

**ФИЗИОЛОГИЯ**

УДК 612.73+612.468

**К. В. Казарян, Ш. Г. Маргарян**

**Сравнительный анализ характеристик спонтанной  
электрической активности различных органов  
мочевого тракта крысы**

(Представлено чл.-кор. НАН РА Л.Р.Манвеляном 23/X 2015)

**Ключевые слова:** *мочеточник, мочевого пузыря, уретра, спонтанная активность, потенциал действия, автоматизм.*

Основная функция мочевого тракта заключается в обеспечении однополярной сократительной деятельности для выведения мочи. Подобно другим гладкомышечным тканям данная сократительная функция обеспечивается распространением вдоль мочеточника электрической возбудительной волны в виде потенциалов действия [1, 2], и определяемое почкой количество выводимой из организма жидкости при этом перемещается до мочевого пузыря. Известно, что процесс возникновения перистальтики мочеточника по своей природе миогенный [2, 3] и осуществляется благодаря наличию в почечной лоханке активных пейсмекерных клеток, так называемых атипичных гладкомышечных клеток. Будучи ритмоводителями они генерируют спонтанные пейсмекерные потенциалы, которые благодаря наличию нестандартных интерстициальных клеток Кахаля (миодуляторов их активности) способствуют возникновению потенциалов действия в гладкомышечных клетках, распространяющихся вдоль мочеточника до мочевого пузыря [4-6].

Мочевой пузырь характеризуется двумя основными функциями: кумуляцией вырабатываемой почкой мочи, приспособившись при этом к адекватному увеличению его объема не повышая внутрипузырного давления; быстрым опорожнением. Вместе с тем данный орган не является простым приспособляемым резервуаром – это миогенный, спонтанно активный мышечный орган [6-9]. Если в мочеточнике присутствует пейсмекерная активность необходимо для генеза ритмичной перистальтики для продвижения мочи, то мочевого пузыря большую часть времени функционирует как орган, кумулирующий мочу, и при этом гладкомышечные клетки спонтанно активны, обуславливая слабо координированную сократительную функцию, которая возникает в различных локусах мочевого пузыря [7, 10]. В связи с этим интерсти-

циальные клетки Кахалы в мочевом пузыре, подобно почечной лоханке, скорее всего функционируют как модуляторы активности гладкомышечной ткани [4, 6].

Уретра комбинированно функционирует с мочевым пузырем и способствует его наполнению и опорожнению. Спонтанная электрическая и механическая активность гладкой мускулатуры уретры обеспечивают значительный мышечный тонус, который способствует функции релаксации мочевого пузыря и, подобно проксимально расположенным органам, характеризуется миогенной природой [8, 6]. Действительно, при перерезке нервных входов и, более того, при изоляции и канюлировании уретры также наблюдается тонус, хотя механизм его миогенного генеза все еще не исследован [6,11,12]. Тем не менее электрическая активность данного органа представлена разрядами потенциалов действия, наложенными на медленные ритмичные осцилляции мембранного потенциала [13-15]. Подобно мышцам мочевого пузыря, плотно связанные с интерстициальными клетками Кахалы гладкомышечные клетки уретры способны изменить свою активность [6, 15].

Согласно вышеизложенному для исследуемых органов при всех их различных физиологических функциях показано наличие базового спонтанного электрического ритма. При этом присутствие в мышечной ткани мочевого тракта интерстициальных клеток Кахалы причастно к генезу их миогенной электрической активности в зависимости от органа либо в виде модуляторов активности гладкомышечных клеток, либо «свободных пейсмекеров» [10,16]. В таком случае нельзя исключить соответствующих отличий в показателях электрического ритма.

Целью данной работы является проведение сравнительного анализа параметров спонтанной электрической активности между органами мочевого тракта: мочеточником, мочевым пузырем, уретрой.

