рис. 9.3 Кількісний склад аденілатної системи еритроцитів тварин з змодельованим ГАСМ, що отримували корекцію композицією тестостерону, естрадіолу в поєднанні з кверцетином.

Встановлено, що, окрім змін в абсолютних показниках аденілатної системи під впливом досліджуваних препаратів, відбувалися зміни в показниках енергетичного обміну клітин. Так, на 28 добу корекції показники ЕЗ та ЕП відновлювалися до відповідних значень контрольної групи.

Отже, нами показано, що композиція тестостерону та естрогену з кверцетином сприяє більш ефективному відновленню якісних та кількісних показників аденілатної системи еритроцитів щурів, ніж їх застосування в

монотерапії. Відмічене явище може бути пов’язано із синергічним/адитивним впливом статевих гормонів та флавоноїдів на тканини та органи малого тазу.

Таким чином, за результатами експериментального дослідження на основі ретельного вивчення різноаспектних процесів, що спостерігались у тварин, у яких був змодельований ГАСМ та СНС, стало можливим деталізувати, уточнити та виявити значення окремих ланок механізмів їх взаємозв’язку в складному патогенезі розладів сечовипускання у жіночої популяції, що притаманне їхньому фізіологічному старінню. За аналітико-синтетичним, порівняльним аналізами даних корекції змодельованих патологічних процесів різними лікарськими засобами, які, зазвичай, застосовуються в клінічній практиці, виявлені особливості, за якими обґрунтовуються висновки, що мають суттєве значення для клінічної медицини. Передусім, отримані прямі та опосередковані свідчення, що вікові дегенеративні процеси в тканинах сечостатевих шляхів виникають не тільки внаслідок дефіциту естрогенів. Простежена роль тестостерона, дефіцит якого разом із дефіцитом естрогенів, а по суті внаслідок їх хаотичної продукції є причиною оксидативного стресу, дисбалансу між оксидативними агресією та захистом, дестабілізацією судинної стінки, ендотеліального ушкодження та порушення мікроциркуляції у тканинах. Менопаузальний період та коливання вмісту гормонів в організмі є тригером нетримання сечі. Отримані базові відомості щодо обґрунтування включення тестостерону до складу комплексного лікування жінок з урогенітальним синдромом в пре- та постменопаузі, як фізіологічно необхідна і патогенетично доцільна гормональна фармакотерапевтична опція.

Важливим, з нашої точки зору, є й те, що, завдяки компаративному аналізу інформаційних ресурсів за темою, з отриманими результатами обґрунтовується право підтвердити перспективність ідеї, що андрогени відносяться до компонентів, без яких неможлива підтримка здоров’я жінок, враховуючи їх позитивний вплив на м’язи тазового дна, сечового міхура,

статевих шляхів, і, таким чином, попередження розвитку та корекцію урогенітальних розладів.

Висновки до розділу 9

1. Гіперактивний сечовий міхур в експерименті сприяє різкому зниженню рівня АТФ і АМФ та підвищенню рівня АДФ, викликаючи динамічні коливання енергетичного заряду та енергетичного клітинного потенціалу, що свідчить про розвиток дефіциту високоенергетичних фосфатних сполук, підтверджуючи виснаження аденілатної системи АТФ-АДФ-АМФ.

2. Андроген-естрогенна дія при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі проявляє патогенетичну спрямованість протекторного впливу на відновлення енергетичних ресурсів клітин, нормалізуючи всі компоненти аденілатної системи еритроцитів, особливо АТФ.

3. Встановлені нами факти розкривають нові сторони фармакодинаміки поєднаної дії андрогену та естрогену на енергетичний профіль при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі, що слід розглядати як обґрунтування показань до застосування способу в лікувальній практиці у хворих жіночої статі.

Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Яцина О.І. Комплексне лікування нетримання сечі у жінок (власний досвід) // Український медичний часопис. – 2016. - №4 (114). – С.110-112.

2. Яцина О.І., Мельник М.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Фурманов Ю.О., Соловйов А. І. Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м’язів гіперактивного сечового міхура щурів // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. - № 6(51). – С. 83-88.

3. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., М.А.Хархота М.А., Костев Ф.И. Комплексное влияние половых гормонов, м-холинолитика и агониста β3-адренорецепторов на динамику эксперементального гиперактивного мочевого пузиря // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. 2018. - №4. – С. 67-73.

4. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином // Медицинские новости Грузии. - 2018. - №5(278). - С. 168-171.

5. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Стан аденілатної системи еритроцитів щурів-самок під впливом тестостерону та естрадіолу за умов експериментального гіперактивного сечового міхура // Медична та клінічна хімія. - 2018. – Т.20, №4 (77). – С. 44-51.

6. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Аденілатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за умов його корекції лікарськими засобами гормональної енерготропної дії // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2019. - №1(85). – С. 38-43.

РОЗДІЛ 10

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведені нами експериментальні дослідження та клініко-епідеміологічні спостереження дозволили отримати результати, узагальнення яких разом із аналізом даних сучасної наукової літератури склали базову основу при формуванні наукових положень.

У ході виконання роботи знайшла своє підтвердження негативна ситуація стосовно поширеності хворих із розладами сечовипускання в Україні. Проблема дисфункції органів тазового дна та пов'язані з нею різновиди порушень сечовипускання вважається однією із найважливіших серед перспективних напрямів медичної галузі в усьому світі. Поліморфізм клінічних проявів, багатофакторність, полінозологічність значно ускладнюють диференціальну діагностику та вибір лікувальної тактики, результати якої залишаються недосконалими. Актуальність проблеми в цілому, як й окремих її складових, визнається міждисциплінарністю, що обумовлює прикуту до них увагу з боку фахівців різних спеціальностей, яка зростає з роками [1, 28, 171]. Варто наголосити, що проблема нетримання сечі (НС) більшою мірою стосується жіночого населення в силу загальної ембріональної приналежності урогенітального тракту.

Кожен із напрямів зазначеної багатоаспектної проблеми відноситься до затребуваних та мало розкритих в сучасній вітчизняній урології. Фрагментарні наукові дослідження, які виконувались в рамках тієї чи іншої спеціальності не розкривали масштабності проблеми в її медико-соціальному значенні. Однією із основних причин положення є остаточно не визначена поширеність патології [28, 67, 284]. Останнє особливо стосується України та інших країн ближнього зарубіжжя, де відсутні дані офіційної статистики. Тоді як сам факт прямої залежності частоти проявів порушення сечовипуску, переважно у вигляді нетримання сечі, від віку в період глобальної

демографічної кризи з її диспропорцією в бік постаріння населення диктує таку потребу.

Разом з тим, за кордоном дані розповсюдженості патології є основою поглиблених вивчень механізму розвитку розладів сечовипускання, як ключових при розробці діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Існують численні дані клінічних спостережень, підтверджених мультифакторіальними подвійними опитуваннями, які підтверджують наявність у світі понад 100 млн. осіб з розладами сечовипускання. Окремі автори в інформаційних джерелах констатують їх кількість у межах 10 – 50% всієї популяції жінок [179, 241, 255]. Аналізуючи статистичні дані, ми припускаємо наявність близько 5 млн. жінок, які страждають від цієї проблеми в нашій країні [136, 171].

Симптоматика НС, як і його причини, досить варіабельна та може проявлятися наступними клінічними симптомами: нездатністю контролювати сечовипускання; мимовільним сечовипусканням при кашлі, чханні, сміху, підйомі тяжкості, бігу, стрибках, тощо; нестримним раптовим позивом до сечовипускання, неконтрольованою потребою помочитися, що веде до середнього чи значного виділення сечі; незначним витіканням рідини при ненаповненому міхурі й нестримному позиві; відчуттям опущення стінок піхви, «чужорідного тіла»; відчуттям неповного спорожнення сечового міхура після сечовипускання. До того ж обтяжливою стає ситуація з огляду, що порушення уродинаміки є передумовою розвитку ускладнень, і передусім, гострого чи хронічного запального процесу в нирках, який сприяє порушенню функціонального стану органа з такими можливими тяжкими наслідками, як хронічна ниркова недостатність, що не лише віддзеркалюється на якості життя, але й стає безпосередньою загрозою для нього [5, 9, 12, 20, 52, 59, 82, 86, 88, 99, 177, 182].

Слід відзначити, що поява таких симптомів і скарг має стати мотивуючим чинником необхідності звернення до лікаря. Проте прийняття такого однозначно правильного рішення потребує обізнаності жінок щодо

частоти існування та причин їх виникнення. За даними різних джерел, 2–11% жіночої популяції відзначають наявність НС, яка може з'являтися в молодому віці і зростає зі збільшенням кількості вагітностей [311]. Її відмічає більшість жінок в пере- та менопаузальний період життя. Щорічна захворюваність на гіперактивний сечовий міхур коливається в межах 4–6%, а ремісія відзначається у 2–3% [311, 313].

Багато авторів вказують на те, що пік розповсюдженості СНС приходиться на жінок 50 років, після 60 домінує змішаний характер НС. Частота цієї патології в менопаузі дорівнює 8 – 27% [78, 94, 214]. При цьому різновиди розладів сечовипускання поєднуються з комплексом несприятливих вагінальних симптомів, що обумовлює «урогенітальний синдром» [42, 57, 210, 251].

Перспективним в цьому аспекті є дослідження спрямовані на вивченні дисгормоногенезу у жінок в широкому його розумінні, оскільки рівень естрогенів вважається основним, проте не єдиним ланцюгом, що бере участь в регуляції метаболізму сполучної тканини та синтезу оксиду азоту. Недостатньою визначено місце і роль андрогенів, вікове зниження яких в організмі жінок корелює із урогенітальними розладами, а клінічні дані вказують на релаксуючі дії тестостерону на вазодилятацію через підвищення синтезу оксиду азоту та ендотелій незалежним шляхом [69, 194, 279].

Проблемність напрямку як в науковому, так й в практичному плані обґрунтувала необхідність комплексного підходу до актуального питання підвищення спеціалізованої допомоги жінкам у разі наявності розладів сечовипускання (РС). Глибока сутність питання потребувала системного підходу. Адже як диференціальна діагностика, так і принципи патогенетичного лікування патології потребують володіння механізмом розвитку порушень уродинаміки. Зазначене обґрунтувало мету даного дослідження.

Запланована та проведена комплексна наукова робота мала дві складові – експериментальну та клініко-епідеміологічну. За результатами аналізу були

досягнуті певні успіхи в аспекті уточнення, розкриття патогенетичних механізмів уродинамічних розладів у жінок, а також стосовно комплексної патогенетично обгрунтованої терапії порушень сечовипускання.

Згідно з програмою дослідження перший етап був присвячений об'єктивізації актуальності проблеми, якій воно посвячено. Основними аргументами при цьому вважалися поширеність та медико-соціальна значимість.

Аналіз результатів комплексного підходу до базових положень проблеми (поширеність, соціальний вектор жінок із розладами сечовипускання, особливості їх проявів зі змінами якості життя, тощо), що реалізований проведеним соціологічним опитуванням дозволив отримати важливі дані. Вивченню підлягало 19094 анкети (63,6%) із 30.000, які були запропоновані жінкам, решта (10906 – 36,4%) не увійшла в роботу в зв'язку із низькою інформативністю (3600 – 12,0%), а також через відсутність зворотної відповіді (7306 – 24,4%).

Проаналізовані відповіді в контексті з вперше паралельно отриманими відомостями офіційної статистичної звітності дозволили скласти ситуаційну картину стосовно поширеності розладів сечовипускання серед жіночого населення України. Вони розкрили низку проблемних питань, що потребують серйозних системних підходів. Суттєва розбіжність об'єктивної та суб'єктивної інформації, особливості територіального розподілу кількості зареєстрованих хворих та опитуваних, які підтвердили наявність НС, є очікуваною з огляду на перший крок до вивчення стану проблеми в Україні.

Виявлено, що 52 % опитаних, з числа яких 56,4±0,5 % міські жителі, мають нетримання сечі (НС), частота його зростає після 50 років. Разом з тим, із 260 респонденток до 30 років вказали на уродинамічні розлади 69,9 %.

Кожна третя жінка відчуває дискомфорт і певною мірою «прив'язана» до умов, місця, відстані до туалету. Виявлені особливості НС за тривалістю, характером та часом прояву. У зв'язку з наявністю розладів сечовипускання 49,2 % жінок оцінювали власне здоров'я як погане, а 13,9 % – як дуже

погане, а якість життя (ЯЖ): дуже поганою 25,0±0,4 %, поганою 24,0±0,4 %, помірно погіршеною 21,6±0,4 % і решта була задоволеною (16,5±0,3 %) та вважала її доброю (12,8±0,3 %). Переважна більшість опитаних (73,9 %, 7336) хоч раз, але зверталася до лікарів різних спеціальностей. Частіше це міські жителі, серед яких переважали жінки до 40 років. З віком кількість звернень за медичною допомогою зменшувалася через помилкове сприймання власної проблеми як результату природного постаріння, а також через незадоволення результатами лікування.

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

За поданими результатами комплексного вивчення виникає потреба у створенні потужної бази освітньо-інформаційних програм, суть яких в донесенні необхідних знань до населення, що сприятиме зверненню жінок за медичною допомогою і, безумовно, знайде своє відображення в офіційних документах у найближчі роки.

Разом із необхідністю підвищення якості надання медичної допомоги зазначеному контингенту, не менш важливим та щільно пов'язаним з нею постає питання ЯЖ жінок. Вивчення її за анкетним опитуванням підтвердило суттєвий негативний вплив розладів сечовипускання на фізичний, психологічний компоненти, а також на соціальну активність жінок. Виявлені особливості повікові, за місцем проживання мають прямий зв'язок із обізнаністю, доступністю медичної допомоги.

Таким чином, за результатами аналізу даних епідеміологічного дослідження виявлено багаточисельні підтвердження, що проблема порушень

сечовипускання у жінок в клімактерії одна з найбільш актуальних, складних і вартісних у медицині. Це пов'язано зі значно вираженим зниженням якості життя у хворих з урогенітальними розладами в зазначений період життя, особливо при розвитку стресового або імперативного нетримання сечі. Незважаючи на визнану роль естрогенного дефіциту в патогенезі розвитку дизурічних симптомів, нетримання сечі і сприйняття їх як основних «маркерів» старіння, існує багато розбіжностей з приводу діагностики уродинамічних порушень.

Диференціювати різновиди НС необхідно при комплексному підході, що включає як опитування, так і проведення функціональних проб. Проте найточнішим та найінформативнішим слід вважати комплексне уродинамічне дослідження, в яке входять урофлоуметрія, цистометрія, профілометрія, електроміографія [22]. З уродинамічних досліджень особливе місце у виявленні причини НС займає профілометрія, проведення якої дозволяє виявити органічні та функціональні порушення, оцінити стан СМ і протяжність сфінктера сечівника [24].

При всій важливості точної диференційної діагностики ступеня тяжкості РС, найскладнішим виглядає питання лікування. Передусім, ефективність будь-якого із його видів потребує патогенетичного обґрунтування, тривалості та максимальних зусиль безпосередньо пацієнтки. Варто зазначити, що із розвитком науки, фармакологічної продукції з’являються нові можливості як консервативного, так і хірургічного лікування. Необхідно визнати, що досі перевагу надають консервативним методам, що, певним чином, пов’язано не лише з технічними труднощами оперативних підходів, але й частими рецидивами патології.

З огляду на зазначене наступний етап дослідження був присвячений визначенню функціонального стану уродинаміки нижніх сечових шляхів у жінок. Універсальними «маркерами» естрогенного дефіциту в клімактерії є не тільки вегетативні прояви, а й атрофічні зміни в урогенітальному тракті: атрофічний вагініт, атрофічний цистоуретрит, порушення контролю над

сечовипусканням. За результатами наших досліджень в перші 10 років клімактерії переважає стресова форма нетримання сечі, а в наступні роки - на перший план виходять ургентні форми розладів сечовипускання.

Для уточнення особливостей порушення сечовипускання і змін уродинамічних параметрів ретроспективно було вивчено 97 історій хвороб жінок із різним ступенем тяжкості урогенітальних розладів. Вік їх перебував у межах від 37 до 78 років (середній – 54,7±0,9 років), тривалість постменопаузи від 2 до 34 років (7,51±0,78 років). З цією ж метою комплексно обстежено 293 жінки постменопаузального віку з різновидами розладів сечовипускання.

При стандартному уродинамічному дослідженні жінок з нетриманням сечі у постменопаузі було встановлено, що зі збільшенням ступеня тяжкості урогенітальних розладів тонус детрузора помітно знижується одночасно зі збільшенням максимальної місткості сечового міхура. Це підтверджує отримані раніше дані про вплив естрогенного дефіциту на м'язи сечового міхура. У зв'язку з наростанням атрофічних змін в урогенітальному тракті в групі жінок із середнім ступенем урогенітальних розладів (тобто зі стресовим нетриманням сечі) відзначався найбільш низький індекс уретрального опору і становив 0,116±0,016. Для жінок репродуктивного віку нормальне значення індексу уретрального опору 0,15-0,25.

Нами комбінованим уродинамічним дослідженням з вивченням біоелектричної активності м'язової системи тазового дна встановлено, що у більшості хворих з нетриманням сечі в клімактерії присутні однотипні порушення резервуарної функції СМ, частіше пов’язані зі зниженням середнього ефективного об’єму СМ, частими позивами до сечовипускання, наявністю імперативних сечовипускань, епізодів нетримання сечі.

Імперативний характер сечовипускання та втрата контролю над ним в жінок у клімактерії обумовлені гіперактивністю, гіперсенсорністю СМ, нестабільністю уретри та недостатністю тазових сфінктерів залежно від виразності атрофічних змін в нейром'язових структурах і слизових оболонках

нижніх сечових шляхів, що призводить до зниження максимальної цистометричної ємкості та зниження порогу чутливості СМ.

Простежена пряма лінійна залежність між ступенем тяжкості урогенітальних розладів та тонусом детрузора та зворотня – із місткістю сечового міхура. Отримано електроміографічне підтвердження наявності дисфункції м'язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів у вірогідної більшості жінок з ургентною формою нетримання сечі (78,2%), із стресовою інконтиненцією удвічі рідше (36,8%) та практично у половини (53,4%) – з комбінованою формою. Встановлений причинно-наслідковий зв'язок між наростанням атрофічних змін в урогенітальному тракті жінок із стресовим нетриманням сечі та зниженням індексу уретрального опору.

Для вирішення проблеми ефективного лікування та/або корекції проявів порушення сечовипуску мають бути проведені експериментальні досліди, які потребують створення адекватних моделей відповідних патологічних станів.

