

УДК 612.73±612.468

Электрическая активность мочеточников крысы: сравнительный анализ характеристик потенциалов действия

Р.Г.Чибухчян

*Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА,
лаборатория физиологии гладкой мускулатуры
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: мочеточник, мочевой пузырь, спонтанная активность, потенциал действия, параметр активности, пейсмейкер

Основная функция верхнего мочевого тракта заключается в обеспечении продвижения мочи по мочеточнику из почки к мочевому пузырю, где она кумулируется до последующего опорожнения. Спонтанная контрактура в мышечных слоях мочеточников способствует проталкиванию мочи в дистальном направлении [5,6,12]. В отличие от мочевого пузыря, в котором электрические импульсы могут возникать в различных областях мышечных стенок и, соответственно, создавать единичные хаотичные контрактуры, в мочеточниках перистальтические волны зарождаются в почечной лоханке и имеют однонаправленное распространение [3,10,12]. Описанная мышечная контрактура является результатом электрических импульсов [4]. Данные перистальтические волны по своей природе миогенны и воздействие как блокаторов автономной нервной системы, так и тетродотоксина не оказывает определенного влияния на контрактуру [6,14].

Проблема возникновения электрической активности в мочеточнике тщательно исследована в ряде работ [8,9]. В проксимальной области верхнего мочевого тракта были выявлены «атипичные» гладкомышечные клетки, которые являются ведущими при возникновении электрических спонтанных распространяющихся сигналов [9,13]. Благодаря же наличию в гладкомышечных клетках мочевых путей широко распространенных в желудочно-кишечном тракте интерстициальных клеток Кахала [7,13], обеспечивается передача этих сигналов к обычным клеткам и, таким образом, данные образования действуют как модуляторы активности в мочеточнике [9,10].

К особенностям электрофизиологических свойств мочеточника можно отнести существование в этих образованиях латентных пейсмейкеров.

При подавлении исходно активных пейсмекеров латентные могут брать на себя функцию ритмоводителей [1,14]. В таком случае отличные от ритмогенной зоны, исходно молчащие области мочеточника в определенных экстремальных условиях становятся активными для передвижения мочи к мочевому пузырю. Помимо данной резервной роли каждый из мочеточников, будучи парным органом, при повреждении одного из них способен обеспечить реализацию основной его функции – проталкивание мочи в дистальном направлении.

Исходя из вышеизложенного, несомненный интерес вызывает исследование электрофизиологических свойств каждого из мочеточников путем проведения сравнительного анализа характеристик их активностей.

Материал и методы

Работа выполнена в условиях *in situ* на крысах массой 250-300 г, наркотизированных внутривенно нембуталом (45-50 мг/кг). Денервация мочеточника, мочевого пузыря и уретры осуществлялась перерезкой корешков чревного, тазового, срамного, а также подчревного нервов [11]. Поскольку мочеточник является парным органом, то 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 проводилась из всех ритмогенных отделов мочеточников, схематически представленных на рис. 1,А, 1,2. Спайковые разряды из околопочечной области мочеточника отводили биполярными электродами (расстояние между воспринимающими кончиками – 2 мм). Все эксперименты были острыми, и после завершения регистраций животные умерщвлялись введением дополнительного количества нембутала.

Анализ электрофизиологических регистраций проводился путем определения значений следующих параметров спонтанных потенциалов действия: частота (F), амплитуда (A), средняя скорость нарастания пика (V), продолжительность нарастания пика (T/2) (продолжительность увеличения амплитуды потенциала действия до максимального значения), половина ширины (t) (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). Все отмеченные показатели определялись путем усреднения этих величин в пределах каждого эксперимента и далее всех экспериментов данной серии. На всех рисунках как единичные потенциалы действия, так и их суперпозиции представляют собой типичные формы усредненных потенциалов действия. Усреднение форм потен-

циалов действия проводилось также в пределах каждого эксперимента и по всем экспериментам. Звездочками отмечены результаты достоверных различий.

Спонтанная электрическая активность регистрировалась на 4-канальном приборе, разработанном в Институте физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА для оценки электрической активности гладкой мускулатуры [9]. 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 Origin 8.5. Оценка достоверности изменения полученных данных осуществлялась согласно t-критерию Стьюдента.

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».

