

**Державна установа
«Інститут урології Національної академії медичних наук України»**

Жуковський Дмитро Олександрович

УДК 616.62-089.87-003.96-092.4/.9

**Морфогенез, функція та способи адаптації артифіціального
сечового міхура (експериментальне дослідження)**

14.01.06 - урологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Костєв Федір Іванович,
Одеський національний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри урології та нефрології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Сакало Валерій Севастянович,
ДУ «Інститут урології НАМН України»,
завідувач відділу онкоурології;

доктор медичних наук, професор
Щукін Дмитро Володимирович,
Харківський національний медичний університет МОЗ України,
професор кафедри урології, нефрології та андрології.

Захист відбудеться " ____ " _____ 2021 р. о " ____ " годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при державній установі "Інститут урології НАМН України" за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9-А.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ "Інститут урології НАМН України" за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9-А.

Автореферат розісланий " ____ " _____ 2021 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради, к.мед.н., с.н.с.

Л. М. Старцева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність: Рак сечового міхура (PCM) залишається актуальною проблемою у зв'язку з неухильним ростом захворюваності та смертності. В Україні кожен рік реєструється близько 5 тис. нових випадків та 2.3 тис. смертей від даної патології [Шуляк О. В., Возіанов С. О., Банира О. Б. 2012, Borden L. S. Jr., Clark P. E., Hall M. C. 2005, <http://www.ncru.inf.ua>].

На момент звернення у 75-80% хворих на PCM пухлина локалізована в межах слизового або підслизового шару (Ta, T1, CIS). Серед хворих, яким виконана радикальна цистектомія, у 57% є первинна м'язова інвазія, а у 43% настає прогресування хвороби після органозберігаючого лікування спочатку діагностованих м'язово-неінвазивних форм PCM. Майже 30% пацієнтів з м'язово-інвазивними PCM на момент встановлення діагнозу мають невиявлені віддалені метастази, 25% хворих піддаються радикальному оперативному лікуванню при вже наявному ураженні лімфатичних вузлів [Бодарева Н. В. 2013, Возіанов С. О., Борис Ю. Б., Шеремета Р. З. 2004, Shiina K., Hayashida K. I., Ishikawa K., Kawatani M. 2016].

У лікуванні інвазивного і поверхневого раку сечового міхура провідне значення мають хірургічні методи. Радикальна цистектомія є стандартом лікування м'язово-інвазивного раку сечового міхура [Шуляк О. В., Возіанов С. О., Банира О. Б. 2012, Думанский Ю. В., Мальцев А. В. 2012, Рахимов Н. М., Болтаев М. И., Хасанов Ш. Т., Тилляшайхов М. Н. 2010, Vancević V., Predrag A., Novak M. 2015, A. M. Moeen, A. S. Safwat, M. M. Gadelmoula 2018]. Показаннями до проведення цистектомії є: інвазивний PCM T_{2a}-T_{4a}, N₀-N_x, M₀, T₁G₃, поверхневі пухлини високого ризику та рецидиви поверхневих пухлин, рак *in situ*, резистентний до БЦЖ-терапії, а також поширені папілярні пухлини, невідкладні контролю за допомогою трансуретральної резекції та внутрішньоміхурової терапії [Серняк Ю. П., Литвинов А. И., Слободянюк Е. Н. 2012, Стусь В. П. 2003, T. J. Moncrief, P. Balaji, V. B. Lindgren 2017]. Радикальна цистектомія з ортотопічною ілеоцистопластиком є «золотим стандартом» деривації сечі, на початок XXI сторіччя запропоновано понад 60 методик формування кондуїту. В даний час для цих цілей широко застосовуються різні відділи шлунково-кишкового тракту: клубову, товсту кишку і навіть частину шлунка. Для конструювання резервуара з кишки сегмент останньої детубуляризують, а далі зшивається у вигляді анастомозів, перетворюючись в ємність форми кулі. При цьому досягається збільшення ємності, а також зниження внутрішньопорожнинного тиску. Вивчення змін внутрішньоміхурового тиску та об'єму резервуарів, створюваних із інтактного (недетубуляризованого) ілеоцекального сегмента та детубуляризованого клубової кишки, виявило, що з плином часу ємність резервуарів збільшилася на 79% і 109% відповідно. Детубуляризований резервуар передбачає не тільки велику ємність, низький тиск і здатність зберігати низький тиск при наповненні, але ці характеристики збільшуються з плином часу [Возіанов С. О., Винниченко В. І., Погорелова Н. М. 2009,].

У міру накопичення досвіду операцій зі створення артифіціального сечового міхура (АСМ) закономірно виникав інтерес до характеру морфологічних змін його стінки при постійному контакті її з сечею [Аль-Муджагед И. И. 2009, Аничков Н. М., Дариенко Р. О., Иванцов А. О 2005, Гарагатый С. Ф. 2004, В. И. Кирпатовский, И. С. Мудрая, Р. П. Федяков 2012]. У літературі є ряд згадок про можливий вплив сечі на слизову кишки. При цьому одні автори приділяють велику увагу вивченню метаболічних порушень після

пластики сечового міхура (СМ) та їх корекції, а інші - морфологічної адаптації стінки використовуваної кишки [С. Б. Оччархаджиев, Хассан Абол-Енейн, С. П. Даренков 2008].

Втім, у доступній літературі міститься обмаль відомостей про морфогенез артіфіціального сечового міхура, функціональну пристосованість, залежність метаболічних порушень від морфологічної перебудови стінки штучного СМ, а його адаптація до впливу сечі взагалі не досліджувалась. Це обумовлено невеликою кількістю робіт з дослідження будови стінки ортотопічного сечового резервуару, особливо у віддаленому періоді [Абакумова К. А., Аль Муджагед И. И. 2009, Аганесов Г. А. 2011].

Однією з основних проблем післяопераційного періоду є нестабільність скоротливої здатності артіфіціального сечового міхура, яку усувають застосуванням антихолінергічних препаратів, що мають значну кількість побічних ефектів. Відсутність достатньої інформації про будову і функцію артіфіціального сечового міхура, роль лікарських засобів в ефективній адаптації його функції визначила інтерес до даної проблеми та її новизну.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано у відповідності до плану програми науково-дослідних робіт кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету, № державної реєстрації 0115U006656. Здобувач є співвиконавцем науково-дослідної роботи. Проведена біоетична експертиза дисертаційної роботи (протокол №19).

Мета дослідження - експериментальне обґрунтування принципової стратегії в способах адаптації артіфіціального сечового міхура на підставі вивчення морфогенеза та його функції під впливом нових хімічних сполук, які мають поєднаний антихолінергічний, енерготропний та антигіпоксичний ефект.