Зазначене мотивувало до виконання експериментальної складової дослідження, метою якого стало, передусім, поглиблене вивчення, уточнення окремих ланок механізму розвитку уродинамічних розладів сечовипускання для визначення патогенетичних принципів фармакологічної корекції, що на сьогодні визначається своєю складністю та недостатньою ефективністю. У ході її виконання, до якого були залучені матеріальні бази (Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України (експериментальна лабораторія), ДУ Інститут фармакології та токсикології НАМН України), при дотриманні відповідних вимог, були відтворені в експерименті на щурах-самках моделі ГАСМ та СНС. Було задіяно 470 статевозрілих щуриць лінії Вістар (8 – 9 місяців) вагою 250 – 300 гр.

Зазначимо, що при цьому використовувались запропоновані власні способи моделювання, на які отримано Патенти на корисну модель (патенти України № 127669; № 127670 від 10.08.2018. Бюл. № 15)**.**

Проведені уродинамічні, морфологічні та імуногістохімічні дослідження верифікували оригінальні моделі як такі, що релевантні відповідним клінічним станам.

При створенні моделі ГАСМ тварини були розподілені на 2 групи: контрольну та основну. Щурам контрольної групи внутрішньочеревинно вводили 0,3 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 14 діб.

Спочатку, до введення фармакологічного препарату, резервуарну функцію сечового міхура оцінювали за допомогою цистотонометрії. Процедуру повторювали відразу та на 28 добу після строку закінчення введення лікарського засобу, що використовувався для створення моделі ГАСМ з тим, щоб порівнювати отримані параметри з вихідними, як один із об'єктивних критеріїв підтвердження результату. Суть способу полягала в тому, що статевозрілим щурицям один раз на добу протягом 14 діб внутрішньочеревинно вводили 0,3 мл препарату Хомбіотензин. Комбінація його складається з резерпіну D_3 - 32 мг, раувольфії D_3 - 32 мг, омели білої D_2 - 32 мг та глоду D_2 - 64 мг; в розрахунку доза резерпіну дорівнювала 0,45 мг/кг маси тварини. Таблетку розтирали в стерильних умовах та розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду. Складові препарату нормалізують внутрішньосерцеву гемодинаміку, скоротливість міокарда, тонус артерій, функцію нирок, мають кардіопротекторну дію, що забезпечує кращій перебіг експерименту та знижує летальність тварин.

На 28 добу експерименту в міжклітинному матриксі стінки ГАСМ відбувалося інтенсивне утворення зрілих колагенових фібрил за рахунок збільшення числа зрілих фібробластів з подальшим формуванням пучків фібрилярних волокон. Прогресували дегенеративні зміни у вигляді осередкової гомогенізації, фрагментації колагенових та еластичних волокон. У 87 % відбувалася заміна гладком'язових волокон на колагенові, в результаті останні займали 2/3 м'язового шару. Водночас із кількісними

спостерігалися й якісні зміни сполучної тканини у вигляді фрагментації, потовщення їх з формуванням полів склерозу.

У стінках артерій м’язової оболонки СМ адвентиція та зовнішня еластична мембрана були з гіперплазією та огрубінням. У таких судинах були різко виражені деструктивні зміни внутрішньої еластичної мембрани: мультипликація, фрагментація, лізис, що свідчать про раннє виникнення змін саме в цих відділах.

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

Міогенна концепція розвитку ГАСМ передбачає, що причиною гіперактивності сечового міхура є зміни в міоцитах детрузора з порушенням міжклітинних з'єднань, які виступають в якості провідних шляхів.

У нашому дослідженні спостерігалося зменшення кількості колагену 3-го типу та еластичних волокон у м'язовій стінці з одночасним збільшенням колагену 1-го типу на 28 добу експерименту, що супроводжувалося активацією фібрилогенезу та призводило до склерозу м'язової стінки.

Морфологічні зміни, що виникали у відтворенній моделі ГАСМ визначаються стадійністю. При цьому спостерігається: компенсаторна гіпертрофія стінки з дегенеративними змінами гладких міоцитів, порушенням міжклітинних зв’язків за рахунок збільшення незрілих колагенів 3 та 4 типу на ранніх термінах спостереження (14 діб), з часом призводили до виснаження адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки сечового міхура на пізньому терміні експерименту (28 діб).

Отримана модель відповідає вимогам щодо якісних показників при вивченні морфологічних змін при ГАСМ та в подальшому може використовуватися як базова на доклінічному етапі досліджень.

В основу відтворення моделі стресового нетримання сечі закладена можливість не виводити тварин з експерименту, а використовувати, після зняття лігатури, як модель для визначення чутливості до будь-якої фармакотерапії.

Перед моделюванням СНС та через 14 і 28 діб після відтворення моделі у щурів реєстрували тиск у сечовому міхурі, необхідний для витікання першої краплини сечі (LPP — Leak Point Pressure). Перед дослідженням тварин вводили у наркоз, як при оперативному втручанні, сумішшю Зооцилу 100: Рометар (1:3) у об’ємі 30 мкл на 100 г маси тіла тварини.

У сечовий міхур через сечівник вводили катетер РЕ 50 та заповнювали його водою. Об'єм сечового міхура вимірювали як максимальний об'єм води, який вводили у сечовий міхур, при якому виникало сечовипускання. Даний показник необхідний для визначення об'єму рідини, яку вводять у сечовий міхур при вимірюванні LPP.

В експерименті тварини були розподілені на дві групи. У контрольній групі щурам здійснювали тільки розріз шкіри з двох боків над великим сідничним м'язом, після чого рану шкіри зашивали.

У тварин основної групи для відтворення моделі СНС спосіб здійснювався наступним чином. Втручання виконували при внутрішньочеревинній анестезії з розрахунку: кетамін – 9 мг маси тіла тварини, атропін – 0,025 мг на 100 г маси тіла тварини. Після підготовки операційного поля у верхній третині стегна проводили повздовжній розтин, після чого краї рани пошарово розширювали крюками та оголяли сідничний нерв, який перев’язували вище місця його біфуркації (нейлонова або проленова не розсмокувальна лігатура 1-0). Лігатуру виводили під шкіру, кінці нитки після перев’язки залишали до 2 см, для легкого видалення після завершення моделювання. Лігатуру знімали через 14 діб після проведення основних досліджень шляхом повторного розсічення рани в області раніше зробленої резекції. Такий спосіб дає можливість використовувати тварин, після зняття лігатури, як модель для вивчення лікарських форм. Після

завершення операції рану ушивали пошарово, для попередження її інфікування наносили гентаміцинову мазь.

Уродинамічними дослідженнями підтвердили створення моделі СНС [104, 105].

На 28 добу до атрофічних змін стінки сечового міхура приєднувалися склеротичні з переважно дифузним розростанням колагенових волокон між гладкими міозитами. Їх площина удвічі зросла, а саме до 0,47±0,046 проти 0,24±0,037 на 14 добу ($p<0,0001$). При цьому переважав і достовірно зростав колаген 1-го типу, тоді як 3-го типу статистично не змінювався (21,3±0,74 проти 19,4±0,88 на 14 добу і 13,0±0,74 в контрольній групі та 10,8±0,62 проти 12,1±0,48 на 14 добу і 4,2±0,41 відповідно). Водночас з атрофією спостерігали дистрофічні та дегенеративні зміни гладких міоцитів. Виявлено, що в м'язовому шарі еластичні волокна розподілені нерівномірно, їх кількість залишається зниженою у порівнянні з контрольною групою. Крім того, були встановлені зміни еластичних волокон у вигляді набухання та утворення грудочок. Значна частина волокон була представлена у вигляді зерен ("зернистий" розпад еластичних волокон), паличок або стрічок.

Результати патоморфологічних досліджень з виявленими особливостями перебудови колагенових волокон та дегенеративних змін в еластичних у органі-мішені з урахуванням анатомо-функціональної спрямованості дії складають основу подальшого уточнення механізмів виникнення рецидування СНС.

Складність та неоднозначність механізмів розвитку різновидів розладу сечовипускання актуалізує їх проблемність. Вона також напряму пов’язана із не менш важливою і до кінця не вирішеною проблемою лікувальної тактики при цьому. Різноплановість існуючих теорій потребувала різноаспектності підходів та методів дослідження для обґрунтування окремих ланок патогенезу. Вони особливо важливі з точки вибору адекватних лікарських засобів з метою корекції РС. Тому в наступних серіях досліджень ми вивчали вплив провідних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів

розвитку гіперактивного сечового міхура та стресового порушення уродинаміки, що моделювалися в експерименті.

Отримані дані, щодо зниження ендотеліальної та нейрональної ізоформи та підвищення індуцибельної фракції оксиду азоту в групі ГАСМ свідчать про інтенсивне утворення токсичних продуктів метаболізму NO. За даними літератури, як надлишок, так і нестача оксиду азоту може мати токсичний ефект на клітини, пов'язаний як з прямою дією на залізовмісні ферменти, так і з утворенням сильного окислювача, дуже реакційного і токсичного вільнорадикального з'єднання пероксинітриту.

У нашому дослідженні при ГАСМ та СНС встановлені зменшення експресії ендотеліальної ізоформи NO-синтази і посилення експресії індуцибельної ізоформи ферменту в інтерстиціальних клітинах, що оточують гладкі міозити, опосередковано свідчать про інтенсивне утворення токсичних продуктів метаболізму оксиду азоту. Отже, за результатами нашого дослідженнями та даними інших авторів саме інтерстиціальні клітини є головною мішенню NO в детрузорі при ГАСМ та СНС [32, 279, 289].

Ендогенне утворення NO як вазодилататора дуже важливо для підтримки мікроциркуляції в судинах і цілісності структурних компонентів стінки сечового міхура.

Таким чином, імуногістохімічний аналіз експресії індуцибельної, ендотеліальної та нейрональної фракцій NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі підтверджує їх участь у патогенетичних механізмах розладів нижніх сечовивідних шляхів. За даними дослідження основними клітинами, що синтезують NO-синтазу та беруть участь у скорочувальній активності гладких міозитів, є інтерстиціальні клітини м’язового шару стінки сечового міхура.

Порушення скоротливої функції сечового міхура можна теж віднести до каналопатії, де найвірогіднішою мішенню є калієві канали. Калієві канали відіграють надзвичайно важливу роль у гладеньких м’язах, оскільки їхня активація призводить до виходу іонів калію з клітини, що викликає

гіперполяризацію мембрани та розслаблення м'яза. Залежно від молекулярної будови та специфіки активації розрізняють декілька класів калієвих каналів, з яких найзначущішими для забезпечення міорелаксації є потенціал-залежні калієві канали (Kv) та кальцій-чутливі калієві канали великої провідності (ВКСа) [235, 248, 299, 318].

Дані літератури вказують, що саме ВКСа канали експресовані в більшій мірі та є найважливішими в регуляції скоротливої функції сечового міхура [215, 270, 282, 304].

Оскільки патологія ГАСМ пов'язується з рядом каналопатій, зокрема дисфункцією калієвих каналів, нами було проведено окреме дослідження для уточнення патогенезу. Результати демонструють значне зниження густини вихідного калієвого струму у окремих щурів з ГАСМ у порівнянні з контрольними тваринами.

Доведено, що селективний блокатор ВКСа каналів паксилін у концентрації 500 нмоль/л пригнічував калієві струми приблизно на 50% (з 98,2±15,1 до 50,7±1,3) пА/пФ та провідність каналів (з 0,49±0,07 до 0,25±0,01) пС/пФ. Це свідчить про їх значну експресію та ймовірно важливу роль у регуляції функцій сечового міхура.

У ході дослідження виявлено, що в стінці СМ тварин спостерігається посилення процесів ПОЛ з одночасним зниженням активності АОЗ. Вказані особливості не залишаються осторонь від складних біохімічних змін, що мають місце в патогенетичному механізмі розвитку ГАСМ. Зокрема вони потенціюють і підтримують дію макроергічних сполук, що беруть участь в життєдіяльності. Зниження, наприклад, активності фермента АТФ-ази, за таких умов, супроводжується деструктивними процесами в інших ферментах (протеаз, ліпаз, фосфоліпаз), що призводить до розвитку дегенеративних змін в міозитах.

Оскільки при ГАСМ відбувається порушення кровопостачання сечового міхура, то еритроцити, як одна з найбільш чутливих та репрезентативних моделей дослідження енергетичного стану макроорганізму, представляють

інтерес в розкритті патогенезу розладів функції. Перенесення ними кисню є АТФ-залежним процесом, що чутливо реагує на якісні та кількісні зміни в аденілатному пулі. Ці показники дозволяють з високою достовірністю оцінювати рівень функціювання тканин та органів при ГАСМ. Вивчення системної етіології зазначених порушень має враховувати цей аспект проблеми.

Отримані дані свідчать, що ГАСМ супроводжується значними змінами в кількісному складі системи аденілових нуклеотидів еритроцитів. За результатами нашого дослідження встановлено, що у експериментальних тварин з ГАСМ підвищена ритмічна активність детрузора відбувалася разом із збільшенням кількості c-kit-позитивних клітин (ІКК) на всіх термінах спостереження, що співпадає з даними інших авторів. Високий рівень дегрануляції БГ поряд зі зростанням їх кількості при ГАСМ свідчить про підвищення їх функціональної активності.

Аналіз наших даних дозволяє стверджувати, що продукти БГ впливають на скорочення і розслаблення гладком’язового апарату СМ. Для БГ можливість впливу на м'язи детрузора і нервові елементи досить велика і обумовлена продукцією цими клітинами різноманітних речовин: біогенних амінів (гістамін, серотонін, дофамін), протеогліканів, нейтральних пептидаз (хімаза, тріптаза), кислих гідролаз, лейкотрієнів, простагландинів, фактора активації тромбоцитів, деяких цитокінів (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), фактора росту фібробластів (FGF), фактора стовбурових клітин (GM-CSF), фактора судинної проникності і росту ендотелію судин. Крім продукції великої групи цитокінів, синтез FGF свідчить про участь даних клітин у склеротичних змінах стінки СМ, які були встановлені у нашій роботі, що узгоджується з даними інших дослідників.

На відміну від інших робіт, у нашому дослідженні ми практично не спостерігали запальної інфільтрації (лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами) стінки СМ, яку відмічають інші автори. В окремих тварин (2%) були тільки поодинокі лімфоцити, що вийшли за межі судинних стінок

в інтерстицій, що нівелює роль даних клітин, як патогенетичної ланки розвитку ГАСМ та СНС. На нашу думку, вплив на скорочувальну активність ГМК СМ реалізується в більшій мірі за рахунок гіпоксичного стану структурних елементів стінки, про що свідчили чисельні стази в судинах мікроциркуляторного русла.

Морфологічний аналіз гладких міоцитів при ГАСМ та СНС підтверджує вплив БГ та ІКК на скорочувальний стан ГМК. Так, нами спостерігався поліморфізм гладких міоцитів за величиною, ступенем забарвлення і розміром ядер. Клітини мали різну насиченість скорочувальними білками і виглядали або темнішими, або світлішими; частина гладких міоцитів була гіпертрофована або атрофована. Отримані нами дані щодо морфологічних змін ГМК співпадають з даними інших досліджень.

Гістохімічні дослідження БГ та імуногістохімічний аналіз експресії ІКК при ГАСМ та СНС підтверджує їх участь у патогенетичних механізмах розвитку зазначених патологій. Доведено також, що провідними клітинами, які впливають на скорочувальну активність гладких міозитів, є ІКК.

Основною реакцією БГ при моделюванні ГАСМ є підвищення їх кількості через 14 діб та незначне зниження на 28 добу експерименту з їх дегрануляцією, у той час як при перев’язці нерва спостерігалася в основному їх дегрануляція зі значним зменшенням кількості після 28 діб СНС ($p<0,001$).

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

Простежено, що в сечовивідній системі під впливом статевих гормонів відбувається експресія NO-синтази, основною функцією якої є участь в синтезі оксиду азоту (NO) і регуляції NO-залежної вазодітації, іннервації, метаболізму і енергетичного обміну.

При монозастосуванні тестостерону вже на 14 добу дослідження отримано суттєве зменшення маркування iNOS із підвищенням експресії

eNOS та nNOS порівняно з естрадіолом. Необхідно підкреслити, що одночасне використання тестостерону і естрадіолу забезпечує кращий результат.

На 28 добу при роздільному застосуванні тестостерону та тестостерону у комбінації з естрадіолом продовжували інтенсивно зростати позитивні зміни у вигляді зниження експресії iNOS в інтерстиціальних клітинах м'язової оболонки та субепітеліальних відділах власної пластинки стінки сечового міхура у порівнянні з групою, яка отримувала тільки естрадіол. Експресія eNOS та nNOS збільшувалася (з 0,5±0,01 до 0,65±0,02 та з 0,59±0,08 до 0,63±0,03 при тестостероні, відповідно; з 0,61±0,01 до 0,63±0,02 та 0,39±0,02 до 0,57±0,02 при тестостероні в комбінації з естрадіолом, відповідно) проти тільки у разі застосування естрадіолу з 0,34±0,01 до 0,43±0,03 та з 0,25±0,01 до 0,27±0,006, відповідно, а також в групах тестостерону та тестостерон+естрадіол порівняно з тваринами без фармакологічної корекції.

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

Варто звернути увагу на наступний аспект в роботі, виявлено, що ГАСМ супроводжується змінами на субклінічному рівні, зокрема в системі аденілових нуклеотидів. Значне зменшення відбувається за рахунок АТФ і АМФ, підтверджене також енергетичне виснаження клітин. В контексті зазначеного важливим є факт, що під впливом тестостерону та естрадіолу показники енергетичного обміну набули суттєвої позитивної динаміки, проте більшою мірою за результатами першого. Разом з тим, при одночасному їх застосуванні вже на 14 добу вони були найкращими з тенденцією в подальшому.

Таким чином, андроген-естрогенна дія проявляє патогенетичну спрямованість протекторного впливу на відновлення енергетичних ресурсів

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

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

Так, для щурів із ГАСМ характерним були зміни у вигляді підвищення кількості базофільних гранулоцитів, їх функціональної активності та ІКК. Вони були інтенсивнішими при тестостероні, ніж естрадіолі. При цьому зберігалася особливість кращих результатів у разі поєднання зазначених фармпрепаратів. Більшої виразності позитивна динаміка набула на 28 добу спостереження.

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

Зазначимо, що на 14 добу застосування тестостерону в промежині зменшувався набряк м'язових волокон та інтерстиційної тканини, покращувався кровообіг, про що свідчило відновлення стану навколишніх клітин. Частково відновлювався рівень глікогену в м’язових волокнах. Перивазально зменшувалась не тільки кількість тканинних базофілів, але й кількість дегранулюючих клитин. Діаметр капілярів дорівнював 3,17±0,26 мкм. Через 28 діб ознаки набряку інтерстиційної сполучної тканини були слабо вираженими. Підвищувався тонус судин гемомікроциркуляторного русла. Спостерігались лише поодинокі м'язові волокна з проявами помірного або слабого набряку. Діаметр капілярів становив 3,11±0,29 мкм.