Результаты и обсуждение

Регистрация электрической активности проводилась одновременно из представленных на рис. 1, А областей мочеточников. Наблюдаемый нами стабильный высокочастотный ритмогенез области, непосредственно

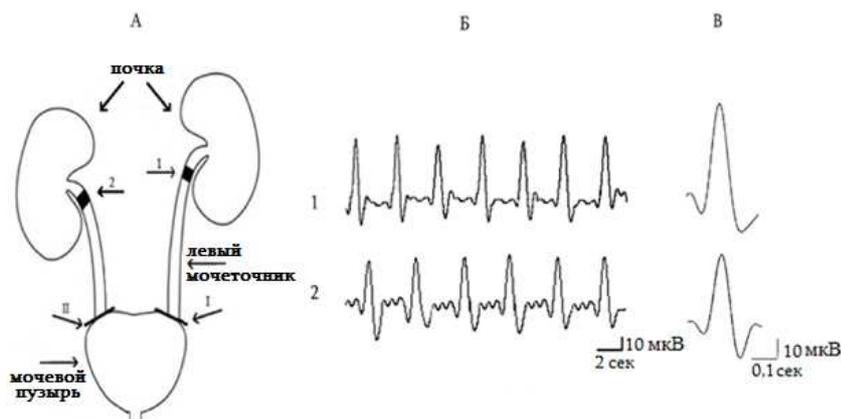


Рис. 1. А. Схематическое изображение мочеточников с почками и представленными типами спонтанных активностей, зарегистрированных из указанных областей: 1 и 2 – спонтанная активность соответственно левого и правого мочеточников; I и II – области перерезок мочеточников. Б. Спонтанная активность левого (1) и правого мочеточников (2). В. Единичные развернутые формы потенциалов действия из соответствующих областей; n = 16

прилегающей к пиелoureтеральному соустью, является следствием суммации активностей электрически сопряженных между собой пейсмеркерных единиц и, как отмечалось выше, является основой для возникновения перистальтической пульсации мочеточника [5,14]. Согласно рис. 1,Б, активность каждого из мочеточников представлена в виде строго ритмичных потенциалов действия. Вместе с тем отмечены определенные отличия в значениях показателей потенциалов действия мочеточников (табл.).

Таблица

Показатели спонтанной активности мочеточников

Области регистрации и количество экспериментов, n	Амплитуда потенциалов действия (A), мкВ	Средняя скорость нарастания пика (V), мкВ/сек	Продолжительность нарастания пика (T/2), сек	Половина ширины (t), сек	Частота ритмогенеза (F) колеб/мин
Проксимальная зона левого мочеточника (1), n=16	56,78±5,1	196,24±19,19	0,28±0,01	0,27±0,01	27,9±1,6
Проксимальная зона правого мочеточника (2), n=19	41,5±3,5	150,84±11,06	0,27±0,01	0,25±0,01	22,16±1,46
Достоверность различия	p=0.087	p=0.078	p=0.606	p=0.212	p=0.056

Примечание. В строке «Достоверность различия» приведены уровни значимостей отличия средних значений соответствующих показателей для проксимальных зон левого и правого мочеточников

Как видно из таблицы, значения параметров левого мочеточника в основном на небольшие величины превосходят таковые правого мочеточника, за исключением показателя половины ширины (см. раздел «Методика»), что свидетельствует о большей продолжительности периода формирования верхушки потенциала действия правого мочеточника.

Для наглядности сравнительный анализ значений характеристик потенциалов действия левого и правого мочеточников проведен в процентном соотношении относительно значений параметров левого мочеточника. На рис. 2,А показано уменьшение амплитуды потенциалов действия правого мочеточника на 25% ($p<0,01$) и соответствующей ей скорости нарастания пика на 23% ($p<0,01$), частоты ритмогенеза на 22%, показания

же половины ширины уменьшаются ориентировочно на 10%. Представленные на рис. 2,Б наложенные друг на друга в развернутом виде типичные формы потенциалов действия обоих мочеточников свидетельствуют о полученных изменениях в значениях их показателей.