Завдання дослідження:

1. Створити оригінальну експериментальну модель ілеоцистопластики на свинях і вивчити характерні морфофункціональні зміни артіфіціального сечового міхура в динаміці.

2. Вивчити *in vitro* та *in vivo* особливості регуляції скоротливої функції та адаптації артіфіціального сечового міхура в динаміці під дією нових хімічних сполук.

3. Вивчити характер впливу нових хімічних сполук на процеси енергетичного метаболізму та гіпоксії в тканинах артіфіціального сечового міхура.

4. Розробити теоретичні основи метаболічної фармакорегуляції функції артіфіціального сечового міхура й оцінити можливості її подальшої розробки та впровадження в клінічну практику.

Об'єкт дослідження: сечовий міхур, детубуляризована резектована ділянка клубової кишки експериментальної тварини.

Предмет дослідження: ортотопічна ілеоцистопластика, морфогенез та функція артіфіціального сечового міхура, вплив хімічних агентів – похідних гідразонів на процеси ремоделювання й адаптація неоцисту в експериментальних умовах.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання артіфіціального сечового міхура), клініко-інструментальні та функціональні (цистотонетрія), дослідження скоротливої активності стінки неоцисту *in vitro*, клініко-лабораторні та біохімічні, морфологічні, статистичні, фармакологічний моніторинг.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнені та розширені існуючі уявлення про сутність морфологічних змін у стінці тонкокишечного трансплантата в

якості артифіціального сечового міхура в динаміці спостереження, розкриті досить глибокі структурні та морфофункціональні зміни епітелію ділянки кишкового трансплантата, що підтверджує закономірність структурно-функціональної перебудови кишкового трансплантата в часі при ілеоцистопластиці за оригінальною методикою. Вперше проведено комплексне дослідження функції, структури кишкового трансплантата, *in vivo* розкриті характеристики основних біохімічних і нейрофізіологічних процесів, що забезпечують біоенергетичний обмін, процесів тканинного дихання та нейронної провідності у тварин з експериментальною ілеоцистопластиком. Сформульовано наукову концепцію щодо комплексної оцінки динаміки змін на етапах трансформації кишкового імплантата в сечовий міхур.

На моделі створеного артифіціального сечового міхура у свиней експериментально обґрунтовані результати застосування нових хімічних сполук групи гідразонів, здатних впливати на скоротливі властивості м'язових волокон, що можуть в подальшому розглядатись як приклад щодо доцільності створення нових лікарських засобів.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено експериментальну модель артифіціального сечового міхура та вивчено динаміку патогенетичних змін при формуванні штучного детрузора з кишечника, що може служити базою для скринінгу лікарських засобів та розробки нових хімічних сполук, для подальшого впровадження їх у клінічну практику по створенню нових лікарських форм. Експериментально встановлено, що на ранніх стадіях післяопераційного спостереження у тварин відмічається превалювання дистрофічно-дегенеративних змін трансплантованого епітелію, що дає підставу припустити недоцільність застосування необґрунтованих доз уросептиків та протизапальних засобів у післяопераційному періоді в клінічній практиці.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практику роботи науково-дослідних підрозділів Одеського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, розроблено методичні підходи щодо їх реалізації. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури за темою дисертації, виконав усі етапи експериментальних досліджень, провів аналіз і статистичну обробку отриманих результатів, написав усі розділи дисертації. Самостійно зробив висновки. Дослідження проведені на базі експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету. Цілеспрямований синтез хімічних сполук групи гідразонів виконано на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова. Дослідження скоротливої активності стінки неоцисту проводили на базі лабораторії НДІ фармакології та токсикології НАМНУ. Співавтори опублікованих робіт надавали консультативну допомогу.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи було оприлюднено та обговорено на міжнародній конференції СЕМ (Відень, 7–8 жовтня 2016 р.; Пльзень, 19–20 жовтня 2017 р.); науково-практичній конференції «X Ювілейний українсько-польський симпозіум «Урологія XXI століття» (Львів, 3–5 червня 2017 р.); науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – 2017», присвяченій 50-річчю КУОЗ «Обласний клінічний центр урології і

нефрології ім. В. І. Шаповала» (Харків, 5–6 жовтня 2017 р.); Конгресі Асоціації урологів України (Київ, 14–16 черв. 2018); «Актуальні питання наукових досліджень в умовах євроінтеграції» (Чернівці, 29–30 червня 2017 року).

Публікації. Результати дослідження опубліковані у 11 наукових працях, в тому числі у 6 статтях у фахових наукових виданнях, 5 тезах матеріалів науково-практичних форумів, за результатами дослідження отримано 2 патенти на винахід та 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 170 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Перелік використаних джерел складається з 202 найменувань: 78 латиницею та 124 кирилицею. Дисертація містить 8 таблиць, 3 схеми і 41 рисунок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи. Дослідження виконане на базі підрозділів кафедри урології та нефрології, а також експериментальної клініки ОНМедУ протягом 2014–2017 рр.

У дослідженні було використано 50 свиней (Göttingen mini-pig), масою 5–12 кг, яких було розподілено на дві групи дослідження: I (контрольна), до якої увійшли 10 оперованих тварин з експериментальною ілеоцистопластиком, що не отримували ніяких хімічних сполук, та II (основна), до якої були включені 40 свиней, яким виконано експериментальну ілеоцистопластику. Також основна група, у свою чергу, була розподілена на 4 підгрупи:

– підгрупа 1 із введенням внутрішньочеревно синтезованої хімічної сполуки феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилат (n=10);

– підгрупа 2 із введенням внутрішньочеревно синтезованої хімічної сполуки N'-(4-(диметиламіно)бензиліден) бензгідразид (n=10);

– підгрупа 3 із введенням внутрішньочеревно синтезованої хімічної сполуки 3-(диметиламіно)-феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилат (n=10);

– підгрупа 4 із введенням внутрішньочеревно синтезованої хімічної сполуки 3-(диметиламіно)-N'-(4-(диметиламіно) бензиліден) бензгідразид (n=10).

Вибір хімічних сполук для проведення експерименту виконували за допомогою програмного забезпечення LabScribe 2 (iWorx Systems, Inc., США, 2014 р.).

На етапах дослідження розроблена оригінальна експериментальна модель артіфіціального сечового міхура на свинях шляхом радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластиком. Проводили цистотометрію артіфіціального сечового міхура, досліджували *in vitro* скоротливу активність стінки неоцисту, виконували біохімічні, патоморфологічні та гістохімічні дослідження.

Моделювання з формуванням артіфіціального сечового міхура проводили шляхом виконання цистектомії з ілеоцистопластиком за Studer на свинях-самицях.

