

© Андрейчин Ю.М., Міхньов В.А., Орел Ю.М., 2015  
УДК 616.216.1-002-06:611.21-091-1-071.3]-022.9

Ю.М. Андрейчин, В.А. Міхньов, Ю.М. Орел

## МІКРОМОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ЗМІН СТІНОК ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ СИНУСІВ У МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СИНУСИТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

*У морських свинок змодельовано верхньощелепний синусит шляхом перерізки верхнього шийного симпатичного ганглія зліва. Результати дослідження на 15-у і 70-у доби експерименту засвідчили мікроморфометричні зміни структурної перебудови слизової оболонки, підслизового та кісткового шарів стінок денервованих пазух, у меншій мірі – протилежащих (не денервованих), порівняно з інтактними тваринами. Обговорено роль порушень симпатичної іннервації в патогенезі синуситів.*

**Ключові слова:** верхньощелепний синусит, мікроморфометричні зміни, морські свинки.

Патогенез синуситів усе ще досліджено недостатньо, що гальмує розробку високоефективних методів лікування та об'єктивного прогнозу близьких і віддалених наслідків. Найбільшу увагу приділено ролі співусть приносних пазух, порушень х дренажно функції, зменшенню дієздатності мукоциліарно транспортно системи при ураженні слизово оболонки синусів, що призводить до зниження резистентності до інфекції, застою слизу і сприяє прогресуванню патологічного процесу [1-5]. Ряд досліджень присвячено сприяючій ролі різних аномалій носа та приносних пазух і адено дних вегетацій [6], а також участі алергійного фактора.

В основі зазначених функціональних змін лежать порушення структури і руйнування епітелію слизово оболонки носа та приносних пазух [7]. Разом з тим, морфологічні зміни слизово оболонки приносних пазух за різних клінічних форм запалення вивчені недостатньо [8, 9]. Практично відсутні дані, за винятком поодиноких фрагментарних повідомлень, про електронномікроскопічні зміни слизово оболонки синусів. Це ж стосується структури кісткового пласти стінок і можливо ролі хронічних форм синуситу в розвитку локального остеопорозу.

На оцінку описуваних патогістологічних змін впливає суб'єктивний фактор, тому все частіше вдають-

ся до мікроморфометричних досліджень. Однак у літературі про синусити ми не знайшли використання зазначених методів.

Метою роботи було дати мікроморфометричну оцінку перебігу експериментального верхньощелепного синуситу у морських свинок, спричиненого перерізкою верхньощийного симпатичного ганглія.

### Матеріали і методи

Експерименти виконано на 28 морських свинок масою 800-1200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин розподілили на дві групи по 14 особин: контрольну (інтактні) та основну, тваринам яко під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг маси тіла) здійснювали поперечне розсічення лівого верхнього шийного симпатичного ганглія. Тварин виводили з експерименту шляхом тотального кровопускання із серця в умовах тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно) на 15-у та 70-у доби після операційного періоду. Верхню щелепу розпилювали пошарово у фронтальній площині так, аби кожний розпил містив тканини лівого і правого приносних синусів. Для гістологічного дослідження розпили фіксували у нейтральному 10 % розчині формаліну, декальцинували у суміші трилону В і NaOH та заливали у парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Структурну організацію слизово оболонки як лівого (денервованого), так і правого (контрольного) синусів оцінювали, користуючись мікроскопом прохідного світла KONUS CAMPUS 1000X (Італія).

Морфометрична обробка зображень препаратів проводилась за допомогою системи морфометричного аналізу *MorphoAnalyzer*. Статистична обробка проведена у відділі системних статистичних досліджень із застосуванням програми Statistica.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувалися міжнародних вимог гуманного поводження з ними відповідно до правил «Європейсько конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експе-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

риментальною та іншою науковою метою» (1984) та методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (2001).

### Результати дослідження та їх обговорення

Гістологічне дослідження синусів інтактних тварин показало, що поверхня верхньощелепно пазухи вистелена слизовою оболонкою, сформованою війчастим епітелієм, який подібний до епітелію слизово носа, проте із значно меншою кількістю келихоподібних клітин. Товщина слизової оболонки контролю

групи тварин становила  $(18,13 \pm 2,11)$  мкм, підслизового шару –  $(47,34 \pm 4,57)$  мкм. Площа цитоплазми епітеліоцитів слизової оболонки дорівнювала  $(36,57 \pm 2,85)$  мкм<sup>2</sup>, площа ядер –  $(14,00 \pm 0,73)$  мкм<sup>2</sup>, відповідно ядерно-цитоплазматичне відношення склало  $0,44 \pm 0,06$ .