На тлі застосування гормональних лікарських засобів ознаки ішемії у тварин з моделлю СНС значно знижувались, відновлювались тинкторіальні властивості цитоплазми м’язових волокон промежини. Ішемія, що викликала дилатацію судин ГМЦР, згасала, проте більш виражено при застосуванні

тестостерону та тестостерону в поєднанні з естрогеном. Надмірне колагеноутворення з ознаками склерозування призупинялось, а в пізні терміни спостерігалась інволюція надлишкової сполучної тканини, особливо це було помітно в ендомізії групи тварин з тестостероном та естрогеном, де колагенові волокна потоншувались, утворюючи характерну тривимірну сітку. Ознаки набряку теж згасали інтенсивніше при комбінованому застосуванні засобів. Водночас, відновлення рівня глікогену підтверджувало функціональну активність м'язових волокон. Корекція тестостероном та естрогеном стимулювала регенераційні процеси в клітинах тканин промежини, а відновлення стану судин гемомікроциркуляторного русла покращувало обмінні процеси.

Далі при узагальненні результатів враховуємо також вивчення впливу інших груп фармакологічних засобів при корекції уродинамічних розладів.

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

За результатами серії досліджень з тестування ефективності комплексної фармакокорекції порушень уродинаміки за умов оригінальних моделей були отримані наступні дані. Останнім часом значна увага наукової спільноти приділяється біофлавоноїдам як перспективним лікарським засобам. Зокрема, кверцетину, що є широко розповсюджений флавоноїдом, який виявляє широкий спектр фармакологічних властивостей, таких як вплив на апоптоз клітин, на активність протеїнкінази С, інгібування ліпоксигенази та ін.

Позитивний ефект застосування кверцетину може бути пов'язаний із зменшенням його інактивації вільними радикалами, що підтверджує його антиоксидантні та протиішемічні властивості. Перепарат в умовах нормоксії активує HIF-1α в різних клітинних культурах, збільшує експресію в них фактора росту ендотелію судин і глюкозного транспортера GLUT-1. Кверцетин блокує фактор, що інгібує HIF, аспарагініл гідроксилази, яка інактивує HIF-1α в умовах нормоксії. Крім того, антиоксидантна активність

флавоноїдів обумовлена інгібіцією фосфорилювання тирозину і активацією фосфоліпази D в активованих нейтрофілах, мієлопероксидази, а також зв'язуванням перехідних металів, які залучені до процесу розкладання H_2O_2 до гідроксильного радикалу. Також можливе утворення комплексів флавоноїдів з іонами металів, що знижують тим самим їх доступ до жирних кислот фосфоліпідів клітинних мембран. У нашому дослідженні застосування кверцетину призводило до послаблення оксидативного стресу при ГАСМ та СНС, що співпадає з працями інших дослідників.

Поряд з цим, нами встановлена значна супресія калієвих каналів при ГАСМ та їх відновлення при застосуванні кверцетину.

За даними нашого дослідження, в групі мірабегрону та його комбінації з гормональними препаратами спостерігалося достовірне зниження функціональної активності БГ, що свідчить про наявність у мірабегрону стимулюючого ефекту на бета$_3$-адренорецептори в комплексі з стабілізуючим ефектом на клітинні мембрани БГ.

Слід зазначити, що при порівнянні окремого застосування кверцетину та мірабегрону кращий позитивний ефект був досягнутий у разі їх комбінацій з гормонами, особливо з тестостероном.

Окреме введення спазмексу достовірно не вплинуло на функціональну активність та кількісний склад БГ при ГАСМ, проте при його комбінації з гормональними препаратами (тестостероном та естрадіолом) спостерігали позитивну динаміку тільки після 14 діб експерименті, на 28 добу зменшення кількості БГ та зниженння їх функціональної активності були не достовірними ($p<0,05$).

Таким чином, підсумовуючи результати вивчення впливу фармакологічних препаратів при корекції уродинамічних розладів приходимо до наступних висновків, які схематично висвітлені на рис. 10.1.

За умов ГАСМ:

- мірабегрон знижував скоротливу активність детрузора при нейрогенній стимуляції;

Рис. 10.1 Механізми реалізації протективного впливу досліджуваних фармакологічних препаратів за умов експериментального відтворення моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі

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

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

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

У результаті дослідження обґрунтованою стає концепція синергічної взаємодії тестостерону із естрогенами. Вона проявляється у вигляді: стабілізації гладком'язових структур стінок сечового міхура та уретри, що проявлялося їх опосередкованою гіпертрофією; пригніченням надлишкового синтезу колагену; пригніченням фіброзу та склерозу; відновленням атрофії м'язових елементів; відновленням еластичного каркасу оболонок; нормалізацією нейрогенних скорочень детрузора за рахунок зниження активності холінергічного компоненту. При загальній оцінці перспективною є комбінована корекція розладів сечовипускання засобами різнопланового механізму дії, а саме композиції статевих гормонів з біофлавоноїдами.

Таким чином, виявлені нами результати розкривають нові підходи комплексної патогенетично обґрунтованої схеми фармакокорекції в разі сумісного введення андрогену та естрогену, що слід розглядати як експериментальне обґрунтування доцільності їх застосування в лікувальній практиці у хворих жіночої статі.

ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Розроблені експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі відповідають особливостям перебігу

відповідних захворювань в клінічних умовах. Морфологічні зміни, що виникали підтверджують стадійність процесу, починаючи від компенсаторної гіпертрофії стінки з дегенеративними змінами гладких міоцитів, порушенням міжклітинних зв'язків за рахунок збільшення утворення незрілих колагенів 3 та 4 типу на ранніх термінах спостереження (14 доба), що з часом призводить до виснаження адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки сечового міхура на пізньому терміні експерименту (28 доба). Основні патоморфологічні зміни в стінці сечового міхура проявлялися структурною перебудовою (ремоделюванням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією м'язових пучків, послабленням або посиленням фуксинофілії та розволокненням з деформацією оточуючих структур сполучнотканинного каркасу м'язового шару, збільшенням утворення незрілих колагенів 3 та 4-го типів на ранніх етапах та колагену 1-го типу на пізніх строках спостереження.

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

5. За результатами морфологічного дослідження доведено, що при гіперактивному сечовому міхурі характерним було підвищення кількості базальних гранулоцитів (в 5,8 рази та в 4.0 рази, $p<0,001$), їх функціональної активності (в 4,2 рази та в 4.5 рази, $p<0,001$) та кількості інтерстиціальних клітин Кахаля (в 3,2 рази та в 3,3 рази, $p<0,001$) на14-у та 28-у добу спостереження. При стресовому нетриманні сечі кількість базальних

гранулоцитів була значною тільки на 14 добу експерименту (в 2,4 рази, $p<0,001$), що можна пояснити компенсаторною реакцією на зниження загального обсягу нервових елементів в стінці сечового міхура за рахунок атрофії та фіброзних змін стінки сечового міхура; на 28 добу досліду спостерігали різке зменшення кількість базальних гранулоцитів (в 2,0 рази, $p<0,001$), їх функціональної активності (в 2,3 рази, $p<0,001$) та кількості інтерстиціальних клітин Кахаля (в 2,5 рази, $p<0,001$), що свідчить про декомпенсацію та виснаження їх функціональної активності.

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

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

8. Мірабегрон сумісно з тестостероном і естрадіолом при розладах сечовипускання за умов гіперактивного сечового міхура сприяє стабілізації продукції колагену 3 і 4 типу на ранніх термінах спостереження, тоді як кверцетин в подібній комбінації виявив себе ефективніше на пізніх термінах. Простежена позитивна динаміка експресії eNOS та nNOS та виражене

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анализ факторов риска развития стрессового недержания мочи у женщин / Д.М. Абдеева, В.Е. Балан, Д.Ю. Трофимов, А.Е. Донников // Акушерство. Гинекология. Репродуктология. – 2012. – Т. 6, №2. – С. 41-47.

2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Автандилов Г.Г. – Москва : Медицина, 1990. – 348 с.

3. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики / Автандилов Г.Г. – Москва : РМАПО, 2007. - 480 с.

4. Акуленко Л.В. Дисфункция тазового дна у женщин в аспекте генетических исследований / Л.В. Акуленко, Г.Р. Касян, Ю.О. Козлова [и др.] // Урология. – 2017. - №1. – С. 76-79.

5. Александров В.П. Стрессовое недержание мочи у женщин / В.П. Александров, А.А. Куренков, В.В. Николаева. – Санкт Петербург : МАПО, 2006 - 92 с.

6. Аль-Шукри С.Х. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи / С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин. – С-Пб, 2001. – 41 с.

7. Аль-Шукри С.Х. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузиря / С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин // Урологические ведомости. – 2011. – Т. 1, №1. – С. 21-25.

8. Аль-Шукри С.Х. Имидафенацин в лечении гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи: результаты открытого многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования / С.Х. Аль-Шукри, Д.Ю. Пушкарь, О.И. Аполихин [и др.] // Урология. – 2018. - №6. – С. 20-26.

9. Аполихина И.А. Акушерско-гинекологические факторы риска недержания мочи / И.А. Аполихина, В.В. Ромих, В.В. Андинян // Акушерство и гинекология. – 2003. - №5. – С. 7-10.

10. Аполихина И.А. Недержание мочи у женщин и влияние его на качество жизни / И.А. Аполихина // Медицина и качество жизни. – 2005. – № 1. – С. 48 – 51.

11. Астапенко А.В. Нейрогенный мочевой пузырь: патогенез, классификация, клиника, диагностика, лечение / А.В. Астапенко, С.А. Лихачев, Г.В. Забродец // Белорус. мед. журн. – 2002. – № 2. – С. 4-6.

12. Барабой В.А. Фізіологія, біохімія і психологія стресу / В.А. Барабой, О.Г. Резніков. - К. : Інтерсервіс, 2013. - 314 с.

13. Бердичевский В.Б. Не-нейрогенные активаторы сократимости миоцитов и их роль в реализации накопительно-эвакуационных функций мочевого пузыря / В.Б. Бердичевский, Б.А. Бердичевский // Урология. – 2018. - № 2. – С.121-123.

14. Бондаренко Т.В. Методические рекомендации по организации помощи гражданам пожилого возраста с патологией мочеиспускания в государственных учреждениях здравоохранения (для организаторов здравоохранения, врачей гериатров, урологов, акушеров-гинекологов, медицинских сестер) / Т.В. Бондаренко, В.Г. Гомберг, Е.Г. Зоткин, В.Ф. Беженарь. – С-Пб, 2009. – 33 с.

15. Буянова С.Н. Диагностика и лечение недержание мочи у женщин / С.Н. Буянова, В.Д. Петрова, М.А. Чечнева // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2002. - №4. – С. 52-61.

16. Буянова С.Н. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи / С.Н. Буянова, С.В. Савельев, В.Д. Петрова [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. - №5. – С.19-23.

17. Вереша Р.В. Кримінальна відповідальність за жорстоке поводження з варинами (порівняльно-правовий аспект) / Р.В. Вереша // Вісник Академії адвокатури України. – 2014. – Т. 11, №1. – С. 53–61.

18. Вирясов А.В. Актуальные проблемы состояния эмоционально-психологического статуса пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих недержанием мочи / А.В. Вирясов, Н.А. Колпакова, С.Г.

Горелик, П.Н. Белоусов // Фундаментальные исследования. – 2014. – Ч. 5, №10. – С. 855-859.

19. Вирясов А.В. Уровень информированности врачей по проблеме недержаня мочи / А.В. Вирясов, А.С. Новикова, Г.Г. Шагинян [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10. – С. 863-869.

20. Витшев П.С. Изучение качества жизни пациентов после хирургического лечения / П.С. Витшев, И.Н. Крылов, Ф.А. Шпаченко // Хирургия. – 2000. - №1. – С. 64-67.

21. Вишневский Е.Л. Комбинированная фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря у женщин / Е.Л. Вишневский, В.В. Данилов // Врачебное сословие. –2005. –№ 6. – С. 9-15.

22. Вишневский Е.Л. Урофлоуметрия / Е.Л. Вишневский, Д.Ю. Пушкарь, О.Б. Лоран [и др.]. — Москва : Печатный Город, 2004. — 220 с.

23. Гаврилюк О.М. Оцінка ефективності магнітно-резонансної урографії з діуретичним навантаженням в діагностиці уретерогідронефрозу / О.М. Гаврилюк, Т.С. Головко, Ю.В. Вітрук [та ін.]. // Клиническая онкология. – 2013. – Спец. вып. 1. – С. 41–42.

24. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания / З.К Гаджиева : Автореф. дис. …д-ра мед наук.: 14.00.40 – урология. – Москва, 2009. – 48 с.

25. Гаджиева З.К. Недержание мочи у женщин / З.К. Гаджиева, М.А. Газимиев, Г.Р. Касян // Урология. – 2016. - №2. – С. 20-36.

26. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей у женщин в климактерии / З.К Гаджиева : Автореф. дис. ….канд. мед. наук : 14.00.40 - урология. – Москва, 2001. – 26 с.

27. Гайбуллаев А.А. Опыт применения слининговой уретропексии трансобтураторным методом в лечении женщин со стрессовым недержаним мочи / А.А. Гайбуллаев, А.А. Абдуризаев // Урология. – 2014. - №3. – С. 21-24.

28. Гайбуллаев А.А. Распространенность недержания мочи у женщин и факторы риска его развития в регионе Южного Приаралья / А.А. Гайбуллаев, Г.Т. Искандарова, А.А. Абдуризаев // Урология. – 2016. - №2. – С. 37-42.

29. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. Т. 2 / И.В. Гайворонский. — С-Пб : Спецлит, 2000. – 326 с.

30. Галинский А.А. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у крыс при дисбалансе оксида азота / А.А. Галинский, Н.Ю. Ошмянская, В.А. Макарчук [и др.] // Світ медицини та біології. – 2014. - № 4(46). – С. 84-91.

31. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирин // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

32. Глебов А.Н. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях введения кверцетина и селективного ингибитора NO-синтазы / А.Н. Глебов, М.А. Глебов // Военная медицина. – 2009. - №3. – С. 125-128.

33. Глыбочко П.В. Интегративная урология: руководство для врачей / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев. – Москва : Медфорум, 2014. – 432 с.

34. Горбунова Н.А. Регламентация экспериментов на животных – этика, законодательства, альтернативы / Н.А. Горбунова. – Москва, 1998. – 18 с.

35. Горизонтов П.Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма / П.Д. Горизонтов. – Москва : Медицина, 1981. – 214 с.

36. Горовий В.І. Стресове нетримання сечі у жінок / В.І. Горовий, В.П. Головенко, О.О. Процепко [та ін.]. – Вінниця : РВВ ВАТ Вінобл-друкарня, 2003. – 304 с.

37. Горовий В.І. Сучасні підходи до діагностики та лікування нетримання сечі у жінок. Деякі аспекти класифікація та лікування стресового нетримання сечі у жінок / В.І. Горовий // Урологія. – 2012. - №1. – С. 21-33.

38. Горовий В.І. Клінічна анатомія сечостатевих органів / В.І. Горовий, В.О. Шапринський, Б.Ф. Мазарчук [та ін.]. - Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2016. – 640 с.

39. Горовий В.І. Невідкладна урологія в практиці лікарів хірургічного профілю / В.І. Горовий, В.О. Шапринський, Г.В. Чайка [та ін.]. Вінниця : ТВОРИ, 2018. – 824 с.

40. Горовий В.І. Класифікація нетримання сечі у жінок / В.І. Горовий, О.М. Капшук, О.І. Яцина, [та ін.] // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №6. – С. 42-44.

41. Горовий В.І. Вибір методу хірургічного лікування стресового нетримання сечі у жінок без пролапсу тазових органів / В.І. Горовий, О.І. Яцина, Л.Ю. Трифонюк, Р.К. Балацький // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №5. – С. 36-45.

42. Гомберг В.Г. Недержание мочи: как повысить качество жизни / В.Г. Гомберг // Новая аптека. — 2013. — № 12. — С. 48–49.

43. Даренков С.П. Первый опыт применения регулируемого субуретрального слинга в лечении стрессового недержания мочи анатомического типа у женщин / С.П. Даренков, Г.Г. Кривобородов, Н.С. Ефремов [и др.] // Урология. – 2012. - №2. – С. 32-35.

44. Денисов С.Д. Требования к научному експерименту с использованием животных / С.Д. Денисов, Т.С. Морозкина // Здравоохранение. – 2001. - №4. – С. 40-42.

45. Державин В.М. Экспериментальное изучение патогенеза нейрогенного мочевого пузыря / В.М. Державин, Е.А. Вишневский, Б.С. Гусев // Урология и нефрология. – 1977. – №4. – С. 32–36.

46. Дехтяр Ю.М. Особливості уродинаміки нижніх сечових шляхів у хворих за ідіопатичного гіперактивного сечового міхура / Ю.М. Дехтяр, Ф.І. Костєв, О.І. Яцина [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2018. - №1. – С. 71-73.

47. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей. Про

ратифікацію Європейської конвенції про захист домашніх тварин. - Закон України від 18 вересня 2013 р.. Відомості Верховної Ради України. – 2014. – №20–21. – Ст. 734.

48. Железная А.А. Отношение к болезни и качество жизни у пациентов с недержаним мочи / А.А. Железная, К.В. Чайка, Н.В. Петренко // Медико-социальні проблеми сім'ї. – 2011. – Т.16, №2. – С. 70-74.

49. Западнюк И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захарина, Б.В. Западнюк. – Киев : Вища школа, 1983. – 381 с.

50. Ибинаева И.С. Научное обоснование разработки алгоритма ведения женщин с недержанием мочи / И.С. Ибинаева : Автореф. дис. … канд. мед. наук: 01.00.40 – урология. – Москва, 2012. - 39 с.

51. Ильина И.Ю. Особенности мочеиспускания у гинекологических больных / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, В.О. Маликова, А.А. Чикишева // Гинекология. – 2016. – Т. 15, №5. – С. 1-4.

52. Имамвердиев С.Б. Имплантация свободной синтетической петли при стрессовой инконтиненции у женщин (операция TVT) / С.Б. Имамвердиев, С.Б. Петров, А.А. Бахышов, А.В. Куренков // Репродуктивное здоровье и перинатология (Баку). — 2005. - №3. – С.81-83.

53. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 [Электронный ресурс] // https://storify.com/richingninneu/oprosnik-sf-36-instrukciya.

54. Калиниченко С.Ю. Влияние женской андрогенной неостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе / С.Ю. Калиниченко, С.С. Апетов, Е.А. Греков, Ю.А. Тишова // Лечащий врач. – 2012. - №3. – С. 20-24.

55. Калиниченко С.Ю. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная ендокринология тестостерона у женщин / С.Ю. Калиниченко, И.А. Тюзиков, Ю.А. Тишова, Л.О. Ворслов // Гинекология. Эндокринология. – 2015. - №14(115). – С.59-64.

56. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии / Д.В. Кан. – Москва : Медицина, 1986. – С. 382-439.

57. Касян Г.Р. Недержание мочи: современные стандарты лечения и новые перспективы / Г.Р. Касян // Урология. – 2013. - № 6. – С.111-117.

58. Касян Г.Р. Синдром гиперактивного мочевого пузыря в клинической практике врача-уролога / Г.Р. Касян, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева, Д.Ю. Пушкарь. – Москва, ООО Издательский дом АБВ-пресс, 2016. - 38 с.

59. Кира К.Е. Слининговые операции в лечении стрессового недержания мочи у женщин / К.Е. Кира, А.А. Безменко, Е.Ф. Кира // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т.5, №4. - С.126-130.

60. Князюк А.С. Недержании мочи при напряжении у женщин / А.С. Князюк, Н.Г. Шебушев, С.Н. Литвиненко, И.В. Чипура // Новости хирургии. – 2007. – Т. 15, №2. – С.106-111.

61. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. –Минск : Беларусь, 1982. – С. 281–283.

62. Коршунов М.Ю. Опросник ПД-КЖ – валидованный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов / М.Ю. Коршунов, Е.И. Сазыкина // Журнал акушерства женских болезней. – 2008. - №3. – С. 86-93.

63. Коршунова Е.С. Новое в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем. Мирабегрон: прошлое, настоящее, будущее / Е.С. Коршунова // Урология. – 2018. - №5. – С.170-174.

64. Косолапов В.А. Антиоксидантная защита и перекисное окисление липидов в тканях крыс после гипобарической гипоксии / В.А. Косолапов, О.В. Островский, А.А. Спасов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –1998. –Т.126, № 11. – С. 519–521.

65. Костєв Ф.І Енерготропний ефект препарату кверцетин на гіперактивний сечовий міхур в експерименті / Ф.І. Костєв, Р.В. Савчук // Одеський медичний журнал. – 2008. - № 5. – С. 33-35.

66. Костєв Ф.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура: методичні рекомендації / Ф.І. Костєв, Ю.М. Дехтяр, О.І. Яцина. – Одеса, 2016. – 15 с.

67. Костєв Ф.І. Поширеність розладів сечовипускання серед жіночого населення України, їх соціальний вектор / Ф.І. Костєв, Н.О. Сайдакова, О.І. Яцина // Досягнення біології та медицини. – 2018. - №1(31). – С. 29-34.

68. Костюк І.Ю. Нетримання сечі у жінок репродуктивного віку: огляд літератури / І.Ю. Костюк, Г.В. Чайка // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – №1. – С. 342-346.

69. Краснокутская З.Е. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в патогенетических механизмах некоторых заболеваний / З.Е. Краснокутская : Автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 - біохімія. – Душанбе, 2003. – 43 с.

70. Краснопольский В.И. Эндоскопические методы коррекции стрессового недержания мочи / В.И. Краснопольский. – Москва : Медицина, 1997. – 32 с.

71. Краснопольский В.И. Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, А.А. Попов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2010. – 320 с.

72. Кривобородов Г.Г. Комплексный медикаментозный подход к лечению симптомов гиперактивного мочевого пузыря / Г.Г. Кривобородов, Е.И. Тур // Урология. – 2017. - №1. – С. 82-87.

73. Крилова О.О. Роль NO в розвитку хронічного панкреатиту / О.О. Крилова // Буковинський медичний вісник. – 2011. - №15(2). – С.218–221.

74. Кузьмин И.В. Оценка качества жизни у больных с гиперактивностью мочевого пузыря / И.В. Кузьмин // Нефрология. – 2006. – Т.10, №4. – С. 93-97.

75. Кузьмин И. В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и срочного недержания мочи / И.В. Кузьмин // Урологическая ведомость. – 2015. - №5 (3). – С. 30-34.

76. Кулаков В.И. Акушерско-гинекологические факторы риска недержания мочи у женщин / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекологич. – 2005. - № 3. – С. 32-36.

77. Кульчавеня Е.В. Гиперактивный мочевой пузырь как маска хронического простатита / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, А.А. Бреусов // Урология. – 2012. - №6. – С. 43-46.

78. Куренков А.В. Результаты исследования качества жизни у пациентов пожилого возраста с недержаним мочи / А.В. Куренков, Б.К. Комяков, К.О. Шарвадзе, Е.С. Шпиленя // Мед. вестник Башкортостана. – 2015. – Т.10, №3. – С. 53-56.

79. Левченкова О.С. Возможности фармакологического прекондиционирования / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков // Вестник Рос. академии мед. наук. – 2016. - №71(1). – С. 16-24.

80. Леонова З.А. Синтез и функции женских половых гормонов / З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский мед. журнал. – 2013. - №2. – С. 10-13.

81. Лоран О.Б. Морфологическая характеристика гиперактивного мочевого пузыря / О.Б. Лоран, С.А. Писарев // Консилиум медикум. – 2006. – Спец. вып. – С. 5-9.

82. Лоран О.Б. Качество жизни у женщин после слининговой коррекции стрессового недержания мочи / О.Б. Лоран, А.В. Серегин, З.А. Давлатов // Дальневосточный мед. журнал. – 2015. - №.5 – С. 42-51.

83. Лоран О.Б. Реактивные преобразования микрососудов в уретре экспериментальных животных при воздействии коллагенового геля / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, В.К. Шишло, П.В. Королев // Московский хирургический журнал. – 2012. - №2 (24). – С. 33-37.

84. Мазо Е.Б. Результаты электромиографических исследований при консервативном лечении стрессового недержания мочи у женщин / Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов, Л.Ф. Касаткина // Урология. – 2001. - № 5. – С. 2-5.

85. Мазо Е.Б. Гиперактивный мочевой пузырь / Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов. – Москва : Вече, 2003. – 160 с.

86. Макаров А.В. Экспериментальные модели стрессового недержания мочи / А.В. Макаров, Т.Х. Фатхудинов, Е.А. Туховская [и др.] // Урология. – 2015. - №4. – С. 24-28.

87. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Ланималогия. – 1993. - №1. – С.29.

88. Миронов В.Н. Оптимизация диагностики и хирургического лечения комбинированных форм пролапса тазовых органов и стресс недержания мочи у женщин / В.Н. Миронов : Автореф. дис….д-ра мед. наук : 14.01.23 – урология. – Санкт-Петербург, 2015. – 42 с.

89. Мудраковская Э.В. Актуальная проблема женщин в постменопаузе – урогенитальные расстройства / Э.В. Мудраковская, С.Г. Горелик, Н.А. Колпакова, Я.В. Журавлева // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. - №10. – С. 111-116.

90. Мудраковская Э.В. Гиперактивный мочевой пузырь у лиц пожилого и старческого возраста / Э.В. Мудраковская, С.Г. Горелик, Н.А. Колпакова, Я.В. Журавлева // Научные ведомости Бел. ГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. - Т.18, № 10-1 (129). – С. 106-110.

91. Муслимова С.З. Дифференцированный подход к лечению различных типов недержания мочи у женщин / С.З. Муслимова // Межд. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. - № 12-10. – С. 1805-1810.

92. Неймарк А.И. Консервативное лечение императивного смешанного недержания мочи у женщин / А.И. Неймарк, М.В. Ряполов // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т.91, №4. – С. 508-511.

93. Неймарк А.И. Принципы терапии женщин с дизурическими расстройствами в климактерии / А.И. Неймарк, М.В. Раздорская, К.А. Сизов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – №4. – С. 49-52.

94. Неймарк А.И. Урогенитальные проявления климактерического синдрома, лечение / А.И. Неймарк, М.В. Раздорская, Н.В. Шелковникова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, №2. – С. 208-211.

95. Неймарк А.И. Смешанная форма недержания мочи у женщин и эстрогенодефицит / А.И. Неймарк, М.В. Раздорская, Н.В. Шелковникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – №1. – С. 61-67.

96. Неймарк А.И. Новое в лечении гиперактивного мочевого пузыря с императивным недержаним мочи у женщин / А.И. Неймарк, М.В. Раздольская, И.В. Снегирёв // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – №2. – С. 115-121.

97. Неймарк А.И. Недержание мочи у женщин / А.И. Неймарк, М.В. Раздольская. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 127 с.

98. Неймарк А.И. Диагностика и лечение синдрома гиперактивного мочевого пузыря при повреждениях таза / А.И. Неймарк, А.Н. Войтенко, А.В. Бондаренко [и др.] // Урология. – 2015. - №5. – С. 38-42.

99. Нечипоренко А.Н. Урофлоурометрия в диагностике стресового недержания мочи у женщин / А.Н. Нечипоренко, М.В. Савицкий, Н.А. Нечипоренко // Медицинские новости. – 2016. - №6. – С. 68-70.

100. Нечипоренко А.Н. Оценка качества жизни женщин со стрессовым недержанием мочи до и после хирургического лечения / А.Н. Нечипоренко, Н.А. Нечипоренко, Н.С. Лотошинская // Медицинские новости. – 2014. - №8. – С.49-52.

101. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – Москва : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.

102. Осипов И.Б. Случай успешной ботулинотерапии гиперактивного мочевого пузыря / И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, Р.С. Задыкян // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2016. – Т.175, № 1. – С. 136.

103. Осипова Н.А. Суточный ритм мочеобразования и мочеотделения при недержании мочи у женщин / Н.А. Осипова, Д.А. Ниаури, Г.М. Зиятдинова // Гинекология. – 2015. – Т.17, № 2. – С. 74-76.

104. Яцина О.І. Спосіб моделювання стресового нетримання сечі / О.І. Яцина, Ф.І. Костєв. Патент на корисну модель № 127669, UA, МПК 92016.01) G09B 23/00 ; заявл. 25.04.2018; опубл. 10.08. 2018. Бюл. №15.

105. Яцина О.І. Спосіб моделювання гіперактивного сечового міхура / О.І. Яцина, Ф.І. Костєв. Патент № 127670 ; заявл. 25.04.208; опуб. 10.08.2018. Бюл. № 15.

106. Гаврилюк О.М. Спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів / О.М. Гаврилюк, Т.С. Головко, О.І. Яцина, О.А. Кононенко. Патент на корисну модель № 90003 Україна, МПК (2014.01) A 61 B 6/00 ; заявл. 29.11.2013; опубл. 12.05.2014. – Бюл. № 9.

107. Патон Б.Є. Пристрій керування профілографом / Б.Є. Патон, І.Б. Щепотін, Є.О. Стаховський [та ін.]. Патент на корисну модель № 72059 Україна, МПК (2012.01) H02P 7/00 ; заявл. 09.12.2011; опубл. 10.08.2012. – Бюл. № 15.

108. Костєв Ф.І. Спосіб моделювання синдрому хронічного тазового болю / Ф.І. Костєв, О.В. Руденко, П.І. Лавренюк. Патент на корисну модель № 104848 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28 ; заявл. 21.07.2015; опубл. 25.02.2016. – Бюл. №4.

109. Пирогов В.О. Лікування нейрогенних дисфункцій сечового міхура в жінок у постменопаузі / В.О. Пирогов, П.В. Чабанов // Здоровье женщины. – 2010. - №6. – С. 90-92.

110. Пирогов В.О. Неврогенные расстройства мочеиспускания / В.О. Пирогов // Мистецтво лікування. – 2004. - №9. – С. 25-55.

111. Пермяков А.С. Современные возможности миниинвазивных операций при лечении стрессовой инконтиненции у женщин в амбулаторно-поликлинических условиях / А.С. Пермяков : Автореф. дис….канд. мед. наук : 14.01.23 – урология. – Москва : РУДН, 2012. – 27 с.

112. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) / В.Д. Петрова : Автореф. дис….д-ра мед. наук : 14.00.01 – акушерство и гинекология. – Москва, 2005. – 48 с.

113. Пірожок І.О. Клінічно-уродинамічне обґрунтування використання медикаментозної терапії гіперактивного сечового міхура у жінок / І.О. Пірожок : Автореф. дис….канд. мед. наук : 14.01.06 – урологія. – Київ, ДУ ІУНАМНУ 2008. – 17 с.

114. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь / Д.Ю. Пушкарь. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 160 с.

115. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин / Д.Ю. Пушкарь : Автореф. дис….д-ра мед. наук : 14.00.40 – урология. Москва, 1996. – 45 с.

116. Пушкарь Д.Ю. Тазовые расстройства у женщин / Д.Ю. Пушкарь, Л.М. Гумин. — Москва : МЕД пресс-информ, 2006. — 256 с.

117. Пушкарь Д.Ю. Этиология, патогенез и методы определения ургентного мочеиспускания / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, П.И. Раснер [и др.] // Урология. – 2010. - №3. – С. 61-68.

118. Пушкарь Д.Ю. Малоинвазивные операции для лечения недержания мочи у женщин / Д.Ю. Пушкарь, Г.Р. Касян, М.Ю. Гвоздев [и др.] // Урология. – 2011. - №4. – С. 16-20.

119. Пушкарь Д.Ю. Вопросники как инструмент оценки качества жизни пациентки урогинекологического профиля / Д.Ю. Пушкарь, М.Ю. Гвоздев, Н.В. Тупикина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. - №1. – С. 23-29.

120. Пушкарь Д.Ю. Функциональная урология и уродинамика / Д.Ю. Пушкарь, Г.Р. Касян. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 376 с.

121. Раздорская М.В. Диагностика и тактика лечения различных форм недержания мочи у женщин / М.В. Раздорская : Автореф. дис….д-ра мед. наук : 14.01.23 – урология. – Москва, 2013. – 40 с.

122. Раздорская М.В. Некоторые особенности предоперационной подготовки женщин со стрессовым недержанием мочи / М.В. Раздорская, А.И. Неймарк, А.В. Мазырко, Н.В. Шелковникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. - № 1. – С. 26-30.

123. Розенберг П.А. Химические методы исследования биологических субстратов в профпатологии / П.А. Розенберг, Н.К. Бялко. – Москва : Медицина, 1969. – 182 с.

124. Рощина Г.Ф. Альтернативные методы коррекции климактерических расстройств / Г.Ф. Рощина // Здоровье женщины. – 2013. - №6. – С. 131-135.

125. Русских А.Н. Морфология женского уретровезикального сегмента при функциональном недержании мочи / А.Н. Русских // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. - №3 (44). – С. 38-41.

126. Русских А.Н. Функциональное недержании мочи у женщин / А.Н. Русских // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. - №3 (69). – С. 11-19.

127. Ряполова М.В. Ультразвуковое исследование нижних мочевых путей у женщин со стрессовым недержанием мочи как метод диагностики и эффективности хирургической коррекции / М.В. Ряполова, А.В. Москвитин // Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. – 2000. - № 2. – С.128-130.

128. Савицкий Г.А. Недержание мочи в связи с напряжением у женщин / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – С-Пб : ЭЛБИ, 2000. – 136 с.

129. Савчук Р.В. Біофлаваноїд кверцетин у лікуванні хворих на гіперактивний сечовий міхур / Р.В. Савчук // Одеський медичний журнал. – 2009. - №3 (113). – С. 46-49.

130. Савчук Р.В. Регуляция сократительной активности мочевого пузыря *in vitro* и *in vivo* / Р.В. Савчук, Ф.И. Костев, И.И. Сейфуллина, Н.В. Шматков // Здоровье мужчины. – 2009. - №2 (29). – С. 179-82.

131. Савчук Р.В. Роль енергетичних змін тканини детрузора в патогенезі розвитку гіперактивного сечового міхура (експериментальне дослідження) / Р.В. Савчук: Автореф. дис….канд. мед. наук : 14.01.06 – урологія. – Київ, ДУ ІУНАМНУ, 2010. – 20 с.

132. Савчук Р.В. Энергетический обмен в ткани детрузора в условиях экспериментального гиперактивного мочевого пузыря / Р.В. Савчук, В.М. Ходос // Здоровье мужчины. – 2013. - № 2. – С. 175-175.

133. Сапсай А.О. Вибір методу лікування жінок із стресовим нетриманням сечі без опущення тазових органів / А.О. Сапсай : Автореф. дис….канд. мед. наук : 14.01.06 – урологія. – Київ, ДУ ІУНАМНУ, 2010. – 20 с.

134. Серегин А.В. Недержание мочи: возможности консервативной терапии / А.В. Серегин, Л.А. Синякова, Довлатов З.А., Т.А. Матвеевская // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т.5, №1. – С. 74-77.

135. Сайдакова Н.О. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки) / Н.О. Сайдакова, О.В. Шуляк, С.П. Дмитришин [та ін..] // Урологія. - 2018. - №3. – С. 28-36.

136. Сайдакова Н.О. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2016-2017 роки. МОЗ України; ДУ «Інститут урології НАМН України»; ДЗ Центр медичної статистики МОЗ України / Н.О. Сайдакова, Л.М. Старцева, Г.Є. Кононова, Н.Г. Кравчук. – Київ : Поліум, 2018. – 216 с.

137. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов / В.Н. Серов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2010. – Т.4, №1. – С. 21-36.

138. Сорока П.Г. Качества жизни женщин после оперативного лечения стрессового недержания мочи / П.Г. Сорока : Автореф. дис….канд. мед. наук : 14.00.40 – урология. – Санкт Петербург : ВМА, 2009. – 25 с.

139. Сорока П.Г. Вопрос качества жизни в урогинекологии / П.Г. Сорока, Е.И. Новиков, И.В. Сорока, И.С. Карнаухов // Гинекология. – 2008. – Т.9. – С. 183-196.

140. Соснин Н.А. Некоторые особенности качества жизни пациенток, страдающих недержанием мочи / Н.А. Соснин, А.Г. Калинин, Н.А. Мартынова // Экология человека. – 2009. - №4. – С. 41-44.

141. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – Москва : Медицина, 1977. – 68 с.

142. Сухих Г.Т. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе /

Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, Л.М. Ильина [и др.]. – Ярославль : Литтера, 2009. – 249 с.

143. Тевлин К.П. Гиперактивность мочевого пузыря / К.П. Тевлин, Д.Ю. Пушкарь, О.Б. Щавелева // Русский мед. журнал. – 2000. – Т. 8(3). – С. 144–148.

144. Терещенко А.С. Рациональные средства реабилитации недержания мочи у женщин / А.С. Терещенко // Concilium medicum Ukraina. – 2010. – Т.4, №6. – С. 23-24.

145. Тихомирова Е.В. Урогенитальные расстройства. Перименопауза и урогенитальные расстройства / Е.В. Тихомирова // Consilium medicum. – 2006. – Т.8, № 6. – С. 66–71.

146. Токтар Л.Р. Хирургическая коррекция тазового дна после акушерской травмы промежности / Л.Р. Токтар: Автореф. дис…канд. мед наук : 14.00.01 – акушерство и гинекология. – Москва, 2005. – 25 с.