Цистотометрія артіфіціального сечового міхура у тварин виконувалася із застосуванням інфузії розчину в неоцист. Внутрішньоміхуровий тиск вимірювали через інтрауретральний катетер, який був підключений через триходовий перемикач до датчика тиску. У якості розчину для інфузії використовували 0,9% хлорид натрію, об'ємом 0,1–0,15 мл/годину. Pico 3000 (Memfis BioMedica, США) Оцінювали за показниками

максимальної цистометричної ємності (МЦЄ) та максимального детрузорного тиску (МДТ).

Дослідження скоротливої активності стінки неоцисту *in vitro* проводили на основі методу С. У. Fry (2004) на базі лабораторії НДІ фармакології та токсикології НАМНУ.

Досліджувані сполуки використовували у вигляді водних розчинів, в інтервалі молярних концентрацій 10^{-1} - 10^{-7} моль/л. Їх готували розведенням робочих 10^{-1} М розчинів відповідних сполук, при цьому вихідний об'єм кожного з них складав 20 мл.

Всі використані в роботі сполуки були синтезовані на кафедрі загальної хімії та полімерів ОНУ ім. І.І. Мечникова, їх склад і структура встановлені сукупністю фізико-хімічних методів дослідження.

Кількісний вміст аденілових нуклеотидів (АМФ, АДФ, АТФ) в крові та гомогенатах тканини артифіціального сечового міхура оцінювали за допомогою стандартних реактивів *Test combination* фірми "Boehringer Mannheim" за методом Т. Bucher в модифікації D. Jaworek (1970).

Оцінка гістологічної картини мікропрепаратів із артифіціального сечового міхура в динаміці через 3, 6 і 12 місяців з фарбуванням гематоксилін-еозином, за Ван-Гізона.

Через 3, 6, 12 місяців після операції у експериментальних тварин отримували порцію сечі шляхом катетеризації, яку центрифугували при 3000 об / хв протягом 15 хвилин. З утвореного осаду виготовляли мазки, які висушували на повітрі, в подальшому їх фіксували в спиртовому ефірі і фарбували гематоксилін-еозином. Отримані препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа Olympus CX21FS1. У кожному препараті обраховували 5 полів зору (в сумі не менше 150 клітин). Оцінювали кількість лімфоцитів, нейтрофілів, еритроцитів, а також кількість епітеліоцитів - поверхневих, проміжних і базальних про що судили прояви позаклітинного характеру.

В залежності від групи експериментальним тваринам прижиттєво вводили внутрішньоочеревинно розчини сполук групи гідразонів. В усіх випадках використане дозування 1 мг/кг маси тіла. Виведення з експерименту проводили шляхом цервікальної дислокації.

При проведенні дослідження керувалися сучасними біоетичними вимогами, дотримуючись положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), а також вимог Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження. Програма дослідження схвалена рішенням комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 19 від 14 вересня 2020 р.).

Статистична обробка експериментальних досліджень та їх графічне зображення виконані за допомогою стандартного пакету прикладних програм Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США). Використовували непараметричні методи дисперсійного та кореляційного аналізу. Нульова гіпотеза приймалася при $p > 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Отримані дані підтверджують спостереження інших авторів, відповідно до яких морфологічні зміни у стінці тонкокишкового трансплантату відбуваються протягом декількох місяців та призводять до наближення гістологічної структури шарів стінки неоцисту до будови артифіціального СМ.

Так, вже через три місяці після формування АСМ починаються зміни, які полягають в помірній гіпертрофії мязового шару, ущільнення підслизового шару,

деформації лімфоїдних фолікулів збережених Пейєрових бляшок, дистрофічних змінах епітеліоцитів ворсинок. Ці зміни, обумовлені агресивним впливом сечі, поглиблюються з часом, тому через шість місяців як макроскопічно, так й на мікроскопічному рівні АСМ був подібний до артифіціального у інтактних свиней. При мікроскопії серозна оболонка була дещо потовщена за рахунок більшого числа фіброзних пучків, відзначалися гіпетрофічні зміни міоцитів, при збереженні двошаровості м'язового шару.

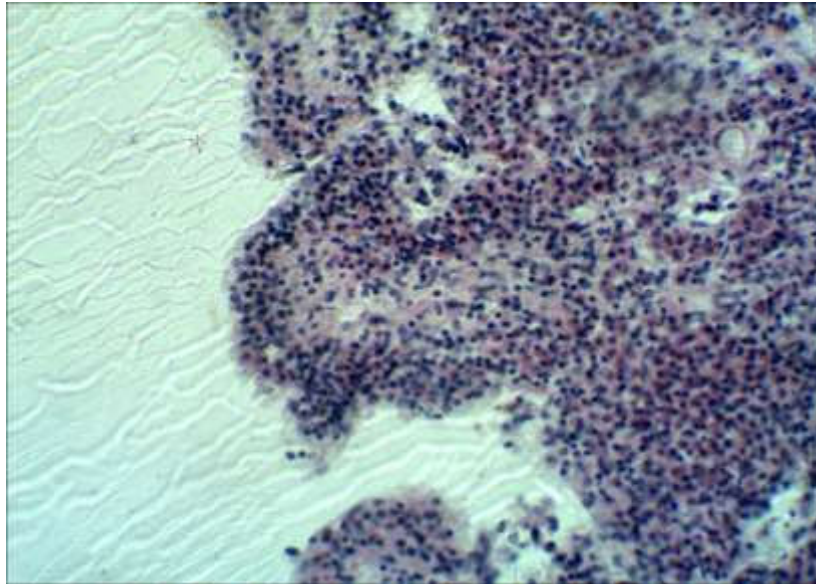
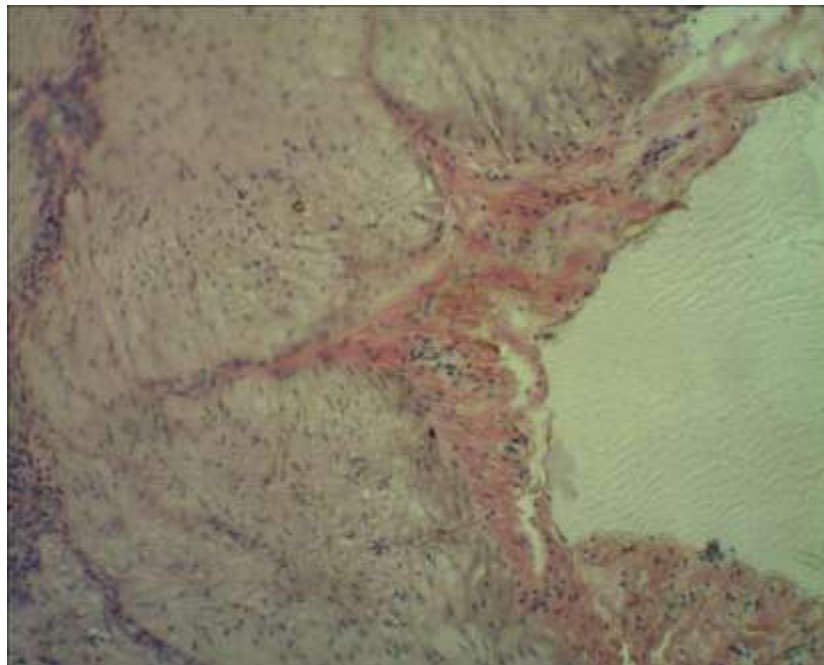


Рис. 1 Слизова оболонка неoblадера через 12 міс. після його утворення. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 200$



1.