Работа выполнена в условиях *in situ* на крысах массой 250-300 г, наркотизированных внутрибрюшинно нембуталом (45-50 мг/кг). Денервация мочеточника, мочевого пузыря и уретры осуществлялась перерезкой корешков чревного, тазового, срамного, а также подчревного нервов [17]. Регистрация активности проводилась одновременно с поверхности мочеточника, из мочевого пузыря и уретры. Спайковые разряды из околопочечной области мочеточника отводили биполярными электродами (расстояние между воспринимающими кончиками 2 мм). Активность мочевого пузыря регистрировалась с внутренней поверхности проксимальной зоны органа. С этой целью предварительно делался небольшой надрез в дистальном отделе мочевого пузыря, через который вводился электрод и осуществлялся отток мочи. Электрическая активность уретры также регистрировалась из ее дистального отдела путем введения электрода через нижний сфинктер органа.

Все эксперименты были острыми, и после завершения регистраций животные умерщвлялись введением дополнительного количества нембутала. Схематическое изображение всех исследуемых органов, показанное на рис. 1, А, позволяет наглядно представить области, из которых отводилась электрическая активность.

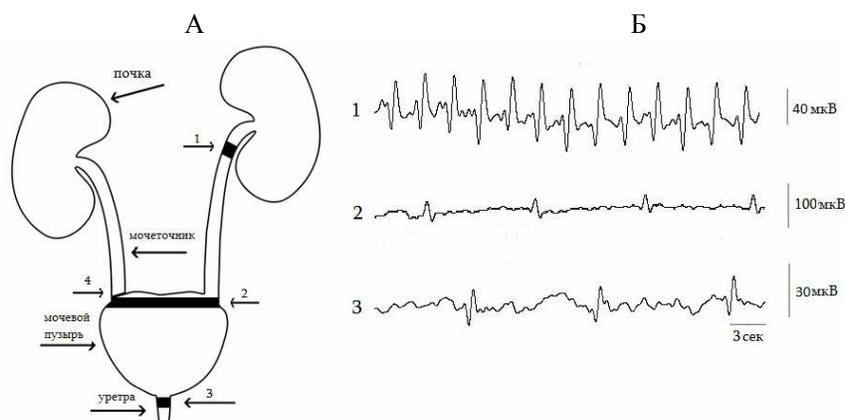


Рис. 1. А. Схематическое изображение мочеточников, мочевого пузыря и уретры. 1, 2, 3 – соответственно области регистрации активности; 4 – область перерезки мочеточника. Б. Типы спонтанных активностей, зарегистрированных из областей 1,2,3.

Анализ электрофизиологических регистраций проводился путем определения значений следующих параметров спонтанных потенциалов действия: частоты, амплитуды, средней скорости нарастания пика, продолжительности нарастания (продолжительность увеличения амплитуды потенциала действия до максимального значения при фазе нарастания), половины ширины (время, за которое формируется верхняя часть пика начиная с уровня мембранной поляризации, соответствующей половине амплитуды потенциала действия при фазе нарастания до этого же уровня потенциала при фазе падения).

Спонтанная электрическая активность регистрировалась на 4-канальном приборе, разработанном в Институте физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА для оценки электрической активности гладкой мускулатуры [18]. Отношение сигнал – шум прибора осуществляет достоверную регистрацию отклонений сигналов с амплитудой до 10 мкВ. Полосовая фильтрация регистрируемых сигналов находится в диапазоне 3-30 Гц. Значения определяемых показателей представлены в виде среднестатистических данных  $\pm$  стандартный разброс. Статистический анализ характера зарегистрированных сигналов проводился с использованием пакета Lab View и Origin 8.5. Оценка достоверности изменения полученных данных осуществлялась согласно t-критерию Стьюдента.

На рисунках как единичные, так и наложенные друг на друга для сравнения потенциалы действия представляют собой типичные формы усредненных потенциалов действия. Усреднение форм потенциалов действия проводилось как в пределах каждого эксперимента, так и по всем экспериментам.

Все эксперименты были проведены в соответствии с правилами Ереванского государственного медицинского университета по этике в области

ухода и использования лабораторных животных. Эксперименты, а также уход за животными выполнены в соответствии с «Правилами и нормами гуманного обращения с объектами исследования».