Результати мікроморфометрії свідчать, що слизова оболонка збереженого (правого) синуса піддослідних морських свинок порівняно з інтактними тваринами стовщувалася у 2,17 разу ( $p < 0,001$ ) – до  $(39,34 \pm 3,60)$  мкм (табл. 1).

Таблиця 1

Мікроморфометричні показники структур стінки приносних пазух морських свинок при модельованому синуситі, 15-а доба експерименту ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=18)	Дослідна група (n=18)	
		Збережені пазухи	Денервовані пазухи
Товщина слизової оболонки, мкм	$18,13 \pm 2,11$	$39,34 \pm 3,60$ $p_1 < 0,001$	$49,08 \pm 2,21$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Площа цитоплазми епітеліоцита, мкм <sup>2</sup>	$36,57 \pm 2,85$	$36,36 \pm 2,52$ $p_1 > 0,05$	$53,66 \pm 3,20$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Площа ядра епітеліоцита, мкм <sup>2</sup>	$14,00 \pm 0,73$	$17,94 \pm 0,88$ $p_1 = 0,003$	$20,05 \pm 1,17$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Ядерно-цитоплазматичне відношення	$0,44 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$	$0,40 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Товщина підслизового шару, мкм	$47,34 \pm 4,57$	$84,08 \pm 7,92$ $p_1 < 0,001$	$110,74 \pm 7,40$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Товщина кісткової пластинки, мкм	$140,11 \pm 4,61$	$139,11 \pm 4,42$ $p_1 > 0,05$	$117,41 \pm 4,56$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Примітки (тут і далі):  $p_1$  - достовірність різниці при зіставленні з контрольною групою;  $p_2$  – при зіставленні збережено та денервовано пазух у дослідній групі.

Такі зміни в стінці збереженого пазухи були обумовлені вираженим перицелюлярним набряком. Необхідно зазначити, що збільшувалася площа ядер ( $p = 0,003$ ), а саме на 28,14 %, що варто розцінювати як ознаку підвищення регенераторно активності епітелію. Оскільки порівняно з контролем площа ядра в даній досліджуваній групі прогресувала, а площа цитоплазми залишалась на попередньому рівні, співвідношення між структурними компонентами клітини змінилося незначно, що й відобразилося у збільшенні ядерно-цитоплазматичного відношення на 20,45 %. Товщина підслизового шару зросла в 1,78 разу ( $p < 0,001$ ). У цілому зміни слизової оболонки неушкодженого синуса, очевидно, є результатом адаптаційних реакцій на ушкодження протилежно верхньощелепно пазухи.

Практично не зазнала змін на 15-у добу експерименту кісткова тканина неушкодженого синуса, товщина кісткових пластин становила  $(139,11 \pm 4,42)$  проти  $(140,11 \pm 4,61)$  мкм у нормі.

Певні морфометричні зміни станом на 15-у добу відбулися у стінці денервованих пазух (табл. 1). Зокрема, товщина слизової оболонки дорівнювала  $(49,08 \pm 2,21)$  мкм, що у 2,71 разу більше, ніж контрольне значення ( $p < 0,001$ ), і на 24,76 % більше товщини слизової оболонки неушкоджено (право) верхньощелепно пазухи ( $p > 0,05$ ). Площа цитоплазми епітеліоцитів також прогресувала – на 46,73 % щодо інтактних морських свинок ( $p < 0,001$ ) і на 47,58 % відносно збережених синусів ( $p < 0,001$ ), склавши  $(53,66 \pm 3,20)$  мкм<sup>2</sup>. Площа ядра становила  $(20,05 \pm 1,17)$  мкм<sup>2</sup>, що на 43,21 % більше за конт-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рольну величину ( $p < 0,001$ ) і лише на 11,76 % більше, ніж у збереженому синусі ( $p > 0,05$ ). У денервованій пазусі ядерно-цитоплазматичне відношення не відрізнялось від прийнято норми; також не було суттєво різниці між двома пазухами досліджувано групи ( $p > 0,05$ ).

Товщина підслизового шару збільшувалась у 2,34 разу порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), досягаючи  $(110,74 \pm 7,40)$  мкм, що на 31,71 % перевищує аналогічний показник у збережених пазухах ( $p < 0,05$ ).

Виміри тканинних структур засвідчили стоншення кісткових пластинок до  $(117,41 \pm 4,56)$  мкм<sup>2</sup>, тобто на 16,20 % менше, ніж в інтактних тварин, і на 15,60 % менше, ніж у протилежному синусі. Слід зазначити, що для обох зіставлень  $p < 0,01$ .