Рис. 2 М'язова оболонка неoblадера через 12 міс. після його утворення. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$

Через 12 місяців після формування АСМ описані вище зміни поглиблюються. Відзначається повнокрів'я судин, спостерігається їх фіброз. Пейєрові бляшки зникають, визначається невелика кількість невеликих, деформованих лімфоїдних фолікулів з тонкою розірваною периферією і невеликим пухким центром. На цьому етапі дослідження була відсутня складчастість, характерна для клубової кишки. Ворсинки були трансформовані у

сосочкоподібні утворення, крипти взагалі були відсутні. Загалом, епітелій АСМ за структурою нагадував нормальний уротелій. Наведені результати свідчать про досить глибокі структурні і морфофункціональні зміни епітелію ділянки кишкового трансплантату. Термін повної адаптації АСМ складає 12 місяців.

Описані морфологічні зміни супроводжуються функціональними. Результати цистотонометрії свідчать, що в залежності від терміну дослідження та використаної експериментальної сполуки МЦЄ складає від 70 до 150 см³, а МДТ - 7,36-38,25 мм рт. ст. При застосуванні препаратів з проконтракційною активністю спостерігалися явища термінальної детрузорної гіперактивності (таблиця 1).

Таблиця 1

Результати цистотонометрії в різних експериментальних серіях (M±m) (n=20)

Серія	МЦЄ, см ³	МДТ, см вод. ст.
I	79±8	9,07±0,81
II	150±10	12,24±0,48

Всі спостереження у серіях, де застосовували проконтракційні (I) та спазмолітичні (II) сполуки, мали деякі спільні риси.

Так, в одному із спостережень при проведенні експерименту (I серія) спостерігалася нормальна комплаєнтність сечового міхура при збереженні нормальної рефлекторної відповіді на дистензію. Будь-яких проявів інконтиненції не виявлено, при цьому МЦЄ була в середньому (70±7) см³, а МДТ дорівнював (22,07±1,11) см вод. ст. Характерним явищем для I експериментальної серії була термінальна детрузорна гіперактивність. В іншому спостереженні цієї ж серії був виявлений феномен збереження нормальної комплаєнтності та рефлекторності СМ, типовим явищем була залишкова фазова детрузорна гіперактивність із значною кількістю хвиль (до 27 за 1 фазу дослідження) та малою їх амплітудою; МЦЄ становила (50±5) см³, а МДТ – (10,30±0,33) мм вод. ст.

В одному зі спостережень II серії МЦЄ становила (120±10) см³, а МДТ – (7,36±0,29) см вод. ст., що відповідає ознакам гіпоректорності СМ при збереженій комплаєнтності.

В інших випадках у експериментальних тварин визначалися поодинокі епізоди підвищення внутрішньоміхурового тиску незначної амплітуди перед сечовипусканням. Ми пов'язуємо їх виникнення із стимулювальним впливом розчину 0,9% хлориду натрію. У лабораторних тварин реєструвалася нормальна комплаєнтність СМ з тенденцією до гіпоректорності; МЦЄ становила (150±14) см³, а МДТ – (13,24±0,68) мм вод. ст.

Подальші наші дослідження були присвячені вивченню впливу нових хімічних сполук групи гідразонів на скоротливу функцію, процеси гіпоксії і мікроциркуляції неочищеної свиней з АСМ.

За даними експерименту *in vitro* найкращі контрактильні властивості були притаманні сполукам феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилат (ФДГК) та N²-(4-(диметиламіно)бензиліден) бензгідрозид (ДББ). Так при введенні сполуки ФДГК в робочу камеру, в концентрації $\cdot 10^{-5}$ М було відмічено підвищення скоротливої активності на $16 \pm 3\%$, тоді як концентрація 10^{-4} М приводила до збільшення скорочень на $38 \pm 5\%$, а при введенні концентрації 10^{-3} М посилювало скорочення на $53 \pm 5\%$. Подальше

збільшення концентрації суттєво не впливало на силу скорочень смужки клубової кишки *in vitro*.

Стосовно сполуки ДББ визначалися подібні закономірності – в цілому сила скорочення була пропорційною до концентрації речовини в робочій камері. Так, при концентрації 10^{-3} моль / л сила скорочення зростала на $53 \pm 4\%$, а подальше збільшення концентрації не приводило до зміни скорочувальної активності.

Сполука ФДГК збільшує амплітуду скорочень в середньому на $59 \pm 12\%$, в свою чергу сполука ДББ підвищує амплітуду на $49 \pm 14\%$, в порівнянні з контролем. Досліджувані сполуки впливали й на частоту скорочень, збільшуючи їх у порівнянні з контролем на $48 \pm 6\%$ та $31 \pm 5\%$, відповідно.

В результаті експерименту *in vitro* встановлено, що сполука 3-(диметиламіно)-феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилат (ДФДГК) чинить спазмолітичний ефект на смужки артіфіціального детрузора на фоні впливу 60мМ КСІ 60, знижуючи тонус в концентрації 10^{-5} М на $23\% \pm 4\%$ і проявляє стійкий ефект в концентрації 10^{-2} моль / л., знижуючи тонус на $49 \pm 4\%$. Сполука 3-(диметиламіно)-N'-(4-(диметиламіно) бензиліден) бензгідрозид (ДДББ) знижує гіпертонус смужки клубової кишки у концентрації 10^{-4} М в середньому на $11\% \pm 1\%$, а стабільний ефект був виявлений в концентрації 10^{-2} М із зниженням гіпертонуса на $40\% \pm 3\%$.