147. Тюзиков И.А. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиология, клинические «маски» и фармакотерапия с применением трансдермальных форм тестостерона / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калиниченко, С.С. Апетов // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2014. - №1. – С. 33-43.

148. Усольцева Е.Н. Динамика некоторых показателей качества жизни женщин при гормональной коррекции урогенитальных атрофических расстройствах / Е.Н. Усольцева, Е.В. Брюхина // Экология человека. – 2011. - №1. – С. 28-34.

149. Филиппова Е.С. Русскоязычная версия шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) / Е.С. Филиппова, И.В. Баженов, Л.И. Волкова [и др.] // Урология. – 2018. - №6. – С. 5-13.

150. Фурманов Ю.О. Розробка модифікованих сітчастих полімерних ендопротезів з плівковим покриттям / Ю.О. Фурманов, І.М. Савицька, Г.В. Дударенко [та ін.] // Клінічна хірургія. - 2018. - №2. – С. 69-72.

151. Хайдарова Ф.А. Тестостерон и качество жизни женщин / Ф.А. Хайдарова, С.С. Нигматова // Ендокринологія. – 2012. - №2 (42). - С. 137-142.
152. Херт Г. Оперативная урогинекология: руководство для врачей: пер. с англ. / Под ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 11с.
153. Чайка О.М. Періопераційна діагностика та диференційоване лікування нетримання сечі у жінок з геніальним пролапсом (клініко-експериментальне дослідження) / О.М. Чайка : Автореф. дис….канд. мед. наук : 14.01.06 – урологія. – Київ, ДУ ІУ НАМНУ, 2016. – 24 с.
154. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её активности в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – №11. – С. 678-681.
155. Шамугия Н.М. Контроль кровотечения, уменьшение размеров миоматозных узлов и обратимые изменения эндометрия у больных с симптомной миомой матки при терапии улипристала ацетатом / Н.М. Шамугия, М.М. Сонова, А.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. - №6. – С. 54-60.
156. Яговдик И.Н. Алгоритм диагностического поиска при жалобах на недержание мочи у женщин / И.Н. Яговдик, Р.В. Кузнецов // Журнал ГрГМУ. – 2008. - №4. – С. 74-77.
157. Яцина О.І. Комплексне лікування нетримання сечі у жінок (власний досвід) / О.І. Яцина // Український медичний часопис. – 2016. - №4 (114). – С. 110-112.
158. Яцина О.І. Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м’язів гіперактивного сечового міхура щурів / О.І. Яцина, М.І. Мельник, О.В. Паршиков [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. - №6(51). – С. 83-88.
159. Яцина О.І.Зміни скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура щурів під впливом троспію хлориду / О.І. Яцина, О.В. Паршиков, Ф.І.

Костєв, А.І. Соловйов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. - №4-5(55). – С. 96-101.

160. Яцина О.І. The overactive bladder model anatomical and morphological correlates / О.І. Яцина // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, N 4. - P. 547-555.

161. Яцина О.І. The experimental overactive bladder modelling / Яцина О.І., Савицька І.М., Вастьянов Р.С., Вернигородський С.В // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, N 7. - P. 683-691

162. Яцина О.І. The experimental modelling of stress urinary incontinence / Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Савицька І.М., Вернигородський С.В. // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - Vol. 8, N 6. - P. 486-494

163. Яцина О.І. Кварцетин нормалізує скоротливу активність гіперактивного сечового міхура / О.І. Яцина, О.В. Паршиков, Ф.І. Костєв, А.І. Соловйов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. - №1 (57). – С. 59-65.

164. Яцина О.І. Результати лікування наслідків анатомо-функціональних змін нирок и сечоводів, що виникли на тлі моделі гіперактивного сечового міхура / О.І. Яцина, І.М. Савицька, Ф.І. Костєв [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2018. - №3. – С. 70-73.

165. Яцина А.И. Морфогенез детрузора при его гиперактивности и стрессовом недержании мочи под влиянием фармакокоррекции / А.И. Яцина, С.В. Вернигородский, Ф.И. Костев // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. – 2018. - №2. – С. 135-143.

166. Яцина А.И. Морфологическая оценка распределения NO-синтазы при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте под влиянием фармакокорекции / А.И. Яцина, С.В. Вернигородский, Ф.И. Костев // Медицинские новости Грузии. – 2018. - №6 (279). – С. 143-150.

167. Яцина А.И. Комплексное влияние половых гормонов, М-холинолитика и агониста β_3-адренорецепторов на динамику эксперементального

гиперактивного мочевого пузыря / А.И. Яцина, Н.В. Дьячкова, М.А. Хархота, Ф.И. Костев // Экспериментальная и клиническая медицина. Тбилиси. – 2018. - №4. – С. 67-73.

168. Яцина А.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином / А.И. Яцина, Н.В. Дьячкова, М.А. Хархота, Ф.И. Костев // Медицинские новости Грузии. – 2018. - №5(278). - С. 168-171.

169. Яцина А.И. Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс / А.И. Яцина, А.В. Паршиков, Р.С. Вастьянов [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. - № 6 (61). – С. 69-75.

170. Яцина А.И. Влияние мирабегрона на сократительную деятельность гиперактивного мочевого пузыря крысы / А.И. Яцина, А.В. Паршиков, Ф.И. Костев, Элтун Зульфугарлы // Одеський медичний журнал. – 2018. - № 1(165). – С. 14-18.

171. Яцина О.І. Нетримання сечі у жінок: аспекти питання за даними соціологічного опитування / О.І. Яцина // Урологія. – 2018. - №2. – С. 28-36.

172. Яцина О.І. Якість життя жінок в її взаємозв’язку із поширеністю розладів сечовипускання в Україні / О.І. Яцина // Урологія. - 2018. - №4(87). – С. 17-23.

173. Яцина О.І. Стан аденілатної системи еритроцитів щурів-самок під впливом тестостерону та естрадіолу за умов експериментального гіперактивного сечового міхура / О.І. Яцина, Р.С. Вастьянов, Н.В. Дьячкова [та ін.] // Медична та клінічна хімія. – 2018. – Т.20, №4 (77). – С. 44-51.

174. Яцина О.І. Аденілатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за умов його корекції лікарськими засобами гормональної енерготропної дії / О.І. Яцина, Р.С. Вастьянов, Н.В. Дьячкова [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2019. - №1(85). – С. 38-43.

175. Яцина О.І. Роль і місце менопаузальної гормональної терапії в лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок 40-плюс / О.І.

Яцина, О.О. Єфіменко // Репродуктивна ендокринологія. - 2019. – №2 (44). - С. 34-44.

176. Яцина О.І. Вплив фармакокорекції на патофізіологічні особливості морфофункціональних змін нижніх сечовивідних шляхів за наявності експериментального гіперактивного сечового міхура / О.І. Яцина, Р.С. Вастьянов, І.М. Савицька [та ін.] // Клінічна хірургія. - 2019. - №2 (86). – С. 64-69.

177. Abdel-Fattah M. Evaluation of transobturator tension-free vaginal tapes in management of women with recurrent stress urinary incontinence / M. Abdel-Fattah, I. Ramsay, S. Pringle [et al.] // Urology. – 2011. – Vol. 77, N 5. – P. 1070-1075.

178. Abraham N. The effect of time to release of an obstructing synthetic mid-urethral sling on repeat surgery for stress urinary incontinence / N. Abraham, L. Makovey, A. King [et al.] // Neurourol. Urodyn. - 2017. - Vol. 36, N2. – P. 349-353.

179. Abrams P. Incontinence 5th Ed. Com.5 / P. Abrams. – ICUD – EAU, 2013. – 211 p.

180. Abrams P. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder / P. Abrams, K.E. Andersson, J.J. Buccafusco [et al.] // Brit. J. Pharmacology. - 2006. - Vol. 148. - P. 565-578.

181. Abrams P. The standartization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standartization Subcommitee of the International Continence Society / P. Abrams, L. Cardozo, M. Fall // Neurourol Urodyn. – 2002. – Vol. 21, N 2. – P. 167-178.

182. Ala-Nissila S. Tension-free vaginal tape -a suitable procedure for patients with recurrent stress urinary incontinence/ S. Ala-Nissila, M. Haarala, J. Makinen // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2010. – Vol. 89, N 2. – P. 210—216.

183. Alexandre E.C. Mirabegron relaxes urethral smooth muscle by a dual mechanism involving β_3-adrenoceptor activation and α_1-adrenoceptor blockade / E.C. Alexandre, L.R. Kiguti, F.B. Calmasini [et al.] // Brit. J Pharmacol. – 2016. – Vol. 173. – P. 415-428.

184. Alperin M. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapsed / M. Alperin, P.A. Moalli // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 18, N 5. – P. 544-550.

185. Amarenco G. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study / G. Amarenco, M. Sutory, R. Zachoval [et al.] // Neurourol. Urodyn. - 2017. – Vol. 36, N 2. – P. 414-421.

186. Andersson K.E. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence / K.E. Andersson, A.J. Wein // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56. – P. 581-631.

187. Andersson K.E. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology / K.E. Andersson, A. Arner // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84. – P. 935-986.

188. Ankardal M. Short– and long-term results of the tension-free vaginal tape procedure in the treatment of female urinary incontinence / M. Ankardal, B. Heiwall, N. Lausten-Thomsen [et al.] // Acta Obstetr. Gynecol. Scand. – 2006. – Vol. 85, N 8. – P. 986-992.

189. Araklitis G. Safety issues associated with using medication to treat overactive bladder / G. Araklitis, L. Cardozo // Expert Opin. Drug Safety. – 2017. – Vol. 16, N 11. – P. 1273-1280.

190. Ashok K. Recurrent urinary stress incontinence: an overview / K. Ashok, A. Wang // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – Vol. 36, N 3. – P. 467-473.

191. Astapenko A.V. Neurogenic bladder: pathogenesis, classification, clinic, diagnosis, treatment / A.V. Astapenko, S.A. Likhachev, G.V. Zabrodets // Belarusian honey magazine. – 2002. – Vol. 2. – P. 4-6.

192. Aurora V. Effects of 17β-oestradiol on rat detrusor smooth muscle contractility / V. Aurora, Brain K.L., Young J.S. [et al.] // Exp. Physiol. – 2009. – Vol. 94, N 7. – P. 834–846.

193. Azadzoi K.M. Effect of ischemia on tachykinin-containing nerves and neurokinin receptors in the rabbit bladder / K.M. Azadzoi, Z.M. Radisavkjevic, M.B. Siroku // Urology. – 2008. – Vol. 71, N 5. – P. 979-983.

194. Azadzoi K.M. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder / K.M. Azadzoi, S.V. Yalla, M.B. Siroku // J. Urol. – 2007. – Vol. 178, N 2. – P. 710-715.

195. Azadzoi K.M. Effects of chronic ischemia on bladder structure and function / K.M. Azadzoi // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – Vol. 539, Part A. – P. 271-280.

196. Blaivas J.G. The urgency perception score Validation and test-retest / J.G. Blaivas, G. Panagopoulos, J.P. Weiss [et al.] // J. Urol. (Baltimore). – 2007. – Vol. 77. – P. 199-202.

197. Brading A.F. A myogenic basis for the overactive bladder / A.F. Brading // Urology. – 1997. – Vol. 50, N 6. – P. 57–67.

198. Brian A. Parsons Animal Models in Overactive Bladder Research / B.A. Parsons, M.J. Drake // Handb. Exp. Pharmacol. – 2011. – Vol. 202. – P. 15-43

199. Brubaker L. Urinary urgency and frequency: What should a clinician do? / L. Brubaker // Obstetr. Gynecol. 2005. – Vol. 105. – P. 661-667.

200. Burnstock G. Purinergic signaling in the urinary tract in health and disease / G. Burnstock // Purine-gric Signalling. - 2014. - Vol. 10. - P. 103-155.

201. Bercovich E. A multivariate analysis of lower urinary tract ageing and urinary symptoms the role of fibrosis / E. Bercovich // Arch. Ital. Androl. - 1999. – Vol. 5. – P. 287.

202. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87, N 10. – P. 840-844.

203. Calmasini F.B. The beta-3 adrenoceptor agonist, mirabegron relaxes isolated prostate from human and rabbit: new therapeutic indication? / F.B. Calmasini, T.Z. Candido, E.C. Alexandre [et al.] // Prostate. – 2015. – Vol. 75. – P. 440-447.

204. Cayan F. The effect of testosterone alone and testosterone-estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause

induced rats / F. Cayan, M. Tek, E. Balli [et al.] // Maturitas. – 2008. – Vol. 60, N 3-4. – P. 248-252.

205. Chappie C. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder / C. Chappie, G. Amarenco, M. Lopez Aramburu [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2013. – Vol. 32. – P. 1116-1122.

206. Chappie C. Dose-ranging study of once-daily mirabegron (YMI 78), a novel selective 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder (OAB) / C. Chappie, E.J. Wyndae, P. Van Kerrebroeck [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 9. – P. 249.

207. Chappie C. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder / C. Chappie, V. Dvorak, P. Radziszewski [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2013. – Vol. 24. – P. 1447-1458.

208. Chapple C.R. Listening to the patient: a flexible approach to the use of antimuscarinic agents in overactive bladder syndrome / C.R. Chapple, M.T. Rosenberg, F.J. Brenes // BJU Int. – 2009. – Vol. 104. – P. 960 – 967.

209. Coolsaet B.L. New concepts in relation to urge and detrusor activity / B.L. Coolsaet, W.A. van Duyl, P. van Os-Bossagh [et al.] // Neurourol. Urodyn. - 1993. – Vol. 12. – P. 463-471.

210. Cerniauskiene A. Treatment of recurrent stress urinary incontinence in women: comparison of treatment results for different surgical techniques / A. Cerniauskiene, M. Barisiene // Wideochirlnne Tech. Maloinwazyjne. – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. 239-245.

211. Cardozo L. Validation of the urgency perception scale / L. Cardozo, K.S. Coyne, E. Versi // Brit. J. Urol. Int. - 2005. – Vol. 95. – P. 591-596.

212. Charlton R.G., Morley A.R., Chambers P. et al. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder. Br. J. Urol. – 1999. – V.84. – P.953–960.

213. Cho J.J. The non-genomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men / J.J. Cho, P. Cadet, E. Salamon [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2003. – Vol. 9, N 3. – P. 63-68.

214. Cody J.D. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women / J.D. Cody, M.L. Jacobs, K. Richardson [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol.10. – P. 1405.

215. Cogolludo A. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H_2O_2.Role in vasodilatation / A. Cogolludo, G. Frazziano, A. Briones [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol.73. – P. 424–431.

216. Davis S.R. Androgen therapy in women, beyond libido / S.R. Davis // Climacteric – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 18-24.

217. Davis S.R. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women / S.R. Davis, G.D. Braunstein // J. Sex Med. – 2012. – Vol. 9, N 4. – P. 1134-1148.

218. Davison S.L. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy / S.L. Davison, R.S. Bell, S. Donath [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 3847-3853.

219. De Barros C.A. Testosterone supplementation's effects on age-related bladder remodeling - experimental study in rats / C.A. De Barros, F. Lorenzetti, V. Ortiz, M. Dambros // Aging Male. – 2013. – Vol. 16, N 3. – P.102-107.

220. De Groat W.C. A neurological basis for the overactive bladder / W.C. De Groat // Urology. – 1997. –Vol. 50. – P. 36–52.

221. Deng K. Mesenchymal stem cells and their secretome partially restore nerve and urethral function in a dual muscle and nerve injury stress urinary incontinence model / K. Deng, D.L. Lin, B. Hanzlicek [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2015. – Vol. 308, N 2. – P. 92-100.

222. Dobrek L.The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment / L. Dobrek, P.J. Thor // Acta Pol. Pharm. - Drug Res. – 2015. – Vol. 72, N 1. – P. 13-19.

223. Drake M.J. Model of peripheral autonomous modeles and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function / M.J. Drake, I.W. Mills, J.I. Gillespie // Lancet. – 2001. – Vol. 358, N 9279. – P. 401-403.

224. Drake V.J. Do we need a new definition of the over active bladder syndrome? / V.J. Drake // ICI – RS. - 2013. Ibid. 2014. – Vol. 33, N 5. – P. 622-624.

225. Duarte J. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle / J. Duarte, P.F. Vizcaino, A. Zarzuelo [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – Vol. 239. – P. 1–7.

226. Errando C. A readjustable sling for female recurrent stress incontinence and sphincteric deficiency: Outcomes and complications in 125 patients using the Remeex sling system / C. Errando, F. Rodriguez-Escovar, C. Gutierrez [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2010. – Vol. 29, N 8. – P. 1429–1432.

227. Escande C. Flavonoid Apigenin Is an Inhibitor of the NAD+ase CD38 Implications for Cellular NAD+ Metabolism, Protein Acetylation, and Treatment of Metabolic Syndrome / C. Escande, V. Nin, N.L. Price [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62. – P. 1084-1093.

228. Fitz Gerald M.P. Localization of the urge to void inpatients with painful bladder syndrome / M.P. Fitz Gerald, K.S. Kenton, L. Brubaker // Neurourol. Urodyn. – 2005. – Vol. 24, N 7. – P. 633–637.

229. Fernandes V.S. Hydrogen sulfide mediated inhibitory neurotransmission to the pig bladder neck: role of KATP channels, sensory nerves and calcium signaling / V.S. Fernandes, A.S. Ribeiro, M.V. Barahona [et al.] // J. Urology. - 2014. – Vol. 190, N 2. – P. 746-756.

230. Fernandez-Carvajal I. Lipid profile modifications in post-menopausal women treated with testosterone gel / I. Fernandez-Carvajal, H. Luz-Araujo, M. Guerra-Velazquez [et al.] // Endocrin. Nutr. – 2012. – Vol. 59, N 1. – P. 44-49.

231. Fry C.H. The physiological function of lower urinary tract smooth muscle / C.H. Fry, E. Meng, J.S. Young // Auton. Neurosci. - 2010. - Vol. 154. - P. 3-13.

232. Gaddi A. Repeat midurethral sling compared with urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence / A. Gaddi, N. Guaderrama // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 123, N 6. – P. 1207-1212.

233. Ganz M.L. Economic costs of overactive bladder in the United States / M.L. Ganz, A.M. Smalarz, T.L. Krupski // Urology. – 2010. – Vol. 75, N 3. – P. 526–532.

234. Giarenis I. Management of recurrent stress urinary incontinence after failed midurethral sling: a survey of members of the International Urogynecological Association (1UGA) / I. Giarenis, G. Thiagamoorthy, M. Zacche [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2015. – Vol. 26, N 9. – P. 1285-1291.

235. Gim H. Quercetin Inhibits Pacemaker Potentials via Nitric Oxide/cGMP-Dependent Activation and TRPM7/ ANO1 Channels in Cultured Interstitial Cells of Cajal from Mouse Small Intestine / H. Gim, J.H. Nam, S. Lee [et al.] // Cell Physiol. Biochem. - 2015. - Vol. 35. - P. 2422-2436.