Поскольку мочеточник является парным органом, воздействие распространяющейся волны спонтанной активности на автоматизм мочевого пузыря при нормальных условиях, естественно, будет наблюдаться на каждую из сторон органа. Исходя из этого решение поставленной перед нами задачи требует пошагового исследования электрофизиологических свойств органов нижнего мочевого тракта. В настоящей работе регистрация активности из всех ритмогенных отделов, схематически представленных на рисунке, проводилась при исключении влияния активности одного из мочеточников (рис. 1, А, 4). На рис. 1, Б приведена картина записи активности при одновременной ее регистрации из мочеточника, мочевого пузыря и уретры. Строго ритмичная спонтанная электрическая активность в виде потенциалов действия из области мочеточника, близлежащей к пиелоуретеральному соустью, представляет собой волну возбудимости, распространяющейся дистально до мочевого пузыря. Согласно полученным ранее результатам [18] активность мочевого пузыря представляет собой по сравнению с мочеточником более низкоамплитудные потенциалы действия с присущей ему ритмикой, которая менее чем в 10 % случаев может быть не строго регулярной. При этом не исключается также возможность генеза сгруппированных в виде всплесков потенциалов действия.

В связке отмеченных выше органов мочевого тракта особый интерес вызывает активность уретры, функционально тесно связанной с деятельностью мочевого пузыря. Данный орган, предотвращая утечку мочи при фазе его наполнения, характеризуется значительным тонусом, который сменяется релаксацией, способствуя мочеиспусканию. Согласно рис. 1, Б, 3 активность уретры более ритмична, а амплитуда потенциалов действия ниже, чем у мочевого пузыря, и возникает на фоне частых медленноволновых изменений мембранного потенциала.

Помимо наглядных, описанных выше параметров спонтанной активности (частота ритмогенеза и амплитуда потенциалов действия), в работе определялись также показатели потенциалов действия, формирующие их контур (средняя скорость нарастания пика, продолжительность его нарастания и половина ширины). Сравнительный анализ данных параметров активности всех органов выявил определенные различия в их свойствах (рис. 2). Согласно гистограммам наибольшей амплитудой характеризуется амплитуда потенциалов действия мочеточника, амплитуды мочевого пузыря и уретры меньше таковых для мочеточника соответственно на 43.23 и 73 %. Величина же средней скорости нарастания пика для этих органов уменьшается по отношению к величине того же показателя для мочеточника соответственно почти на те же величины (46.6 и 76.3 %). Что же касается продолжительности нарастания пика, то данный параметр изменяется в основном для уретры, возрастая по отношению к таковому для мочеточника на 14 %. Для половины же ширины наблюдается небольшое уменьшение на 7 %. Частота спайков для мочевого пузыря и уретры соот-

ответственно уменьшается почти на ту же величину (50 и 45 %) по сравнению с мочеточником.

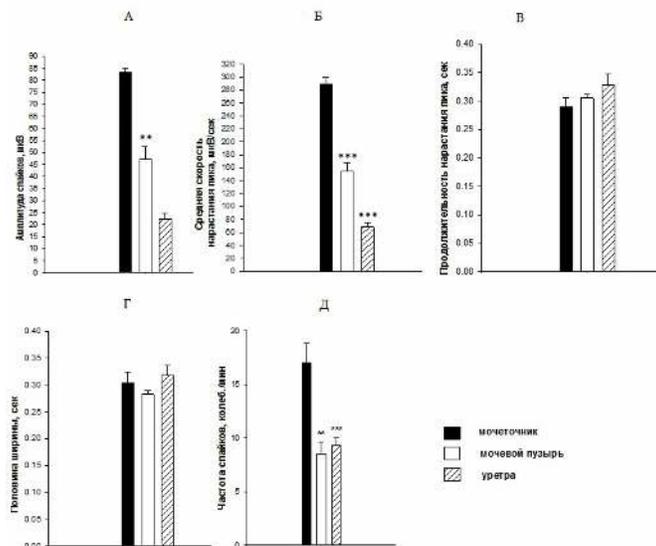


Рис. 2. Параметры спонтанных потенциалов действия, из соответствующих областей мочеточника, мочевого пузыря и уретры. А, Б, В, Г, Д – соответствуют каждому из параметров.