Таким чином, проведений експеримент дозволяє стверджувати що синтезовані нові хімічні сполуки істотно впливають на скоротливу активність сегмента клубової кишки *in vitro*. Серед них найбільшу констрикторну активність проявляють два з'єднання: феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилат (ФДГК) і N'-(4-(диметиламіно)бензиліден) бензгідрозид (ДББ), в концентрації $\cdot 10^{-3}$ М. збільшуючи скоротливу активність на $53\pm 5\%$ і $54\pm 4\%$ відповідно, амплітуду скорочень на $59 \pm 12\%$, і $49 \pm 14\%$, частоту скорочень на $48 \pm 6\%$ і $31 \pm 5\%$ відповідно. З досліджуваних нових хімічних сполук спазмолітичні властивості можна виділити у 3-(диметиламіно)-феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилат (ДФДГК) та 3-(диметиламіно)-N'-(4-(диметиламіно) бензиліден) бензгідрозид (ДДББ), що знижують гіпертонус на $50 \pm 4\%$ та $40\pm 3\%$ відповідно.

Виявлені нові хімічні сполуки з спазмолітичними і проконстрикторними властивостями вимагають подальшого дослідження з уточненням механізму дії, особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики і впливу на різні ланки патогенезу порушень моторної функції детрузора, в тому числі в обсязі повноцінного преклінічного дослідження із вивченням в умовах експерименту *in vivo*.

При дослідженні центрифугованого осаду зразків сечі експериментальних тварин з'ясовано, що найбільші відмінності за рівнем мікрогематурії порівняно з контролем спостерігаються через три місяці після виконання ілеоцистопластики. При цьому суттєво зростає кількість еритроцитів (як свіжих так й вилужених) – до $50,0\pm 2,1$ пзр. Водночас, кількість лімфоцитів, нейтрофілів та злущеного епітелію є відносно невисокою (табл. 2)

Динаміка показників осаду сечі експериментальних тварин впродовж дослідження
(пзр, $M \pm m$) (n=40)

	Лімфоцити	Нейтрофіли	Еритроцити	Базальний епітелій	Поверхневий епітелій	Інші види епітелію
Контроль	7,5±0,3	18,2±0,5	0,4±0,1	24,7±3,9	48,3±2,8	0,9±0,1
Через 3 місяці	5,0±0,8*	6,6±0,8**	50,0±2,1**	28,4±2,2	10,2±2,1**	-
Через 6 місяців	3,9±0,3**	12,4±0,7**	23,2±1,4**	27,9±0,7	28,7±3,5**	3,9±0,1**
Через 12 місяців	9,0±0,9*	17,8±0,9	19,0±1,1	16,5±0,6	34,7±2,9**	2,6±0,3**

Примітка: * - відмінності з контролем є статистично значущими ($p < 0,05$)

** - відмінності з контролем є статистично високозначущими ($p < 0,01$)

Таким чином, впродовж всього періоду спостереження поряд з ремоделюванням стінки нециста, відбуваються зміни у складі осаду сечі, характерні для дистрофічних процесів. Вони полягають у збільшенні злушення епітелію, як поверхневого так й базальному, а також у збільшенні лімфоцитарної та нейтрофільної інфільтрації внаслідок чого збільшується екскреція цих клітин – до 9,0±0,9 пзр та 17,8±0,9 пзр.

Після операції через 3 місяці співвідношення клітин у новоствореному сечовому міхурі відрізнялося від норми, а саме - знижувалася частка лімфоцитів на 33,3% і нейтрофілів на 63,7%, різко підвищувалася частка еритроцитів майже в 50 разів, знижувалася частка епітеліоцитів на 79,3%. Таке положення пов'язане, на наш погляд, з тим, що слизова сформована з кишечника сечового міхура - змінюється контактуючи з сечею. Поява великої кількості еритроцитів - результат мікротравми слизової. Крім того, в підслизовому шарі безліч лімфоїдних фолікулів, що захищає слизову без створення на її поверхні великої концентрації лімфоцитів і нейтрофілів. Одночасно слід вказати на стан епітеліального вистилання клубової кишки, що представлена призматичним епітелієм. Злуццювання його відбувається на наш погляд, за рахунок механічної травми, а не внаслідок природного поновлення. Звертає на себе увагу різке зниження поверхневого епітелію на 79,3%, а базальний епітелій достовірно не змінюється у тварин при спостереженнях через 1 і 6 місяців.

До моменту закінчення експерименту кількість лімфоцитів стабілізується і навіть збільшується на 16,7%, в порівнянні з контролем, а нейтрофіли наближаються до даних контролю. Можна вважати, що за цей термін відбувається трансформація стінки АСМ: фолікули підслизової деградують, і захист слизової переходить в режим, характерний для типової слизової сечового міхура. Одночасно знижується частка еритроцитів на 62% в порівнянні з даними у тварин через 3 місяці. Вочевидь це пов'язано з огрубінням стінки сечового кондукту і адаптації до травматизації. Що стосується складу епітеліоцитів центрифугату, то він наближається за складом до даних інтактних тварин. Так кількість поверхневого епітелію через 12 місяців збільшується на 71,2% в порівнянні з показниками у тварин через 1 місяць, але все ще знижено на 28,2% в порівнянні з контролем. Можна

вважати, що має місце трансформація призматичного епітелію, оновлений епітелій набуває властивостей, форму і вид уротелію однак, процес цей вимагає тривалого часу, про що свідчить поява нестандартних епітеліоцитів.

Описані зміни супроводжувалися зменшенням вмісту аденілових нуклеотидів, що можна вважати проявом дисбалансу в системі АТФ-АДФ-АМФ, як наслідок ішемії тканини та вичерпання резервів макроергів, які використовуються для забезпечення контрактильної активності детрузора (табл. 3).

В усіх випадках активність аденілових сполук у трансплантаті кишечника була суттєво нижчою від даних, отриманих в тканині інтактного кишечника ($p < 0,05$). Для корекції виявлених порушень в активності макроергічних аденілових сполук доцільно використовувати хімічні субстанції, здатні впливати на скорочувальну активність неоциста, в тому числі похідні гідразонів.

Таблиця 3

Вміст аденілових нуклеотидів у стінці АСМ на різних етапах дослідження ($M \pm m$, нмоль/г)

Показник	Орган	Через 3 місяці (n=5)	Через 6 місяців (n=5)	Через 12 міс (n=5)
АТФ	Кишечник	1,64± 0,12	1,59±0,13	1,60±0,11
	Трансплантат кишечника	0,95±0,06*	1,03±0,07*	1,08±0,06*
АДФ	Кишечник	0,53±0,03	0,54±0,04	0,52±0,03
	Трансплантат кишечника	0,40±0,02*	0,43±0,03*	0,41±0,03*
АМФ	Кишечник	0,27±0,02	0,32±0,02	0,25±0,02
	Трансплантат кишечника	0,21±0,01*	0,25±0,02*	0,20±0,01*

Примітка. * - відмінності з контролем є значущими ($p < 0,05$)

Через три місяці після створення неоциста застосування різних хімічних сполук практично не впливало на активність нікотинамідних ферментів у різних шарах необладера. Середня активність СДГ у м'язах склала 5,0±0,3 од./г, у слизовій – 4,6±0,4 од/г, а в епітелії – 4,7±0,4 од/г, а активність ЛДГ склала у м'язах 5,1±0,4 од/г, у слизовій – 4,8±0,4 од/г, а в епітелії – 5,1±0,5 од/г. Найвища активність ГДГ спостерігалась у м'язах сягаючи 5,3±0,4 од/г, тоді як у слизовій активність цього ферменту склала 4,9±0,4 од/г, а в епітеліальному шарі – 5,0±0,5 од/г.

