

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
Լ. Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ՉԻԲՈՒԽՉՅԱՆ ՌՈԶԱ ԳԱՐՈՒՇԻ

**ՄԻԶՍԱՐ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ՀԱՐԹ ՄԿԱՆԱՅԻՆ ՀՅՈՒՄՎԱԾՔԻ ԻՆՔՆԱԲՈՒԽ
ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ**

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Գ.00.09 - «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա»
մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ԵՐԵՎԱՆ – 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ Л.А. ОРБЕЛИ

ЧИБУХЧЯН РОЗА ГАРУШОВНА

**СПОНТАННАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ
МОЧЕВОГО ТРАКТА У КРЫС**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.09 – «Физиология человека и животных»

ЕРЕВАН – 2019

Ատեխնոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում:

Գիտական ղեկավար՝ կենսաբանական գիտությունների դոկտոր
Ք. Վ. Ղազարյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ կ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Ս. Տեր-Մարկոսյան
կ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Շ. Սարգսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Հայաստանի ֆիզիկական կուլտուրայի և
սպորտի պետական ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կկայանա 2019 թ. սեպտեմբերի 26-ին ժամը 13⁰⁰-
ին ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում, ֆիզիոլոգիայի 023
մասնագիտական խորհրդի նիստում (0028, ք. Երևան, Օրբելի եղբ. 22):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի
ինստիտուտի գրադարանում և www.info@physiol.sci.am կայքում:

Ատենախոսության սեղմագիրն առաքվել է 2019 թ. օգոստոսի 15-ին

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝ կենսաբանական
գիտությունների թեկնածու  Ն. Է. Թադևոսյան

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА.

Научный руководитель: доктор биологических наук,
К.В. Казарян

Официальные оппоненты: д.б.н., проф., А.С. Тер-Маркосян
д.б.н., проф. Р.Ш. Саркисян

Ведущая организация: Государственный институт физической культуры и спорта Армении

Защита диссертации состоится 26-го сентября 2019 г. в 13⁰⁰ часов на заседании
специализированного совета 023 по физиологии, в Институте физиологии им. Л.А. Орбели
НАН РА (0028, Ереван, ул. бр. Орбели, 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии
им. акад. Л.А.Орбели НАН РА и на сайте www.info@physiol.sci.am.

Автореферат диссертации разослан 15-го августа 2019 г.

Ученый секретарь специализированного совета
кандидат биологических наук  Н.Э.Татевосян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Мочевыделительный тракт представляет собой комплексную систему органов, обеспечивающих мочеобразование и выделяющих его из организма. Количество выводимой жидкости, определяемое почкой из почечной лоханки посредством мочеточников перемещается к мочевому пузырю, в котором моча кумулируется в течение достаточно длительного промежутка времени и окончательно через уретру выводится из организма (Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; McHale N.G. et al., 2006; Weiss R.M. et al., 2006; Fry C.H. et al., 2010; Hammad F.T., 2015).

Мочеиспускание реализуется благодаря активному процессу, представляющему собой мышечные сокращения последовательно расположенных структур. Данный спонтанный процесс перистальтики возникает на основе электрических импульсов, которые зарождаются и распространяются вдоль каждого из органов мочевыводящих путей. Вместе с тем, хотя каждый из мочевыводящих органов имеет свою собственную физиологическую функцию, характерной их особенностью является наличие базового спонтанного электрического ритма (Bradley J.E. et al., 2004; Davidson R.A., McCloskey K.D., 2005; McHale N.G. et al., 2006; Roosen A. et al., 2009; McCloskey K.D., 2011).

Электрическая активность мочеточников начинается в проксимальной области пиелoureтерального соустья благодаря наличию в данном локусе атипичных клеток, отличных по своей природе как от обычных гладкомышечных клеток, так и интерстициальных клеток Кахаля. Последние из отмеченных клеточных образований функционируют в качестве модуляторов активности и содействуют синхронизации электрических импульсов (David S.G. et al., 2005; Lang R.J. & Klemm M.F., 2005; McHale N.G. et al., 2006; Weiss R.M. et al., 2006; McCloskey K.D., 2011). Спайкподобные всплески активности, координируясь распространяются вдоль всего мочеточника, способствуя возникновению сопутствующей им перистальтической волны (Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; Osman F. et al., 2009; Hammad F.T., 2015).

В отличие от мочеточника, в котором ритмогенез, способный распространяться вдоль органа, локализован в определенной зоне, спонтанная активность мочевого пузыря представлена в основном единичными спайками, возникающими в различных областях мышечных слоев органа (детрузор), которые создают хаотичные контрактурные сигналы (Creed K.E., 1971; Andersson K.E, Arner A., 2004; McCloskey K.D., 2011). В отношении интерстициальных клеток Кахаля, выявленных в различных субтипах «детрузор» мочевого пузыря, на сегодняшний день не обнаружено определенной их функциональной роли при генерации пейсмекерной активности в норме (Horowitz B. et al., 1999; Drake M.J. et al., 2003a; Andersson K.E, Arner A., 2004; Sanders K.M. et al., 2006; McCloskey K.D., 2011). Вместе с тем вышеотмеченные структуры могут играть опосредованную роль в процессе синхронизации электрической активности, в то время как не показано участия этих клеток для осуществления основной функции мочевого пузыря - опорожнение (Milsom I. et al., 2001; Abrams P. et al., 2002). Как известно, межклеточные соединительные мостики, позволяют рассматривать гладкомышечную ткань мочеточника как истинный синцитий для проведения возбуждения и распространения потенциалов действия вдоль всего органа (Bergman R.A., 1958; Osman F. et al., 2009). Вместе с тем, данные образования в гладкомышечной ткани мочевого пузыря способны обеспечивать процесс синхронизации отдельных потенциалов действия лишь при нервной стимуляции. И в результате становится возможным выполнение функции опорожнения мочевого пузыря (Drake M.J. et al., 2003a; Andersson K.E, Arner A., 2004; Ikeda Y. et al., 2007).

Уретра, комбинированно функционирующая с мочевым пузырем, основной промежуток времени в процессе реализации цикла кумуляции мочи находится в состоянии миогенного тонуса, обеспечиваемого продолжительной контрактурой уретральных гладких мышц. Данный процесс имеет сугубо миогенную природу и ассоциируется с возникновением быстрых деполяризационных всплесков мембранного потенциала на фоне регулярных

медленных волн. Интерстициальные же клетки Кахаля представляют собой «свободные пейсмекеры», обеспечивающие возникновение множественных сигналов деполяризации (Fleischmann В.К. et al., 1994; McHale N.G. et al., 2006). Спонтанная активность каждого из исследуемых в работе висцеральных структур, характеризуясь автономностью и миогенной природой, обуславливает осуществление свойственной ей соответствующей физиологической роли. Вместе с тем, для реализации основной функциональной деятельности всего мочевого тракта необходима комплексная деятельность всей системы. Исключительное положение, которое занимают органы мочевой системы по сравнению с другими гладкомышечными органами связано также и с особым реагированием на эндогенный медиатор - гистамин. Последний, в связи с наличием в гладкомышечной ткани как гистаминных рецепторов, так и тучных клеток, способен регулировать возбудимость мышечных слоев органов мочевой системы, сопровождающуюся в основном деполяризацией мембраны клеток и, как следствие, вызывает ее сократимость. Изучение воздействия данного гормона поможет выявлению особенностей сократительной деятельности мышечных слоев всего мочевого тракта в процессе координации разных автономных пейсмекерных областей.

На сегодняшний день весьма актуальной и неисследованной остается проблема взаимосвязи между собой спонтанных автономных ритмов мочевых органов, лежащих в основе их базовой активности. Решение данных вопросов может сыграть большую роль при выявлении механизмов, обеспечивающих интегративную деятельность мочевого тракта как в норме, так и в патологических условиях, в частности, нерешенной на сегодняшний день проблемы сверхактивного мочевого пузыря.

Цель и задачи исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей характеристик спонтанной электрической активности гладкомышечной ткани органов мочевыделительной системы (мочеточники, мочевой пузырь, уретра) как в норме, так и в условиях автономной деятельности каждого из них. В соответствии с поставленной целью были определены следующие основные задачи:

- ✓ Провести идентификацию характеристик различных типов автономных спонтанных активностей, представленных в мочеточниках, в мочевом пузыре и уретре, а также изучить влияние между автоматизмами данных органов.
- ✓ Исследовать характер изменений показателей активности мочевого пузыря при ступенчатом отсечении от него приграничных органов.
- ✓ Изучить корреляцию характеристик спонтанной активности уретры и мочевого пузыря как в условиях комплексного функционирования, так и при изоляции друг от друга.
- ✓ Выявить роль гистамина в интегративной деятельности органов мочевого тракта.