236. Geniole S.N. Human social neuroendocrinology: Review of the rapid effects of testosterone / S.N. Geniole, J.M. Carré // Horm Behav. – 2018. – Vol. 104. – P. 192-205.

237. Glaster R. Beneficial effects of testosterone therapyin women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS) / R. Glaster, A.E. York, C. Dimitrakakis // Maturitas. – 2015. – Vol. 68, N 4. – P. 355-361.

238. Goh J.T. Biomechanical properties of prolapsed vaginal tissue in pre- and postmenopausal women / J.T. Goh // Int. Urogynecol. Pelvic Floor Dysfunct. – 2002. – Vol.13. – P.76-79.

239. Gouveia M. The Role of Testosterone in The Improvement of Sexual Desire in Postmenopausal Women: An Evidence-Based Clinical Review / M. Gouveia, R. Sanches, S. Andrade [et al.] // Acta Med. Port. – 2018. – Vol. 31, N 11. – P. 680-690.

240. Granese R. Botox(®) for idiopathic overactive bladder: efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection / R. Granese, G. Adile, G. Gugliotta // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 286, N 4. – P. 923-929.

241. Hanno P. Bladder pain syndrome / P. Hanno, J. Nordling, M. Fall // Med. Clin. N. Am. – 2011. – Vol. 95, N 1. – P. 55–73.

242. Hall R. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder / R. Hall, P.L. Andrews, C.H. Hoyle // Eur J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 449, N 3. – P. 301-309.

243. Han J.Y. Management of recurrent stress urinary incontinence after failed midurethral sling: tape tightening or repeat using? / J.Y. Han, K.H. Moon // Int. Urogynecol. J. – 2012. – Vol. 23, N 9. – P. 1279-1284.

244. Hannestad Y.S. Epidemiology of incontinence in the County of Nord-Trnelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study / Y.S. Hannestad, G. Rortveit, H. Sandvik, S. Hunskaar // J. Clin. Epidemiol. - 2000. – Vol. 53, N 11. – P.1150-1157.

245. Hashim H. Overactive bladder: an update / H. Hashim, P. Abrams // Curr. Opin. Urol. – 2007. – Vol. 17, N 4. – P. 231-236.

246. Haverkorn R.M. Is obesity a risk factor for failure and complications after surgery for incontinence and prolapse in women?/ R.M. Haverkorn, B.J. Williams, W.S. 3rd Kubricht, A. Gomelsky // J. Urol. – 2011. – Vol. 185, N 3. – P. 987—992.

247. Hendrix S.L. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence / S.L. Hendrix, B.B. Cochrane, I.E. Nygaard [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 293, N 8. – P. 935-948.

248. Herrera-Imbroda B. Stress urinary incontinence animal models as a tool to study cell-based regenerative therapies targeting the urethral sphincter / B. Herrera-Imbroda, M.F. Lara, A. Lzeta [et al.] // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2015. – Vol. 82-83. – P. 106-116.

249. Hirata M. Mechanism of cyclic GMP inhibition of inositol phosphate formation in rat aorta segments and cultured bovine aortic smooth muscle cells / M. Hirata, K.P. Kohse, C.H. Chang [et al.] // J. Biological Chemistry. – 2015. – Vol. 265, N 3. – P. 1268-1273.

250. Ho M.H. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract / M.H. Ho, N.N. Bhatia, S. Bhasin // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 16, N 5. – P. 405-409.

251. Hong S.H. Comparison of three types of stress urinary incontinence rat models: electrocauterization, pudendal denervation, and vaginal distension / S.H. Hong, S. Piao, I.G. Kim [et al.] // Urology. – 2013. – Vol. 81, N 2. – P. 465.

252. Hoy N.Y. Management of Voiding Dysfunction After Female Neobladder Creation / N.Y. Hoy, J.A. Cohn, C.G. Kowalik [et al. // Curr. Urol. Rep. – 2017. – Vol. 18, N 5. – P. 33. doi: 10.1007/s11934-017-0682-y.

253. Huang Y. Successful induction of stress urinary incontinence in mice by vaginal distension does not depend on the estrous cycle / Y. Huang, F. Daneshgari, G. Liu // Urology. – 2014. – Vol. 83, N 4. – P. 958.

254. Hunskaar S.A. Systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women / S.A. Hunskaar // Neurourol. Urodyn. – 2009. – Vol. 27. – P. 749–757.

255. Irwin D.E. Population–based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptom sin five countries: results of the EPIC study / D.E. Irwin, I. Milsom, S. Hunskaar // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 50, N 6. – P. 1306–1314.

256. Iatsyna O.I. Morphological analysis of interstitial Cajal cells and mast cells in experimental hyperactivity bladder and stress incontinence under influence of pharmacocorrection / O.I. Iatsyna, S.V. Vernigorodsky, F.I. Kostev // Annals of Morphology. – 2018. – Vol. 24, N 2. – P. 5-13.

257. Kai H. Chronic gastritis with expression of inducible nitric oxide synthase is associated with high expression of interleukin-6 and hypergastrinaemia / H. Kai, M. Ito, Y. Kitadai [et al.] // Alimentary Pharmacology Therapuetics. - 2004. – Vol. 19, N 12. – P. 1309–1314.

258. Keane D.P. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence / D.P. Keane, T.J. Sims, P. Abrams, A.J. Bailey // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 1997. – Vol. 104, N 9. – P. 994-998.

259. Kim J.C. Nerve growth factor and prostaglandins in urine from female patients with overactive bladder / J.C. Kim, E.Y. Park, S.I. Seo [et al.] // J. Urol. - 2006. - Vol. 175. - P. 1773-1776.

260. Ko E.A. Physiological roles of K+ channels in vascular smooth muscle cells / E.A. Ko, I.D. Jung, W.S. Park // J. Smooth Muscle Res. – 2008. – Vol. 44, N 2. – P. 65–81.

261. Kogan M.I. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey / M.I. Kogan, R. Zachoval, C. Ozyurt [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2014. – Vol. 30, N 10. – P. 2119-2130.

262. Kocjancic E. Ajustable continence therapy for severe intrinsic sphincter deficiency and recurrent female stress urinary incontinence: Long-term experience / E. Kocjancic, S. Crivellaro, S. Ranzoni [et al.] // J. Urol. (Baltimore). – 2010. – Vol. 184. – P. 1017-1021.

263. Khullar V. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial / V. Khullar, G. Amarenco, J. Angulo [et al.] // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 63. – P. 283-295.

264. Kuo H. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β_3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia / H. Kuo, K. Lee, Y. Na [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2014. – Vol. 34. – P. 685-692.

265. Kuiper G.M. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor-B / G.M. Kuiper, J.G. Lemmen, B. Carlsson [et al.] // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139. – P. 4252-4263.

266. Kullmann F.A. Activation of muscarinic receptors in rat bladder sensory pathways alters reflex bladder activity / F.A. Kullmann, D.E. Artim, L.A. Birder, W.C. De Groat // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 1977-1987.

267. Kullmann F.A. Effects of β_3-Adrenergic Receptor Activation on Rat Urinary Bladder Hyperactivity Induced by Ovariectomy / F.A. Kullmann, B.J. Limberg, D.E. Artim [et al.] // J. Pharm Exp Ther. – 2009. – Vol. 330, N 3. – P.704-717.

268. Lai H.H. Plasticity of non-adrenergic non-cholinergic bladder contractions in rats after chronic spinal cord injury / H.H. Lai, A. Munoz, C.P. Smith [et al.] // Brain Res. Bull. – 2011. – Vol. 86, N 1-2. – P. 91-96.

269. Lapitan M.C. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women / M.C. Lapitan, J.D. Cody, A. Mashayekhi // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 7. – CD002912. doi: 10.1002/14651858.CD002912.pub7

270. Layne J. BK channel activation by NS11021 decreases excitability and contractility of urinary bladder smooth muscle / J. Layne, B. Nausch, S.-P. Olesen [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298, N 2. – P. 378-384.

271. Liapis A.P. Creatsas, tension-free vaginal tape in the management of recurrent urodynamic stress incontinence after previous failed midurethraltape / A.P. Liapis, G. Bakas // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55, N 6. – P. 1450-1455.

272. Lin W. Molecular Mechanisms of Bladder Outlet Obstruction in Transgenic Male Mice Overexpressing Aromatase (Cyp19a1) / W. Lin, N.A. Rahman, J. Lin [et al.] // Am. J. Pathol. – 2011. – Vol. 178, N 3. – P.1233-1244.

273. Lepor H. Quantitative morphometry of the adult human bladder / H. Lepor // J. Urol. – 1992. – Vol. 148. – P.414.

274. Lo T. Risk factors for failure of repeat midurethral sling surgery for recurrent or persistent stress urinary incontinence / T. Lo, L. Pue, Y. Tan // Int. Urogynecol. J. - 2016. – Vol. 27, N 6. – P. 923-931.

275. Lovatsis D. Guidelines for the evaluation and treatment of recurrent urinary incontinence following pelvic floor surgery / D. Lovatsis, W. Easton, D. Wilkie // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2010. – Vol. 32, N 9. – P. 893-904.

276. Lucas M.G. Guidelines on Urinary Incontinence / M.G. Lucas, D. Bedretdinova, L.C. Berghmans [et al.] // Eur. Association Urology. – 2015. – Vol. 60, N 6. – P. 1118-1129.

277. Maclaran K. The safety of postmenopausal testosterone therapy / K. Maclaran, N. Panay // Women’s Health. – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 263-275.

278. Maranon J.A. Clinical Study: Effect of Supplementation with High Genistein Soybean Isoflavones and Pumpkin Standardized Extract on Urinary Incontinence in Western Perimenopausal Women / J.A. Maranon, C. Lozano, L.

Martínez-Campesino [et al.] // J. Gynecol. Women's Health. – 2017. – Vol. 4, N 1. - P. 555-627.

279. Marmol F. Oxidative stress, nitric oxide and prostaglandins E2 levels in the gastrointestinal tract of aging rats / F. Marmol, J. Sanchez, D. Lopez [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. - 2009. – Vol. 61. – P. 200-206.

280. Martin C. Michel How β_3-adrenoceptor-selective is mirabegron?/ Michel Martin C. // Brit. J. Pharmacol. – 2016. – Vol. 173, N 3. – P. 429-430.

281. Malak M. The role of anti-incontinence surgery in management of 136 occult urinary stress incontinence / M. Malak // Int. Urogynecol. J. – 2012. – Vol.23, N 7. – P. 823–825.

282. Meredith A.L. Overactive Bladder and Incontinence in the Absence of the BK Large Conductance Ca^{2+}-activated K^+ Channel. / A.L. Meredith, K.S. Thorneloe, M.E. Werner [et al.] // J. Biological Chemistry – 2004. – Vol. 279, N 35. – P. 36746–3652.

283. Michel M.C. β-adrenoceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction / M.C. Michel, P. Ochodnicky, Y. Homma, Y. lgawa // Pharmacology Therapeutics. – 2011. – Vol. 131, N 1. – P. 40-49.

284. Milsom I. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A populationbased prevalence study. / I. Milsom // BJU Int. – 2001. – Vol. 87, N 9. – P. 760-766.

285. Milsom I. Overactive bladder: current understanding and future issues / I. Milsom // BJOG. – 2006. –Vol. 113, N 2. – P. 2–8.

286. Mischinger J. Different surgical approaches for stress urinary incontinence in women / J. Mischinger, B. Amend, C. Reisenauer [et al.]// Minerva Ginecol. – 2013. – Vol. 65, N l. – P. 21-28.

287. Meyer F. Repeat mid-urethral sling for recurrent female stress urinary incontinence / F. Meyer, J. Hermieu // Int. Urogynecol J. – 2013. – Vol. 24, N 5. – P. 817-822.

288. Mokry J. Reactivity of Urinary Bladder Smooth Muscle in Guinea Pigs to Acetylcholine and Carbachol: Participation of Acetylcholinesterase / J. Mokry, M. Jakubesova, J. Svihra [et al.] // Physiol. Res. – 2005. – Vol. 54. – P. 453-458.

289. Mumtaz F.H. Nitric oxide in the lower urinary tract: physiological and pathological implications / F.H. Mumtaz, M.A. Khan, C.S. Thompson [et al.] // BJU Int. – 2000. – Vol. 85, N 5. – P. 567-578.

290. Nikolopoulos K.I. The surgical management of recurrent stress urinary incontinence: a systematic review / K.I. Nikolopoulos, C. Betschart, S.K. Doumouchtsis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2015. – Vol. 94, N 6. – P. 568-576.

291. Nitti V. The selective [beta] 3-adrenoreceptor agonist mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder syndrome / V. Nitti, S. Flerschorn, S. Auerbach [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 185. – P. 783-784.

292. Nitti V. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder / V. Nitti, S. Auerbach, N. Martin [et al.] // J. Urol. – 2013. – Vol. 189. – P. 1388-1395.

293. Nitti V.W. Urodynamics and safety of the β_3-adrenoceptor agonist, mirabegron, in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction / V.W. Nitti, S. Rosenberg, D.H. Mitcheson [et al.] // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, N 4. – P. 1320-1327.

294. Nomiya M. A quantitative analysis of mRNA expression of al and P-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders / M. Nomiya, O. Yamaguchi // J. Urol. – 2003. – Vol. 170. – P. 649-653.

295. O'Brein J. Urinary incontinence. Prevalence, need for treatment, and effectiveness of interventuin by nurse / J. O'Brein // BMJ. - 1991. - Vol. 303. - P. 1308.

296. Ozturk N.K. Use of bladder volume measurement assessed with ultrasound to predict postoperative urinary retention / N.K. Ozturk, A.S. Kavakli // North Clin. Istanb. – 2017. – Vol. 203, N 3. – P. 209-216.

297. Palleschi G. A prospective study to evaluate the efficacy of Cistiquer in improving lower urinary tract symptoms in females with urethral syndrome / G.

Palleschi, A. Carbone, A. Ripoli [et al.] // Minerva Urol. Nefrol. – 2014. – Vol. 66, N 4. – P. 225-232.

298. Panzer C. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women / C. Panzer, A. Guay // J. Sex. Med. – 2009. – Vol. 6. – P.8-18.

299. Park W.S. Direct modulation of Ca^{2+}-activated K^+ current by H-89 in rabbit coronary arterial smooth muscle cells / W.S. Park, Y.K. Son, N.R. Kim [et al.] // Vascul. Pharmacol. – 2007. – Vol. 46. – P. 105–113.

300. Person B.A. Animal models in overactive bladder research / B.A. Person, M.J. Drake // J Urol. – 2011. – Vol. 170, N 1. – P. 14–43.

301. Patra P.B. Sex Differences in the Physiology and Pharmacology of the Lower Urinary Tract / P.B. Patra, S. Patra // Curr. Urol. – 2013. – Vol. 6, N 4. – P.179-188.

302. Patra P.B. Research Findings on Overactive Bladder / P.B. Patra, S. Patra // Curr. Urol. – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 1-21.

303. Pessina M.A. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural intergrity / M.A. Pessina, R.F. Hoyt Jr., I. Goldstein, A.M. Traish // Endocrinol. – 2006. – Vol. 147, N 1. – P. 61-69.

304. Petkov G.V. Central role of the BK channel in urinary bladder smooth muscle physiology and pathophysiology / G.V. Petkov // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2014. – Vol. 307, N 6. – P. 571–584.

305. Quinn S.D. The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women / S.D. Quinn, C. Domoney // Climacteric. – 2009. – Vol. 12. N 2. – P. 106-113.

306. Robinson D. Oestrogens and overactive bladder / D. Robinson, L. Cardozo, I. Milsom [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2014. – Vol. 33, N 7. – P. 1086-1091.

307. Rovner E.S. Trospium chloride in the management of overactive bladder / E.S. Rovner // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 2433-2446.

308. Rubinstein M. Stereological study of collagen and elastic system in the detrusor muscle of bladders from controls and patients with infravesical obstruction / M. Rubinstein, F.J. Sampaio, W.S. Costa // Int. Braz. J. Urol. – 2007. – Vol. 33, N 1. – P. 33-39.

309. Sadananda P. A functional analysis of the influence of β_3-adrenoreceptors on the rat micturition cycle / P. Sadananda, M.J. Drake, J.F. Paton // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2013. – Vol. 347, N 2. – P. 506–515.

310. Sade K. Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in a Mouse Model of Anaphylaxis / K. Sade, I.F. Schwartz, S. Etkin [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 2007. – Vol. 17, N 6. – P. 379-385.

311. Sangsawang B. Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment / B. Sangsawang, N. Sangsawang // Int. Urogynecology J. – 2013. – Vol. 24. – P. 6-11.

312. Rastrelli G. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism / G. Rastrelli, M. Dicuio, Y. Reismann [et al.] // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2018. – Viol. 16, N 9. – P. 617-625.

313. Scheiner D. Gynecology: urinary incontinence – mini-review and case reports / D. Scheiner, D. Perucchini, D. Fink, C. Betschart // Praxis (Bern 1994). – 2012. – Vol. 101, N 9. – P.585–592.

314. Schmid C. An adjustable sling in the management of recurrent urodynamic stress incontinence after previous failed midurethraltape / C. Schmid, E. Bloch // Neurourol. Urodyn. – 2010. – Vol. 29, N 4. – P. 573-577.

315. Shi L.B. Tissue engineered bulking agent with adipose-derived stem cells and silk fibroin microspheres for the treatment of intrinsic urethral sphincter deficiency / L.B. Shi, H.X. Cai, T.K. Chen [et al.] // Biomaterials. – 2014. – Vol. 35, N 5. – P. 1519-1530.

316. Shoskes D.A. Quercetin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / D.A. Shoskes, J.C. Nickel // Urol. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 38, N 3. – P. 279-284.

317. Sink K.M. Dual Use of Bladder Anticholinergics and Cholinesterase Inhibitors: Long-Term Functional and Cognitive Outcomes / K.M. Sink, J. Thomas, H. Xu [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – Vol. 56. – P. 847-853.

318. Soloviev A. Quercetin-filled phosphatidylcholine liposomes restore abnormalities in rat thoracic aorta BKCa channel function following ionizing

irradiation / A. Soloviev, S. Tishkin, S. Kyrychenko // Acta Physiol Sinica. – 2009. – Vol. 61, N 3. – P. 201-210.

319. Susset J.G. Collagen in 155 human bladders / J.G. Susset // Invest. Urol. - 1978. – Vol. 16. – P. 204.

320. Skaff M. Development of a rabbit's urethral sphincter deficiency animal model for anatomical-functional evaluation / M. Skaff, E. Pinto, K.R. Leite, F.G. Almeida // Int. Braz. J. Urol. – 2012. – Vol. 38, N 1. – P. 17-24

321. Stangel-Wójcikiewicz K. Cellular therapy for treatment of stress urinary incontinence / K. Stangel-Wójcikiewicz, S. Małgorzata, D. Nikolavsky, M.B. Chancellor // Current stem cell research therapy. – 2010. – Vol. 5, N 1. – P. 57-62.