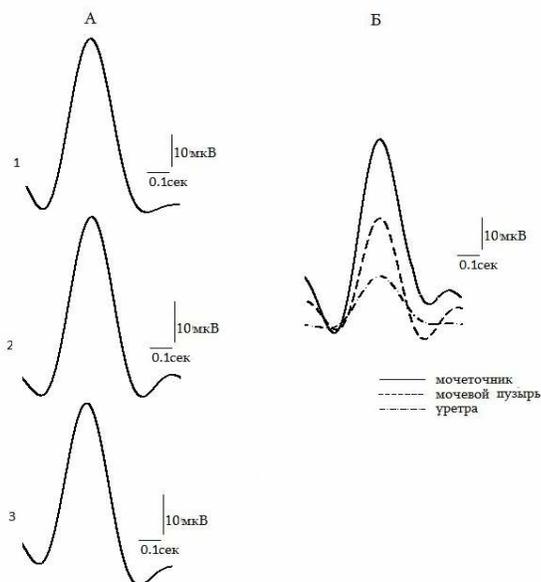


Рис. 3. Усредненные формы единичных потенциалов действия из различных областей регистрации активности. А. 1,2,3 – потенциалы действия соответственно из областей регистрации мочеточника, мочевого пузыря и уретры. Б. Наложение друг на друга потенциалов действия.

На рис. 3, А для наглядности представлены усредненные формы единичных потенциалов действия, составляющих спонтанную активность соответственно мочеочника, мочевого пузыря и уретры. Приведенные на гистограммах значения параметров активности для всех органов формируют соответственно эти потенциалы действия. Наложение же друг на друга этих единичных форм потенциалов действия (рис. 3, Б) позволяет представить различия в их показателях.

Помимо приведенного сравнительного анализа показателей активности определялся также коэффициент ( $K=A/2:t$ ), который характеризует скорость формирования контура верхушки потенциала действия (степень остроты) [19]. Полученные величины данных коэффициентов для трех исследуемых областей (рис. 1, А, 1, 2, 3) относятся как 138:84:35. Таким образом, наименьший показатель быстроты нарастания верхушки потенциала действия показан для активности уретры. Полученные в работе различия в показателях потенциалов действия, определяющих спонтанную активность в каждом из трех органов мочевого тракта, обусловлены особенностями типов их ритмогенеза. Изучение электрофизиологических свойств активностей данных областей позволит выявить механизмы, реализующие интегративную деятельность в целом всего мочевого тракта.

Институт физиологии им. Л. Орбели НАН РА

**К. В. Казарян, Ш. Г. Маргарян**

### **Сравнительный анализ характеристик спонтанной электрической активности различных органов мочевого тракта**

Проведен анализ электрофизиологических свойств спонтанного ритмогенеза органов мочевого тракта: мочеочника, мочевого пузыря, уретры. Показано, что наряду со строго ритмичной активностью мочеочника в виде высокоамплитудных потенциалов действия активность мочевого пузыря характеризуется менее ритмичными спайками с более низкой амплитудой. Ритмогенез же уретры представлен равномерно возникающими спайками на фоне колебаний мембранного потенциала. Сравнение величин остальных показателей потенциалов действия (скорость нарастания пика и половина ширины) позволяет заключить об относительном подобию характера активности мочеочника и уретры.

**Ք. Վ. Ղազարյան, Շ. Գ. Մարգարյան**

### **Միզուղիների տարբեր օրգանների ինքնաբուխ էլեկտրական ակտիվության համեմատական վերլուծությունը**

Շատարվել է ինքնաբուխ ռիթմոգենեզի էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկության անալիզ այնպիսի օրգաններում, ինչպիսիք են՝ միզածորանը, միզապարկը և ուռետոռան: Ցույց է տրված, որ միզածորանի ռիթմավար ակտիվության գործողության պոտենցիալն ունի ավելի մեծ ամպլիտուդա, քան միզապարկը, որը բնութագրվում է ոչ այդքան ռիթմիկ ու ավելի փոքր ամպլիտուդայով սպայկերով: Ուռետոռայի ռիթմոգենեզը ներկայացված է հավասարաչափ ծագող սպայկերով՝ մեմբրանային պոտենցիալի տատանման ֆոնի վրա: Այլ պարամետրերի գործողության պոտենցիալի արժեքների համեմատությունը (արագություն, պիկի աճի արագությունը և լայնության

