

О.Є. Абатуров
В.Л. Бабич
Н.С. Бондаренко
О.О. Бондаренко
А.Е. Левих
І.В. Твердохліб

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,
Дніпро







Надійшла: 12.04.2020

Прийнята: 22.05.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.2.7-16>

УДК:612.357:547.932]-091.8-092.8

МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ УРСОДЕЗОХСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА М'ЯЗОВУ ОБОЛОНКУ СТІНКИ ЖОВЧНОГО МІХУРА МИШЕЙ

Abaturov A.E. , Babych V.L.  ✉, Bondarenko N.S. , Bondarenko O.O. , Lievykh A.E. , Tverdokhlib I.V.  Morphological evaluation of the effects of ursodeoxycholic acid on muscular layer of the gallbladder wall of the mice.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine.



ABSTRACT. Background. Significant prevalence and the possibility of transformation into organic pathology determine the relevance of functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children. The proposed hypothesis is that the increased differentiation of fibroblasts into the smooth muscle cells of the gallbladder wall in the experimental model of mice occurs under the influence of ursodeoxycholic acid. **Objective:** to determine the histo-ultrastructural changes of cells of the muscular wall of the gallbladder wall of experimental mice under the action of ursodeoxycholic acid. **Methods.** By the method of simple randomization, mice were divided into 2 groups: experimental group (n = 17) - animals that were received ursodeoxycholic acid at a dose of 100.0 mg/kg and control group (n = 13) - intact (distilled water). Gallbladder morphological examination was performed using light and electron microscopy methods. **Results.** Impact of ursodeoxycholic acid on the gallbladder muscular layer characterized by moderate hypertrophy of the gallbladder smooth muscle myocytes that contain metabolically active pale nuclei and prominent nucleoli. After the ursodeoxycholic acid administration an increase in the content and activity of the elements of the contractile and energy apparatus of leiomyocytes were found. In addition, ursodeoxycholic acid administration led to an increase in the number of caveolae and micropinocytic vesicles near the cell membrane of smooth muscle cells. Analysis of the components of the interstitium of the mice gallbladder muscular layer of the experimental group revealed the nuclear activity of fibroblasts due to the decondensation of chromatin. Also in the experimental group was characterized by the presence of immature collagen fibrils along with normal striated fibers that was a sign of the rearrangement of the endomysium structure. **Conclusion.** The effect of ursodeoxycholic acid on the muscular membrane of the gallbladder wall of mice of the experimental group is morphologically manifested by signs of moderate hypertrophy of smooth myocytes, activation of their intracellular transport and increased activity of interstitial fibroblasts.

Key words: ultrastructure; smooth muscle cells, fibroblasts; gallbladder; mice; ursodeoxycholic acid.

Citation:

Abaturov AE, Babych VL, Bondarenko NS, Bondarenko OO, Lievykh AE, Tverdokhlib IV. [Morphological evaluation of the effects of ursodeoxycholic acid on muscular layer of the gallbladder wall of the mice]. Morphologia. 2020;14(2):7-16. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.2.7-16>

 Abaturov A.E. 0000-0001-6291-5386;  Babych V.L. 0000-0001-9261-9051

 Bondarenko N.S. 0000-0003-3933-7535;  Bondarenko O.O. 0000-0002-9739-9219

 Lievykh A.E. 0000-0002-0615-5092;  Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

✉ babich.veronica84@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

Актуальність функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді (ФР ЖМ та СФО) у дітей обумовлена значною розповсюдженістю та можливістю трансформації в органічну патологію [1-4]. Результати сучасних науково-практичних досліджень обґрунтовують використання епігенетичних факторів регуляції генної експресії на посттранскрипційному рівні, а саме мікро-РНК, в якості високочутливих, специфічних діагностичних та прогностичних маркерів у діагностиці захворювань біліарної системи [5-7]. Наукові роботи зарубіжних вчених підтверджують ефективність впливу холеретичної терапії з використанням препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) на зміну активності генерації деяких мікро-РНК при різних захворюваннях біліарної системи [8-10].

За результатами власних досліджень встановлено, що урсодезоксихолева кислота має властивість впливати на активність генерації мікро-РНК. При холеретичній терапії функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді з використанням урсодезоксихолевої кислоти спостерігалось підвищення рівня експресії мікро-РНК-378f у сироватці крові дітей [11, 12].

Мікро-РНК-378 відіграє важливу роль у багатьох клітинних процесах [13, 14]. В експериментальних дослідженнях підтверджено, що експресія мікро-РНК-378 підвищена під час диференціювання скелетних м'язів [13, 15]. Система, яка дозволяє регулювати перехід фібробластів у гладком'язові клітини – це система, яка дозволяє тонко регулювати кількість гладком'язових клітин в залежності від апоптозу, пошкодження та необхідності їх функціонування. При підвищенні рівня експресії мікро-РНК-378 відбувається блокування синтезу міогенного репресора MyoR (myogenic repressor) і тому білок диференціації фібробластів MyoD (myoblast determination protein) синтезується в достатній кількості і відбувається перехід фібробластів у гладком'язові клітини (гладкі міоцити, лейоміоцити) [13, 15].

Отже, враховуючи вищевикладене та приймаючи до уваги результати власних досліджень, нами запропонована гіпотеза щодо можливості заблокувати синтез міогенного репресора MyoR та активізувати білок диференціації фібробластів MyoD через підвищений рівень експресії мікро-РНК-378 під впливом УДХК та підвищити, таким чином, диференціювання фібробластів у гладком'язові клітини стінки жовчного міхура на експериментальній моделі мишей. Оскільки у дітей УДХК надає позитивного впливу на скорочувальну функцію жовчного міхура, ми вважаємо, що це відбувається за рахунок підвищення рівня експресії мікро-РНК-378f та гіперплазії гладких міоцитів м'язової оболонки стінки жовчного міхура.