322. Steers W.D. Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence / W.D. Steers // Reviews in Urology. – 2002. – Vol. 4, N 4. – P. 7-18.

323. Stewart W.F. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States / W.F. Stewart // World J. Urol. – 2003. – Vol. 20. – P. 327.

324. Sunita P. Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspective / P. Sunita, S.P. Pattanayak // Pharmacogn. Rev. – 2011. – Vol. 5, N 9. – P. 41-47.

325. Sykes D. Characteristics of female outpatients with urinary incontinence participating in a 6-month observational study in 14 European countries / D. Sykes, R. Castro, M.E. Pons [et al.] // Maturitas. – 2005. – Vol. 52, Suppi. 2. – S. 13-23.

326. Takagi T. Inhibition of protein kinase C activity by flavonoids / T. Takagi, Y. Tanino, S. Takekoshi [et al.] // Proc. School Engineer Tokai Univ. – 1998. – Vol. 23. – P. 110–111.

327. Tinay I. Antioxidant Agent Quercetin Prevents Impairment of Bladder Tissue Contractility and Apoptosis in a Rat Model of Ischemia/Reperfusion Injury / I. Tinay, T.E. Sener, O. Cevik [et al.] // Low Urin. Tract Symptoms. – 2017. – Vol. 9, N 2. – P. 117-123.

328. Traish A.M. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina / A.M. Traish, S.W. Kim, M. Stancovic [et al.] //. J. Sex Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 609-619.

329. Triguero D. Changes in nerve-mediated contractility of the lower urinary tract in a mouse model of premature ageing / D. Triguero, A. Lafuente-Sanchis, A. Garsia-Pascual // Brit. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 171. – P. 1687-1705.

330. Townsend M.K. Fluid intake and risk of stress, urgency and mixed urinary incontinence / M.K. Townsend, Y.H. Jura, G.C. Curhan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205. – P. 73-78.

331. Thuroff S. Guidelines on urinary incontinence / S. Thuroff, P. Abrams, K.E. Andersson [et al.] // EAU Guidelines, 2010. – 56 p.

332. Thiagamoorthy B. The efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3-adrenoceptor agonist, in patients with symptoms of overactive bladder / B. Thiagamoorthy, S. Kotes, F. Zacche, L. Cardozo // Ther. Adv. Urol. – 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 38-46.

333. Uriarte-Pueyo I. Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors / I. Uriarte-Pueyo, M.I. Calvo // Curr. Med. Chem. – 2011. – Vol. 18, N 34. – P. 5289-5302.

334. Van Baelen A.A. Repeat transobturator tape after failed mid-urethral sling procedure: follow-up with questionnaire-based assessment / A.A. van Baelen, K.P. Delaere // Urol. Int. – 2009. – Vol. 83, N 4. – P. 399-403.

335. Vegliante R. Autophagy and Autophagic Cell Death: Uncovering New Mechanisms Whereby Dehydroepiandrosterone Promotes Beneficial Effects on Human Health / R. Vegliante, M.R. Ciriolo // Vitam. Horm. – 2018. – Vol. 108. – P. 273-307.

336. Vetri F. BK_{Ca} channels as physiological regulators: a focused review / F. Vetri, M.S.R. Choudhury, D.A. Pelligrino [et al.] // J. Receptor, Ligand and Channel Research. – 2014. – Vol. 7. – P. 3–13.

337. Wagg A.S. Overactive bladder syndrome in old people / A.S. Wagg, L. Cardozo, C. Cardozo [et al.] // BJU Int. – 2007. – Vol. 99, N 3. – P. 502-509.

338. Wein A.J. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management / A. J. Wein and R. R. Rackley // J. Urol. – 2006. – Vol. 175, Suppl. – S. 5-10.

339. Wierman M.E. Androgen therapy in women: a reappraisal : an endocrine society clinical practice guideline / M.E. Wierman, W. Arlt, S.R. Davis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, N 10. – P. 3489-3510.

340. Wood L.N. Urinary incontinence in women / L.N. Wood, J.T. Anger // BMJ. P 2014. – Vol. 349. – P. 4531. doi: 10.1136/bmj.g4531.

341. Worboys S. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen / S. Worboys, D. Kostopoulos, H. Teede [et al.] // J. Clin. Endocr. Met. – 2001. – Vol. 86, N 1. – P.158-161.

342. Wu J.M. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women / J.M. Wu, C.P. Vaughan, P.S. Goode [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 123. – P. 141-148.

343. Yamaguchi O. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder / O. Yamaguchi, E. Marui, H. Kakizaki [et al.] // BJU Int. – 2014. – Vol. 113. – P. 951-960.

344. Yasa C. A Valuable Option in the Management of Female Recurrent Stress Urinary Incontinence: Re-Adjustable Sling (Remeex Sling System) / C. Yasa, F. Gungor Ugurlucan, O. Dural [et al.] // Urol. Int. 2016. – Vol. 97, N2. – P. 224-229.

345. Yasui T. Androgen in postmenopausal women / T. Yasui, S. Matsui, A. Tani [et al.] // J. Med. Invest. – 2012. – Vol. 59, N 1-2. – P. 12-27.

346. Yazdany T. Association of depression and anxiety in underserved women with and without urinary incontinence / T. Yazdany, N. Bhatia, A. Reina // Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg. – 2014. – Vol. 20, N 6. – P. 349–353.

347. Yoshida M. The Forefront for Novel Therapeutic Agents Based on the Pathophysiology of Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Pharmacotherapy of Overactive Bladder / M. Yoshida, K. Masunaga, T. Nagata [et al.] // J. Pharmacol Sci. – 2010. – Vol. 112. – P. 128-134.

348. Wang R. iNOS promotes CD24+CD133+ liver cancer stem cell phenotype through a TACE/ADAM17-dependent Notch signaling pathway / R. Wang, Y. Li,

A. Tsung [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2018. – Vol. 115, N 43. – P. 10127-10136.

349. Zesiewicz T.A. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson’s disease / T.A. Zesiewicz, M. Evan, C.P. Vaughan // Parkinsonism Relat. Disord. – 2015. – Vol. 21, N 5. – P. 514–520.

350. Zinner N. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial / N. Zinner, M. Gittelman, R. Harris [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 2311-2315.

351. Zhang X. Urethral musculature and innervation in the female rat / X. Zhang, A. Alwaal, G. Lin [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2016. – Vol. 35, N 3. – P. 382-389.

352. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. Л. : Медицина, 1973. -141 с.

353. Герасимов А. Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов. – М. : МИА, 2007. – 480 с.

ДОДАТКИ

Додаток 1

АНКЕТА

Загальні відомості

Вік	Місце проживання		Освіта			Соціальний стан				
	місто	село	середня	спеціальна	вища	робітниця	службо-вець	підприє-мець	безробітна	домо-господарка

Проблеми з нетриманням сечі	
Є	Ніколи не спостерігала

1. Скільки разів за добу Ви мочитесь: 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / більше 8 разів, у тому числі вдень (_____), вночі (_____)

2. Як часто і коли у Вас має місце підтікання сечі: вдень / вночі / впродовж доби / декілька разів на добу / раз на тиждень і рідше або два, три рази на тиждень / постійно

3. Коли у Вас підтікає сеча: при кашлю, чханні, сміху / під час сну / під час фізичного навантаження / при піднятті тягаря / при переході із положення сидячи у положення стоячи / на шляху до туалету / відразу після того, як були в туалеті та вдяглись / під час сексуального контакту

4. Протягом якого часу спостерігається нетримання сечі: 1 міс. / 3 міс. / 6 міс. / 9 міс. / 1-2 роки / 3-4 роки / 5 і більше років

5. Як змінилась кількість епізодів нетримання сечі з моменту її появи: збільшилась / зменшилась / залишилась без змін

6. Як змінився об'єм втраченої сечі від початку захворювання: збільшився / зменшився / залишився без змін

7. Скільки сечі, як правило, втрачаєте: незначну кількість (прокладки не потрібні) / помірну (користуюсь прокладками) / велику (використовую підгузники)

8. Чи турбують Вас позиви до сечовипускання, які не можете контролювати: так / ні

9. Як довго Ви можете утримувати сечу при появі потреби до сечовипускання: скільки потрібно / менше хвилини / декілька хвилин / не відчуваю позивів до сечовипускання

10. Чи є у Вас відчуття, що сечовий міхур не повністю випорожнився: так / ні

11. Чи змушувало Вас нетримання сечі відмовлятися від виконання якихось із наведених дій: спорт, гра, танці / мандрівки / планування зустрічей, заходів / відвідування магазинів / робота вдома та поза нею / сексуальні відносини / сталі звички життя, побуту

12. Чи є у Вас можливість зупинити потік сечі під час сечовипускання: так / ні

13. Дайте оцінку ступеня впливу нетримання сечі на Ваше повсякденне життя за 5-бальною шкалою (де 0 – не впливає, 5 – впливає): _____

14. Чи маєте бажання повністю позбутися цієї хвороби: так / ні

15. Чи звертались Ви до лікаря раніше: так / ні

16. Чи лікувались Ви раніше: так / ні

17. Чи задоволені Ви результатом лікування: так / ні

18. Коли востаннє звертались до лікаря (терапевта, гінеколога, уролога, хірурга або іншого спеціаліста): останні 2-3 місяці / останні 6 місяців / рік тому / не пригадую

Дата «____» _____ 20____ Підпис_____

ПРОГРАМУ ВПРОВАДЖЕНО ЗА ПІДТРИМКИ
ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ ПЛАСТИЧНОЇ ТА РЕКОНСТРУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТАЗОВОГО ДНА

Додаток 2

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яцина О.І. Комплексне лікування нетримання сечі у жінок (власний досвід). *Український медичний часопис*. – 2016. - №4 (114). – С.110-112. *(Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу).*

2. Яцина О.І., Мельник М.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Фурманов Ю.О., Соловйов А. І. Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2016. - №6(51). – С.83-88. *(Дисертант провів експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, написав та оформив статтю до друку).*

3. Горовий В.І., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К. Вибір методу хірургічного лікування стресового нетримання сечі у жінок без пролапсу тазових органів. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2017. - №5. – С.36-45. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

4. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І., Трифонюк Л.Ю., Балацький Р.К., Горовий О.В. Класифікація нетримання сечі у жінок. *Медичні аспекти здоров'я жінки.* – 2017. - №6. – С. 42-44. *(Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу).*

5. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Зміни скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура щурів під впливом троспію хлориду. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2017. - №4-5(55). – С. 96-101. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

6. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Яцина О.І., Савчук Р.В., Залива К.А. Особливості уродинаміки нижніх сечових шляхів у хворих за ідіопатичного гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. – 2018. - №1. – С.71-73.

(Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу).

7. Яцина А.И., Паршиков А.В., Костев Ф.И., Элтун Зульфугарлы. Влияние мирабегрона на сократительную деятельность гиперактивного мочевого пузыря крысы. *Одеський медичний журнал*. - 2018. - № 1(165). – С. 14-18. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

8. Костєв Ф.І., Сайдакова Н.О., Яцина О.І. Поширеність розладів сечовипускання серед жіночого населення України, їх соціальний вектор. *Досягнення біології та медицини*. – 2018. - №1(31). – С.29-34. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

9. Яцина О.І. Нетримання сечі у жінок: аспекти питання за даними соціологічного опитування. *Урологія*. - 2018. - №2. – С. 28-36. (*Дисертант провів статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів*).

10. Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Кварцетин нормалізує скоротливу активність гіперактивного сечового міхура. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. - №1 (57). – С. 59-65. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

11. Сайдакова Н.О., Шуляк О.В., Дмитришин С.П., Яцина О.І., Шило В.М., Мельничук Я.М., Кононова Г.Є. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки). *Урологія*. - 2018. - №3(86). – С.28-36. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

12. Яцина О.І. Якість життя жінок в її взаємозв’язку із поширеністю розладів сечовипускання в Україні. *Урологія*. - 2018. - №4(87). – С.17-23. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

13. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфогенез детрузора при его гиперактивности и стрессовом недержании мочи под влиянием фармакокоррекции. *Экспериментальная и клиническая медицина*. Тбилиси. 2018. - №2. – С. 135-143. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

14. Яцина О.І., Савицька І.М., Костєв Ф.І., Вернигородський С.В., Гаврилюк О.М. Результати лікування наслідків анатомо-функціональних змін нирок и сечоводів, що виникли на тлі моделі гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2018. - №3. – С. 70-73. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

15. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Комплексное влияние половых гормонов, м-холинолитика и агониста в3-адренорецепторов на динамику экспериментального гиперактивного мочевого пузыря. *Экспериментальная и клиническая медицина*. Тбилиси. 2018. - №4. – С.67-73. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

16. Iatsyna O.I The overactive bladder model anatomical and morphological correlates. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 4. P. 547-555.

17. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии.* - 2018. - №5(278). - С.168-171. (*Дисертант провів статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів*).

18. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental modelling of stress urinary incontinence. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 6. P. 486-494. (*Дисертант провів експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, написав та оформив статтю до друку).*

19. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологическая оценка распределения NO-синтазы при гиперактивном мочевом пузыре и

стрессовом недержании мочи в эксперименте под влиянием фармакокорекции. *Медицинские новости Грузии*. 2018. - №6(279). – С. 143-150. *(Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу).*

20. Яцина А.И., Паршиков А.В., Вастьянов Р.С., Костев Ф.И., Данова И.В. Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. - 2018. - № 6(61). – С. 69-75. (*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

21. Iatsyna O.I., Vastyanov R.S., Savytska I.M., Vernygorodskyi S.V. The experimental overactive bladder modelling. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 7. P. 683-691. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження та забір матеріалу, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написав та оформив статтю до друку).*

22. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Стан аденілатної системи еритроцитів щурів-самок під впливом тестостерону та естрадіолу за умов експериментального гіперактивного сечового міхура. – *Медична та клінічна хімія.* - 2018. – Т.20, №4 (77). – С. 44-51. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальне дослідження та забір матеріалу*).

23. Iatsyna O.I., Vernigorodsky S.V., Kostev F.I. Morphological analysis of interstitial Cajal cells and mast cells in experimental hyperactivity bladder and stress incontinence under influence of pharmacocorrection. *Вісник морфології*. – 2018. – Т. 24, №2. – С. 5-13. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальні та морфологічні дослідження, а також забір матеріалу*).

24. Яцина А.И., Вашадзе Ш.В., Болквадзе Р.А., Савчук Р.В., Костев Ф.И. Отдельные данные о недержании мочи за ответами респондентом. *Экспериментальная и клиническая медицина*. Тбилиси. 2018. - №7. – С. 86-95.

(*Дисертант зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку*).

25. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Аденілатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за умов його корекції лікарськими засобами гормональної енерготропної дії. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* - 2019. - №1(85). – С. 38-43. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, та забір матеріалу*).

26. Яцина О.І., Єфіменко О.О. Роль і місце менопаузальної гормональної терапії в лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок 40-плюс. *Репродуктивна ендокринологія*. - 2019. – №2 (44). - С. 34-44. (*Дисертант провів клінічні обстеження і лікування пацієнток, виконав аналіз літературних джерел, підготував статтю до друку*).

27. Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Савицька І.М., Вернигородський С.В., Гейленко О.А., Костєв Ф.І. Вплив фармакокорекції на патофізіологічні особливості морфофункціональних змін нижніх сечовивідних шляхів за наявності експериментального гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2019. №2 (86) – С. 64-69. (*Дисертант виконав аналіз літературних джерел, експериментальні та морфологічні дослідження, а також забір матеріалу*).)

28. Гаврилюк О.М., Головко Т.С., Яцина О.І., Кононенко О.А. Спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів : патент України № 90003. МПК (2014.01) A 61 B 6/00 ; заявл. 29.11.2013 ; опубл. 15.05.2014. Бюл. № 9. (*Дисертант запропонував розробку концепції винаходу, сформував ідею, оформив патент*).

29. Яцина О.І., Костєв Ф.І. Спосіб моделювання стресового нетримання сечі : патент України № 127669. МПК (2018.01) G09B 23/00. № u201804534 ; заявл. 25.04.2018 ; опубл. 10.08.2018. Бюл. №15. (*Дисертант розробив концепцію, сформулював ідею, оформив патент*).

30. Яцина О.І., Костєв Ф.І. Спосіб моделювання гіперактивного сечового міхура : патент України № 127670. МПК (2018.01) A61K 9/00, A61P 13/00. № u201804535 ; 25.04.208 ; опубл. 10.08.2018. Бюл. № 15. (*Дисертант розробив концепцію, здійснив обґрунтування винаходу, оформив патент*).

31. Пирогов В.О., Яцина О.І. Вплив стресового нетримання сечі на якість життя жінок. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України. – Матер. V Ювіл. міжн. медичного конгресу. 19-21 квітня 2016 р., м. Київ. - С. 123.

32. Iatsyna O., Vernygorodskyi S., Yalovenko K., Pirogov V. Histochemical evaluation of urethral skeletal muscle in stress urinary incontinence. Abstr. of the 36th Congress of the Socete Internationale d'Urologie, October 20-23 2016, Buenos Aires. – P. 66.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Додаток 3

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. V Ювілейний Міжнародний медичний Конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016) - – публікація тез, усна доповідь
2. науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної урології, онкології, сексопатології, андрології» (м. Яремче, 2016 - – публікація тез.
3. 36-й з'їзд міжнародного товариства урологів (Буенос-Айрес, 2016) - – публікація тез, усна доповідь
4. 6-й міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2017) - – публікація тез.
5. Українсько-Польський симпозіум «Урологія XXI століття» (Львів, 2017) - – публікація тез, усна доповідь
6. пре-37-й науковий семінар з генітоуретральної реконструкції (Лісабон, 2017) - – публікація тез, усна доповідь.
7. 37-й з'їзд міжнародного товариства урологів (Лісабон, 2017) - – публікація тез, усна доповідь.
8. Ювілейна конференція «Урологія. Андрологія. Нефрологія» (Харків, 2017) - – публікація тез.
9. Українсько-Польський симпозіум «Урологія XXI століття» (Львів, 2017) - – публікація тез, усна доповідь
10. 38-й з'їзд міжнародного товариства урологів (Сеул, 2017) - – публікація тез, усна доповідь
11. науково-практична конференція з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2018) – публікація тез, усна доповідь.