կեսը) թույլ է տալիս եզրակացնել միզապարկի և ուռետուայի բնույթների հարաբերական նմանության մասին:

**K. V. Kazaryan, Sh. G. Margaryan**

**Comparative Analysis of the Characteristics of Spontaneous Electrical Activity of Various Organs of the Urinary Tract**

Electrophysiological properties of spontaneous rhythmogenesis of the ureter, urinary bladder and urethra have been analyzed. It is shown that along with a strictly rhythmic activity of the ureter in the form of high-amplitude action potentials, the bladder activity is characterized by less rhythmic spikes with lower amplitude. Rhythmogenesis of the urethra is presented by regularly generated spikes against the fluctuations of the membrane potential. Comparison of the other parameters of action potentials (rise rate and half-width of peaks) allows us to conclude that the ureter and urethra have relatively similar natures of activity.

**Литература**

1. *Osman F., Romics I., Nyirády P., Monos E., Nádasy Gy. L.* - Acta Physiol Hung. 2009. V.96. №4. P. 407-26.
2. *Lang R. J., Exintaris B., Teele M.E., Harvey J., Klemm M. F.* - Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 1998. V. 25. P. 310-321.
3. *Santicioli P., Maggi C. A.* - Pharmacol Rev. 1998. V.50. №4. P. 683-722.
4. *McCloskey K. D.* - Handb Exp Pharmacol. 2011. V.202. P. 233-54.
5. *Klemm M. F., Exintaris B., Lang R. J.* - Journal of Physiology. 1999. V.519 №3. P. 867-884.
6. *McHale N. G., Hollywood M. A., Sergeant G. P., Shafei M., Thornbury K. T., Ward S.* - Journ. Physiol. 2006. V. 576. № 3. P. 689-694.
7. *Andersson K. E., Arner A.* - Physiol Rev. 2004. V. 84. № 3. P. 935-86.
8. *Imai T., Tanaka Y., Okamoto T., Yamamoto Y., Horinouchi T., Tanaka H., Koike K., Shigenobu K.* - Acta Physiol Scand. 2002. V. 176. P. 57-63.
9. *Fry C. H., Meng E., Young J. S.* - Auton Neurosci. 2009. V. 19. №154. P. 3-13.
10. *Bradley J. E., Anderson U. A., Woolsey S. M., Thornbury K. D., McHale N. G., Hollywood M. A.* - Am J Physiol Cell Physiol. 2004. V. 286. P. 1078-1088.
11. *Fleishmann B. K., Murray R. K., Kotlikoff M. I.* - Proc Natl Acad Sci USA. 1994. V.91. P. 11914-11918.
12. *Hashitani H., Edwards F. R.* - J Physiol. 1999. V. 15. № 514(Pt 2). P. 459-470.
13. *Hikaru H., Dirk F., Van H., Hikaru S.* - British Journal of Pharmacology. 1996. V.118. №7. P. 1627-32.
14. *Callahan S. M., Creed K. E.* - Br J Pharmacol. 1981. V. 74. №2. P. 353-8.
15. *Lyons A. D., Gardiner T. A., McCloskey K. D.* - BJU Int. 2007. V. 99. №3. P. 687-94.
16. *Brading A. F.* - J Physiol. 2006. V. 1. №570. P. 13-22.
17. *Казарян К. В., Симонян Л. Г., Чибухчян П. Г.* - Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2015. Т. 101. №4. С.433-440.
18. *Moore K., Agur A.* - Essential Clinical anatomy. third edition. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2007. P. 227-228.
19. *Казарян К. В., Унанян Н. Г., Саваян А. А., Пилипосян Т. А., Мкртчян А. В., Манукян А. М.* - Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2015. Т. 51. №5. С. 340-346.