Мета – визначити морфологічні зміни

компонентів м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей під дією урсодезоксихолевої кислоти.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на 30 мишах лінії BALB/c (масою $20,0 \pm 4,0$ г на початок експерименту), які пройшли попередню акліматизацію впродовж 14 діб. Утримання експериментальних тварин здійснювалось відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» (температура повітря: (22 ± 2) °C, світлий/темний цикл: 12/12 год, їжа та пиття *ad libitum*). Дослідження відповідало «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та було погоджено – комісією з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА МОЗ України». Дослідження проводили відповідно до законодавства України з дотриманням відповідних правил ICH/GLP (Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»), правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [16, 17].

Рандомізація в групі експериментальних тварин була проведена методом мінімізації відмінностей за масою. Маркування мишей здійснювали за допомогою 1,0%-ного розчину брильянтового зеленого. У дослідженні використано лікарський засіб урсодезоксихолевої кислоти, суспензія оральна, 50,0 мг/мл, по 200,0 мл у флаконах. Склад: 5,0 мл суспензії містять урсодезоксихолевої кислоти 250,0 мг. Методом простої рандомізації експериментальні тварини були розподілені на 2 групи: експериментальна група ($n = 17$) – тварини, які отримували урсодезоксихолеву кислоту в дозі 100,0 мг/кг та контрольна група ($n = 13$) – інтактні миші, які отримували дистильовану воду. Досліджуваний препарат та дистильовану воду вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 30 діб. На 31 добу мишей виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації.

Зразки жовчного міхура мишей фіксували у 10%-ному розчині формаліну (рН 7,4) впродовж 24 годин при кімнатній температурі, зневоднювали у висхідних концентраціях ізопропанолу та просякали парафіном. З парафінових блоків отримували зрізи товщиною не більше 4 мкм за допомогою мікротому Thermo HM 355S (Thermo Scientific, Німеччина). Перед фарбуванням, зрізи депарафінізували у ксилолі, регідратували у низхідних (100, 95, 70%) концентраціях ізопропанолу. Зрізи кожного зразку забарвлювали гематоксиліном та еозином з використанням загальноприйнятих стандартів гістологічних процедур [18]. Забарвлення гематоксиліном-еозином проводилося з метою вивчення основних структур, що входять до складу стінки ЖМ.

Для ультраструктурного аналізу зразки ЖМ

мишей протягом 2 годин фіксували при +2°C в 2,5%-ному розчині глютарового альдегіду, виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал перенесли для постфіксації в 1%-ний забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію («SPI», США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували Епон-812 («SPI-Pon™ 812 Epoxy Embedding Kit», США). Напівтонкі зрізи завтовшки 1 мкм забарвлювали толуїдиновим блакитним. Для електронномікроскопічного дослідження виготовлення ультратонких зрізів проводили на ультрамікромомі УМТП-6М. Ультратонкі зрізи товщиною 60-80 нм подвійно контрастували за Рейнольдсом 20 хвилин поспіль. Дослідження проводили за допомогою тра-

нсмійного електронного мікроскопа (ТЕМ) ПЕМ-100-01 при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 3000 до 15000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [19, 20].

Результати та їх обговорення

Гістологічні зміни клітин м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей під впливом УДХК

У складі м'язової оболонки стінки ЖМ у тварин обох досліджуваних груп на світлооптичному рівні звертало на себе увагу пухке сітчастоподібне розташування гладких міоцитів. У стінці дна та тіла ЖМ між гладкими міоцитами спостерігалися значні прошарки ендомізію зі значною кількістю мікросудинних і нервових елементів (рис. 1 А, Б).