Додаток 4

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор
ДУ«ІПАГ ім. акад. О.М. Лук’янової
НАМН України»
Академік НАМН України
д.м.н., проф. Ю.Г. Антипкін

„21” 12 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

9. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
10. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
11. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
12. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
13. **Установа, в якій проведено впровадження:**
14. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
15. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
16. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	25%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	54%
Больовий синдром купований	63% випадків	49%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	19%

Відповідальний за впровадження: завідуюча кабінетом ендокринної гінекології з денним стаціонаром Зайченко О.М.

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор
ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій
НАН України»
д.м.н., проф. Тодуров І.М.

„ 18 ” 03 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	25%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	54%
Больовий синдром купований	63% випадків	49%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	19%

Відповідальний за впровадження: завідуюча відділенням гінекології Регеда С.І.

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Київська міська клінічна лікарня №9
головний лікар Валюк М.Д._____

„ 19 ” 03 2019_ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:**
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	25%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	54%
Больовий синдром купований	63% випадків	49%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	19%

Відповідальний за впровадження:
Зав.гінекологічним відділенням **Захаренко Н.Ф.**

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор комунального некомерційного підприємства «ЧПБ «Центр матері та дитини»
_____ В.М. Зеленько
„ 26 " 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** гінекологічне відділення
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження включені в лікування щодо урогенітальних розладів у жінок.
8. **Ефективність впровадження:** покращення результатів лікування розладів сечовипускання у жінок.

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора С.В. Кріт

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор комунального некомерційного підприємства «ЧПБ «Центр матері та дитини»
_____ В.М. Зеленько
„26” 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП «ЧПБ «Центр матері та дитини», гінекологічне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	20%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	49%
Больовий синдром купований	63% випадків	51%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	16%

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора С.В. Кріт

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікур Комунального закладу Херсонської обласної ради „Херсонский обласний онкологічний диспансер”

_____І.В.СОКУР

„23 ” грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження: КЗ ХООД,урологічне відділення**
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показник	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	29%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	50%
Больовий синдром купований	63% випадків	41%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	18%

Відповідальний за впровадження:

Зав.урологічним відділенням КЗ ХООД_____І.Г.ЄРЬОМІН

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікур Комунального закладу Херсонської обласної ради “Херсонский обласний онкологічний диспансер”

_____ І.В.СОКУР

„ 23 ” грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник.** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження: КЗ ХООД,гінекологічне відділення**
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	29%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	50%
Больовий синдром купований	63% випадків	41%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	18%

Відповідальний за впровадження:

Зав.гінекологічним відділенням КЗ ХООД_____О.О.МОРГУНОВ

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар КУ «ЗОК Онкодиспансер» ЗОР
М. ССАЯНІ

Код 02006691
„02" січня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:**
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	25%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	54%
Больовий синдром купований	63% випадків	49%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	19%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач урологічного відділення
С. МЕРЗЛЯК

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України
Печатка

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар КУ «ЗОК Онкодиспансер» ЗОР
М. ССАЯНІ

„ 02 ” січня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Валіховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:**
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	25%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	54%
Больовий синдром купований	63% випадків	49%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	19%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного відділення
О. ПЕТРОВА

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України
Печатка

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар комунального некомерційного підприємства «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради»
_____О.М. Дудник
"21" 12 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», гінекологічне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	26%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	54%
Больовий синдром купований	63% випадків	58%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	18%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного відділення М.Ю. Пікуль

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар комунального некомерційного підприємства «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради»
_____О.М. Дудник
_____12_____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», урологічне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила . впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	23%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	51%
Больовий синдром купований	63% випадків	54%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	17%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач урологічного відділення В.М. Шило

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар комунального некомерційного підприємства «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради»
_____О.М. Дудник
"31" 12 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** гінекологічне відділення
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження включені в лікування щодо урогенітальних розладів у жінок.
8. **Ефективність впровадження:** покращення результатів лікування розладів сечовипускання у жінок.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного відділення М.Ю. Пікуль

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор комунального некомерційного підприємства «Третя міська лікарня Черкаської міської ради»
_____ О.Л. Федорук
„ 23 ” 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП «Третя міська лікарня Черкаської міської ради», гінекологічне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	21%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	50%
Больовий синдром купований	63% випадків	51%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	16%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного відділення О.С. Дядюшенко

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар комунального некомерційного підприємства «Третя міська лікарня Черкаської міської ради»
_____О.Л. Федорук
_____ 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** гінекологічне відділення
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження включені в лікування щодо урогенітальних розладів у жінок.
8. **Ефективність впровадження:** покращення результатів лікування розладів сечовипускання у жінок.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного відділення О.С. Дядюшенко

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор комунального некомерційного підприємства «Третя міська лікарня Черкаської міської ради»
_____О.Л. Федорук
„ 22 ” _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** урологічне відділення
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження включені в лікування щодо урогенітальних розладів у жінок.
8. **Ефективність впровадження:** покращення результатів лікування розладів сечовипускання у жінок.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач уронефрологічного відділення О.П. Мороз

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор комунального
некомерційного підприємства
«Третя міська лікарня Черкаської
міської ради»
_____ О.Л. Федорук
„12” січня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП «Третя міська лікарня Черкаської міської ради», уронефрологічне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	22%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	51%
Больовий синдром купований	63% випадків	53%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	17%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач уронефрологічного відділення О.П. Мороз

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар Черкаської Центральної районної лікарні
_____М.В. Гуськов
„ 27 ” березня 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** гінекологічне відділення
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження включені в лікування щодо урогенітальних розладів у жінок.
8. **Ефективність впровадження:** покращення результатів лікування розладів сечовипускання у жінок.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного відділення М.В. Караєвов

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар Черкаської
Центральної районної лікарні
_____ М.В. Гуськов
„27” березня 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** Черкаська Центральна районна лікарня, гінекологічне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	20%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	49%
Больовий синдром купований	63% випадків	51%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	16%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного відділення М.В. Карасьов

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Генеральний директор
Комунального некомерційного
підприємства Львівської обласної
ради «Львівська обласна клінічна
лікарня» Єдинка М.М.

„ 17 ” _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** Відділення урології з кабінетом літотрипсії
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** використано при лікуванні хворих.
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Нормалізувалась частота сечовипускання	у 32% випадках	20%
Зменшилась частота сечовипускання	у 58% випадках	60%
Больовий синдром купований	63% випадків	52%
Зменшення інтенсивного больового синдрома	20% випадків	26%

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділенням урології з кабінетом літотрипсії Шеремета Р.З

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар
КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. Мечникова»
д.мед.н., професор С.А. Риженко
„ 05 ” лютого 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І.
4. **Джерела інформації:** Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алергічним синдромом: методичні рекомендації. Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.
5. **Установа, в якій проведено впровадження:** Кафедра урології, гінекології Львівського національного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 рр.
7. **Форма впровадження:** результати дослідження включені у лекційний курс та практичні заняття при викладанні тематики щодо урогенітальних розладів у жінок в перед- та постменопаузальний період життя на до- та післядипломному рівнях навчання (студенти, інтерни, курсанти).
8. **Ефективність впровадження:** покращення підготовки фахівців з актуальних питань урології та гінекології в розділі розладів сечовипускання у жінок.

Відповідальний за впровадження:
Зав.урологічним відділенням №1 Є.П.Українець

Установа розробник
Одеський національний медичний університет МОЗ України

Печатка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету
д.мед.н., професор Р. С. Вастьянов

«12» березня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Анатомо-функціональні особливості нирок. Клінічна анатомія сечостатевих органів.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Горовий В.І., Шапринський В.О., Мазарчук Б.Ф., Яцина О.І. та ін. Клінічна анатомія сечостатевих органів: Навчальний посібник. - Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2016. – 640 с; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Вернигородський С.В., Головко Т.С., О.М.Гаврилюк О.М., Ганіч О.В. Анатомо-функціональні зміни верхніх сечових шляхів в експериментальних тварин за гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія.* 2017. - №9 (905). – С.68-71; 3) Патент на корисну модель № 90003 Україна, МПК (2014.01) A 61 B 6/00. Спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів / Гаврилюк О.М., Головко Т.С., Яцина О.І., Кононенко О.А. Національний інститут раку. – № u201313860; заявл. 29.11.2013; опубл. 12.05.2014. – Бюл. № 9.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Анатомія сечостатевих органів».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє удосконалити знання студентів про клінічну та топографічну анатомію сечостатевих органів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 11.03 2019 р., протокол № 8

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Одеського національного медичного університету
д.мед.н., професор Аппельханс О.Л.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету
д.мед.н., професор Р. С. Вастьянов

«18» лютого 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Адаптаційні та компенсаторні механізми при порушеннях сечопускання. Регуляція процесів виділення сечі за стресових умов.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Мельник М.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Фурманов Ю.О., Соловйов А. І. Ліпосомальний кверцетин нормалізує калієву провідність в ізольованих клітинах гладеньких м'язів гіперактивного сечового міхура щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2016. - №6(51). – С.83-88; 2) Яцина О.І., Паршиков О.В., Костєв Ф.І., Соловйов А.І. Зміни скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура щурів під впливом троспію хлориду. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2017. - №4-5(55). – С. 96-101; 3) Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологическая оценка распределения NO-синтазы при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте под влиянием фармакокоррекции. *Медицинские новости Грузии*. 2018. - №6(279). – С. 143-150.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі фізіології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про особливості регуляції процесів сечопускання за умов стресу.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 14.02.2019 р., протокол № 10

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри фізіології Одеського
національного медичного університету
к.мед.н., доцент Волохова Г.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету
д.мед.н., професор Р. С. Вастьянов

«06» лютого 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті модель нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2017. - №5 (901). – С. 64-66; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. *Клінічна хірургія*. 2017. - №6 (902). – С. 71-73; 3) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии.* - 2018. - №5(278). - С.168-171.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Подвисоцького Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 04.02. 2019 р., протокол № 7

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені В.В. Подвисоцького
Одеського національного медичного університету
д.мед.н., професор _Савицький І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор В.Д. Марковський

«19» _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті модель нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к. мед. н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина ОІ, Савицька ІМ, Фурманов ЮО, Костєв ФІ, Гейленко ОА, Дячкова НВ, Вернигородський СВ. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. Клінічна хірургія. 2017;5(901):64-6; 2) Яцина ОІ, Савицька ІМ, Фурманов ЮО, Костєв ФІ, Гейленко ОА, Дячкова НВ, Вернигородський СВ. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. Клінічна хірургія. 2017;6 (902):71-3; 3) Яцина АИ, Дьячкова НВ, Хархота МА, Костев ФИ. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. Медицинские новости Грузии. 2018; 5(278):168-71.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навчальний рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 18.04.2019 р., протокол №5.

Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри патологічної фізіології
ім. Д.О. Альперна Харківського
національного медичного університету
д. мед. н., професор Ніколаєва О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«16» 04 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..): «Морфологічний аналіз інтерстиціальних клітин Кахаля, базофільних гранулоцитів та оцінка розподілу NO-синтази при гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі в експерименті під впливом фармакокорекції».
2. **Ким і коли запропонований:** Одеський національний медичний університет, к.мед.н. Яцина Олександр Іванович, 3 грудня 2018 року.
3. **Джерело інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Яцина О.І. «Морфологічний аналіз інтерстиціальних клітин Кахаля і базофільних гранулоцитів при гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі в експерименті під впливом фармакокорекції / О.І. Яцина, С.В. Вернигородський, Ф.І. Костєв / Вісник морфології. 2018. Том. 24, № 2, С. 5-13».«Iatsyna O. Morphological assessment of NO-synthase distribution in overactive bladder and stress urine incontinence in animal models administered with experimental pharmacocorrection regimens. O. Iatsyna, S. Vernygorodskyi, F. Kostyev. Georgian medical news. 2018. № 6 (279). P. 143-150».
4. **Де і коли впроваджено**: кафедра гістології, цитології та ембріології ХНМУ, 2019 рік. Протокол засідання кафедри № 1/18-19 від 23 січня 2019
5. **Результати застосування методу** за період з 3.12.2018 по 15.04.2019 рр. Впроваджено у навчальний процес кафедри гістології, цитології та ембріології ХНМУ на лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Ефективність впровадження** за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів проведених наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, аспірантів щодо розподілу NO-синтази в стінці сечового міхура та особливостей гістологічних змін у його слизовій оболонці за умов моделювання гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі.
4. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальні за впровадження

Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології

д.мед.н.,доц. О.Ю. Степаненко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
_____ проф. О.В. Власенко
«14» 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб моделювання стресового нетримання сечі.

2. **Установа-розробник:** Одеський національний медичний університет, кафедра урології та нефрології.

Розроблювач: к.мед.н. Яцина О.І., д.мед. н., професор Костєв Ф.І.

Джерело інформації: Яцина О.І., Костєв Ф.І. Пат. №127669 Україна, МПК G09B23/00. - № u201804534_2; Спосіб моделювання стресового нетримання сечі / Яцина О.І., Костєв Ф.І. заявл., 25.04.2018; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра гістології.

3. **Результати застосування** пропозиції за період з січня по березень 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри гістології на практичних заняттях.

4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей гістологічних змін у слизовій оболонці сечового міхура за умов моделювання стресового нетримання сечі.

5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

6. **Затверджено** на засіданні кафедри від 14.02. 2019 (протокол № 7).

Відповідальний за впровадження: доц. Т.М. Кисельова

Завідувач кафедри гістології
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор С.В. Вернигородський

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
професор Наконечний Андрій Йосифович
„10” 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Моделювання гіперактивного та стресового нетримання сечі.
2. **Установа-розробник:** кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, пров. Веліховський, 2, Одеса, 65026
3. **Автори:** Яцина О.І., Костєв Ф.І.
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель № 127669, UA, МПК (2018.01) G09B 23/00. Спосіб моделювання стресового нетримання сечі / Яцина О.І., Костєв Ф.І.; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет. – № u201804534; заявл. 25.04.2018; опубл. 10.08. 2018. Бюл. №15.

Патент № 127670 UA, МПК (2018.01) A61K 9/00, A61P 13/00. Спосіб моделювання гіперактивного сечового міхура / Яцина О.І., Костєв Ф.І.; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет; – № u201804535; 25.04.2018; опуб. 10.08.2018. Бюл. № 15.

5. **Установа, в якій проведено впровадження:** Кафедра урології ФПДО Львівського Національного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** вересень 2018 р. – березень 2019 р.
7. **Форма впровадження:** результати впроваджені у лекційний курс студентам при викладенні тематики механізмів розладів нижніх сечовивідних шляхів.
8. **Ефективність впровадження:** покращення рівня підготовки студентів з питань патофізіологічних процесів порушення сечовипускання.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедрою урології ФПДО професор Борис Ю.Б

Установа розробник
Одеський національний медичний
університет МОЗ України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького,
член-кореспондент НАМН України,
професор Гжегоцький М.Р._____
«13» 03 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті модель нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2017. - №5 (901). – С. 64-66; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. *Клінічна хірургія*. 2017. - №6 (902). – С. 71-73; 3) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии*. - 2018. - №5(278). - С.168-171.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 12.03. 2019 р., протокол № 7

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
д.мед.н., професор Регеда М.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. проректора
з науково-педагогічної та навчальної роботи
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор О.М. Власенко

«24» 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті моделі нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2017. - №5 (901). – С. 64-66; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. *Клінічна хірургія*. 2017. - №6 (902). – С. 71-73; 3) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии.* - 2018. - №5(278). - С.168-171.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 23 квітня 2019 р., протокол № 30

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри патофізіології
НМУ імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор С.В. Зябліцев

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»
д.мед.н., професор Кліщ І.М.

«11» 01 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті модель нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2017. - №5 (901). – С. 64-66; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. *Клінічна хірургія*. 2017. - №6 (902). – С. 71-73; 3) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии.* - 2018. - №5(278). - С.168-171.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 10.01. 2019 р., протокол № 1

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
д.мед.н., професор Денефіль О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
_____ д.біол.н., проф. Ерстенюк Г.М.
«__» _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті моделі нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2017. - №5 (901). – С. 64-66; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. *Клінічна хірургія*. 2017. - №6 (902). – С. 71-73; 3) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии.* - 2018. - №5(278). - С.168-171.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 18.04.2019 р., протокол № 11/1.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., професор Л.М. Заяць

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного університету
д.мед.н., професор В.О. Туманський

«08» квітня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті модель нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2017. - №5 (901). – С. 64-66; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. *Клінічна хірургія*. 2017. - №6 (902). – С. 71-73; 3) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии*. - 2018. - №5(278). - С.168-171.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 5.04. 2019 р., протокол № 10

Відповідальний за впровадження:
зав. кафедри патологічної фізіології
д.мед.н., професор О.В. Ганчева

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та лікувальної роботи
Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
д.мед.н., професор Мамчур В. Й.

«06» 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті модель нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура. *Клінічна хірургія*. 2017. - №5 (901). – С. 64-66; 2) Яцина О.І., Савицька І.М., Фурманов Ю.О., Костєв Ф.І., Гейленко О.А., Дячкова Н.В., Вернигородський С.В. Відтворення стресової моделі нетримання сечі у лабораторних тварин. *Клінічна хірургія*. 2017. - №6 (902). – С. 71-73; 3) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии*. - 2018. - №5(278). - С.168-171.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Дніпропетровської державної медичної академії при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 5.02. 2019 р., протокол № 11

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча кафедрою кафедри патологічної фізіології

д.мед.н., професор Довгаль М. А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Харківської медичної академії післядипломної освіти
д.мед.н., професор Марченко В.Г.

_____
«_5_»_____04_____2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Відтворення в експерименті модель нетримання сечі. Патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок.
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет МОЗ України», кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького, к.мед.н. Яцина О.І.
3. **Джерело інформації:** 1) Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Стан аденілатної системи еритроцитів щурів-самок під впливом тестостерону та естрадіолу за умов експериментального гіперактивного сечового міхура. – *Медична та клінічна хімія*. - 2018. – Т.20, №4 (77). – С. 44-51; 2) Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии.* - 2018. - №5(278). - С.168-171; 3) Яцина О.І., Вастьянов Р.С., Дьячкова Н.В., Хархота М.А,, Костєв Ф.І. Аденілатна система еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром за його корекції композиціями тестостерона/естрадиола з кварцетином. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* – 2019. - №1 (85). – С. 38-43.
4. **Де впроваджено:** На кафедрі клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патологічна фізіологія нирок».
5. **Терміни впровадження:** 2018-2019 навч. рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Яцини О.І. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про патогенетичні механізми уродинамічних розладів у жінок у жінок, зважаючи на участь в цьому патологічному процесі дисбалансу в системах ліпопероксидація-антиоксидантний захист, гормональних зрушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.
7. **Зауваження та пропозиції**: Немає.
8. **Затверджено** на засіданні кафедри 04.04. 2019 р., протокол № 4.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри _____
д.мед.н. Багмут І.Ю,