На 70-у добу експерименту в слизовій оболонці збережених синусів спостерігались помірно виражені

гіперпластичні процеси. Товщина слизово оболонки –  $(30,00 \pm 2,40)$  мкм – все ще була в 1,76 разу більшою, ніж в інтактних тварин ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Все це свідчить про порушення як секреторно, так і регенераторно активності поверхневих епітеліоцитів.

Зіставлення результатів дослідження на 70-у добу експерименту збережених синусів з контрольною групою (табл. 2) продемонструвало практично однакові площі цитоплазми клітин слизово оболонки при збільшенні на 31,03 % площі ядра ( $p < 0,05$ ) і на 30,77 % значення ядерно-цитоплазматичного відношення ( $p < 0,01$ ). Товщина підслизового шару становила  $(51,37 \pm 3,14)$  мкм, тобто зменшувалася, наближаючись до контрольного параметра, який перевищувала лише на 13,65 % ( $p > 0,05$ ). У кістковій тканині візуально і при проведенні мікроморфометрії зміни були такими самими, як і в попередньому терміні.

Таблиця 2

Мікроморфометричні показники структур стінки приносних пазух морських свинок при модельованому синуситі, 70-а доба експерименту ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=18)	Дослідна група (n=18)	
		Збережені пазухи	Денервовані пазухи
Товщина слизово оболонки, мкм	$17,01 \pm 1,78$	$30,00 \pm 2,40$ $p_1 < 0,001$	$51,08 \pm 5,58$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Площа цитоплазми епітеліоцита, мкм <sup>2</sup>	$37,20 \pm 1,18$	$37,00 \pm 1,53$ $p_1 > 0,05$	$41,30 \pm 2,29$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Площа ядра епітеліоцита, мкм <sup>2</sup>	$14,60 \pm 1,13$	$19,13 \pm 1,42$ $p_1 < 0,05$	$20,31 \pm 1,70$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Ядерно-цитоплазматичне відношення	$0,39 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$0,48 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Товщина підслизового шару, мкм	$45,20 \pm 3,19$	$51,37 \pm 3,14$ $p_1 > 0,05$	$81,36 \pm 9,08$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Товщина кістково пластинки, мкм	$141,29 \pm 5,00$	$138,44 \pm 4,89$ $p_1 > 0,05$	$95,03 \pm 3,66$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Товщина слизово оболонки денервованого синуса становила  $(51,08 \pm 5,58)$  мкм, що на 41 % перевищує аналогічний показник у збереженій пазусі ( $p < 0,01$ ) і в 3,0 рази більше, ніж контрольна величина ( $p < 0,001$ ). Площа цитоплазми епітеліоцитів змінювалася несуттєво, однак значно зростала відносно норми площа х ядер і значення ядерно-цитоплазматичного відношення – на 39,11 % ( $p < 0,01$ ) і на 23,08 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Такі пертурбації свідчать про зрослу мітотичну активність епітеліальної тканини.

Поперечний розмір підслизового шару денервованого синуса у тварин дорівнював  $(81,36 \pm 9,08)$  мкм,

тобто стовщувався на 80,00 % порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), на 58,38 % щодо показників протилежного синуса ( $p < 0,01$ ).

Зміни кісткової тканини стінки денервованої пазухи на 70-у добу досліді надалі прогресували. Товщина кісткових пластин становила  $(95,03 \pm 3,66)$  мкм, тобто цей показник зменшувався на 32,74 % щодо контрольної величини ( $p < 0,001$ ), на 31,36 % щодо неушкодженого правого синуса ( $p < 0,001$ ). Гістологічно мало місце стоншення кісткових пластин за рахунок підвищення резорбтивно активності остеокластів, пошкодження ендосту, формування вогнищ фіброзу.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що ядерно-цитоплазматичне відношення – важливий морфометричний критерій, який дає змогу об'єктивно оцінити рівень метаболізму клітини, структурно-функціональний стан, інтенсивність компенсаторно-приспосувальних реакцій та виявити ознаки зриву клітинного гомеостазу [10, 11].

У літературі домінує погляд на синусити як наслідок взаємодії слизово оболонки придаткових пазух носа з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами різних видів [12-14], чому сприяють зниження місцево і загально резистентності організму під впливом різних шкідливих чинників довкілля.

Результати наших досліджень на морських свинках вказують на важливу роль порушення нервово регуляції трофічних процесів слизово оболонки риносових пазух, які, ймовірно, впливають на реактивність, знижують місцевий імунітет, що, своєю чергою, може спричиняти активізацію ендогенно інфекції. Виявлені зміни слизово оболонки верхньощелепних синусів внаслідок виключення симпатично іннервації можуть супроводжуватися пригніченням мукоциліарно транспортно системи, яка, як відомо, знижується або навіть перестає функціонувати при гострому і хронічному синуситах [2]. У слизовій оболонці синуса протилежно сторони, яка не піддавалася симпатичній денервації, також були виявлені незначні запально-дистрофічні зміни, які, очевидно, мають рефлекторне походження.