Наші дані свідчать про перспективність подальшого вивчення на експериментальних моделях та застосування після утворення АСМ з клубової кишки таких сполук як феніл 2,2-диметилгідрозинкарбоксилат (ФДГК) і N²-(4-(диметиламіно)бензиліден) бензгідрозид (ДББ), які в концентрації $\cdot 10^{-3}$ М. збільшують скоротливу активність на 53±5% і 54±4% відповідно, амплітуду скорочень на 59 ± 12%, і 49 ± 14%, частоту скорочень на 48 ± 6 % і 31 ± 5% відповідно. З досліджуваних нових хімічних сполук спазмолітичні властивості з тропністю до клубової кишки демонструють 3-(диметиламіно)-феніл 2,2-диметилгідрозинкарбоксилат (ДФДГК) та 3-(диметиламіно)-N²-(4-

(диметиламіно) бензиліден) бензгідрозид (ДДББ), що знижують гіпертонус на $50 \pm 4\%$ та $40 \pm 3\%$ відповідно.

З огляду на те, що адаптація кишкового транспланту, використаного для утворення АСМ, триває більше 6 місяців, доцільне впровадження системи неінвазивного клінічного моніторингу, яка б дала змогу оцінити як функціональні висліди так й особливості клітинної трансформації епітелію. Такий результат може бути досягнутий завдяки використанню методів комплексного уродинамічного дослідження, а також регулярного дослідження складу осаду сечі після виконання реконструктивного оперативного втручання та утворення неоциста. Досліджені хімічні сполуки можуть бути базовими по створенню нових лікарських форм.

Загалом, загальна схема вибору фармакологічної корекції контрактильної активності АСМ може виглядати наступним чином (рис. 1):

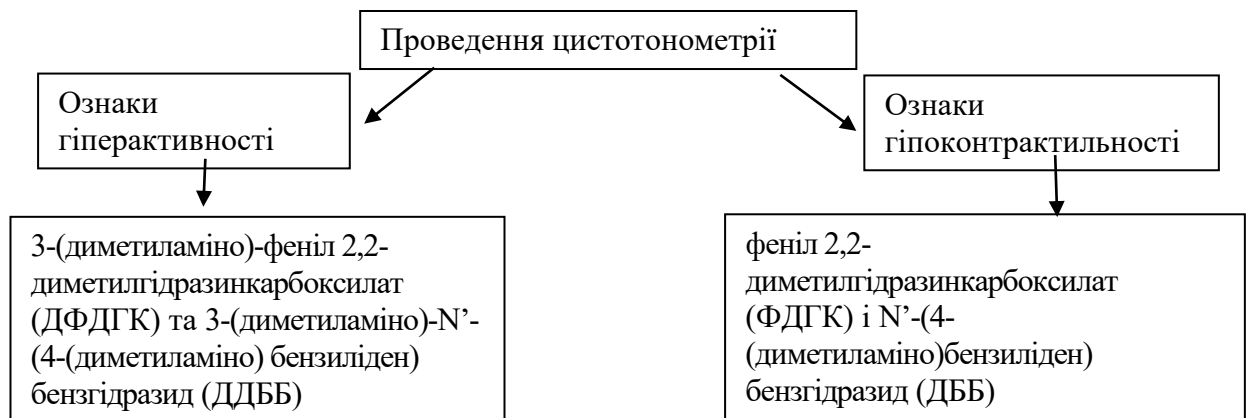


Рис. 3 Алгоритм вибору засобу фармакологічної корекції

Таким чином, отримані обнадійливі результати щодо високої фізіологічної активності нових хімічних сполук, що є перспективним науковим обґрунтуванням доцільності їх подальшого дослідження щодо можливості клінічного застосування.

Розроблені теоретичні основи метаболічної фармакотерапії неоциста, вочевидь, ґрунтуються на врахуванні стадії його адаптації, функціонального стану м'язів та епітелію й особливостей фармакологічного профілю хімічних сполук, рекомендованих для корекції контрактильної функції. Можливість подальшого впровадження в клінічну практику запропонованої моделі має визначатися відповідно до результатів подальших доклінічних досліджень профілю їхньої безпеки та повного циклу багатофазного клінічного дослідження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове розв'язання актуального наукового завдання по забезпеченню адаптації тонкокишкового трансплантата до функціонування в ролі сечового резервуара при формуванні артіфіціального сечового міхура за умов обґрунтування впливу нових хімічних сполук –

похідних гідразонів з особливостями впливу на контрактильну функцію неоциста, що моделювався в експерименті.

1. Створена експериментальна модель ілеоцистопластики на свинях є адекватною для дослідження морфофункціональних змін неоцисту в динаміці адаптації трансплантата до функціонування як складової сечовивідної системи, в тому числі для забезпечення мікційного рефлексу.

2. При формуванні неоцисту його стінка під дією агресивного середовища сечі проходить поступовий морфогенез, спрямований на формування епітелію, подібного за своїми властивостями до перехідного. Існує можливість фармакологічної регуляції скоротливої функції й адаптації неоцисту в динаміці, для якої можуть бути використані наукові напрацювання на прикладі застосування нових хімічних сполук – похідних гідразонів, що модулюються в експерименті.

3. Через 3 міс. після створення неоцисту застосування різних хімічних сполук практично не впливало на активність макроергів у різних шарах неоцисту. Однак в усіх випадках спостерігалися суттєві відмінності порівняно з вихідним рівнем аденозинтрифосфату (АТФ) у кишечнику – (1,64±0,12) нмоль/г, який зменшився через 3 міс. до (0,95±0,06) нмоль/г, через 6 міс. – до (1,03±0,07), а через 12 міс. – до (1,08±0,06) нмоль/г ($p < 0,05$). Отримані експериментальні дані свідчать про досить глибокі структурні і морфофункціональні зміни епітелію ділянки кишки, трансплантованої при створенні артіфіціального сечового міхура (АСМ). Протягом року після втручання відбувається ремоделювання епітеліальних елементів.