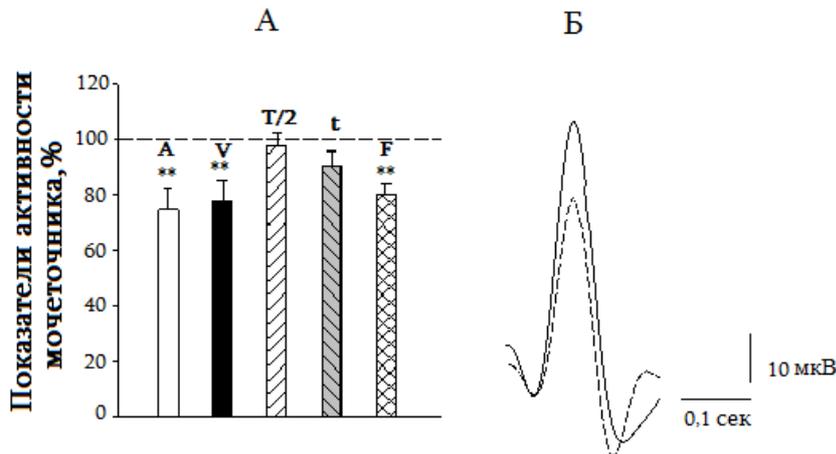


Рис. 2. Сравнительный анализ мочеточников в норме. А. Процентное соотношение параметров потенциалов действия правого мочеточника по отношению к левому мочеточнику. Штриховая линия соответствует показателям активности левого мочеточника. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия левого (сплошной контур) и правого мочеточников (пунктирный контур); ** $p < 0,01$; $n = 16$

В связи с выявлением различной степени автономной активности в сравниваемых нами характеристиках потенциалов действия того или другого мочеточника возникает вопрос об изучении влияния изоляции каждого из этих органов на характер его ритмогенеза. Решение данного вопроса осуществлялось перерезкой каждого из мочеточников от мочевого пузыря в области соединения органов друг с другом.

Пересечение мочеточников проводилось строго последовательно: в первую очередь перерезался левый мочеточник (рис. 1, I). После столь резкого травмирования и нарушения целостности ткани, сопутствующей перерезке, стабилизация активности устанавливалась через 10 – 15 мин, по истечении которых и начиналась регистрация активности в соответствующих областях (рис. 1,1). В последующем со вторым мочеточником проводилась та же процедура. В условиях изоляции параметры активности левого мочеточника уменьшались соответственно: амплитуда потенциалов действия на 26% ($p < 0,05$), скорость ее нарастания – на 31% ($p < 0,05$), F урежалось на 17% ($p = 0,34$) при небольших изменениях (в пределах разброса) остальных параметров активности (рис. 3,А, левые столбики). В правом мочеточнике, в отличие от левого, наблюдается соответствие показателей активности норме и лишь частота генеза потенциалов действия

уменьшается на 12% ($p=1$) (рис. 3,А, правые столбики). Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия обоих мочеточников как в норме, так и после изоляции подтверждают вышеполученные результаты (рис. 3,Б).

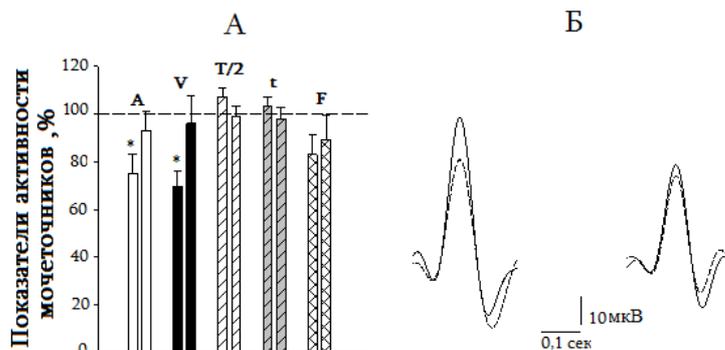


Рис. 3. Влияние перерезки на активность каждого из мочеточников. Процентное соотношение показателей потенциалов действия каждого из мочеточников по отношению к их норме: левый мочеточник – первые столбики; правый мочеточник – вторые столбики. Штриховая линия соответствует показателям активности как левого мочеточника, так и правого в норме. Б. Слева – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия левого мочеточника в норме (сплошной контур) и после перерезки (штриховой контур), справа – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия правого мочеточника в норме (сплошной контур) и после перерезки (штриховой контур); $n = 16$

При анализе приведенных результатов выявляется факт соответствия изменения величин характеристик потенциалов действия левого мочеточника в условиях изоляции таковым, полученным при сравнении характеристик обоих мочеточников в норме.

Согласно вышеизложенному, несмотря на аналогичность функциональной деятельности и характера ритмогенеза каждого из исследуемых парных органов, между показателями их активностей имеются определенные различия. Ранее было показано, что каждый из мочеточников характеризуется наличием латентных пейсмекеров, которые активизируются в экстремальных условиях (воздействие физиологически активных соединений, нарушение проводимости вдоль органа и т.д.) [2,14]. Более того, как правый мочеточник, так и левый, будучи парными органами, обладают дополнительными резервными возможностями для реализации своей основной функции – проталкивание мочи вдоль органа до самого мочевого пузыря. Видимо, именно исходя из описанных резервных возможностей, правый мочеточник в условиях изоляции проявляет устойчивость к изменениям характера активности.