### Висновки

1. У морських свинок на 15-у і 70-у доби експериментального верхньощелепного синуситу виявлено мікроморфометричні докази структурно перебудови слизово оболонки, підслизово основи та кісткового шару стінок пазух.

2. Свідченням структурно перебудови були зміни товщини слизово оболонки, площі цитоплазми і ядра епітеліоцита, ядерно-цитоплазматичного відношення, товщини підслизового шару і кістково пластинки, які зростають в динаміці захворювання.

### Література

1. Богомільский М.Р. Острые синуситы у детей и их рациональная терапия / М.Р. Богомільский // Ринологія. – 2002. – № 3. – С. 41-48.
2. Завалий М.А. Анализ клинических симптомов физико-химических показателей функции мукоцилиарной транспортной системы у больных острым гнойным синуситом / М.А. Завалий, С.Б. Безшапочный // Ринологія. – 2010. – № 4. – С. 3-14.
3. Betlejewski S. The influence of nasal flow aerodynamics on the nasal physiology / S. Betlejewski, A. Betlejewski // Otolaryngol. Pol. – 2008. – Vol. 62, N 3. – P. 321-325.
4. Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa / T. Meusel, S. Negoias, M. Scheibe, T. Hummel // Pain. – 2010. – Vol. 151, N 2. – P. 516-521.

5. Попович В.І. Гострий риносинусит: вибір тактики фармакотерапії залежно від функціонального стану співусть навіконосових пазух / В.І. Попович, І.В. Кошель, П.Ф. Дудій // Ринологія. – 2013. – № 2. – С. 21-29.

6. Яремчук С.Э. Роль аллергии в развитии полипозного риносинусита / С.Э. Яремчук, Л.И. Волосевич, О.П. Голобородько // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2001. – № 3, Додаток. – С. 234-235.

7. Захарова Г.П. Характеристика ультраструктурных особенностей слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при хронических риносинуситах / Г.П. Захарова, Е.В. Ильинская // Новости оториноларингологии. – 2002. – № 3. – С. 25-31.

8. Резорбция костных пластинок в зоне естественных соусть околоносовых пазух при хроническом синусите / Ю.В. Думанський, Д.С. Боенко, В.Г. Шлопов, С.К. Боенко // Ринологія. – 2012. – № 3. – С. 8-11.

9. Іванова О.М. Морфогенетичні складові поліпозного риносинусита / О.М. Іванова, В.М. Ющенко, О.М. Науменко // Ринологія. – 2010. – № 2. – С. 3-15.

10. Ядерно-цитоплазматические взаимоотношения в паренхиматозных органах развивающегося плода человека / [Б.Л. Пономарев, Л.М. Петрова, Л.Е. Обухова и др.] // Фундаментальные медико-биологические науки и практическое здравоохранение: сб. научн. трудов 1-й Международной телеконференции. – Томск: СибГМУ, 2010. – С. 108.

11. Gschwind B. Evolution of shape descriptors for the morphometric analysis of cell nuclei / B. Gschwind, C. Umbricht, J. Torhorst // Pathol. Res. Pract. – 1996. – Vol. 191, N 2. – P. 213-222.

12. Зубарева А.А. Диагностика воспалительных рино-одонтогенных заболеваний верхнечелюстных пазух с использованием трехмерного компьютерного томографа / А.А. Зубарева // Российская оториноларингология. – 2007. – № 1. – С. 86-90.

13. Юрочко Ф. Вибір протимікробного препарату при гострому бактеріальному синуситі / Ф. Юрочко // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2009. – № 5. – С. 75-80.

14. Цимар А.В. Сучасні аспекти лікування хронічного бактеріального риносинуситу / А.В. Цимар // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2012. – № 3-с. – С. 220-221.

## MICROMORPHOMETRIC ASSESSMENT MAXILLARY SINUS WALLS IN GUINEA PIGS AT EXPERIMENTAL SINUSITIS

Yu.M. Andreychyn, V.A. Mikhnyov, Yu.M. Orel

*SUMMARY. Simulated maxillary sinusitis was modeled in guinea pigs by intersection left superior cervical sympathetic ganglion. Results of the study on the 15-th and 70-th days of the experiment showed micromorphometric changes at mucosa, submucosal layers of bone and sinus walls denervation, to a lesser extent – the opposite (not denervation) compared to intact animals. Was discussed the role of sympathetic innervation disorders in the pathogenesis of sinusitis.*

**Key words:** maxillary sinusitis, micromorphometric changes in guinea pigs.

Отримано 19.12.2014 р.