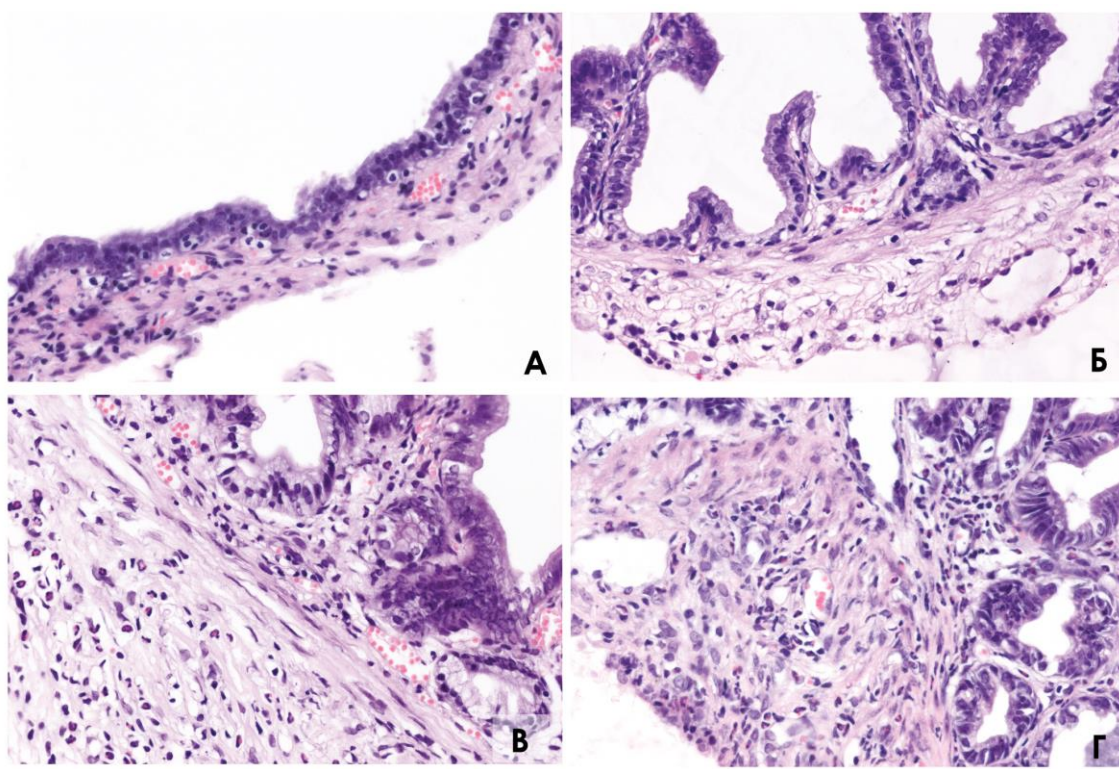


Рис. 1. Гістологічна будова стінки жовчного міхура мишей. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А. Печінкова стінка дна ЖМ миші експериментальної групи. Б. Печінкова стінка дна ЖМ миші контрольної групи. В. Печінкова стінка шийки ЖМ миші експериментальної групи із щільно упакованими пучками гладких міоцитів м'язової оболонки. Г. Печінкова стінка шийки ЖМ миші контрольної групи із виразно розвиненим м'язовим шаром. ×400.

Стінка шийки ЖМ містила переважно циркулярно орієнтовані лейоміоцити, що були щільно упаковані (рис. 1 В, Г). Розміри клітин в обох групах тварин коливалися в межах 15-25 мкм за довжиною та 3-7 мкм за діаметром. Більшість клітин мала видовжену веретеноподібну форму з палочковидним центрально розташованим ядром.

Після дії УДХК гістологічно визначалися ознаки помірної гіпертрофії гладких міоцитів, ядра клітин були світлими, ядерця – виразними.

Окрім того візуалізувалися поодинокі фігури мітозу.

Ультраструктурна характеристика лейоміоцитів м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей під впливом УДХК

Електронно-мікроскопічний аналіз м'язової оболонки ЖМ показав типову загальну ультраструктурну будову ядерного та цитоплазматичного компартментів гладких міоцитів обох досліджуваних груп (рис. 2, 3).

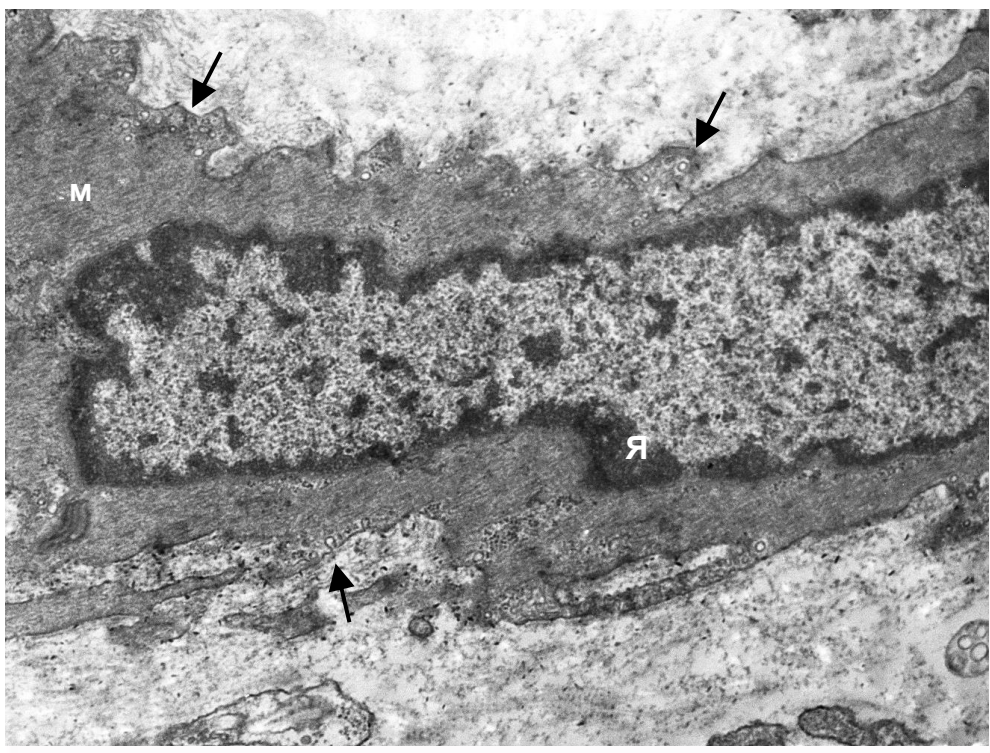


Рис. 2. Ультраструктурна будова гладкого міоцита м'язової оболонки печінкової стінки тіла ЖМ миші контрольної групи: Я – ядро, м – міофіламенти, стрілка – кавеоли. ×5000.