Поступила 29.03.17

**Առնետի միզաձորանների էլեկտրական ակտիվությունը:
Գործողության պոտենցիալների բնութագրերի
համեմատական վերլուծություն**

Ռ.Գ. Չիբուխչյան

Անցկացվել է միզաձորանների ինքնաբուխ ակտիվությունների ցուցանիշների համեմատական վերլուծություն՝ գործողության պոտենցիալների տեսքով, ինչպես նորմայում, այնպես էլ նրանցից յուրաքանչյուրի իրեն սահմանակից օրգան՝ միզապարկից մեկուսացման պայմաններում: Նորմայում՝ բացահայտվել են տարբերություններ միզաձորանների ինքնաբուխ գործողության պոտենցիալների պարամետրերի միջև: Ամպլիտուդան, նրա վերելքի արագությունը և ձախ միզաձորանի գենեզի հաճախականությունը գերազանցում են աջ միզաձորանի այդ նույն պարամետրերը համապատասխանաբար 25 ($p<0,01$), 23 ($p<0,01$) և 22%: Ցույց է տրվել ձախ միզաձորանի ինքնավարության այդ նույն պարամետրերի նվազումը նրա մեկուսացման պայմաններում, երբ նույնատիպ պայմաններում աջ միզաձորանի ակտիվությունը չի ենթարկվում փոփոխությունների:

Այսպիսով առնետի աջ միզաձորանի ակտիվությունը, որի պարամետրերը նորմայում ցածր են ձախ միզաձորանի այդ նույն պարամետրերից, ավելի կայուն է մեկուսացման պայմանների նկատմամբ:

Electrical activity of rat ureters: comparative analysis of the characteristics of action potentials

R. G. Chibukhchyan

A comparative analysis of the ureters spontaneous activity parameters in the form of action potentials, both in the norm and after isolation of each one from the bordering organ – bladder has been conducted. Differences in parameters of the ureters spontaneous action potentials have been revealed. The amplitude, speed of its growth and the frequency of genesis of the left ureter exceeded that of the right ureter, respectively by 25 ($p<0,01$), 23 ($p<0,01$) and 22%.

It has been shown a decrease in the same parameters of the left ureter's automatism when isolated, in the similar conditions the activity of the right ureter did not undergo changes. Thus the activity of the right ureter of a rat, the parameters of which in norm are lower, than those of the left ureter, is more resistant to conditions of isolation.

Литература

1. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Активация латентных пейсмейкеров мочеоточника морской свинки. Рос.физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2001, т. 87, 7, с. 953-959.
2. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Меликсетян И.Б., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Особенности воздействия гистамина на спонтанный ритмогенез мочеоточника морской свинки. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2003, т. 89, 2, с. 200-206.
3. *Andersson K.E., Arner A.* Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 2004, 84(3): 935-86.
4. *Hammad F.T.* Electrical propagation in the renal pelvis, ureter and bladder. *Acta Physiol. (Oxf)*, 2015, 213(2):371-83.
5. *Hannapel J., Golenhofen K.* The effect of catecholamines on ureteral peristalsis in different species (dog, guinea-pigs and rat). *Pflugers Archiv.*, 1974, 350:55-68.
6. *Lang R.J., Exintaris B., Teele M.E., Harvey J., Klemm M.F.* Electrical basis of peristalsis in the mammalian upper urinary tract. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1998, 25(5) : 310-21.
7. *Lang R.J., Klemm M.F.* Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J. Cell Mol. Med.*, 2005, 9:543-556.
8. *Lang R.J., Klemm M.F.* Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J. Physiol.*, 2005, November, Vol. 576, 3, p. 721-726.
9. *McCloskey K.D.* Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. *Hand. B. Exp. Pharmacol.*, 2011, (202) : 233-54.
10. *McHale N.G., Hollywood M.A., Sergeant G.P. et al.* Organization and function of ICC in the urinary tract. *J. Physiol.*, 2006, 576 (Pt 3): 689-94 .
11. *Moore K., Agur A.* Essential Clinical Anatomy. Third Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007, p. 227-228.
12. *Osman F., Romics I., Nyírády P. et al.* Ureteral motility. *Acta Physiol. Hung.*, 2009, 96(4): 407-26.
13. *Klemm M.F., Exintaris B., Lang R.J.* Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. *J. of Physiol.*, 1999, Vol. 519, 3, p. 867-884.
14. *Santicioli P., Maggi CA.* Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. *Pharmacol. Rev.*, 1998, Vol 50(4) , p. 683-722.