

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Klinichna khirurgiia. 2022 March/April; 89(3-4):69-72.
DOI: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.69

Зміни м'язової стінки штучного сечового міхура в експерименті

Р. В. Савчук¹, Ф. І. Костев¹, С. В. Головко², О. М. Колосов¹, А. І. Задорожнюк¹

¹Одеський національний медичний університет,

²Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Changes in muscular wall of artificial bladder in experiment

R. V. Savchuk¹, F. I. Kostyev¹, S. V. Golovko², O. M. Kolosov¹, A. I. Zadorognuk¹

¹Odessa National Medical University,

²National Military-Medical Clinical Center «Principal Military Clinical Hospital», Kyiv

Реферат

Мета. Оцінити морфометричні зміни м'язової стінки штучного сечового міхура, сформованого з термінального відділу клубової кишки, в експерименті в ранньому і пізньому післяопераційних періодах.

Матеріали і методи. Дослідження проведено в умовах хронічного експерименту на 22 карликових свинках (міні-пігах) віком від 16 до 19 міс. Після виконання цистектомії у тварин формували із термінального відділу клубової кишки штучний сечовий міхур. Через 3, 6 і 12 міс після формування штучного сечового міхура тварин виводили з експерименту.

Результати. Вивчення товщини поздовжнього і кільцевого м'язових шарів у штучному сечовому міхурі міні-пігів через 3 міс показало статистично значуще її збільшення порівняно з контрольним показником у 2,14 – (643,7 ± 53,1) мкм і 3,36 – (1358,11 ± 86,60) мкм рази відповідно, а товщина загальної м'язової оболонки збільшилася у 2,84 рази – (2001,81 ± 143,40) мкм, що було зумовлено її гіпертрофією. Через 6 міс у штучному сечовому міхурі експериментальних тварин відзначено інтенсивніші процеси гіпертрофії м'язової стінки: товщина поздовжнього м'язового шару статистично значучо збільшилася у 3,61 рази, кільцевого – у 5,42 рази, загального – у 4,65 рази. У м'язовій стінці штучного сечового міхура через 12 міс після ілеоцистопластики відмічено статистично значуще збільшення товщини поздовжнього шару порівняно з відповідним показником інтактних тварин у 5,52 рази, кільцевого – у 5,58, загального – у 5,13 рази.

Висновки. Основні процеси гіпертрофії м'язової стінки штучного сечового міхура відбуваються протягом перших 6 міс після його формування, особливо інтенсивно в період від 3 до 6 міс. У наступний шестимісячний період відзначено статистично значуще збільшення товщини поздовжнього м'язового шару штучного сечового міхура у 0,91 рази порівняно з відповідним показником у попередні 6 міс і показники товщини кільцевого і загального м'язових шарів, які не мали статистично значущої різниці з відповідними результатами експериментальних досліджень у попередні 6 міс. Сечовий резервуар, сформований із частини клубової кишки, не пристосований до виконання нових функцій, оскільки в його стінці відбуваються еволюція і трансформація у вигляді гіпертрофії поздовжнього і кільцевого м'язових шарів як результат денервації кишкової трубки і впливу сечі.

Ключові слова: штучний сечовий міхур; трансформація; гіпертрофія; еволюція; експеримент.

Abstract

Objective. To estimate morphometric changes of the artificial bladder muscular wall, which was formatted of terminal ileum, in experiment in early and late postoperative periods.

Materials and methods. The investigation was conducted in the chronic experiment conditions on 22 mini-pigs, ageing from 16 to 19 mo. After performance of cystectomy to the animals the artificial bladder was formatted, using terminal ileum. In 3, 6 and 12 mo after the artificial bladder formation the animals were removed from the experiment.

Results. Studying of thickness of longitudinal and circular muscular layers of artificial bladder in mini-pigs in 2 mo have shown its statistically meaningful enhancement, comparing with control value in 2.14 – (643.7 ± 53.1) mcm and 3.36 – (1358.11 ± 86.60) mcm times, accordingly, and the common muscular layer thickness have enhanced in 2.84 times – (2001.81 ± 143.40) mcm, caused by its hypertrophy. In 6 mo more intense processes of muscular wall hypertrophy were seen in artificial bladder of experimental animals: the longitudinal muscular layer thickness have had statistically significantly enhanced in 3.61 times, while of a circular one – in 5.42 times, and of a common – in 4.65 times. In 12 mo after ileocystoplasty in muscular wall of artificial bladder a statistically significant enhancement of longitudinal layer thickness was noted, comparing with according index of intact animals in 5.52 times, while a circular one – in 5.58, and a common – in 5.13 times.

Conclusion. The main processes of the artificial bladder muscular wall hypertrophy occur during first 6 mo after its formation, especially intensively in period from 3 to 6 mo. In consequent six-month period a statistically significant enhancement of the longitudinal muscle layer thickness of artificial bladder in 0.91 times was noted, comparing with according index in previous 6 mo and the indices of the longitudinal and circular muscle layers thickness, which did not differ statistically with according results of experimental investigations in previous 6 mo. The urine reservoir, formatted of the ileum part, was not accustomed for performance of new functions, because in its wall evolution and transformation occurs in a version of hypertrophy in longitudinal and circular layers as a result of the intestinal tube denervation and the urine impact.

Keywords: artificial bladder; transformation; hypertrophy; evolution; experiment.

Рак сечового міхура входить в десятку найпоширеніших онкологічних захворювань у світі. Щороку реєструють до 500 тисяч нових пацієнтів із раком сечового міхура і до 200 тисяч смертей від даної патології [1].

Найагресивніша форма раку сечового міхура – м'язово-інвазивна, основним видом її лікування є радикальна цистектомія з різними видами деривації сечі [2, 3]. Ортотопічна деривація сечі з формуванням штучного сечового міхура з ділянки клубової кишки визнана в усьому світі як найкраща у пацієнтів, які перенесли радикальну цистектомію з приводу інвазивного раку сечового міхура [4, 5].

Морфологічні зміни, що виникають у стінці кишкового трансплантата після формування штучного сечового міхура, вивчали різні дослідники. Так, Т. Davidsson і співавтори [6] запропонували виділяти дві основні фази з моменту потрапляння сечі в кишковий резервуар: першу, що триває до 1 – 2 років, коли переважають запальні зміни слизової оболонки кишки (запальну), і другу, що триває до 4 років, коли переважають атрофічні зміни слизової оболонки кишки (атрофічну). Т. Senkul і співавтори [7] повідомили про гіпертрофію слизової оболонки і стабілізацію морфологічних змін через 5 років та ще один шлях розвитку інволютивних змін ентероцитів – апоптоз, що відбувається в епітелії не тільки ворсинок, а й крипт.

За даними наших досліджень у штучному сечовому міхурі під впливом сечі відбуваються морфологічні адаптаційні зміни у слизовому і підслизовому шарах [8].

Більшість дослідників у цій сфері основну увагу приділяла змінам слизової оболонки [9, 10], що відбуваються під впливом сечі, а нас зацікавили зміни всіх структур стінки штучного сечового міхура, насамперед м'язового шару, що складається з поздовжніх і кільцевих елементів.

Мета дослідження: оцінити морфометричні зміни м'язової стінки штучного сечового міхура, сформованого з термінального відділу клубової кишки, в експерименті в ранньому і пізньому післяопераційних періодах.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено в умовах хронічного експерименту на 22 карликових свинках (міні-пігах) віком від 16 до 19 міс. У роботі з тваринами керувалися положеннями Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447–IV від 21.02.2006 р.), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях. Тварини перебували у приміщенні біологічної клініки Одеського національного медичного університету.

Після виконання цистектомії у тварин формували з термінального відділу клубової кишки штучний сечовий міхур, анастомозували його із сечоводами та сечовипускним каналом під наркозом [2]. Через 3, 6 і 12 міс після формування штучного сечового міхура тварин виводили з експерименту шляхом анестезування ефіром та декапітували.

Щоб уникнути можливої суперечливої інтерпретації отриманих результатів, для визначення поперечного пе-

рерізу поздовжнього шару досліджуваних м'язових смужок (CSA – cross-sectional area) використовували формулу, запропоновану Hosseini і співавторами (1999).

$CSA = (\text{волога маса м'язової тканини} \times \text{співвідношення товщини}) / (\text{довжина смужки} \times \text{щільність гладком'язової тканини})$, де:

співвідношення товщини – це відношення товщини поздовжнього шару до товщини загального м'язового шару в досліджуваній м'язовій смужці;

щільність гладком'язової тканини кишечника 1,056 мг/мм³ (Gordon і Siegman, 1971).

Ця формула дає можливість одержати порівнянні значення поперечного перерізу м'язового шару, отримані морфометричним методом.

Товщину кільцевого і поздовжнього м'язових шарів вимірювали під світловим мікроскопом. Для визначення відношення товщини поздовжнього шару до товщини загального м'язового шару в досліджуваній м'язовій смужці після кожного експерименту сегменти клубової кишки і штучного сечового міхура фіксували в 10% розчині формаліну, заливали у парафінові блоки і на мікротомі (MC-2, Україна) робили парафінові зрізи завтовшки 5 – 6 мкм. Зрізи забарвлювали гематоксилін і еозином за стандартною методикою. Зображення зрізів одержували на мікроскопах OLYMPUS IX 71 (Olympus Corporation, США) та SteREO Discovery, V8 (Carl Zeiss AG, Німеччина). Мікрофотографії отримували за допомогою цифрової камери з використанням програми «Scion Image».

Для статистичного порівняння контрольних значень використовували непарний t-критерій Ст'юдента. Статистично значущими вважали відмінності при значеннях $p \leq 0,05$.

Результати

Гістологічні дослідження продемонстрували, що у співвідношенні між структурними елементами м'язового шару інтактної клубової кишки і штучного сечового міхура в ранньому і пізньому післяопераційних періодах є значні відмінності (рис. 1). При морфометричному вивченні ін-

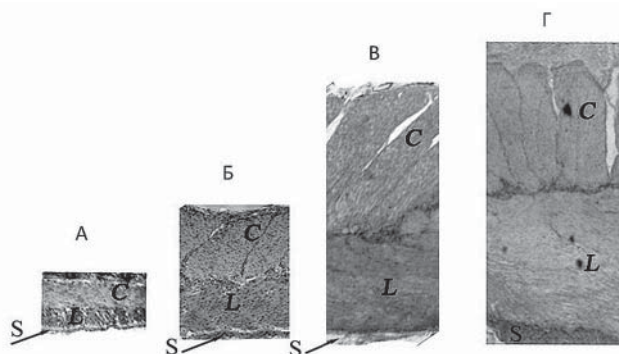


Рис. 1.
Мікрофото. М'язовий шар тонкої кишки інтактної тварини (А) і штучного сечового міхура через 3 (Б), 6 (В) і 12 (Г) міс після його формування: С – шар циркулярно розташованих м'язів; L – шар поздовжньо розташованих м'язів; S – серозна оболонка.
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. ×4, ок. ×10.

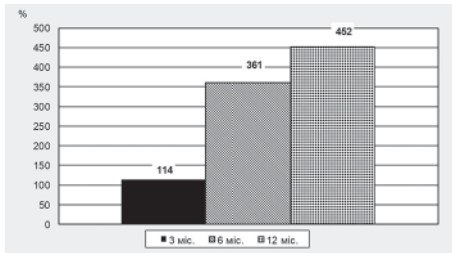


Рис. 2.

Товщина шару поздовжнього розташованих м'язів штучного сечового міхура міні-піга через 3, 6 і 12 міс після його формування відносно м'язового шару клубової кишки інтактних тварин.

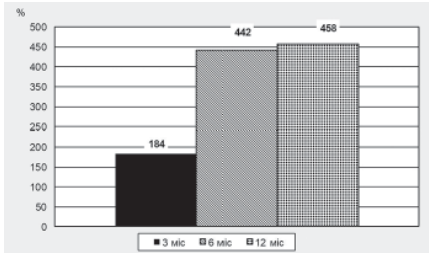


Рис. 3.

Товщина шару циркулярно розташованих м'язів штучного сечового міхура міні-піга через 3, 6 і 12 міс після його формування відносно м'язового шару клубової кишки інтактних тварин.

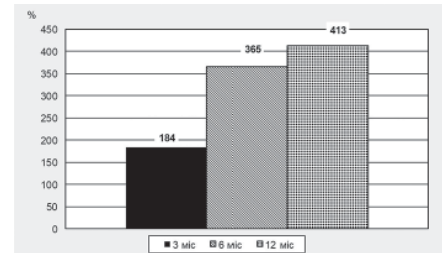


Рис. 4.

Товщина загального м'язового шару штучного сечового міхура міні-піга через 3, 6 і 12 міс після його формування відносно м'язового шару клубової кишки інтактних тварин.

тактної стінки клубової кишки визначено, що її товщина становила $(940,0 \pm 46,5)$ мкм, товщина слизової оболонки – $(131,6 \pm 12,1)$ мкм (16%), кільцевого м'язового шару – $(404,2 \pm 24,4)$ мкм (43%), поздовжнього – $(300,8 \pm 22,7)$ мкм (32%), а серозної оболонки – $(103,4 \pm 6,5)$ мкм (11%).

Зміни товщини поздовжнього м'язового шару штучного сечового міхура в динаміці експерименту вказували на чітко помітне прогресивне збільшення його об'єму (рис. 2). Так, товщина поздовжнього м'язового шару штучного сечового міхура через 3 міс збільшилася у 2,14 разу і становила $(643,7 \pm 53,1)$ мкм ($p \leq 0,05$), через 6 міс відбулося її збільшення ще в 4,61 разу – до $(1085,89 \pm 83,40)$ мкм ($p \leq 0,05$), що статистично значущо відрізнялося від контрольного показника. Через 12 міс товщина поздовжнього м'язового шару штучного сечового міхура порівняно з відповідним показником інтактних тварин збільшилася у 5,52 разу – $(1359,62 \pm 91,40)$ мкм ($p \leq 0,05$).

Водночас кільцевий м'язовий шар клубової кишки міні-пігів також еволюціонував (рис. 3). Так, через 3 міс після формування штучного сечового міхура товщина кільцевого м'язового шару збільшилася у 3,36 разу і становила $(1358,11 \pm 86,60)$ мкм ($p \leq 0,05$), а через 6 міс – у 5,42 разу і становила $(2190,76 \pm 113,60)$ мкм ($p \leq 0,05$), що статистично значущо відрізнялося від контрольного показника. Через 12 міс відзначено збільшення товщини кільцевого м'язового шару у 5,58 разу – до $(2255,44 \pm 109,90)$ мкм ($p \leq 0,05$). Це статистично значущо відрізнялося від відповідного показника інтактних тварин, але не мало статистично значущої різниці порівняно з товщиною кільцевого м'язового шару клубової кишки тварин через 6 міс після ілеоцистопластики.

Морфометричні характеристики загального м'язового шару відповідно також змінювалися (рис. 4). Через 3 міс після формування штучного сечового міхура товщина загального м'язового шару збільшувалася у 2,84 разу і становила $(2001,81 \pm 143,40)$ мкм ($p \leq 0,05$), через 6 міс – у 4,65 разу і становила $(3276,65 \pm 219,30)$ мкм ($p \leq 0,05$), що статистично значущо відрізнялося від контрольного показника. Через 12 міс експерименту товщина загального м'язового шару стала більшою у 5,13 разу – $(3615,06 \pm 251,90)$ мкм ($p \leq 0,05$), що статистично значущо відрізнялися від відповідного показника інтактних тварин.

Обговорення

Руховий апарат травного каналу містить гладкі м'язи кишечника, інтрамуральну нервову систему, вегетативні нерви і ганглії. Отже, скоротлива активність і тонус, створювані гладкими м'язами кишечника, можуть регулюватися на кожному із згаданих рівнів. Хірургічні втручання на травному каналі можуть порушити рухову активність у його різних відділах або у всьому травному каналі. Деякі з цих моторних ефектів мають важливі клінічні наслідки, зокрема, при хірургічному втручанні на тонкій кишці.

Розтин клубової кишки по протибрижовому краю спричинює зміну циркулярної стабільності нервової системи в кишкової трубці, що призводить до зниження тонусу і зміни товщини м'язової стінки штучного сечового міхура у експериментальних тварин.

Основні процеси гіпертрофії м'язової стінки штучного сечового міхура відбуваються протягом перших 6 міс після його формування, особливо інтенсивно – в період від 3 до 6 міс. Наступний шестимісячний період демонструє статистично значущі збільшення товщини поздовжнього м'язового шару штучного сечового міхура в 0,91 разу ($p \leq 0,05$) порівняно з відповідними показниками експериментальних тварин у попередні 6 міс і показники товщини кільцевого і загального м'язових шарів, які не мають статистично значущої відмінності від відповідних показників експериментальних тварин у попередні 6 міс.

Висновки

1. Вивчення змін товщини поздовжнього і кільцевого м'язових шарів у штучному сечовому міхурі міні-пігів через 3 міс показало помітне статистично значущі збільшення цього показника порівняно з контрольним у 2,14 і 3,36 разу відповідно, а також збільшення товщини загальної м'язової оболонки у 2,84 разу, що зумовлено її гіпертрофією на ранніх етапах післяопераційного періоду.

2. Через 6 міс у штучному сечовому міхурі експериментальних тварин тривають інтенсивні процеси гіпертрофії м'язової стінки: статистично значущо збільшується товщина поздовжнього м'язового шару у 3,61 разу, кільцевого – у 5,42 разу, загального – у 4,65 разу.

3. Вивчення товщини м'язової стінки штучного сечового міхура через 12 міс після ілеоцистопластики проде-

монструвало статистично значуще збільшення поздовжнього м'язового шару порівняно з інтактними тваринами у 5,52 разу, кільцевого – у 5,58 разу, загального – у 5,13 разу.

4. Новий сечовий резервуар, сформований із частини клубової кишки, не пристосований до виконання нових функцій, у його стінці відбуваються еволюція і трансформація у вигляді гіпертрофії поздовжнього та кільцевого м'язових шарів як результат денервації кишкової трубки і впливу сечі.

Фінансування. Наукове дослідження та процес публікації статті фінансовані приватною особою (Савчук Р. В.)

Внесок авторів. Савчук Р. В. – ідея, опрацювання отриманих результатів, написання тексту; Костев Ф. І. – дизайн дослідження; Головка С. В. – концепція дослідження; Колосов О. М., Задорожнюк А. І. – огляд літератури.

Конфлікт інтересів. У даному дослідженні та статті немає потенційних конфліктів інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали та схвалили кінцевий варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію даного рукопису.

References

1. Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020 Aug;38(8):1895–904. doi: 10.1007/s00345-019-02984-4. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31676912; PMCID: PMC7363726.
2. Studer UE, Varol C, Danuser H. Orthotopic ileal neobladder. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):183–93. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04641.x. PMID: 14678400.
3. Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):834–42. doi: 10.1097/01.ju.0000029010.97686.eb. PMID: 12576795.
4. Monteiro LL, Kassouf W. Radical Cystectomy is the best choice for most patients with muscle-invasive bladder cancer? | Opinion: Yes. *Int Braz J Urol.* 2017 Mar–Apr;43(2):184–187. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.02.03. PMID: 28328186; PMCID: PMC5433354.
5. Hautmann RE. Declining Use of Orthotopic Reconstruction Worldwide—What Went Wrong? *J Urol.* 2018 Apr;199(4):900–3. doi: 10.1016/j.juro.2017.10.031. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29074221.
6. Davidsson T, Akerlund S, Forsell–Aronsson E, Kock NG, Månsson W. Absorption of sodium and chloride in continent reservoirs for urine: comparison of ileal and colonic reservoirs. *J Urol.* 1994 Feb;151(2):335–7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)34941-8. PMID: 8283517.
7. Senkul T, Yildirim S, Işeri C, Karademir K, Erden D, Baykal K. Histopathologic changes in the mucosa of ileal orthotopic neobladder—findings in 24 patients followed up for 5 years. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(3):202–4. doi: 10.1080/00365590310008046. PMID: 12775277.
8. Savchuk RV, Kostyev FI, Zhukovskij DA, Nasibullin BA. Structural and functional transformation of the small intestine wall in the conditions of the functioning of the artificial urinary reservoir in the experiment. *Reports of Morphology.* 2018;24(1):28–33. doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24(1)-05.
9. Alberti C. Metabolic and histological complications in ileal urinary diversion. Challenges of tissue engineering technology to avoid them. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007 Jul–Aug;11(4):257–64. PMID: 17876961.
10. Gatti R, Ferretti S, Bucci G, Simonazzi M, Cortellini P, Orlandini G. Histological adaptation of orthotopic ileal neobladder mucosa: 4-year follow-up of 30 patients. *Eur Urol.* 1999 Dec;36(6):588–94. doi: 10.1159/000020053. PMID: 10559613.

Надійшла 04.01.2022