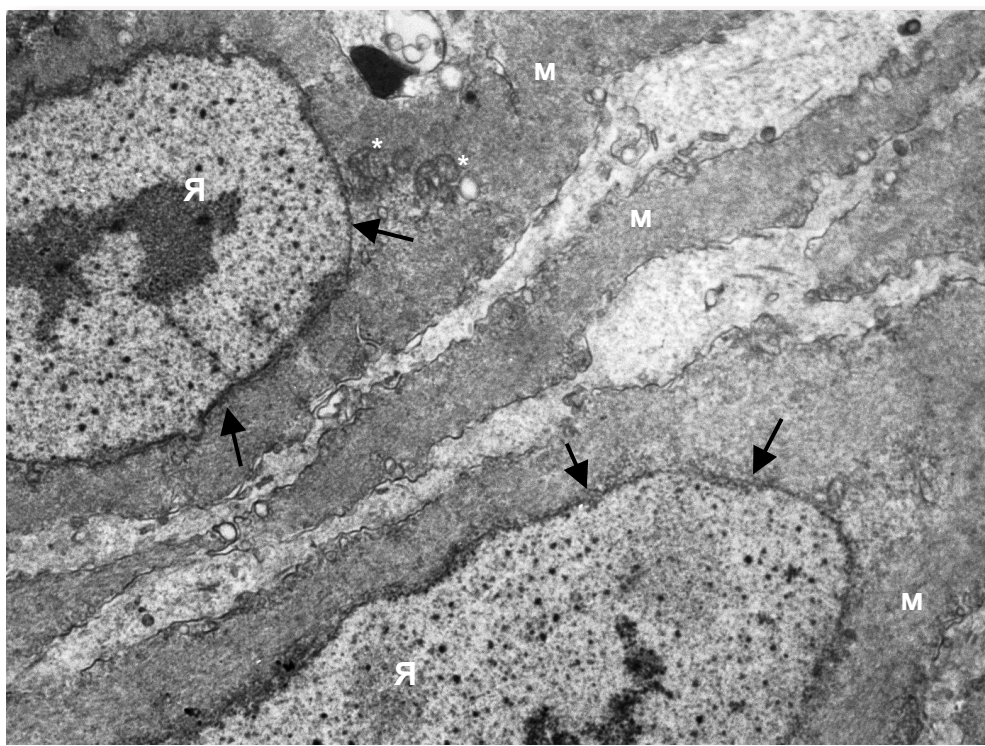


Рис. 3. Фрагменти гладких міоцитів м'язової оболонки печінкової стінки тіла ЖМ миші експериментальної групи. В ядрі (Я) переважає метаболічно активний еухроматин, відзначається деконденсація периферійного хроматину (стрілка), «*» - мітохондрії, м – міофіламенти. ×5000.

В усіх відділах ЖМ міоцити містили паличкоподібне ядро з переважанням деконденсованого хроматину, помірну кількість ядерних пор і суцільну ядерну оболонку. Проте під дією УДХК

відзначалася деконденсація периферійного хроматину ядра, що слугувало морфологічним еквівалентом його метаболічної активності, ядерця були виразними (рис. 3). Органели загального

призначення мали типову будову і локалізацію в цитоплазмі міоцитів обох досліджуваних груп.

Невеликі мітохондрії розташовувались поблизу ядра, причому після дії УДХК кількість мітохондріальних крист і щільність матриксу мітохондрій помітно перевищували показники групи інтактних тварин. Помірно розвинений агранулярний ендоплазматичний ретикулум і вільні рибосоми рівномірно заповнювали цитоплазму. Також навколо ядра зустрічалися елементи пластинчастого комплексу та невеликі ліпідні і вуглеводні включення. За цими ознаками лейоміо-

цити експериментальної та контрольної груп не відрізнялися одна від одної.

Після введення УДХК спостерігалось зростання кількості кавеол та мікропіноцитозних пухирців поблизу плазматичної мембрани, розміри яких варіювали (рис. 4). Зважаючи, що дані ультраструктурні елементи переважно пов'язані з транспортом іонів кальцію в цитоплазму міоцитів для ініціації скорочення, можна припустити підвищення активності скоротливої діяльності лейоміоцитів після дії УДХК.

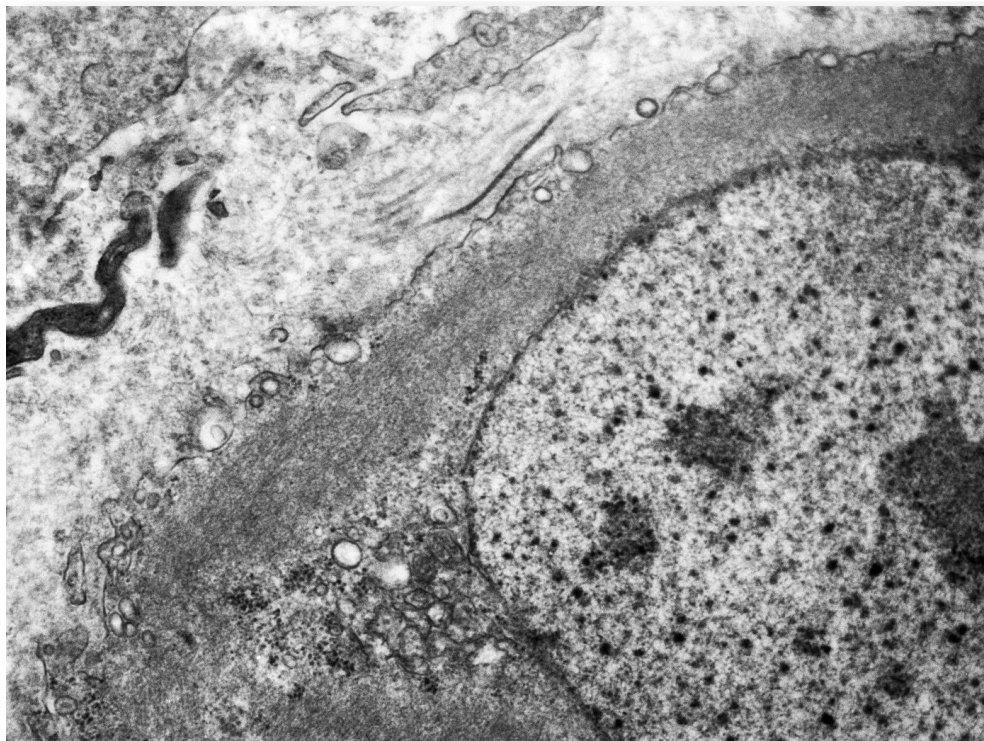


Рис. 4. Гладкий міоцит м'язової оболонки вісцеральної стінки тіла ЖМ миші експериментальної групи. Відзначається значна кількість кавеол та мікропіноцитозних пухирців. $\times 8000$.