4. Встановлено, що проконтрактивні властивості впливу на неоцит мають феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилат (ФДГК) та N'-(4-(диметиламіно)бензиліден) бензгідрозид (ДББ), які в концентрації 10^{-3} М збільшують скоротливу активність на (53±5) і (54±4) % відповідно, амплітуду скорочень – на (59±12) і (49±14) %, частоту скорочень – на (48±6) і (31±5) % відповідно. Спазмолітичні властивості з тропністю до клубової кишки виражені у двох субстанцій: 3-(диметиламіно)-феніл 2,2-диметилгідразинкарбоксилату (ДФДГК) і 3-(диметиламіно)-N'-(4-(диметиламіно) бензиліден) бензгідрозиду (ДДББ), що знижують гіпертонус на (50±4) та (40±3) % відповідно.

5. Максимальна цистотонетрична ємність становила від 70 до 150 см³, а максимальний детрузорний тиск – від 10 до 52 см вод. ст. Застосування нових хімічних сполук у тварин було виявлено знижує комплаєнтність сечового резервуару на тлі нормальної рефлекторності. Значення максимальної детрузорної ємності (МДЄ) досягало рівня (120±12) см³, а максимальний детрузорний тиск (МДТ) сягав (38,25±2,14) мм вод. ст.

6. Розроблені теоретичні основи метаболічної фармакотерапії неоциста в експерименті, що ґрунтуються на врахуванні стадії його адаптації, функціонального стану м'язів та епітелію й особливостей фармакологічного профілю хімічних сполук, застосованих для корекції контрактильної функції. Можливість подальшого впровадження в клінічну практику запропонованої моделі визначається відповідно до результатів подальших доклінічних досліджень профілю їхньої безпеки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Досліджені механізми трансформації тонкокишечного трансплантата при хірургічному формуванні артіфіціального сечового міхура свідчать про глибокі

структурні і морфологічні зміни останнього з ремоделюванням епітеліальних елементів протягом року.

2. При формуванні неоцисту його стінка під дією агресивного середовища – сечі проходить поступовий морфогенез, спрямований на формування епітелію, подібного за властивостями до перехідного. Експериментально підтверджена доцільність розробки нових, впровадження існуючих фармакологічних засобів з впливом на контрактильну функцію неоциста.

3. На ранніх стадіях функціонування неоцисту превалюють дистрофічно-дегенеративні зміни епітелію кишкового трансплантата, що вказує на недоцільність місцевого застосування уроантисептиків та протизапальних засобів у ранньому післяопераційному періоді.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

I. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Савчук Р. В., Костев Ф. І., Шостак М. В., Жуковський Д. О. Моніторинг запобігання рецидиву поверхневого раку сечового міхура. *Здоров'я людини*. 2016. №1 (56). С. 146–149. (Дисертант провів збір даних, аналіз клінічного матеріалу та підготував статтю до друку)

2. Савчук Р. В., Жуковський Д. О., Філіппов П. С. Оцінка мікробіоценозу ортотопічних і гетеротопічних сечових резервуарів та стратегія лікувальної тактики. *Урологія*. Т. 21. № 2'2017 (81). С. 21–26. (Дисертант провів збір даних, аналіз клінічного матеріалу та підготував статтю до друку)

3. Savchuk R. V., Kostyev F. I., Zhukovskij D. A., Nasibullin B. A. 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. Vol. 24, N 1. P. 28–33. (Дисертант провів збір даних, аналіз клінічного матеріалу та підготував статтю до друку)

4. Energy homeostasis of the artificial bladder in experimental conditions / Savchuk R. V., Kostyev F. I., Dekhtiar Y. M., Zhukovsky D. A., Nasibulin B. A., Kuznietsov D. A. *Eureka: Health Sciencer*. Tallin, Estonia. 2018. P. 42–48. (Дисертант провів збір даних, аналіз клінічного матеріалу та підготував статтю до друку)

5. Savchuk R. V., Zhukovsky D. A., Shmatkova N. V. Regulation of the Contractile Activity of the Small Intestine Isolated Segment in Vitro. *International Journal of Pharmacy and Chemistry* 2017; 3(5): 62-66 (Дисертант провів збір даних, аналіз клінічного матеріалу та підготував статтю до друку)

6. Патент на винахід №117883 Україна, МПК (2006.01) А61В 5/103, Спосіб визначення впливу сполуки групи гідразонів 2-гідроксибензоїлгідразонпірол-2-карбальдегіду на скоротливу активність тонкого кишечника в експерименті in vitro / Костев Ф.І., Савчук Р.В., Жуковський Д.О.; заявл. Одеський національний медичний університет (UA). - №а201708157; заявл. 07.08.2017; опубл. 12.10.2018; Бюл. № 19. (Дисертант самостійно підготував заявку).

7. Патент на винахід №117884 Україна, МПК (2006.01) А61В 5/103, Спосіб експериментального визначення впливу сполуки групи гідразонів N,N-диметилкарбамілгідразону на скоротливу активність тонкого кишківника свині *in vitro* / Костев Ф.І., Савчук Р.В., Жуковський Д.О.; заявл. Одеський національний медичний університет (UA). - №а201708159; заявл. 07.08.2017; опубл. 10.10.2018; Бюл. № 19. (Дисертант самостійно підготував заявку).

8. Патент на корисну модель №122281 Україна, МПК (2017.01) А61В 17/00, Спосіб моделювання артифіціального сечового міхура в експерименті на свині-самиці / Костев Ф.І., Савчук Р.В., Жуковський Д.О.; заявл. Одеський національний медичний університет (UA). - №u201708162; заявл. 07.08.2017; опубл. 26.12.2017; Бюл. № 24. (Дисертант самостійно підготував заявку).

II. *Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. R. Savchuk, D. Zhukovsky Metabolic homeostasis in elderly patients who underwent radical cystectomy with heterotopic plasty by Bricker. *European Association of Urology 16th Central European Meeting (CEM) (7-8 October 2016, Vienna, Austria)*. (Дисертантом виконано збір даних, статистичну обробку, підготовку статті до друку)

2. R. Savchuk, D. Zhukovsky, M. Shostak Life quality in the patients having undergone radical cystectomy. *European Association of Urology 16th Central European Meeting (CEM) (7-8 October 2016, Vienna, Austria)*. (Дисертантом виконано збір даних, статистичну обробку, підготовку статті до друку)

3. Savchuk R. V., Zhukovsky D. O. Microbiological spectrum of orthotopic urinary reservoirs. *European Association of Urology 17th Central European Meeting (CEM) (Pilsen, 19–20 oct. 2017)*. (Дисертантом виконано збір даних, статистичну обробку, підготовку статті до друку)

4. Савчук Р. В., Жуковський Д. О. Модуляція скоротливої активності ізольованого сегменту тонкого кишківника *in vitro* (експериментальне дослідження). «Урологія, андрологія, нефрологія – 2017»: матеріали ювілейної науково-практичної конференції, присвяченої 50-річчю КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала» (Харків, 5–6 жовт. 2017 р.). Харків, 2017. (Дисертантом виконано збір даних, статистичну обробку, підготовку статті до друку)

5. Савчук Р. В., Костев Ф. І., Філіппов П. С., Жуковський Д. О. Рак сечового міхура: вплив способу деривації сечі на ультраструктурні зміни слизової ileum. *Конгрес Асоціації урологів України: матеріали* (Київ, 14–16 черв. 2018 р.) (Дисертантом виконано збір даних, статистичну обробку, підготовку статті до друку)

АНОТАЦІЯ

Жуковський Д. О. Морфогенез, функція та способи адаптації артифіціального сечового міхура (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія; ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, 2021.