Научная новизна работы.

Впервые проведенный сравнительный анализ показателей потенциалов действия различных областей органов мочевого тракта обнаружил значительную разницу в их электрофизиологических свойствах. Выявлено определенное различие в значениях показателей активности мочеточников, несмотря на аналогичность их функциональной деятельности. Левый мочеточник характеризуется более высокой активностью по сравнению с правым мочеточником. Обнаружено, что спонтанная базовая активность мочевого пузыря среди всех приграничных с ним органов модулируется влиянием на нее лишь автоматизма правого мочеточника. Получены новые данные, выявляющие регуляторную роль тока мочи в процессе корреляции автономных активностей органов мочевого тракта.

Впервые получены данные относительно воздействия гистамина на активность комбинированно взаимосвязанных друг с другом мочевого пузыря с уретрой. Выявлено независимое функционирование каждого из них. Морфогистохимический анализ при воздействии гистамина обнаружил усиление активности выявления ортофосфатов в исследуемых отделах как мочеточников, так и мочевого пузыря, в то время как в мышечной оболочке уретры интенсивность окрашивания не наблюдалась.

Научно-практическое значение работы. Полученные в работе результаты выдвигают на передний план важность понимания интегративной деятельности всей мочевыделительной системы, а не отдельных ее органов. Приведенные в работе данные помогут расширить наши знания в теоретической урологии и понять клинические аспекты дисфункции мочевой системы.

Результаты исследования, касающиеся данных о различиях в электрической активности мочеточников, свидетельствуют о резервной роли одного из них. Данные относительно стимулирующего воздействия гистамина на мочевой пузырь можно включить в базу данных для разработки модели, позволяющей активировать либо угнетать функции одного из мочеточников для последующего изучения патологических процессов, нарушающих мочевыделительную функцию всего мочевого тракта и проводить целенаправленную терапию с поиском необходимого спектра лекарственных средств.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на 9th FENS Forum of Neuroscience «Взаимосвязь автономных пейсмекерных областей мочеточника и мочевого пузыря у крыс» (July 5-9, Milan, Italy, 2014), IV Съезде физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека», «Характеристика и идентификация спонтанной электрической активности мочеточника и мочевого пузыря у крыс» (Научные Труды, Сочи-Дагомыс, 8 -12 октября, 2014, стр. 124-125), семинаре молодых ученых Института физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего 309 источника. Диссертация иллюстрирована 5 таблицами и 22 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на 210 половозрелых беспородных крысах-самцах (250-300г.), наркотизированных нембуталом (45-50мг/кг) внутрибрюшинно в условиях *in situ*. Все эксперименты были острыми и после завершения регистраций животные умерщвлялись введением дополнительного количества нембутала.

Денервация органов мочевых путей осуществлялась перерезкой корешков тазового, чревного нервов, а также срамного и подчревного нервов (Nishimatsu H. et al., 1999; Авдей Г.М., 2003; Rajaratnam G., 2004; Bagot K. and Chess-Williams R., 2006; Fry C.H. et al., 2010).

Разряды активности мочеточника регистрировались биполярными электродами (расстояние между воспринимающими кончиками - 2 мм). Активность мочевого пузыря и уретры регистрировалась с внутренней поверхности проксимальной зоны органов с помощью парных игольчатых электродов (межэлектродное расстояние 0.5 мм). Изучение взаимосвязи между автоматизмами соседних органов осуществлялось путем изоляции соответственно каждого из них. Проводилась перерезка соответствующих областей соседних органов друг от друга в зависимости от поставленной задачи (рис.1).

Спонтанная электрическая активность регистрировалась на 4-канальном приборе, разработанном в Институте физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА для оценки электрической активности гладкой мускулатуры (Казарян К.В. и соавт., 2011; Саркисян Р.Ш. и соавт., 2014; Казарян К.В. и соавт., 2015).

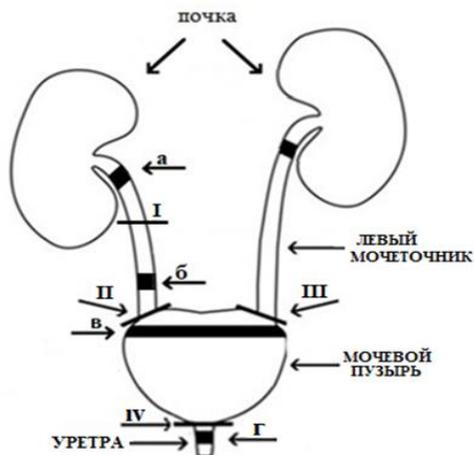


Рис. 1. Схематическое изображение мочеточников с почкой, мочевого пузыря и уретры крысы. а, б, в, г - соответственно области регистрации активности из проксимальной и дистальной областей мочеточника, мочевого пузыря и уретры I, II, III, IV - зоны перерезок.

Электрическая активность изучалась путем определения значений следующих параметров спонтанных потенциалов действия: амплитуда (А), скорость нарастания амплитуды (V), продолжительность нарастания спайка (T/2), половина 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)(t), частота ритмогенеза (F). Значения показателей представлены в виде среднестатистических данных ± стандартный разброс. Коммуникация аппаратуры с ЭВМ осуществлялась с использованием USB порта. Программа, обеспечивающая регистрацию сигналов разработана с применением пакета программ Lab View. Последующий статистический анализ характера зарегистрированных сигналов проводился с использованием пакетов программ Origin 8.5 и Sigma Plot 11.0. Оценка достоверности изменения полученных данных осуществлялась согласно t-критерию Стьюдента.

Гистамин (Sigma – Aldrich Chem. GmbH, Germany) вводился внутривенно по 0,2 мл в виде раствора в концентрации 10^{-4} моль/л (оптимальная доза) (Казарян К.В. и соавт., 2011). Исследуемая концентрация определялась из расчета на объем крови экспериментального животного, исходя из его веса. В каждом эксперименте использовалось одно введение.

Морфо-гистохимические исследования проводили методом выявления активности Ca^{2+} зависимой кислой фосфатазы. Данный метод основан на выявлении внутриклеточных фосфорсодержащих соединений, занимающих ключевые позиции в обменных энергетических процессах, направленных на сохранение и самовоспроизведение витальных систем. Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами “Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах” (Директива 2010/63/EU).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация и взаимосвязь различных типов спонтанной активности мочеточника и мочевого пузыря

Мочеточник обеспечивает продвижение мочи к нижним мочевым путям, в частности, к мочевому пузырю. Известно, что гладкомышечная ткань данного органа подобно мочеточнику в норме характеризуется миогенной, автономной спонтанной электрической активностью (Drake M.J. et al., 2003a; Andersson K.E, Arner A, 2004). Вместе с тем, автономный, обеспечиваемый эндогенными механизмами ритмогенез в мочевом пузыре не исключает его зависимости от влияния активности мочеточника.

Целью представленного в данном разделе исследования является проведение сравнительного анализа показателей автономной спонтанной активности, наблюдаемой в разных зонах мочеточника и в мочевом пузыре, а также изучение взаимовлияния между автоматизмами данных органов.

Схематическое изображение мочеточника, представленное на рис.1 позволяет наглядно представить области, из которых отводилась электрическая активность. При нормальных условиях проводилась одновременная регистрация активности из двух областей одного из мочеточников (рис. 1 а, б), а также из мочевого пузыря (рис. 1 в).

На рис. 2 приведена картина активности при одновременной регистрации чередующихся потенциалов действия соответственно из крайних областей мочеточника и проксимальной зоны мочевого пузыря (рис. 1).

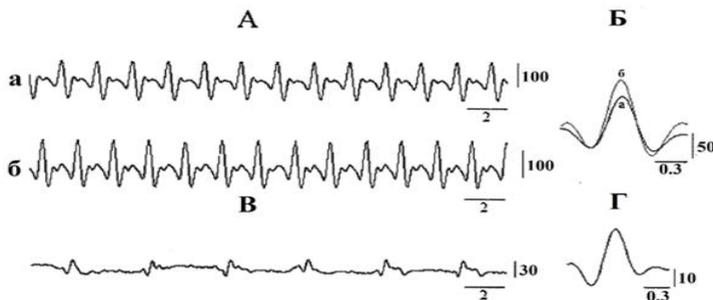


Рис. 2. Спонтанные потенциалы действия крайних областей мочеточника и мочевого пузыря в норме. А. а - спонтанная активность околопочечной зоны мочеточника; б - спонтанная активность дистальной зоны мочеточника. Б. Наложение друг на друга единичных потенциалов действия из областей а и б. В. Спонтанная активность мочевого пузыря. Г. Единичный потенциал действия из мочевого пузыря. Калибровка: мкВ, сек.

Определение показателей всех представленных на рис. 2 типов спонтанной активности позволяет проводить сравнительный анализ их значений (табл. 1). Как видно из рисунка, амплитуда распространяющихся потенциалов действия из области мочеточника, приграничной к пиелоретеральному соустью, возрастает при достижении более дистальной зоны органа (рис. 2А б). Известно, что во всех областях мочеточника имеются латентные пейсмекеры (Iselin C.E. et al.,1996; Santicioli P. And Maggi C.A., 1998), способные активироваться под влиянием распространяющейся волны возбуждения и вследствие этого, возможно, они могут регенерировать эти потенциалы действия. Активность мочевого пузыря, как правило, представлена низкоамплитудными потенциалами действия с присущей им ритмикой, отличной от таковой в мочеточнике (рис. 2 В). Таким образом, характеристики активностей трех различных областей значительно отличаются друг от друга.

Показатели спонтанных потенциалов действия в норме
(M±SD)

Зоны регистрации	Амплитуда потенциалов действия (мкВ)	Частота ритмогенеза (колеб/мин)	Продолжительность нарастания пика(сек)	Половина ширины (сек)	Количество животных (n)
а	99,8±4,71	33,71±0,862	0,29±0,014	0,278±0,013	10
б	132,8±8,53 ***	33,285±3,68	0,28±0,009	0,281±0,018	11
в	31,91±1,21 ***	17±0,76 ***	0,283±0,003	0,291±0,006	9

Примечание: Зоны регистрации соответствуют областям, представленным на рис. 1., * - достоверность различий областей “б”, “в” по отношению к показателям активности области “а”; *** - $P < 0.001$.

Выяснение вопроса о взаимовлиянии друг на друга исследуемых в работе автономных, спонтанно активных областей возможно при полной изоляции каждой из них. С этой целью была проведена перерезка мочеточника в областях, показанных на рис.1. Активность зоны мочеточника, приграничной к пиелoureтеральному соустью в условиях изоляции, как правило, остается неизменной. В отличие от данной области в дистальном отделе мочеточника сразу же наблюдаются периодически возникающие со своим собственным ритмом небольшие осциллирующие волны и на их фоне появляется потенциал действия (рис. 3А). Все параметры спайка вновь возникающей активности по сравнению с нормой имеют меньшие значения (табл. 2). Таким образом, при исключении влияния распространяющейся волны активности в дистальной зоне мочеточника возникает автономная активность с присущими ей показателями.

Полная изоляция мочевого пузыря от мочеточника нами обеспечивалась одновременной перерезкой обоих мочеточников в зоне соединения с мочевым пузырем (рис. 1, перерезки II, III), что привело к изменению спонтанной активности, которая регистрировалась в норме (рис. 3 В).

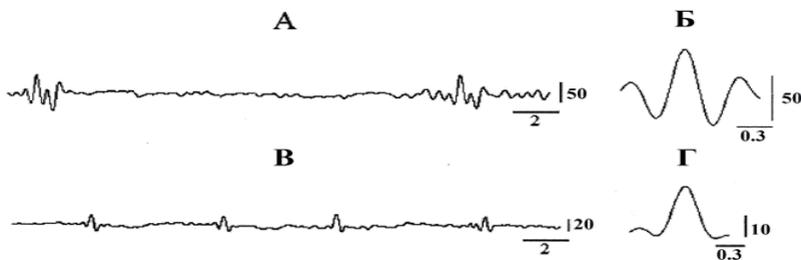


Рис. 3. Спонтанные потенциалы действия изолированных крайних областей мочеточника и мочевого пузыря. А. Спонтанная активность дистальной зоны мочеточника. Б. Типичная форма единичного потенциала из дистальной зоны мочеточника. В. Спонтанная активность мочевого пузыря. Г. Типичная форма единичного потенциала из мочевого пузыря. Калибровка: мкВ, сек.

Изменения параметров активности, обеспечивающие формирование таких потенциалов действия в новых условиях для мочевого пузыря при сравнении с нормой представлены на рис. 3 Г.

Показатели спонтанных потенциалов действия при изоляции областей дистальной зоны мочеточника и проксимальной зоны мочевого пузыря (M±SD)

Зоны регистрации	Амплитуда потенциала в действия (мкВ)	Частота ритмогенеза (колеб/мин)	Продолжительность нарастания пика (сек)	Половина ширины (сек)	Количество животных (n)
б	72,55±5,94 ***	5,93±0,65 ***	0,227±0,005 ***	0,22±0,007 ***	11
в	24,48±2,027 ***	14,22±0,84 *	0,302±0,014	0,31±0,027 ***	11

Примечание: Зоны регистрации соответствуют областям, представленным на рис. 1. * - достоверность различий показателей активности областей “б” и “в” по отношению к соответствующим им нормам. Достоверность: * - $P < 0.05$, *** - $P < 0.001$ соответственно.

Таким образом, в изолированных областях крайних отделов мочеточника, а также в мочевом пузыре выявлены новые типы пейсмекерных потенциалов, отличных от регистрируемых при нормальных условиях. Полученные нами результаты свидетельствуют о регуляции характеристик данных пейсмекерных активностей взаимосвязью автономных пейсмекерных областей мочеточника как друг с другом, так и с мочевым пузырем.

Корреляция между пейсмекерной активностью мочевого пузыря и ритмогенезом обоих мочеточников

Выполнение основной функции мочевого пузыря (мочеиспускание) определяется поступлением мочи из мочеточников, являющихся парными органами. В связи с этим нельзя исключить определенного специфического влияния каждого из мочеточников на электрическую активность мочевого пузыря.

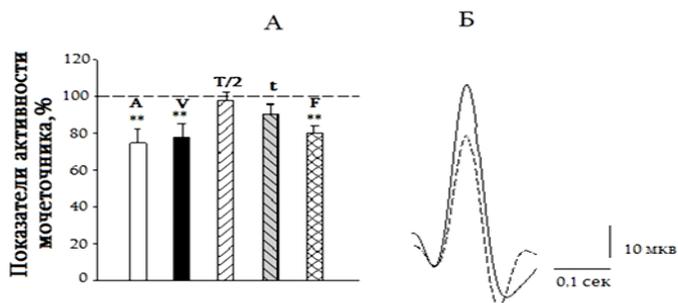


Рис. 4. Сравнительный анализ показателей активности мочеточников в норме. А. Процентное соотношение параметров потенциалов действия правого мочеточника по отношению к левому. Штриховая линия соответствует показателям активности левого мочеточника. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия мочеточников. Сплошной контур соответствует левому мочеточнику, штриховой контур - правому. ** - $P < 0,01$, $n = 16$.

Исходя из функциональной идентичности обоих мочеточников вызывает определенный интерес сравнение значений показателей их активности. Для наглядности на рис. 4А в

процентном соотношении представлены результаты сравнительного анализа значений всех параметров активности правого мочеточника с таковыми левого мочеточника (принимается за 100%). Показано снижение в основном величины амплитуды потенциалов действия (А) до 75% ($P<0.01$), соответствующей ей скорости нарастания пика (V) до 77% ($P<0.01$) и частоты ритмогенеза в одних и тех же пределах. Представленные на рис. 4Б наложенные друг на друга в развернутом виде типичные формы потенциалов действия обоих мочеточников свидетельствуют о полученных изменениях в значениях их показателей.

Согласно полученным результатам, в зависимости от отсечения от мочевого пузыря того или другого мочеточника, соответственно, могут наблюдаться различные изменения параметров потенциалов действия мочевого пузыря. В связи с этим был проведен также анализ изменений показателей активности каждого из мочеточников в условиях его изоляции соответствующей перерезкой (рис. 1 III и II). Пересечение мочеточников осуществлялось строго последовательно в зонах соединения каждого из них с мочевым пузырем: в первую очередь перерезался левый мочеточник. Анализ изменений параметров активности изолированного левого мочеточника в описанных условиях показал понижение А - на 26% ($P<0,05$), V - на 31% ($P<0,05$) при незначительных изменениях показателей T/2 и t (в основном в пределах разброса), F несколько урежался (на 17%) . Что же касается правого мочеточника, то характеристики его активности в условиях изоляции в основном соответствовали норме и лишь частота генеза потенциалов действия урежалась на 12% .

Согласно полученным результатам, амплитуда, скорость ее нарастания и частота ритмогенеза левого мочеточника при его изоляции понижаются на ту же величину, которая отмечается при сравнении этих же показателей с таковыми правого мочеточника в норме. Исходя из этого вызывает интерес рассмотрение влияния активности каждого из мочеточников на автономный базовый ритмогенез мочевого пузыря.

В соответствии с анализом значений характеристик потенциалов действия мочевого пузыря после пересечения левого мочеточника, характеризующегося более высокими значениями А, V и F, все показатели его активности детрузор остаются без изменений. При этом несколько иная картина наблюдалась вследствие последующего пересечения правого мочеточника, являющегося более устойчивым к условиям изоляции (рис. 5). Как видно из рис. 5А, в пределах 20% ($P<0,01$) понижаются амплитуда, скорость ее нарастания ($P<0,05$) и частота ритмогенеза потенциалов действия ($P<0,001$), что же касается остальных параметров, то они варьируют в пределах нормы.

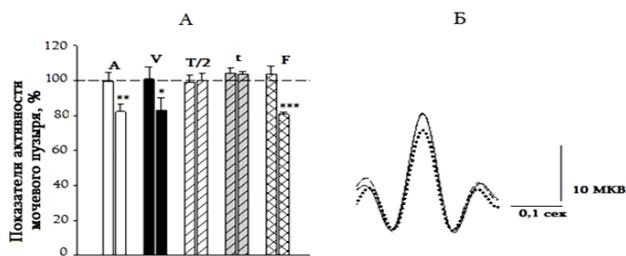


Рис. 5. Влияние последовательных перерезок мочеточников на активность мочевого пузыря. А. Процентное соотношение показателей активности мочевого пузыря после перерезки левого мочеточника (Рис. 1. III) (первые столбики соответственно для каждого показателя) и последующей перерезки правого мочеточника (Рис. 1. II) (вторые столбики соответственно для каждого показателя) по отношению к норме. Штриховая линия соответствует показателям активности мочевого пузыря в норме. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после перерезки III (Рис. 1) (штриховой контур), после перерезки II (Рис. 1) (точечный контур). *** - $P<0,001$, ** - $P<0,01$, * - $P<0,05$. $n=16$.

Возможно, мочеточник, будучи парным органом, уже обладает большими резервными возможностями для реализации ее основной функции. Левый мочеточник в связи с более высокой функциональной активностью соответствующей ей почки транспортирует значительное количество мочи и находится под большей нагрузкой по сравнению с правым мочеточником. Более того, будучи более устойчивым к такой травме, как его изоляция, правый мочеточник может находиться в относительно высокой функциональной взаимосвязи с мочевым пузырем и в этих условиях компенсировать отсутствие влияния левого мочеточника. Так или иначе утверждение данных тезисов требует дальнейших тщательных исследований, проводимых также в условиях денервации.

Особенности спонтанной электрической активности органов мочевого тракта: мочеточник, мочевой пузырь, уретра

Исследуемые в работе органы мочевой системы обладают соответственно собственной автономной спонтанной активностью, однако, для реализации единой физиологической роли всего мочевого тракта необходима их интегративная деятельность.

Изучение особенностей спонтанной электрической активности мочеточника, мочевого пузыря и уретры, а также регуляция интегративной деятельности данных органов является задачей следующей серии экспериментов.

Анализ основных параметров потенциалов действия каждой из исследуемых ритмогенных зон в норме выявил определенные различия в их значениях (табл. 3). Амплитуды мочевого пузыря и уретры меньше таковых для мочеточника соответственно на 36 мкВ и 61 мкВ. Подобное уменьшение наблюдается и для средних скоростей нарастания пика (соответственно на 134.4 мкВ/сек и 220.2 мкВ/сек). Сравнение частот ритмогенеза спайков мочевого пузыря и уретры с таковой для мочеточника показало уменьшение этих величин соответственно на 6.1 колеб/мин и 12.4 колеб/мин.

Таблица 3

Показатели спонтанных потенциалов действия ритмогенных зон мочеточника, мочевого пузыря и уретры в норме
($M \pm SD$)

Области регистрации и количество экспериментов (n)	Амплитуда потенциалов действия (мкВ)	Средняя скорость нарастания пика (мкВ/сек)	Продолжительность нарастания пика (сек)	Половина ширины (сек)	Частота ритмогенеза (колеб/мин)
<i>Мочеточник (1) n = 20</i>	83.26±1.76	288.64±10.68	0.29±0.02	0.30±0.02	24.2±2,41
<i>Мочевой пузырь(2) n = 20</i>	47.27±5.17 *	154.24±14.19 ***	0.31±0.01	0.28±0.01	18.1±1,56 **
<i>Уретра (3) n = 20</i>	22.34±2.46	68.40±7.33 ***	0.33±0.02	0.32±0.02	11.76±1,15 ***

Примечание: * – достоверность различий между 1 и 2, 1 и 3 зонами, # – достоверность различий между 2 и 3 зонами. Достоверность: *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно.

Наряду с вышеописанными параметрами в работе определялся также коэффициент, характеризующий скорость формирования контура (остроту пика) верхушки потенциала действия, соответствующей верхней половине амплитуды (Казарян К.В. и соавт., 2015) ($K=A/2:t$). Полученные величины данных коэффициентов для трех исследуемых областей (относятся как 138:84:35. Таким образом, из трех сравниваемых областей наибольшей

амплитудой, скоростью нарастания пика, а также скоростью формирования вершины пика характеризуется ритмогенная зона мочеточника.

Таким образом, для всех трех исследуемых органов показано наличие собственного базового автономного электрического ритма. Хотя каждый из них характеризуется собственной физиологической функцией, для обеспечения их общей интегративной деятельности необходимо наличие определенного взаимовлияния между автоматизмами этих органов. Изучение взаимосвязи между электрическими активностями соседних органов осуществлялось полной изоляцией их друг от друга. Исходно изолировалась лишь уретра (рис.1 перерезка IV). В этих условиях не повреждался путь для доступа мочи к мочевому пузырю.

В описанных условиях амплитуды потенциалов действия мочеточника и мочевого пузыря остаются без изменений и соответствуют норме. В отношении остальных параметров отмечается та же картина лишь с небольшим увеличением скорости нарастания пика для мочеточника и таким же возрастанием половины ширины для мочевого пузыря. Изоляция же уретры приводит к уменьшению ее амплитуды и скорости нарастания пика на 20 %, оставляя почти без изменения остальные параметры (лишь несколько урежается ритмогенез). Таким образом, в условиях поступления мочи в мочевой пузырь отсоединение от нее уретры не оказывает влияния на спонтанную активность мочевого пузыря несмотря на тесную функциональную связь между ними.

Изучение взаимовлияния между мочевым пузырем и уретрой проводилось в условиях полного исключения доступа мочи в мочевой пузырь путем пересечения мочеточника в соответствующей области. В этих условиях изменения всех параметров потенциалов действия мочеточника варьировали вокруг нормы (рис.6 Аа).

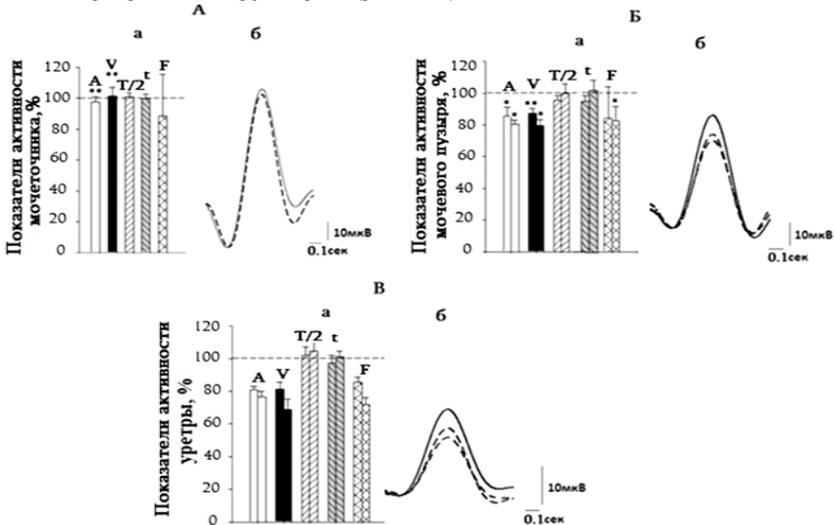


Рис. 6. Влияние последовательных перерезок III и IV (рис.1) на спонтанную активность мочеточника, мочевого пузыря и уретры. Аа, Ба, Ва - процентное соотношение параметров потенциалов действия после каждой из перерезок соответственно для мочеточника, мочевого пузыря, уретры по отношению к норме. Из двух подобных объединенных столбиков каждый первый соответствует перерезке III, а второй - перерезке IV. Штриховой линией показана норма. Аб, Бб, Вб - наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после перерезки III (рис.1) (штрихпунктирный контур), после перерезки IV (рис.1) (штриховой контур) соответственно для мочеточника, мочевого пузыря, уретры. * - P = 20.

Далее изменения показателей активности мочевого пузыря рассматривались в условиях его изоляции от мочеточника и в последующем от уретры. Наблюдается как уменьшение амплитуды в обоих случаях (соответственно на 14,2 % и 19,5 %), так и в тех же пределах соответствующих им скоростей нарастания пика (соответственно на 12,5 % и 19,2 %). Частота же ритмогенеза урежается после первой перерезки и последующей почти на ту же величину - 16 % и 17,3 % (рис.6 Ба). Подобная тенденция изменений параметров отмечалась и для уретры (рис.6 Ва).

Изоляция уретры от функционирующих в одной связке мочеточника и мочевого пузыря не влияет на величины параметров их активностей. Действительно, в этих условиях в связи с возможностью продвижения мочи по мочеточнику и его доступа в мочевой пузырь условия для генеза активностей в каждом из этих органов остаются подобными таковым в норме. При такой постановке эксперимента прекращается поступление мочи в уретру, что, возможно, может играть определенную роль в изменении характеристик ее активности: уменьшении амплитуды и скорости ее нарастания, а также частоты ритмогенеза.

Интересным является тот факт, что полученные в работе отклонения значений параметров активностей от нормы для мочевого пузыря и уретры соответствуют тем постановкам экспериментов, при которых исключался доступ мочи в соответствующий орган. В этих условиях, возможно, повышается возможность проявления собственной фоновой активности.

Таким образом, несмотря на автономность каждого из исследуемых органов мочевого тракта имеется определенная взаимосвязь между их собственными спонтанными активностями. При этом, возможно, именно ток мочи может определять регуляторную роль в процессе интеграции деятельности мочеточника, мочевого пузыря и уретры для реализации их основной функции - мочевыделения.

Активация спонтанной электрической активности различных органов мочевой системы при воздействии гистамина

Роль гистамина в регуляции спонтанного ритмогенеза мочеточников и мочевого пузыря

Механизмы, обеспечивающие возникновение пейсмекерного ритмогенеза наряду с миогенностью контролируются также нейрогенными и гуморальными факторами (Bertaccini G. et al., 1983; Santicoli P. and Maggi C.A., 1998). Известно, что в гладкомышечной ткани мочеточников и мочевого пузыря широко представлены как гистаминные рецепторы, так и тучные клетки, способные выделять гистамин (Soll A. et al., 1988; Ugaily-Thulesius L. et al., 1988; Neuhaus J. et al., 2006).

Исходя из тесной корреляции между мочевыми органами, а также существования в них различных типов пейсмекерных активностей определенный интерес вызывает вопрос о роли гистамина в активации этих процессов посредством комбинации электрофизиологических и морфогистохимических исследований, что и послужило целью настоящей работы.

Влияние гистамина на спонтанную активность каждого из мочевых органов проводилось при введении препарата в концентрации 10^{-4} М в бедренную вену животного. Одновременная регистрация активности из соответствующей области каждого из мочеточников и мочевого пузыря позволяет изучить изменения характера ритмогенеза при воздействии гистамина как в условиях комплексного подхода к взаимосвязи всех трех органов, так и при изоляции их друг от друга.

Гистамин способствует резкому увеличению амплитуды потенциалов действия левого мочеточника (на 31,2 %), почти на подобную величину скорости ее нарастания (37,7 %), а также параметра частоты ритмогенеза (на 25 %), оставляя без изменения продолжительность нарастания пика и половину ширины. При изоляции же данного мочеточника от мочевого

пузыря регистрируется некоторое понижение величины амплитуды потенциала действия (на 16.2 %).

Анализ результатов изменений характеристик потенциалов действия правого мочеточника при воздействии гистамина выполнялся при следующих, последовательно проводимых экспериментальных условиях: введение гистамина; отсечение левого мочеточника от мочевого пузыря; отсечение правого мочеточника от мочевого пузыря.

Аналогично левому мочеточнику введение гистамина способствует значительному резкому возрастанию значений таких показателей активности правого мочеточника как амплитуда, скорость ее нарастания и частота ритмогенеза (соответственно на 42 % , 39.23 % и 32.5 %). Перерезка более активного, левого мочеточника сразу же влечет за собой дальнейшее повышение амплитуды и скорости ее нарастания исследуемого правого мочеточника соответственно на 29.13 % и 19 %. Возможно, наличие некой особенности электрофизиологических характеристик правого мочеточника, допускающее компенсировать функциональную активность удаленного левого мочеточника содействует отмеченному повышению его активности. После последующей изоляции правого мочеточника путем его отсечения от мочевого пузыря отмечается понижение величин измененных характеристик приблизительно до таковых, наблюдаемых до изоляции обоих мочеточников. Исходя из вышеизложенного нельзя исключить наличия определенного влияния активности левого мочеточника на автоматизм правого.

Изучены также изменения параметров активности мочевого пузыря при воздействии гистамина как в условиях комплексного функционирования всех трех органов, так и при их изоляции друг от друга. Введение данного медиатора проявляется аналогичным значительным увеличением амплитуды потенциала действия и частоты их элетрогенеза (на 49,27 % и 49 % - соответственно) (рис.7А).

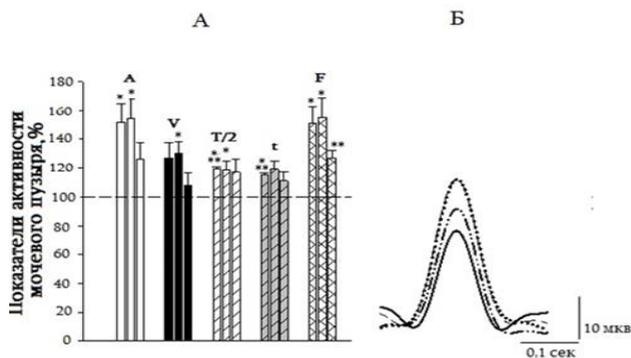


Рис. 7. А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия мочевого пузыря после введение гистамина (первые столбики соответственно для каждого показателя), перерезки левого мочеточника (вторые столбики соответственно для каждого показателя), перерезки правого мочеточника (третьи столбики соответственно для каждого показателя). Штриховой линией показана норма. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после введения гистамина (штриховой контур), после перерезки левого мочеточника (точечный контур), после перерезки правого мочеточника (штрих-пунктирный контур). *** $P \leq 0,001$, ** $P \leq 0,01$, * $P \leq 0,1$.

Последующее отсечение от мочевого пузыря левого мочеточника изменяет характеристики потенциалов действия данного органа на незначительную величину и, тем самым, свидетельствует об отсутствии влияния ритмогенеза левого мочеточника на

активность детрузор. Вместе с тем совершенно иная картина регистрируется после изоляции от мочевого пузыря правого мочеточника. Значения амплитуды потенциалов действия уменьшаются на 25 %, частота же ритмогенеза урежается на 27 % (Рис.7). И, тем самым, характеристики автоматизма мочевого пузыря в этих условиях превосходят таковые, наблюдаемые в норме.

В таком случае, полученное нами значительное угнетение показателей активности мочевого пузыря после отсечения от него правого мочеточника характеризующегося в этих условиях достаточно высокими показателями активности, может свидетельствовать о наличии особой электрофизиологической взаимосвязи между правым мочеточником и мочевым пузырем. В пользу наличия определенных различий в свойствах электрической активности мочеточников могут свидетельствовать также отличающиеся друг от друга результаты, касающиеся реакции мочевого пузыря при отсечении от него того или другого мочеточника.

Таким образом, хотя мочеточники являются парными органами и характеризуются одной и той же физиологической ролью, один из них, возможно, обладает большими резервными возможностями для реализации ее основной функции при патологических условиях. Данная особенность физиологических свойств мочеточников может принимать участие в процессе регуляции интегративной деятельности органов мочевого тракта для реализации его основной функции - мочевыделения.

Проведение морфогистологического анализа характеристик воздействия гистамина выявило интенсивное окрашивание клеточных элементов мышечной оболочки в отделах околопочечного участка мочеточника и краниального отдела мочевого пузыря, свидетельствующее о высоком функциональном состоянии указанных областей (Рис. 8).

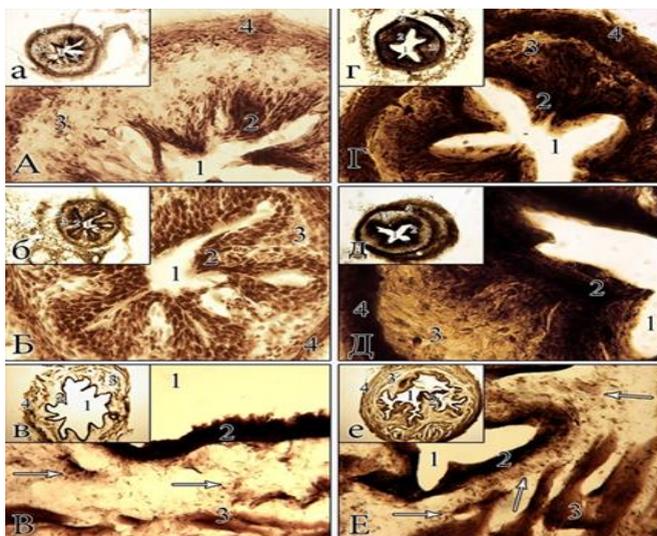


Рис. 8. Фронтальные срезы: околопочечной (А), околопузырной (Б) областей мочеточника и мочевого пузыря (В) интактной крысы; околопочечной (Г), околопузырной (Д) областей мочеточника и мочевого пузыря (Е) под воздействием гистамина. 1 - просвет; 2 - слизистая оболочка; 3 - мышечный слой, гладкие миоциты; 4 - серозная оболочка; стрелки - клеточные элементы с высокой активностью кислой фосфатазы. Метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: $\times 25$ (в, е); $\times 100$ (В, д, Е); $\times 160$ (а, б, з); $\times 400$ (А, Б, Г, Д); цифровое ув. 8М.

Под воздействием гистамина во всех исследуемых нами отделах мочеточника и в мочевом пузыре однозначно наблюдается усиление активности выявления кислой фосфатазы (Рис. 8).

Таким образом, вышеприведенные морфогистохимические результаты полностью подтверждают данные электрофизиологических исследований по воздействию гистамина на пейсмекерную активность комплексно взаимосвязанных друг с другом мочеточников и мочевого пузыря.

Регуляция гистамином взаимосвязи электрической активности мочевого пузыря с уретрой.

Показано, что гистамин вызывает контрактуру в детрузор посредством именно H1 гистаминных рецепторов, а не высвобождением нейромедиаторов (Bicer F. et al., 2015). Согласно литературе на сегодняшний день подобные исследования в отношении уретры не проведены. Вместе с тем описанная особенность гистамина может способствовать процессам, обеспечивающим интегративную деятельность мочевого пузыря с уретрой и, таким образом, позволит изучить механизмы регуляции комплексной функции этих органов.

В связи с вышеизложенным нами изучалось также влияния гистамина на спонтанную активность мочевого пузыря и уретры посредством комбинации электрофизиологических и морфогистохимических исследований.

Воздействие гистамина для исследуемой области мочевого пузыря выражается значительным увеличением соответственно амплитуды потенциалов действия и скорости ее нарастания (А - на 50,90 %; V - 56,36 %). Если при нормальных условиях регулярный автоматизм мочевого пузыря, как правило, перемежается спорадически возникающими потенциалами действия, то воздействие гистамина способствует установлению строгой ритмичности, приближающейся по своей четкости к активности мочеточника.

В отличие от мочевого пузыря влияние гистамина на возбудимость уретры не приводит к определенным изменениям показателей активности (рис. 9).

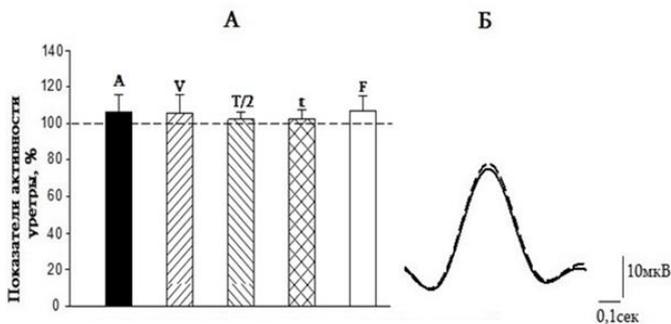


Рис. 9. А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия уретры после введения гистамина по отношению к норме. Штриховой линией показана норма. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после введения гистамина (штриховой контур).

Согласно рис. 9А при введении гистамина наблюдается незначительное возрастание амплитуды, скорости нарастания пика и частоты ритмогенеза, и остаются без изменения продолжительность нарастания пика и половина ширины. Приведенная на рис. 9Б суперпозиция усредненных форм потенциалов действия уретры в норме и после воздействия гистамина демонстрирует неизменность параметров активности в этих условиях.

Анализ морфо-гистохимических данных, методом выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы показал, что под воздействием гистамина во всех исследуемых нами отделах мочевого пузыря однозначно наблюдается усиление активности выявления кислой фосфатазы (Рис. 10 Г, Д) и в результате отчетливо выявляются миогенные элементы, в сравнении с интактными животными фосфатная активность несколько усилена. Наибольшей интенсивностью окрашивания выделяются миогенные структуры каудального отдела мочевого пузыря (Рис. 10 Г, г).

В отношении исследуемого отдела мочепускающего канала под воздействием гистамина однозначно не наблюдается усиления активности выявления кислой фосфатазы в сравнении с интактными животными. Лишь в тех местах, где эти структуры плотно собираются в пучки создается впечатление небольшого затемнения (Рис. 10 Е).

Таким образом, наблюдается полное соответствие электрофизиологических экспериментов морфогистохимическим

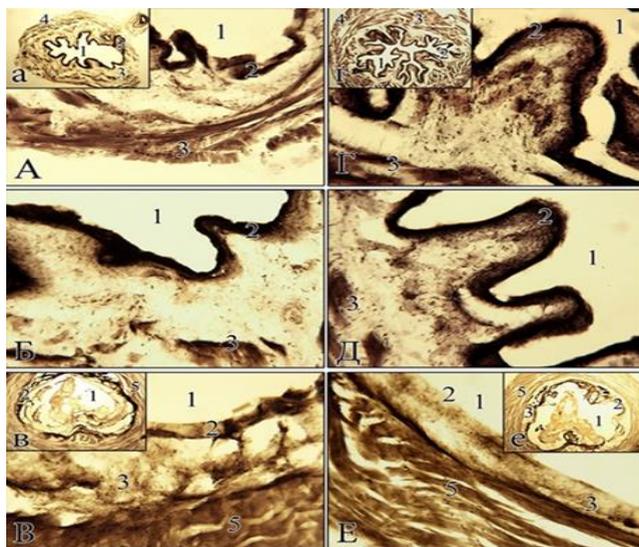


Рис. 10. Фронтальные срезы мочевого пузыря (А,Б,Г,Д) и мочепускающего канала (В, Е) интактной крысы (А-В) и под воздействием гистамина (Г-Е) (1- просвет; 2 - слизистая оболочка; 3 - мышечная оболочка, гладкие миоциты; 4 - серозная оболочка; 5- поперечнополосатые мышцы). Метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: об. 2,5 (а,в,г,е); 10(А-Е), цифровое ув. 8Мп.

Можно заключить, что активирующее влияние гистамина на электрический автоматизм мочевого пузыря не оказывает воздействия на базовую активность уретры и, тем самым не может способствовать возникновению тонической контрактуры. Возможно, данное специфическое воздействие гистамина на уретру содействует реализации ее комплексной с чевым пузырем функции и позволяет независимо функционировать каждому из этих органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что транспорт мочи вдоль всего мочевого тракта, включающего как верхние, так и нижние мочевые пути, обеспечивается спонтанной электрической активностью мышечных слоев последовательно расположенных органов. Мочеточники, будучи парными органами, осуществляют одну и ту же функциональную роль. Вместе с тем, в соответствии с полученными нами характеристиками автоматизма всех гладкомышечных органов мочевого тракта, наблюдаются определенные различия в значениях параметров, присущих данным органам типов потенциалов действия. Данный факт, возможно, связан с вышеописанными функциональными различиями между правым и левым мочеточниками. Мочеточники и мочевой пузырь функционируют комплексно для реализации основной роли мочевого тракта - мочеиспускания. Однако, при изоляции их друг от друга наблюдается соответствующий каждому из них специфический электрический автоматизм. Хотя в отличие от остальных органов деятельность уретры комбинированно связана с мочевым пузырем, способствуя его наполнению и опорожнению, данное образование также характеризуется собственной базовой активностью.

Таким образом, органы мочевыделительной системы, в том числе правый и левый мочеточники, мочевой пузырь и уретра характеризуются собственным базовым автономным ритмогенезом, соответствующим функциональной активности каждого из них. Вместе с тем, изоляция любого из отмеченных органов сопровождается определенными изменениями параметров спонтанной активности как данного органа, так и непосредственно граничащего с ним. Взаимодействие пейсмекерной активности мочеточников, мочевого пузыря и уретры регулируется последовательным поступлением мочи и, тем самым, обеспечивается реализация функциональной деятельности как отдельных органов, так и всего мочевого тракта.

ВЫВОДЫ

1. Исследована базовая автономная спонтанная электрическая активность мочеточников, мочевого пузыря и уретры. В норме наибольшей амплитудой, средней скоростью нарастания пика и частотой генеза характеризуются потенциалы действия мочеточников, наименьшие же значения данных параметров показаны для уретры. Изоляция каждого из органов от приграничных зон приводит к небольшому уменьшению (до 20%) значений определенных параметров активности.
2. Сравнительный анализ спонтанной электрической активности мочеточников показал значительное различие в их показателях: частота генеза, амплитуда и скорость ее нарастания левого мочеточника превосходят таковые правого мочеточника. Выявлены определенные изменения в показателях активности после изоляции каждого из органов.

При обособлении дистальной зоны мочеточника возникает автономный автоматизм со своим собственным ритмом и показателями потенциала действия.

3. При отсоединении от мочевого пузыря левого мочеточника, характеризующегося более высокими показателями автоматизма, отсутствует реакция спонтанной активности мочевого пузыря, в то время как отсечение правого мочеточника приводит к определенному понижению значений основных параметров его активности за счет компенсации сохранный стороны.
4. Характеристики спонтанной базовой активности уретры, комплексно функционально взаимосвязанной с мочевым пузырем, уменьшаются подобно таковым мочевого пузыря, изолированного от мочеточников. При последующем отсоединении уретры от мочевого пузыря не отмечено определенных изменений в значениях его показателей.
5. Воздействие гистамина способствует активации возбудимости как обоих мочеточников, так и мочевого пузыря не влияя на показатели электрической активности уретры. Коэффициент формирования контура спайков для левого, правого мочеточников и мочевого пузыря повышается пропорционально 1.3 раза, в то же время частота ритмогенеза возрастает соответственно на 25%, 32.5% и 51.3%. Выявлено наличие более тесной электрофизиологической взаимосвязи между правым мочеточником и мочевым пузырем.
6. Морфогистохимические результаты полностью подтверждают данные электрофизиологических исследований по воздействию гистамина на пейсмекерную активность комплексно взаимосвязанных друг с другом как мочеточников с мочевым пузырем, так и мочевого пузыря с уретрой.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казарян К.В., Сминомян Л.Г., Чибухчян Р.Г. Автономность спонтанной электрической активности в изолированных конечных областях мочеточника и в мочевом пузыре. // ДАН РА, 2014, т.114, № 2, с. 164-171.
2. Simonyan L.G., Kazaryan K.V., Cuibukhchyan R.G. Interrelation of Autonomous pacemaker areas of Ureter and Urinary Bladder in Rat. 9th FENS Forum of Neuroscience, July 5-9, Milan, Italy, 2014.
3. Казарян К.В., Сминомян Л.Г., Чибухчян Р.Г. Характеристика и идентификация спонтанной электрической активности мочеточника и мочевого пузыря у крыс. Научные Труды IV Съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» Сочи-Дагомыс, 8-12 октября, 2014, с. 124-125.
4. Kazaryan K.V., Simonyan L.G., Chibukhchyan R.G. Identification and the relationship of different types of spontaneous activity in the rat urinary tract: ureter, urinary bladder. // Russian Journal of Physiology (formerly I.M. Sechenov Physiological Journal), 2015, N4, p. 433-440.
5. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г., Мкртчян Э.Х. Взаимосвязь спонтанной активности мочевого пузыря и ритмогенеза приграничных к нему органов.//ДАН РА, 2017,т.117, № 2, с.172-179.
6. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г, Мкртчян Э.Х. Электрическая активность мочевого пузыря после изоляции. // Проблемы современной науки и образования, 2017, № 15(97), с.13-17.
7. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г, Мкртчян Э.Х. Корреляция между пейсмекерной активностью мочевого пузыря и ритмогенезом мочеточников у крыс. // Росс. физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2017, т.103, №8, с. 902-911.

8. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г., Маргарян Ш.Г. Особенности спонтанной электрической активности мочевого тракта: мочеточник, мочевой пузырь, уретра. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017, т.53, №4, с. 274-281.
9. Чибухчян Р.Г. Электрическая активность мочеточников крысы: сравнительный анализ характеристик потенциалов действия. // Медицинская наука Армении НАН РА, 2017, т. 7, №3, с. 51-58.
10. Казарян К.В., Даниелян М.А. Чибухчян Р.Г., Мкртчян Э.Х. Регуляция гистамином взаимодействия электрической активности мочеточников с мочевым пузырем. // Проблемы современной науки и образования, 2018, № 6(126), с.18-21.
11. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г., Мкртчян Э.Х. Роль гистамина в регуляции спонтанного ритмогенеза мочеточников и мочевого пузыря у крыс. // East European Science Journal, 2018, № 9(37), с.7-14.
12. Казарян К.В., Даниелян М.А., Чибухчян Р.Г., Мкртчян Э.Х. Активация гистамином пейсмекерного ритмогенеза мочеточников и мочевого пузыря. // ДАН РА, 2018, т.118, № 2, с. 170-177.
13. Чибухчян Р.Г. Сравнительный анализ электрофизиологических свойств органов мочевого тракта при воздействии гистамина. // Медицинская наука Армении НАН РА, 2018, т. 8, № 3, с. 79-85.
14. Казарян К.В., Даниелян М.А., Чибухчян Р.Г., Маргарян Ш.Г. Регуляция гистамином взаимосвязи электрической активности мочевого пузыря с уретрой. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2018, № 1, с. 44-51.

ՉԻԲՈՒԽՅԱՆ ՌՈԶԱ ԳԱՐՈՒՇԻ

ՄԻԶՍԱՐ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ՀԱՐԹ ՄԿԱՆԱՅԻՆ ՀՅՈՒՄՎԱՍԹԻ ԻՆՔՆԱԲՈՒՒ ԷԼԵԿՏՐՈՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Մեզի հոսքը ողջ միզատար համակարգով՝ վերին և ներքին միզուղիներով, ապահովվում է ի շնորհիվ հաջորդաբար դասավորված օրգանների (միզաձորաններ, միզապարկ, միզուկ) սկանային շերտերի ինքնաբուխ էլեկտրական ակտիվության: Ներկայումս քիչ է ուսումնասիրված և արդիական է համարվում միզատար համակարգի օրգանների ինքնաբուխ ռիթմերի միջև փոխադարձ կապի խնդիրը, ինչն էլ ընկած է նրանց բազային ակտիվության հիմքում: Այս խնդրի լուծումը կարող է մեծ դեր խաղալ այն մեխանիզմների բացահայտման մեջ, որոնք ապահովում են միզատար համակարգի ինտեգրատիվ գործունեությունը ինչպես նորմայում, այնպես էլ ախտաբանական իրավիճակներում: Աշխատանքում կիրառված ինքնաբուխ ակտիվության գրանցման մեթոդը հնարավորություն է տալիս միաժամանակ ուսումնասիրել միզատար համակարգի վերը նշված օրգանների ինքնաբուխ ակտիվության բնութագրերը ինչպես նորմայում, այնպես էլ այդ օրգաններից յուրաքանչյուրի իր հարևան օրգաններից մեկուսացման պայմաններում:

Միզաձորանի ծայրային հատվածների մեկուսացված շրջաններում, ինչպես նաև միզապարկում հայտնաբերվել են պեյսմեկերային պոտենցիալների տարբեր տիպեր, որոնք իրենց պարամետրերով չեն համապատասխանում նորմայում գրանցված գործողության պոտենցիալների (ԳՊ-ի) հետ: Մեր հետազոտության արդյունքները վկայում են այն մասին, որ նշված շրջանների պեյսմեկերային ակտիվությունները կարգավորվում են միզաձորանի պեյսմեկերային շրջանների փոխադարձ կապով ինչպես միմյանց,

այնպես էլ միզապարկի հետ: Անկախ այն հանգամանքից, որ միզածորանները օրգանիզմում իրականացնում են նույն ֆիզիոլոգիական գործառույթը, նրանցից գրանցված ԳՊ-ի բնութագրերի համեմատական վերլուծությունը միմյանց հետ բացահայտել է որոշակի տարբերություններ նրանց մեծություններում: Ընդ որում, ձախ միզածորանից գրանցված ԳՊ-ի գենեզի հաճախականությունը, ամպլիտուդը, վերելքի արագությունը գերազանցում են աջ միզածորանից գրանցված ԳՊ-ի նույն պարամետրերին: Այս օրգաններից յուրաքանչյուրի մեկուսացման պայմաններում ևս բացահայտվել են որոշակի փոփոխություններ նրանց ակտիվության պարամետրերում: Նորմայում ակտիվության ավելի բարձր պարամետրերով բնութագրվող ձախ միզածորանի հատումը միզապարկից էական ազդեցություն չի թողնում միզապարկի ինքնաբուխ ակտիվության վրա, մինչդեռ աջ միզածորանի հատումը անմիջապես բերում է միզապարկի ակտիվության հիմնական պարամետրերի արժեքների որոշակի նվազման, ինչը բացատրվում է պահպանված կողմի կոմպենսացնող ազդեցության դադարով: Հնարավոր է, որ միզածորաններից մեկը օժտված է բականին մեծ փոխհատուցողական ունակություններով, որպեսզի պաթոլոգիական իրավիճակներում կարողանա իրականացնել իր գլխավոր գործառույթը: Չնայած միզատար համակարգի ուսումնասիրվող օրգանների ինքնավարությանը, գոյություն ունի որոշակի կապ նրանց սեփական ինքնաբուխ ակտիվությունների միջև, ինչն էլ ապահովում է այս օրգանների ինտեգրատիվ գործունեությունը: Ելնելով նշված օրգանների միջև առկա խիստ փոխկապակցվածությունից, ինչպես նաև նրանցում տարբեր տիպի պեյսմեկերային ակտիվությունների առկայությունից, այս աշխատանքում, էլեկտրոֆիզիոլոգիական և մորֆոհիստոքիմիական ուսումնասիրությունների զուգակցմամբ ուսումնասիրվել է նաև հիստամին սպեցեֆիկ հորմոնի ակտիվացնող ազդեցությունը այս գործընթացների վրա: Հիստամինը նպաստում է ինչպես երկու միզածորանների, այնպես էլ միզապարկի դրդունակության ակտիվացմանը, սակայն էական ազդեցություն չի թողնում միզուկի էլեկտրական ակտիվության վրա: Հիստամինի ազդեցությամբ սպայկերի կոնտուրի ձևավորման գործակիցը ձախ և աջ միզածորանների, ինչպես նաև միզապարկի համար համաչափորեն բարձրանում է 1.3 անգամ: Միմյանց հետ կոմպլեքս ձևով փոխկապակցված միզածորանների և միզապարկի պեյսմեկերային ակտիվությունների վրա հիստամինի ազդեցության վերաբերյալ մորֆոհիստոքիմիական արդյունքները ամբողջությամբ հաստատում են էլեկտրոֆիզիոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալները: Այսպիսով, հիստամինը չի կարող նպաստել միզուկի տոնիկ կծկողականության առաջացմանը: Հնարավոր է, որ հիստամինի նմանատիպ սպեցեֆիկ ազդեցությունը միզուկի վրա նպաստում է վերջինիս միզապարկի հետ կոմպլեքս գործունեության իրականացմանը:

Այսպիսով, միզատար համակարգի օրգանները՝ աջ և ձախ միզածորանները, միզապարկը և միզուկը բնութագրվում են իրենց ֆունկցիոնալ ակտիվությանը համապատասխան սեփական բազային ինքնավար ռոթմի առկայությամբ: Ընդ որում, նշված օրգաններից ցանկացածի հատումը բերում է ինչպես իր սեփական ինքնաբուխ ակտիվության պարամետրերի նվազմանը, այնպես էլ իր հետ անմիջական հարևանությամբ գտնվող օրգանի ակտիվության պարամետրերի նվազմանը: Միզածորանների, միզապարկի և միզուկի պեյսմեկերային ակտիվությունների միջև փոխազդեցությունը կարգավորվում է մեզի հաջորդական հոսքով և դրանով իսկ ապահովվում է ինչպես առանձին օրգանների, այնպես էլ ամբողջ միզատար համակարգի ֆունկցիոնալ գործունեության իրականացումը:

**SPONTANEOUS ELECTRICAL ACTIVITY OF SMOOTHMUSCULAR TISSUE OF
THE URINARY TRACT IN RATS**

SUMMARY

Urine transport along the entire urinary tract, including both the upper and lower urinary tract, is provided by the spontaneous electrical activity of the muscle layers of successive organs: the ureters, the bladder, the urethra. Today, the problem of the relationship between the spontaneous autonomous rhythms of the urinary organs underlying their basic activity remains highly relevant and unexplored. The solution of these issues can play a large role in identifying mechanisms that ensure the integrative activity of the urinary tract, both in normal and in pathological conditions. The method of registration of pacemaker activity used in this work makes it possible to simultaneously study the characteristics of the spontaneous automatism of the represented organs of the urinary tract both in norm and their changes accompanying the successive isolation of each of these organs from the influence of neighboring organs.

In the isolated regions of the extreme parts of the ureter, as well as in the bladder, various types of pacemaker potentials were revealed, which do not match in their parameters with the action potentials recorded under normal conditions. Our results suggest about the regulation of these pacemaker activity characteristics with interrelation of the autonomous pacemaker areas of the ureter with each other and with the bladder. A comparative analysis of the characteristics of action potentials of the ureters with each other, despite functional identity, revealed certain differences in their values. At that, the frequency of genesis, amplitude, rate of increase of the action potentials of the left ureter exceed those of the right ureter. Certain changes in activity indicators after isolation of each of the organs were also revealed. Disconnecting of the left ureter, which in norm is characterized by higher rates of automatism, from the bladder does not lead to a certain changes of the bladder automatism, while cutting off the right ureter leads to a certain decrease in the values of the main parameters of its activity due to the absence of compensation of the saved side. Perhaps one of the ureters has great reserve capabilities for the implementation of its main function under pathological conditions. Despite the autonomy of each of the studied organs of the urinary tract, there is a certain relationship between their own spontaneous activities which determines the regulation of the integrative activity of these organs. Based on the close correlation between the noted organs, as well as the existence of different types of pacemaker activities in them, the role of specific harmon, histamine, in the activation of these processes through a combination of electrophysiological and morphohistochemical studies was also studied. Exposure to histamine contribute the activation of excitability of both the ureters and the bladder without affecting on the electrical activity of the urethra. The coefficient of formation of the contour of the spikes for the left, right ureters and bladder increases proportionally by 1.3 times. Morphohistochemical results fully confirm the data of electrophysiological studies on the effects of histamine on the pacemaker activity of the complexly interconnected ureters and urinary bladder. Thus, histamine cannot contribute the origin of urethras tonic contraction. Perhaps this specific effect of histamine on the urethra contributes the realization of its complex function with the bladder.

Thus, the organs of the urinary system, including the right and left ureters, the bladder and the urethra, are characterized by their own basic autonomous rhythmogenesis, conforming to the functional activity of each of them. With that, isolation of any of noted organs accompanying by certain changes of parameters of spontaneous activity of these organs and directly of the organs bordering with them. The interaction of the pacemaker activity of the ureters, bladder and urethra is regulated by the sequential flow of urine and by this, the implementation of the functional activity of both individual organs and the entire urinary tract is ensured.