Зазначені зміни мітохондрій і субплазмалемального компартменту гладких міоцитів внаслідок дії УДХК спостерігались в межах дна та тіла органа, проте не були характерними для м'язової оболонки стінки шийки ЖМ. Проміжні філаменти та міжміоцитарні щільні контакти (нексуси) за кількістю та структурою не мали помітних розрізень у двох групах дослідження.

Спеціалізовані скоротливі структури міоцитів були представлені значною кількістю пучків актинових філаментів, які розташовувались поздовжньо або косо відносно довгої вісі клітин. Короткі фрагменти товстих ниток (міозинових) зустрічалися вкрай рідко, що пояснюється фіксацією матеріалу для трансмісійної електронної мікроскопії у розслабленому стані стінки ЖМ. Важливо зазначити, що за умов дії УДХК впродовж 1 місяця насиченість цитоплазми актиновими філаментами значно перевищувала ту, що

визначалася у тварин контрольної групи (рис. 5, б).

Отже, після введення УДХК електронно-мікроскопічний аналіз лейоміоцитів м'язової оболонки виявив помірне збільшення розміру клітин за рахунок елементів скоротливого та енергетичного апаратів. Окрім того, відзначалися ультраструктурні ознаки активації внутрішньоклітинного транспорту у складі гладких міоцитів ЖМ мишей експериментальної групи.

Ультраструктурна характеристика інтерстицію м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей під впливом УДХК

Окрім гладких міоцитів у м'язовій оболонці стінки ЖМ зустрічалися численні інтерстиційні клітини у складі розвиненого ендомізію, які суттєво варіювали за формою, розмірами та внутрішньоклітинними ультраструктурними ознаками.

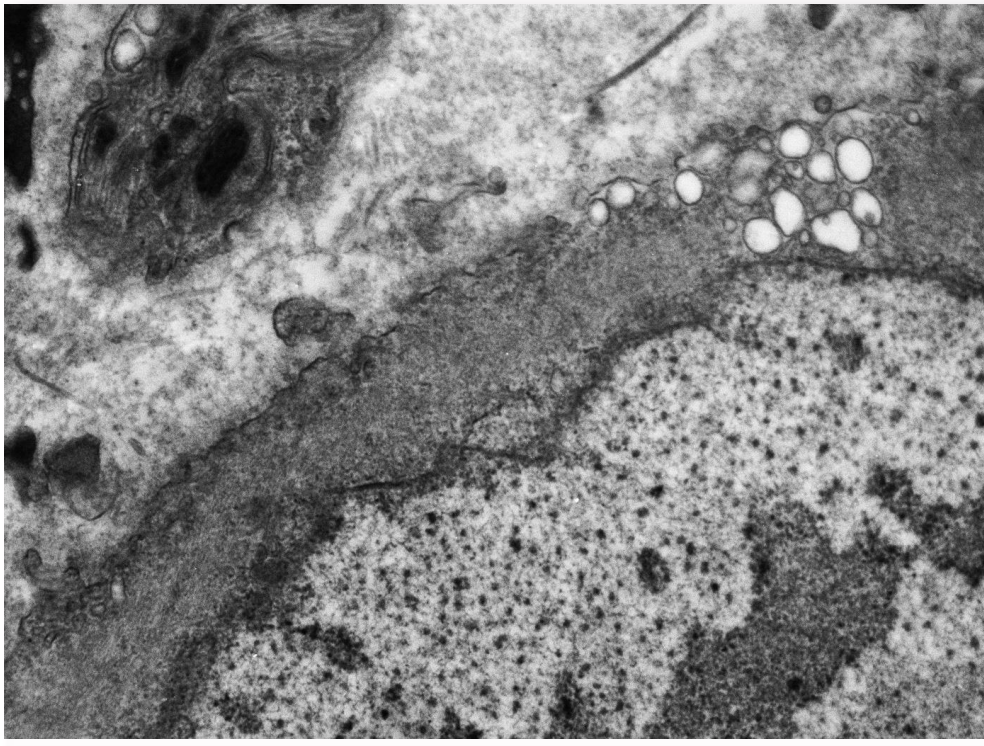


Рис. 5. Електронна мікрофотографія цитоплазми лейоміюцита м'язової оболонки печінкової стінки дна ЖМ миші експериментальної групи. $\times 8000$.

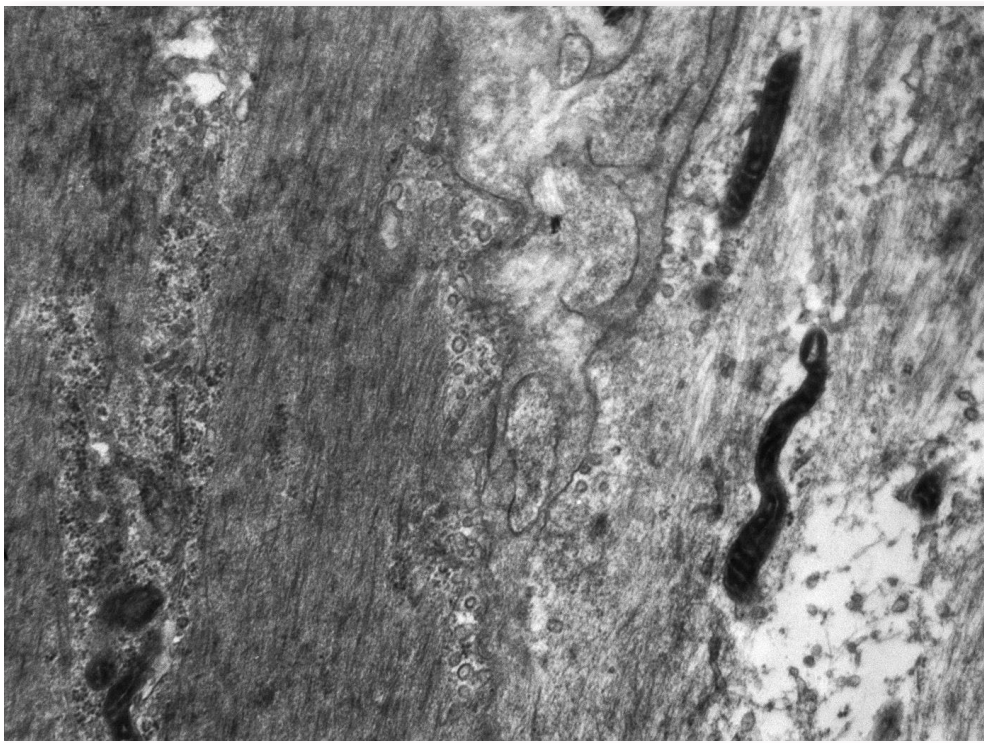


Рис. 6. Фрагмент без'ядерної частини гладкого міюцита м'язової оболонки вісцеральної стінки тіла ЖМ миші контрольної групи. Відзначаються численні мікропіноцитозні пухирці та кавеоли. У цитоплазмі клітини серед міофібрил візуалізуються вільно розміщені рибосоми. $\times 8000$.

За результатами електронної мікроскопії, в обох групах тварин між пухко розташованими міюцитами виявлялися фібробласти веретеноподібної форми з незначною кількістю відростків в

оточенні еластичних і тонких колагенових волокон, які не утворювали організованих пучків (рис. 7, 8).

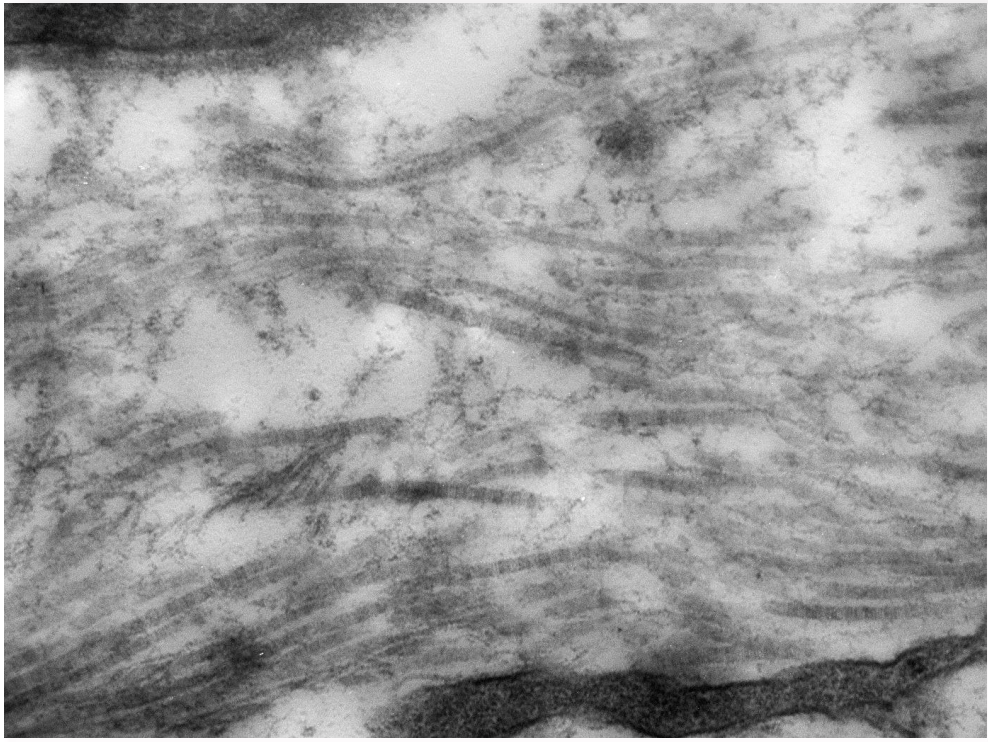


Рис. 7. Електронно-мікроскопічна будова колагенового матрикса ендомізію м'язової оболонки вісцеральної стінки тіла ЖМ миші експериментальної групи. $\times 15000$.

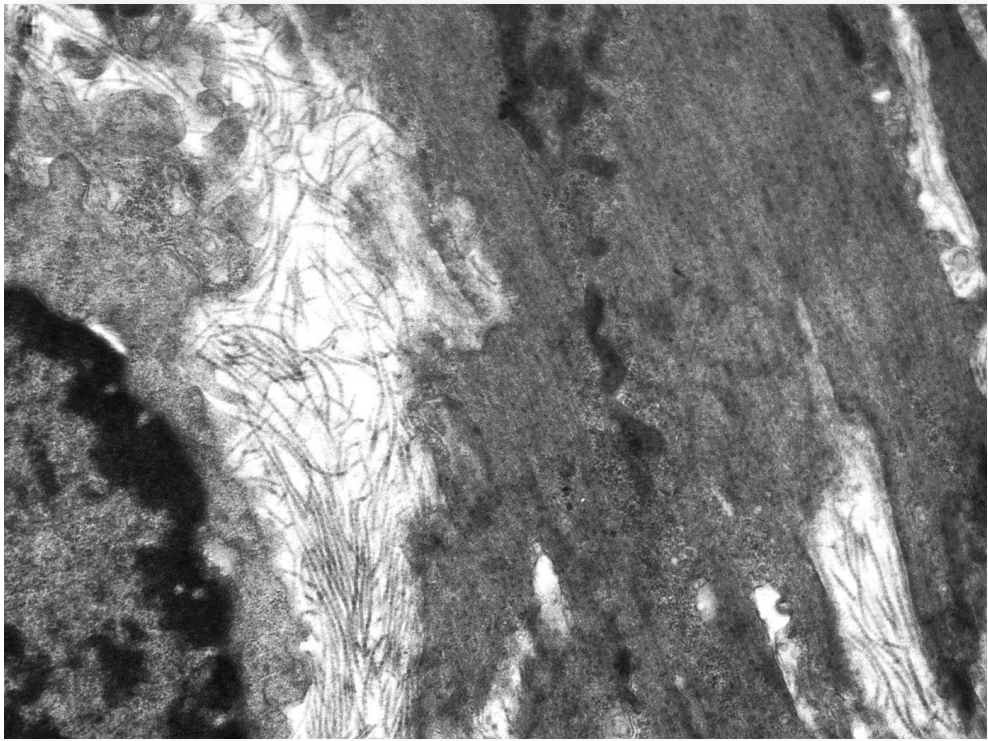


Рис. 8. Електронна мікрофотографія колагенового матрикса ендомізію м'язової оболонки вісцеральної стінки тіла ЖМ миші контрольної групи. $\times 5000$.

З лейкоїцитами фібробласти не контактували. У шийці ЖМ прошарки ендомізію були значно вужчими і містили більш щільні фібрили.

Після введення УДХК спостерігалось зростання ядерної активності фібробластів за рахунок деконденсації хроматину. Також в експеримента-

льній групі була характерною наявність незрілих колагенових фібрил поряд із звичайними посму-

Підсумок

Таким чином, вплив урсодезоксихолевої кислоти на м'язову оболонку стінки жовчного міхура характеризувався помірною гіпертрофією гладких міоцитів, що містили метаболічно активні світлі ядра. Збільшення вмісту та активності елементів скоротливого та енергетичного апарату лейоміоцитів, а також мембранних компонентів

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження спрямовані на з'ясування ультраструктурної характеристики слизової та серозної оболонки стінки жовчного міхура експериментальних мишей під впливом урсодезоксихолевої кислоти.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публі-

гованими волокнами, що свідчило про активну перебудову структури ендомізію.

тів транспорту іонів кальцію, вказувало на стимуляцію урсодезоксихолевою кислотою скоротливої діяльності лейоміоцитів жовчного міхура на внутрішньоклітинному рівні. З боку інтерстицію м'язової оболонки виявлялося підвищення ядерної активності фібробластів та наявність незрілих колагенових фібрил поряд із звичайними посмугованими волокнами.

кації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках комплексної науково-дослідної роботи «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (номер державної реєстрації 0118U006629).

Літературні джерела References

1. Unified clinical protocol of medical aid for children with diseases of the digestive system: Order of the Ministry of Health of Ukraine № 59 dated January 29, 2013 // *Modern Pediatrics*. 2013;4:20-31. Ukrainian.
2. Shadrin OG, Chernega NF. [Microbiota and diseases of the hepatobiliary system: new opportunities in the treatment of young children]. *Child health*. 2015;65(5):23-9. Ukrainian.
3. Shutova EV, Belousova OY, Pavlenko NV. [Optimization of diagnosis of early stage of gallstone disease in children]. *Modern pediatrics*. 2015;66(2):88-91. Ukrainian.
4. Volosovec OP, Zubarenko OV, Kryvopov SP et al. [Pediatrics (Gastroenterology and Pathology of the Early Age): Teach. Manual.] Odessa: Printing house, Printing South. 2017:165-80. Ukrainian.
5. Abaturov AE, Zavhorodnia NYu, Babich VL. [MicroRNA for diseases of the hepatobiliary system]. Dnipro: TOV "DOMINANTA PRINT". 2018:336. Russian.
6. Hayes CN, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci*. 2016 Feb 24;17(3):280. doi:10.3390/ijms17030280
7. Letelier P, Riquelme I, Hernández AH et al. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int J Mol Sci*. 2016 May;17(5):791. doi:10.3390/ijms17050791
8. Sakamoto T, Morishita A, Nomura T, Tani J, Miyoshi H et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol. Med. Rep.* – 2016 Oct;14(4):3350-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606
9. Rodrigues PM, Afonso MB, Simão AL. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Cell Death Dis*. 2017;8(4):e2748. doi: 10.1038/cddis.2017.172
10. Kim DJ, Chung H, Ji SC et al. Ursodeoxycholic acid exerts hepatoprotective effects by regulating amino acid, flavonoid, and fatty acid metabolic pathways. *Metabolomics*. 2019;15:30. Doi: 10.1007/s11306-019-1494-5
11. Abaturov OE, Babich VL. [Drug modulation of activity of microRNA generation in functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children]. *Child's Health*. 2019;2(14):53-9. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165544. Ukrainian.
12. Abaturov AE, Vysochyna IL, Babych VL, Dosenko VE. Regulation of microRNA expression level by choleretic therapy in functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(1):41-5. - DOI: 10.36740/WLek202001107
13. Krist B, Florczyk U, Pietraszek-Gremplewicz K, Józkowicz A, Dulak J. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *International Journal of Endocrinology*. 2015;Article ID 281756:13 p. doi:10.1155/2015/281756
14. Zhang T, Hu J, Wang X, Zhao X, Li Zh, Niu J et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- κ B-TNF α pathway. *Journal of Hepatology*. 2019;70:87–96. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.026
15. Gagan J, Dey BK, Layer R, Yan Z, Dutta A. MicroRNA-378 targets the myogenic repressor MyoR during myoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2011;286(22):19431-8. doi: 10.1074/jbc.M111.219006

16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. 1986. European Treaty Series 123. Strasbourg, France: Council of Europe.

17. Law of Ukraine. On the protection of animals from cruelty [Electronic resource]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). 2006. Access mode: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>. Ukrainian.

18. Sarkisov DS, Perova YL. Microscopic technique. Moscow: Medicine; 1996. 542p. Russian.

19. Tverdokhlib IV, Petruk NS, Ivanchenko

MV, Silkina JuV, Khripkov IS, Pertseva NO, Shevchenko KM, Goodlett TO, Malkov II, Berehvenko IM, Zinenko DYU, Galaida NO, Varin VV, inventors; State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Health Ministry of Ukraine». Method of determining the coordinates of ultra-structures in transmission electron microscopy of biological objects. Ukrainian patent UA 83611. 2013 Sep 25. Int. Cl. G01N 1/28. Ukrainian.

20. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc, 2007. 608 p.

Абатуров О.С., Бабич В.Л., Бондаренко Н.С., Бондаренко О.О., Левих А.Е., Твердохліб І.В. Морфологічний аналіз впливу урсодезоксихолевої кислоти на м'язову оболонку стінки жовчного міхура мишей.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Значна розповсюдженість та можливість трансформації в органічну патологію обумовлюють актуальність функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одди в дітей. Запропонована гіпотеза – підвищена диференціація фібробластів у гладком'язові клітини стінки жовчного міхура на експериментальній моделі мишей відбувається під впливом урсодезоксихолевої кислоти. **Мета:** визначити гістологічні та ультраструктурні зміни клітин м'язової оболонки стінки жовчного міхура експериментальних мишей під дією урсодезоксихолевої кислоти. **Методи.** Методом простої рандомізації миші були розподілені на 2 групи: експериментальна (n = 17) – тварини, які отримували урсодезоксихолеву кислоту в дозі 100,0 мг/кг та контрольна (n = 13) – інтактні (дистильована вода). Дослідження зразків жовчного міхура мишей проводили методами світлової та трансмісійної електронної мікроскопії. **Результати.** Після дії урсодезоксихолевої кислоти визначалися ознаки помірної гіпертрофії гладких міоцитів м'язової оболонки стінки жовчного міхура, що містили метаболічно активні світлі ядра та виразні ядерця. На ультраструктурному рівні відзначалося збільшення вмісту та активності елементів скоротливого та енергетичного апаратів лейомиоцитів. Окрім того, введення урсодезоксихолевої кислоти призводило до зростання кількості кавеол та мікропіноцитозних пухирців поблизу плазматичної мембрани гладкого міоцита, розміри яких варіювали. Аналіз компонентів інтерстицію м'язової оболонки жовчного міхура виявив зростання ядерної активності фібробластів за рахунок деконденсації хроматину під дією урсодезоксихолевої кислоти. Також в експериментальній групі тварин відзначалась наявність незрілих колагенових фібрил поряд із звичайними посмугованими волокнами, що було ознакою перебудови структури ендомізію. **Підсумок.** Вплив урсодезоксихолевої кислоти на м'язову оболонку стінки жовчного міхура мишей експериментальної групи морфологічно проявляється ознаками помірної гіпертрофії гладких міоцитів, активацією їх внутрішньоклітинного транспорту та зростанням активності фібробластів інтерстицію.

Ключові слова: ультраструктура; гладкі міоцити; фібробласти; жовчний міхур; миші; урсодезоксихолева кислота.

Абатуров А.Е., Бабич В.Л., Бондаренко Н.С., Бондаренко А.А., Левых А.Э., Твердохлеб И.В. Морфологический анализ влияния урсодезоксихолевой кислоты на мышечную оболочку стенки желчного пузыря мышей.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Значительная распространенность и возможность трансформации в органическую патологию обуславливают актуальность функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей. Предложенная гипотеза – повышенная дифференциация фибробластов в гладкомышечные клетки стенки желчного пузыря на экспериментальной модели мышей происходит под влиянием урсодезоксихолевой кислоты. **Цель:** определить гистологические и ультраструктурные изменения мышечной оболочки стенки желчного пузыря экспериментальных мышей под действием урсодезоксихолевой кислоты. **Методы.** Методом простой рандомизации мыши были разделены на 2 группы: экспериментальная (n = 17) – животные, которые получали урсодезоксихолевою кислоту в дозе 100,0 мг/кг и контрольная (n = 13) – интактные (дистиллированная вода). Исследование образцов желчного пузыря мышей проводили методами световой и электронной микроскопии. **Результаты.** После действия урсодезоксихолевой кислоты определялись признаки умеренной гипертрофии гладких миоцитов мышечной оболочки стенки желчного пузыря, содержащих метаболически активные светлые ядра и выразите-

льные ядрышки. На ультраструктурном уровне отмечалось увеличение содержания и активности элементов сократительного и энергетического аппаратов лейомиоцитов. Кроме того, введение урсодезоксихолевой кислоты приводило к росту количества кавеол и микропиноцитозных пузырьков вблизи плазматической мембраны гладких миоцитов, размеры которых варьировали. Анализ компонентов интерстиция мышечной оболочки желчного пузыря обнаружил рост ядерной активности фибробластов за счет деконденсация хроматина под действием урсодезоксихолевой кислоты. Также в экспериментальной группе животных была характерным наличие незрелых коллагеновых фибрилл рядом с обычными исчерченными волокнами, что являлось признаком перестройки структуры эндомизия. **Заключение.** Влияние урсодезоксихолевой кислоты на мышечную оболочку стенки желчного пузыря мышей экспериментальной группы морфологически проявляется признаками умеренной гипертрофии гладких миоцитов, активацией их внутриклеточного транспорта и ростом активности фибробластов интерстиция.

Ключевые слова: ультраструктура, гладкие миоциты, фибробласты, желчный пузырь, мыши, урсодезоксихолевая кислота.