Дисертація присвячена експериментальному обґрунтуванню принципової стратегії в способах адаптації артифіціального сечового міхура (АСМ) на підставі вивчення

морфогенезу та функції необладера під впливом нових хімічних сполук, які мають поєднаний антихолінергетичний, енергетотропний та антигіпоксичний ефекти.

В експерименті показано, що морфологічні зміни у стінці тонкокишкового трансплантата відбуваються протягом кількох місяців та приводять до наближення гістологічної структури шарів стінки неоцисту до будови аутологічного сечового міхура (СМ).

Результати цистотометрії свідчать, що залежно від терміну дослідження та використаної експериментальної сполуки МЦЄ становить від 70 до 150 см³, а МДТ – 7,36–38,25 мм вод. ст.

Описані зміни супроводжувалися зменшенням вмісту аденозинових нуклеотидів, що можна вважати проявом дисбалансу в системі АТФ-АДФ-АМФ, як наслідок ішемії тканини та вичерпання резервів макроергів, які використовуються для забезпечення контрактильної активності неоциста.

Проконтрактивні властивості мають феніл 2,2-диметилгідрозинкарбоксилат (ФДГК) та N¹-(4-(диметиламіно)бензиліден) бензгідрозид (ДББ), які в концентрації 10⁻³ М збільшують скоротливу активність на (53±5) і (54±4) % відповідно, амплітуду скорочень – на (59±12) і (49±14) %, частоту скорочень – на (48±6) і (31±5) % відповідно. Спазмолітичні властивості з тропністю до клубової кишки можна виділити у двох субстанцій: феніл 2,2-диметилгідрозинкарбоксилат (ФДГК) і 3-(диметиламіно)-N¹-(4-(диметиламіно) бензиліден) бензгідрозид (ДББ), що знижують гіпертонус на (50±4) та (40±3) % відповідно.

Максимальна цистотометрична ємність становила від 70 до 150 см³, а максимальний детрузорний тиск – від 10 до 52 см вод. ст. Максимальна детрузорна ємність була на рівні (120±12) см³, а максимальний детрузорний тиск сягав (38,25±2,14) мм вод. ст.

Розроблені теоретичні основи в експерименті можливого фармакологічного впливу на формування необладера, що ґрунтуються на врахуванні стадії його адаптації, функціонального стану м'язів, епітелію й особливостей впливу оригінальних хімічних сполук, застосованих для корекції контрактильної функції. Рекомендовано продовжити розробку хімічних сполук для можливого впровадження в клінічну практику результатів подальших доклінічних досліджень профілю їхньої безпеки.

Ключові слова: артифіціальний сечовий міхур, експериментальне моделювання, детрузор, контрактильна функція, фармакологічний моніторинг.

ANNOTATION

Zhukovsky D. O. Morphogenesis, function and methods of adaptation of the artificial bladder (experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.06 – Urology Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The experiment showed that morphological changes in the wall of the small bowel graft occur over several months and lead to the approximation of the histological structure of the layers of the neocyst wall to the structure of the autotopic urine bladder (AUB).

The described morphological changes are accompanied by functional ones. The results of cystotometry show that, depending on the duration of the study and the experimental compound used, the MCE is from 70 to 150 cm³, and the MDT is 7.36–38.25 cm water Art.

The described changes were accompanied by a decrease in the content of adenylnucleotides, which can be considered a manifestation of an imbalance in the ATP-ADP-AMP system as a consequence of tissue ischemia and depletion of macroerg reserves used to ensure contractile activity of the detrusor.

It was found that phenyl 2,2-dimethylhydrazinecarboxylate (PDHC) and N'- (4-(dimethylamino) benzylidene) benzhydrazide (DBBh), which at a concentration of 10⁻³ M increase the contractile activity by (53 ± 5) and (54 ± 4) %, respectively, the amplitude of contractions – by (59 ± 12) and (49 ± 14) %, the frequency of contractions – by (48 ± 6) and (31 ± 5) %, respectively. Antispasmodic properties with tropism to the ileum can be distinguished in two substances: 3- (dimethylamino) -phenyl 2,2-dimethylhydrazinecarboxylate (DPDHC) and 3- (dimethylamino) -N'- (4- (dimethylamino) benzylidene) benzhydrazide (DDBBh), which reduce hypertension by (50 ± 4) and (40 ± 3) % respectively.

The maximum cystotometric capacity was from 70 to 150 cm³, and the maximum detrusor pressure was from 10 to 52 cm of water. Art. The maximum detrusor capacity was at the level of (120±12) cm³, and the maximum detrusor pressure reached (38.25±2.14) cm water Art.

Theoretical bases of possible pharmacological influence on the formation of neoplader are developed, based on the stage of its adaptation, functional state of muscles, epithelium and features of influence of original chemical compounds used for correction of contractile function. It is recommended to continue the development of chemical compounds for possible implementation in clinical practice of the results of further preclinical studies of their safety profile.

Key words: artificial bladder, experimental modeling, detrusor, contractile function, pharmacological monitoring.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АДФ	– аденозиндифосфат
АМФ	– аденозинмонофосфат
АСМ	– артифіціальний сечовий міхур
АТФ	– аденозинтрифосфат
ГДГ	– глутаматдегідрогеназа
ІЧ	– інфрачервоний
КУДД	– комплексне уродинамічне дослідження
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
МДС	– максимальна детрузорна ємність
МДТ	– максимальний детрузорний тиск
МЦЄ	– максимальна цистометрична ємність
НАДН	– нікотинаміддинуклеотид
ОЩП	– ортотопічна ілеоцистопластика
РСМ	– рак сечового міхура
РЦЕ	– радикальна цистектомія
СДГ	– сукцинатдегідрогеназа
СМ	– сечовий міхур
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт