

О. І. Яцина¹, Р. С. Васьянов¹, Н. В. Дячкова², М. А. Хархота³, Ф. І. Костєв¹
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ¹
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О. О. ШАЛІМОВА
НАМН УКРАЇНИ², КИЇВ
ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ І ВІРУСОЛОГІЇ ІМЕНІ Д. К. ЗАБОЛТНОГО НАН УКРАЇНИ³, КИЇВ

СТАН АДЕНІЛАТНОЇ СИСТЕМИ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ-САМОК ПІД ВПЛИВОМ ТЕСТОСТЕРОНУ ТА ЕСТРАДІОЛУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА

Вступ. Поширеність симптомокомплексу гіперактивного сечового міхура (ГАСМ), особливо серед жінок перед- та менопаузального віку, складність лікування зумовлені тим, що механізми його розвитку остаточно не визначено. Застосування в клінічній практиці гормональних препаратів потребує патогенетичного обґрунтування. Зазначені процеси вимагають єдиного підходу до їх уточнення, що диктує необхідність створення експериментальної моделі з дослідженням аденілової системи.

Мета дослідження – вивчити зміну кількісних показників аденілатної системи еритроцитів щурів-самок при корекції експериментального гіперактивного сечового міхура тестостероном та естрадіолом.

Методи дослідження. Досліди проводили на 50 щурах-самках лінії Вістар, яких поділили на 4 групи: 1-ша (n=10) – інтактні тварини; 2-га (n=10) – тварини з експериментальним ГАСМ, яким фармакологічної корекції не проводили; 3-тя (n=20) – тварини, яким моделювали ГАСМ, у цій групі формували 2 підгрупи і виконували корекцію тестостероном та естрадіолом відповідно; 4-та (n=10) – тварини, яким вводили композицію тестостерону й естрадіолу. Статеві гормони вводили в дозах 1,0 мг/особину тестостерону і 0,2 мг/особину естрадіолу з розрахунку на середню масу. Гіперактивний сечовий міхур моделювали шляхом внутрішньочеревного введення препарату “Хомвіотензін” (Німеччина) щодня протягом 2-х тижнів у дозі 0,45 мг/кг маси тіла з розрахунку на діючу речовину резерпін. У крові, використовуючи хроматограф Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), визначали вміст аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) та їх співвідношення.

Результати й обговорення. Встановлено суттєве порушення вмісту аденілових нуклеотидів при ГАСМ: вірогідне зниження рівня АТФ та АМФ при підвищенні рівня АДФ, що сприяло різкому зменшенню загального вмісту досліджуваних нуклеотидів на 50,2 %. Під впливом тестостерону та естрадіолу відновлювались кількісні показники вмісту АТФ, АДФ та АМФ в еритроцитах, що свідчило про протекторну дію статевих гормонів на енергетичний профіль.

Висновки. При експериментальному гіперактивному сечовому міхурі виявлено різке зниження рівня АТФ і АМФ та підвищення рівня АДФ, що викликало динамічні коливання енергетичного заряду й енергетичного клітинного потенціалу. Це свідчить про розвиток дефіциту високоенергетичних фосфатних сполук, підтверджуючи виснаження аденілатної системи АТФ – АДФ – АМФ при ГАСМ. 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.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: енергетичний профіль; гіперактивний сечовий міхур; тестостерон; естрадіол.

ВСТУП. Останнім часом несприятлива екологічна, внаслідок антропогенної діяльності, соціальна й економічна ситуація сприяє значному поширенню та ускладненню різних патологічних станів в організмі людини [1].

Одним із найпоширеніших патологічних станів урогенітальної системи є синдром гіперак-

© О. І. Яцина, Р. С. Васьянов, Н. В. Дячкова, М. А. Хархота, Ф. І. Костєв, 2018.

тивного сечового міхура (ГАСМ), що супроводжується різкими, важко стримуваними позивами, прискореним та нічним сечовипусканням, іноді при відсутності інфекції сечовивідних шляхів [2, 3].

Безпосередньо ГАСМ не загрожує життю людини, але значно знижує його якість, негативно впливаючи на хворих, нерідко викликаючи нервово-психічні розлади [2, 3].

Проведені дослідження дають змогу виявити кілька факторів ризику ГАСМ. До них належать ожиріння, куріння, споживання солодких газованих напоїв, кави тощо. Гіперактивний сечовий міхур має складні механізми виникнення, в якому задіяні системи кровопостачання, м'язова та іннерваційна [4].

Оскільки при ГАСМ порушується кровопостачання сечового міхура, еритроцити як одна з найбільш чутливих та репрезентативних моделей дослідження енергетичного стану макроорганізму потребує поглибленого вивчення [5, 6].

Тому визначення показників енергетичного обміну в еритроцитах дозволить з високою достовірністю оцінити функціональний стан тканин та органів при ГАСМ. У свою чергу, розробка більш ефективних способів корекції виявлених в організмі патологічних змін повинна враховувати їх системну етіологію та особливості патогенезу.

Механізму дії статевих гормонів на нижні відділи уrogenітального тракту дотепер остаточно не вивчено. Відомо про позитивний вплив естрадіолу на процеси кровопостачання м'язових тканин та роль тестостерону і його метаболітів у підтримці рефлекторних шляхів тазової частини автономної нервової системи та відновленні мієлінізації атрофованих нервових волокон [7, 8].

У доступній літературі є дані щодо позитивної динаміки перебігу ГАСМ під впливом гормональної терапії. Гормональний дефіцит супроводжується зниженням кровообігу в органах малого таза, що призводить до ішемії тканин сечостатевої системи. Зменшується діаметр артерій, знижуються кількість дрібних судин та товщина їх стінок, що спричиняє зменшення трансудації. Подібні зміни спостерігають у венах і венозних сплетеннях, що розташовані субепітеліально, а також у кровоносній системі, при ГАСМ, що характеризується симптомами прискороного та невідкладного сечовипускання як з нетриманням сечі, так і без цього стану [9, 10].

Незважаючи на проведення інтенсивних досліджень, є ще не вирішені питання відносно механізму дії андрогенів на нижні відділи уrogenітального тракту. До того ж, у наукових статтях ідеться, як правило, тільки про експериментальні дослідження на тваринах, які містять суперечливі дані. Результати, отримані М. А. Pessina і співавт. (2006), свідчать про те, що в щурів під впливом естрадіолу покращувалося кровопостачання піхви, а тестостерон сприяв тільки відновленню та мієлінізації атрофованих нервових волокон [11].

У свою чергу, за результатами досліджень А. М. Traish і співавт. (2007), встановлено, що в

щурів після оваріоектомії під впливом тестостерону поліпшувалося кровопостачання піхви. За цих умов рівень естрадіолу не підвищувався навіть при супрафізіологічних концентраціях. Таким чином, отриманні дані свідчать про відсутність впливу естрадіолу на андрогенні рецептори слизової оболонки нижніх відділів уrogenітального тракту [12].

Клінічні дослідження показали, що в жінок у постменопаузальний період застосування тестостерону мало релаксуючий вплив на кровonosні судини. Стосовно механізму дії слід зауважити можливість його впливу на вазодилатацію ендотелієнезалежним чи ендотелієзалежним шляхом, тобто опосередковано, через збільшення синтезу або викиду окису азоту [13].

Відомі також дослідження про вплив тестостерону та його метаболітів на рефлекторні шляхи тазової частини автономної нервової системи, які відповідальні за накопичення сечі в сечовому міхурі, а також показано роль тестостерону в експресії генів у нейронах [14].

У дослідженнях R. Hall і співавт. (2002) йдеться про можливість впливу тестостерону як на постсинаптичні негеномні рецептори, так і на процеси скорочення детрузора [15].

Однак ми не знайшли відомостей про протекторну дію статевих гормонів на енергетичний профіль еритроцитів крові тварин з експериментальним гіперактивним сечовим міхуром.

Мета дослідження – вивчити зміну кількісних показників аденілатної системи еритроцитів щурів-самок при корекції експериментального гіперактивного сечового міхура тестостероном та естрадіолом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 50 щурах-самках лінії Вістар масою 160–180 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію експериментальної лабораторії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України (м. Київ).

Усі експерименти на щурах проводили згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Щурів методом випадкової вибірки поділили на 4 групи: 1-ша (контрольна, n=10) – інтактні тварини; 2-га (n=10) – тварини з експериментальним ГАСМ, яким фармакологічної корекції не проводили, і вони слугували групою порівняння; 3-тя (n=20) – тварини, яким моделювали ГАСМ, у цій групі формували 2 підгрупи по 10 щурів у кожній і виконували фармакологічну корекцію тестостероном та естрадіолом відповідно; 4-та (n=10) – тварини, яким вводили композицію тестостерону й естрадіолу. Статеві гормони вводили в дозах

1,0 мг/особину тестостерону і 0,2 мг/особину естрадіолу з розрахунку на середню масу. Тварини, яким не проводили фармакологічної корекції препаратами, отримували тільки еквівалентний об'єм фізіологічного розчину.

Експериментальний ГАСМ моделювали шляхом внутрішньочеревного введення препарату "Хомвіотензін" (Маурман – Арцнайміттель КГ, Німеччина) щодня протягом 2-х тижнів у дозі 0,45 мг/кг маси тіла з розрахунку на діючу речовину резерпін. Прототипом моделі стала методика, яку запропонували В. М. Державін і співавт. [9].

Кров об'ємом 1,5 мл для кількісного визначення аденілових нуклеотидів відбирали з хвостової вени тварин на 14-й і 28-й дні від початку фармакологічної корекції.

До досліджуваної крові додавали 2,0 мл 8 % розчину хлорної кислоти для лізису еритроцитів і вивільнення аденілових нуклеотидів. Отриманий лізат нейтралізували 6,0 н розчином гідроксиду калію, після чого суміш витримували протягом 15 хв при 4 °С. Високомолекулярні сполуки 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 амонію (рН 6,8):ацетоніт-

рил (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, було розраховано такі показники енергетичного обміну: енергетичний заряд (ЕЗ) – за формулою $EZ = (ATP + 1/2ADP) / (ATP + ADP + AMP)$; енергетичний потенціал (ЕП) – за співвідношенням $EP = ATP / ADP$.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента для незалежних виборок.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Для енергетичного обміну еритроцитів гліколіз має центральне значення. Відомо, що порушення вмісту та співвідношення аденілових нуклеотидів, як і дефіцит АТФ, можуть сприяти розвитку патологічних змін структурно-функціональних властивостей клітин крові, а саме: в еритроцитах – підвищення жорсткості мембран, зниження їх деформування і збільшення агрегаційної здатності, в лімфоцитах – порушення проліферації та цитотоксичності [5, 6].

На сьогодні одним із найбільш точних методів визначення концентрації АТФ, АДФ та АМФ є метод високоефективної рідинної хроматографії. Типову DAD-хроматограму компонентів аденілатної системи еритроцитів щурів з ГАСМ наведено на рисунку 1.

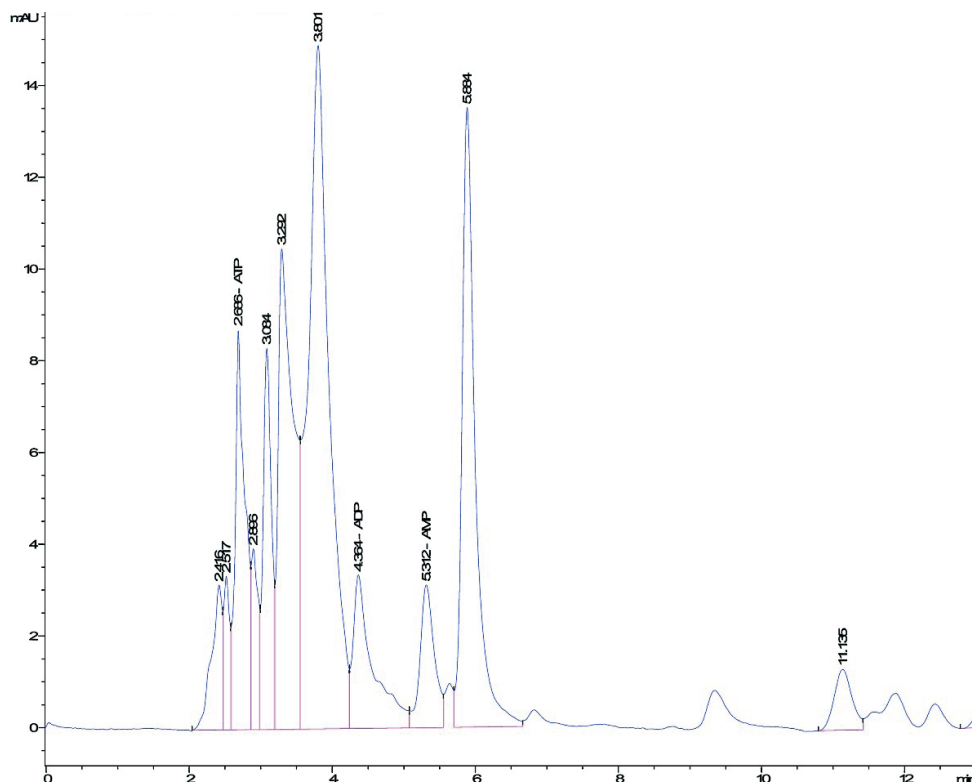


Рис. 1. DAD-хроматограма компонентів аденілатної системи еритроцитів щурів з гіперактивним сечовим міхуром. Примітка. ATP – АТФ; ADP – АДФ; AMP – АМФ.

Згідно з отриманими даними, було встановлено суттєве порушення вмісту аденілових нуклеотидів при ГАСМ: вірогідне зниження рівня АТФ та АМФ при підвищенні рівня АДФ, що сприяло різкому зменшенню загального вмісту досліджуваних нуклеотидів на 50,2 % (табл.).

Також встановлено, що корекція ГАСМ гормональними препаратами у піддослідних тварин супроводжувалася кількісними змінами в аденілатній системі (табл.).

Так, кількісний вміст АТФ на 14-ту добу корекції під впливом тестостерону й естрадіолу становив (183,23±11) та (238,06±12) мкМ/л, що значно більше за відповідні показники групи порівняння – (57,20±5) мкМ/л. Загальний вміст аденілових нуклеотидів складав (694,07±8) та (559,41±16) мкМ/л, що перевищувало їх вміст у групі порівняння на 78,3 і 43,7 % відповідно. Схожа тенденція зберігалася при продовженні корекції до 28-ї доби. За цих умов сумарний рівень макроенергетичних сполук наближався до

рівня контрольної (інтактної) групи. При корекції ГАСМ композицією естрадіолу та тестостерону вже на 14-ту добу спостереження абсолютні показники кількісного складу аденілатної системи відновлювалися до відповідних значень контрольної групи тварин.

Для більш ґрунтового розуміння впливу гормональних препаратів на рівень аденілатних нуклеотидів в еритроцитах щурів було досліджено такі показники енергетичного обміну, як енергетичний заряд та енергетичний потенціал (рис. 2).

Встановлено, що, крім абсолютних показників аденілатної системи, під впливом досліджуваних препаратів змінювалися показники енергетичного обміну клітин. Так, під впливом тестостерону та естрадіолу на 28-му добу корекції показники ЕЗ та ЕП відновлювалися до відповідних значень контрольної групи. Одночасне введення лабораторним тваринам з експериментальним ГАСМ тестостерону й естрадіолу призводило до достовірного збільшення ЕЗ та

Таблиця – Вміст аденілових нуклеотидів в еритроцитах щурів при корекції гіперактивного сечового міхура гормональними препаратами

Група тварин	Доба спостереження	Аденілові нуклеотиди, мкМ/л			
		АТФ	АДФ	АМФ	загальний вміст
Контрольна	28-ма	458,38±13,21	117,10±5,34	205,76±6,54	781,24±23,23
Порівняння	28-ма	57,20±5,43*	290,63±4,23*	41,50±2,57*	389,33±11,78*
Корекція тестостероном	14-та	183,23±11,12*	340,52±12,41*	170,32±11,15*	694,07±8,32*
	28-ма	293,68±14,32*	620,14±11,23*	16,42±1,16*	930,25±15,43*
Корекція естрадіолом	14-та	238,06±12,45*	108,66±7,13**	212,68±6,34**	559,41±16,54*
	28-ма	561,54±13,23*	188,52±9,17*	415,85±11,47*	1165,91±19,02*
Корекція естрадіолом та тестостероном	14-та	423,38±11,14*	112,10±13,45**	395,43±16,17*	830,91±27,43**
	28-ма	478,21±15,56**	237,18±15,45*	277,16±13,76*	992,55±7,16*

Примітка. * – рівень вірогідності відносно контрольної групи ($p \leq 0,05$); ** – рівень вірогідності щодо групи порівняння ($p \leq 0,05$).

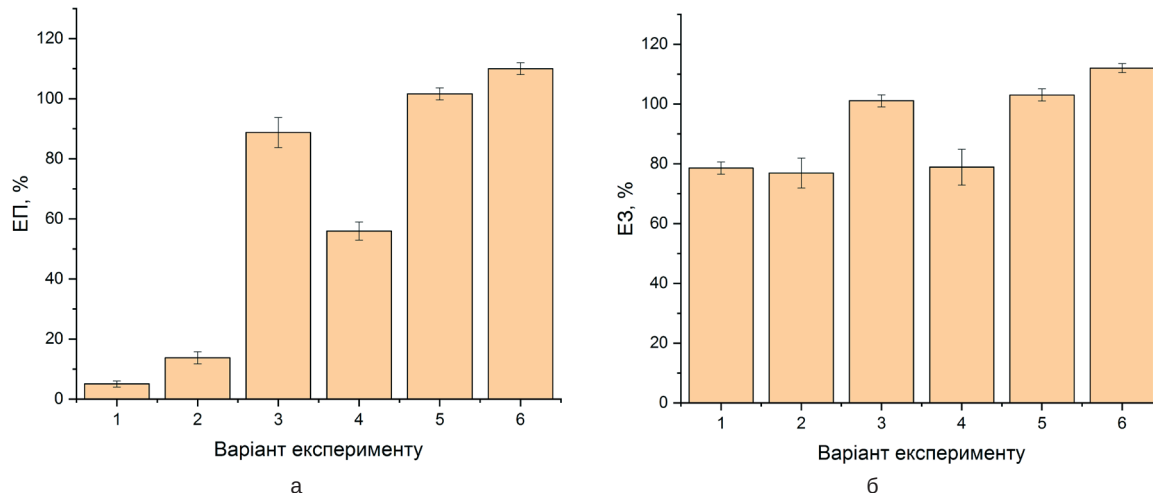


Рис. 2. Показники енергетичного потенціалу (а) та енергетичного заряду (б) в еритроцитах щурів з гіперактивним сечовим міхуром при фармакологічній корекції статевими гормонами.

Примітка. 1 – група порівняння; 2 – корекція тестостероном 14 днів; 3 – корекція тестостероном 28 днів; 4 – корекція естрадіолом 14 днів; 5 – корекція естрадіолом 28 днів; 6 – корекція естрадіолом та тестостероном. За 100 % взято відповідні показники контрольної групи тварин.

ЕП еритроцитів крові, що свідчило про відновлення енергетичного статусу клітин.

ВИСНОВКИ. 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. Факти, які ми встановили, 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.

Перспективи подальших досліджень. Перспективність отриманих даних полягає в уточненні механізмів розвитку гіперактивного сечового міхура, патогенетичної спрямованості фармакологічної андроген-естрогенної поєднаної дії на енергетичний профіль в експерименті. Зазначене слугує обґрунтуванням показань до їх застосування в клінічній практиці, що саме й становить актуальність подальшого вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bhasin M. K. Shampa Nag / M. K. Bhasin // J. Hum. Ecol. – 2011. – **33**, No. 2. P. 71–99.
2. Milsom I. Overactive bladder: current understanding and future issues / I. Milsom // BJOG. – 2006. – **113**, No. 2. – P. 2–8.
3. Барышникова Н. В. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? / Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых, Е. В. Балуква // *Практ. медицина*. – 2012. – № 3 (58). – С. 11–16.
4. Астапенко А. В. Нейрогенный мочевого пузыря: патогенез, классификация, клиника, диагностика, лечение / А. В. Астапенко, С. А. Лихачев, Г. В. Забронец // *Белорусс. мед. журн.* – 2002. – № 2. – С. 4–6.
5. Горизонтов П. Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма / П. Д. Горизонтов. – М.: Медицина, 1981. – 214 с.
6. 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.
7. Калинченко С. Ю. Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? / С. Ю. Калинченко, И. А. Тюзиков, Е. А. Греков // *Эксперим. и клинич. урология*. – 2013. – № 4. – С. 40–48.
8. Гаджиева З. К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: автореф. дисс. на соискание д-ра мед. наук / З. К. Гаджиева. – М., 2009. – 48 с.
9. Державин В. М. Экспериментальное изучение незаторможенного нейрогенного мочевого пузыря / В. М. Державин, Е. Л. Вишневецкий, Б. С. Гусев // *Урология и нефрология*. – 1977. – № 4. – С. 32.
10. Серов В. Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов / В. Н. Серов // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. – 2010. – № 4 (1). – С. 21–36.
11. Pessina M. A. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity / M. A. Pessina, R. F. Hoyt, Jr. Goldstein // *Endocrinology*. – 2006. – No. 147 (1). – P. 61–69. doi: 10.1210/en.2005-0870.
12. 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 // *J. Sex Med.* – 2007. – No. 4. – P. 609–619.
13. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in postmenopausal women already receiving estrogen / S. Worboys, D. Kostopoulos, H. Teede [et al.] // *J. Clin. Endocr. Met.* – 2001. – No. 86 (1). – P. 158–161.
14. Keast J. R. The autonomic nerve supply of male sex organs — an important target of circulating androgens / J. R. Keast // *Behav. Brain. Res.* – 1999. – No. 105 (1). – P. 81–92.
15. Hall R. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder / R. Hall, L. R. Andrews, H. V. Hoyle // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – No. 449. – P. 301–309.

REFERENCES

1. Bhasin, M.K. (2011). Shampa Nag. *J. Hum. Ecol.*, 33 (2), 71-99.
2. Milsom, I. (2006). Overactive bladder: current understanding and future issues. *BJOG*, 113 (2), 2-8.
3. Baryshnikova, N.V., Fominykh, Yu.A., & Balukova, E.V. (2012). Disbioz kishchnika – infektsiya *Helicobacter pylori* – sindrom razdrazhennogo kishchnika – metabolicheskiy sindrom: chto ikh obyedyenyaet [Intestinal dysbiosis – *Helicobacter pylori* infection – irritable bowel syndrome – metabolic syndrome: what unites them?]. *Prakt. Meditsina – Practical Medicine*, 3 (58), 11-16 [in Russian].
4. Astapenko, A.V., Likhachev, S.A., & Zabrodets, G.V. (2002). Neyrogenny mochevoy puzyr: patogenez, klassifikatsiya, klinika, diagnostika, lecheniye [Neurogenic bladder: pathogenesis, classification, clinic, diagnosis, treatment]. *Belores. med. zhurnal – Belarusian Medical Journal*, 2, 4-6 [in Russian].
5. Gorizontov, P.D. (1981). *Sistema krovi kak osnova rezistentnosti i adaptatsii organizma [The blood system as the basis of resistance and adaptation of the organism]*. Moscow: Medicine [in Russian].
6. Savchuk, R.V., & Khodos, V.M. (2013). Energeticheskiy obmen v tkani detruzora v usloviyakh eksperimentalnogo giperaktivnogo mochevogo puzyrya [Energy metabolism in the detrusor tissue under conditions of an experimental overactive bladder]. *Zdorovye muzhchiny – Health of a Man*, 2, 175-175 [in Ukrainian].
7. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov, I.A., & Grekov, E.A. (2013). Androgenny i simptomy narusheniya funktsii nizhnikh mochevykh putey: isklyuchitelno muzhskaya gendernost ili nereshennaya problema oboikh polov? [Androgens and symptoms of dysfunction of the lower urinary tract: exclusively male gender or an unsolved problem of both sexes?]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya – Experimental and Clinical Urology*, 4, 40-48 [in Russian].
8. Gadzhieva, Z.K. (2009). Urodynamic studies in the diagnosis and treatment of urinary disorders. *Doctor's Extended abstract. Moscow* [in Russian].
9. Derzhavin, V.M., Vishnevskiy, E.L., & Gusev, B.S. (1977). Eksperimentalnoye izucheniye nezatormozhenogo neyrognnogo mochevogo puzyrya [Experimental study of unbraked neurogenic bladder]. *Urologiya i nefrologiya – Urology and Nephrology*, 4, 32-32 [in Russian].
10. Serov, V.N. (2010). Terapiya urogenitalnykh rastroystv, obuslovlennykh defitsitom estrogenov [Therapy of urogenital disorders due to estrogen deficiency]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya – Obstetrics. Gynecology. Reproduction*, 4 (1), 21-36 [in Russian].
11. Pessina, M.A., Hoyt, R.F., & Goldstein, Jr. (2006). Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology*, 147 (1), 61-69. doi: 10.1210/en.2005-0870.
12. Traish, A.M., Kim, S.W., & Stancovic, M. (2007). Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. *J. Sex Med.*, 4, 609-619.
13. Worboys, S., Kostopoulos, D., Teede, H., McGrath, B., & Davis, S. (2001). Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J. Clin. Endocr. Met.*, 86 (1), 158-161.
14. Keast, J.R. (1999). The autonomic nerve supply of male sex organs — an important target of circulating androgens. *Behav. Brain. Res.*, 105 (1), 81-92.
15. Hall, R., Andrews, L.R., & Hoyle, H.V. (2002). Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder. *Eur. J. Pharmacol.*, 449, 301-309.

А. И. Яцына¹, Р. С. Васьянов¹, Н. В. Дьячкова², М. А. Хархота³, Ф. И. Костев¹
ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАИНЫ¹
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ И ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ ИМЕНИ А. А. ШАЛИМОВА
НАМН УКРАИНЫ², КИЕВ
ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ ИМЕНИ Д. К. ЗАБОЛОННОГО НАН УКРАИНЫ³, КИЕВ

СОСТОЯНИЕ АДЕНИЛАТНОЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС-САМОК ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕСТОСТЕРОНА И ЭСТРАДИОЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Резюме

Вступление. Распространенность симптомокомплекса гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), особенно среди женщин пред- и менопаузного возраста, сложность лечения обусловлены тем, что механизмы его развития окончательно не определены. Применение в клинической практике гормональных препаратов нуждается в патогенетическом обосновании. Указанные процессы требуют единого подхода к их уточнению, что диктует необходимость создания экспериментальной модели с исследованием состояния адениловой системы.

Цель исследования – изучить изменение количественных показателей аденилатной системы эритроцитов крыс-самок при коррекции экспериментального гиперактивного мочевого пузыря тестостероном и эстрадиолом.

Методы исследования. Опыты проводили на 50 крысах-самках линии Вистар, которых разделили на 4 группы: 1-я (n=10) – интактные животные; 2-я (n=10) – животные с экспериментальным ГАМП, которым фармакологической коррекции не проводили; 3-я (n=20) – животные, которым моделировали ГАМП, в этой группе формировали 2 подгруппы и выполняли коррекцию тестостероном и эстрадиолом соответственно; 4-я (n=10) – животные, которым вводили композицию тестостерона и эстрадиола. Половые гормоны вводили в дозах 1,0 мг/особь тестостерона и 0,2 мг/особь эстрадиола в расчете на средний вес. Гиперактивный мочевой пузырь моделировали путем внутрибрюшного введения препарата “Хомвионтензин” (Германия) ежедневно в течение 2-х недель в дозе 0,45 мг/кг массы тела в расчете на действующее вещество резерпин. В крови, используя хроматограф Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), определяли содержание адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и их соотношение.

Результаты и обсуждение. Установлено существенное нарушение содержания адениловых нуклеотидов при ГАМП: достоверное снижение уровня АТФ и АМФ при повышении уровня АДФ, что способствовало резкому уменьшению общего содержания исследуемых нуклеотидов на 50,2 %. Под влиянием тестостерона и эстрадиола восстанавливались количественные показатели содержания АТФ, АДФ и АМФ в эритроцитах, что свидетельствовало о протекторном действии половых гормонов на энергетический профиль.

Выводы. При экспериментальном гиперактивном мочевом пузыре выявлено резкое снижение уровня АТФ и АМФ и повышение уровня АДФ, что вызвало динамические колебания энергетического заряда и энергетического клеточного потенциала. Это свидетельствует о развитии дефицита высокоэнергетических фосфатных соединений, подтверждая истощение аденилатной системы АТФ – АДФ – АМФ при ГАМП. Андроген-эстрогенное действие при экспериментальном гиперактивном мочевом пузыре проявляет патогенетическую направленность протекторного влияния на восстановление энергетических ресурсов клеток, нормализуя все компоненты аденилатной системы эритроцитов, особенно АТФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: энергетический профиль; гиперактивный мочевой пузырь; тестостерон; эстрадиол.

O. I. Iatsyna¹, R. S. Vastianov¹, N. V. Diachkova², M. A. Kharkhota³, F. I. Kostiev¹
ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY¹
O. SHALIMOV NATIONAL INSTITUTE OF SURGERY AND TRANSPLANTOLOGY²
D. ZABOLOTNYI INSTITUTE OF MICROBIOLOGY AND VIROLOGY³

STATE OF ERYTHROCYTE ADENYLATE SYSTEM IN FEMALE RATS UNDER THE INFLUENCE OF TESTOSTERONE AND ESTRADIOL IN CONDITIONS OF AN EXPERIMENTAL OVERACTIVE BLADDER

Summary

Introduction. The prevalence of the symptom complex of overactive bladder, especially among women before and after menopausal age, the complexity of its treatment is due to uncertainty until the end of the mechanisms of its development. Application to clinical practice of hormonal drugs requires pathogenetic justification. These processes require a unified approach to their refinement, which dictates the need to create an experimental model with the study of the adenyl system.

The aim of the study – to learn the change of quantitative indices of erythrocyte adenylate system in female rats with experimental overactive bladder syndrome (OBS) corrected with testosterone and estradiol.

Research Methods. The experiments were conducted on 50 female rats of the Wistar line which were divided on 4 groups. The group 1 consisted of intact animals (n=10). Animals of the group 2 (n=10) with experimental overactive bladder were not subjected to pharmacological correction. In the group 3 of animals (n=20), overactive bladder was modeled and two subgroups were organized, corrected with testosterone and estradiol, respectively. The animals of the group 4 (n=10) were administered with a composition of testosterone and estradiol. Sex hormones were administered at doses of 1.0 mg/animal (testosterone), and 0.2 mg/animal (estradiol), depending on the average weight. The overactive bladder model was induced by daily intravenous administration of Homviotensin (Germany) at a dose of 0.45 mg/kg of body weight per active substance reserpine for 2 weeks. The concentration of adenyl

nucleotides (ATP, ADP and AMP) and combination thereof in the blood was determined using the Agilent 1200 chromatograph (Agilent Technologies, USA).

Results and Discussion. We found a significant disturbance of the content of adenyly nucleotides in the overactive bladder animal model: a statistically important decrease in ATP and AMP levels at increased ADP, which contributed to a sharp reduction of the total content of the study nucleotides by 50.2 %. Under the influence of testosterone and estradiol the quantitative indices of ATP, ADP and AMP content in erythrocytes were restored, that suggested the protective effect of sex hormones on energy profile.

Conclusions. A sharp decrease of ATP and AMP levels and an increase of ADP level, which caused the dynamic fluctuations of energy charge and the energy cellular potential, was revealed in the overactive bladder of experimental animals. This suggests the development of a deficiency of high-energy phosphate compounds, which confirms a depletion of ATP – ADP – AMP adenylyate system at overactive bladder. The androgen-estrogenic action at experimental overactive bladder syndrome demonstrates the pathogenetic orientation of protective effect on restoration of energy resources of cells, and, therefore, normalizing all components of the adenylyate system of red blood cells, in particular ATP.

KEY WORDS: **energy profile; overactive bladder; testosterone; estradiol.**

Отримано 02.11.18

Адреса для листування: О. І. Яцина, Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, Київ, 03022, Україна, e-mail: yatsyna@gmail.com.