

АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. АКАД. Л. А. ОРБЕЛИ

На правах рукописи

ЧИБУХЧЯН РОЗА ГАРУШОВНА

СПОНТАННАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ МОЧЕВОГО ТРАКТА У
КРЫС

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03. 00. 09 - Физиология человека и животных

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

ЕРЕВАН - 2019

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.....	5
ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	8
НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ.....	9
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАБОТЫ.....	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОЧЕВОГО ТРАКТА.....	11
1.2. СПОНТАННАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК.....	17
1.3. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СПОНТАННАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРГАНОВ МОЧЕВОГО ТРАКТА.....	24
1.3.1. МОЧЕТОЧНИК.....	24
1.3.2. МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ.....	28
1.3.3. УРЕТРА.....	32
1.4. ГИСТАМИН КАК РЕГУЛЯТОР ВОЗБУДИМОСТИ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ.....	35
ГЛАВА 2. МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	43
3.1. ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКА И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	43
3.2. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПЕЙСМЕКЕРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И РИТМОГЕНЕЗОМ ОБОИХ МОЧЕТОЧНИКОВ.....	49

3.3. ОСОБЕННОСТИ СПОНТАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНОВ МОЧЕВОГО ТРАКТА: МОЧЕТОЧНИК, МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ, УРЕТРА.....	57
3.4. АКТИВАЦИЯ СПОНТАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИСТАМИНА.....	64
3.4.1. РОЛЬ ГИСТАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СПОНТАННОГО РИТМОГЕНЕЗА МОЧЕТОЧНИКОВ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	64
3.4.2. РЕГУЛЯЦИЯ ГИСТАМИНОМ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С УРЕТРОЙ.....	75
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВМТ - верхний мочевой тракт

НМТ - нижний мочевой тракт

ГМ - гладкие мышцы

ПП - потенциал покоя

ГМК - гладкомышечные клетки

МП - мембранный потенциал

ПД - потенциал действия

МВ - медленные волны

МВА - медленноволновая активность

МВК - медленноволновые колебания

АГМК - атипичные гладкомышечные клетки

ИКК (ICCs) - интерстициальные клетки Кахаля

ИКК-ПК - клетки подобные интерстициальным клеткам Кахаля

ТС - телоциты

ФАС - физиологически активные соединения

Сх26 - коннекцин - 26

Сх43 - коннекцин - 43

Сх45 - коннекцин - 45

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Мочевыделительный тракт представляет собой комплексную систему органов, как обеспечивающих мочеобразование, так и выделяющих его из организма. Количество выводимой жидкости, определяемое почкой из почечной лоханки посредством мочеточников перемещается к мочевому пузырю. В последнем моча кумулируется в течение достаточно длительного промежутка времени прежде чем окончательно через уретру выводится из организма (Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; McNale 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. При этом, в зависимости от исследуемой структуры возникновение электрического разряда имеет различную природу (Bradley J.E. et al., 2004; Davidson R.A., McCloskey K.D., 2005; McNale 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. Показано, что 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; McNale N.G. et al., 2006; Weiss R.M. et al., 2006; McCloskey K.D., 2011). Данные 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). Спонтанный

автоматизм мочеоточника вызывает определенный интерес, поскольку по точности своего ритмогенеза приближается к сердечным пейсмейкерам. Потенциалы действия (электрическая активность) гладкомышечных клеток этого органа при нормальных условиях имеют начальный быстрый компонент, который в зависимости от типа животного может осциллировать и в дальнейшем переходить в фазу плато. По своей форме и, соответственно, природе возникновения данные спайки весьма специфичны и полностью отличаются от таковых остальных органов мочевого тракта (Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; Osman F. et al., 2009).

В отличие от мочеоточника, в котором ритмогенез, способный распространяться вдоль органа, локализован в определенной зоне, спонтанная электрическая 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). Исследование морфологических и электрофизиологических характеристик интерстициальных клеток Кахаля, выявленных в различных субтипах «детрузор» мочевого пузыря, показали, что на сегодняшний день в литературе нет определенных данных в отношении их функциональной роли в процессе генерации пейсмейкерной активности в норме по сравнению с таковыми для желудочно-кишечного тракта (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. Несмотря на значительное возрастание количества данных клеточных образований при синдроме сверхактивного пузыря, обусловленного произвольной контрактурой детрузор в различных зонах стенок органа не обнаружено участия этих клеток в процессе реализации основной функции мочевого пузыря - наполнение - опорожнение (Milsom I. et al., 2001; Abrams P. et al., 2002).

Как известно, наличие межклеточных соединительных мостиков, связывающих отдельные клетки друг с другом, позволяют рассматривать гладкомышечную ткань мочеоточника 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, соединительные мостики в гладкомышечной ткани мочевого пузыря в отличие от

таковых в мочеточниках способны обеспечивать процесс синхронизации отдельных потенциалов действия между собой лишь при нервной стимуляции. И в результате становится возможным осуществление 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. В таком случае интерстициальные клетки Кахаля могут представлять собой «свободные пейсмекеры», обеспечивающие возникновение на относительно высокоамплитудных медленных волнах множественных сигналов деполяризации в гладкомышечных клетках для регуляции оптимального уровня соответствующего уретрального тона (Fleischmann B.K. et al., 1994; McNale N.G. et al., 2006).

Таким образом, вышеописанные органы мочевого тракта характеризуются присущими им определенными типами спонтанного автоматизма, отличающимися друг от друга ионными мембранными системами, лежащими в основе их генеза (Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; Sergeant G.P. et al., 2000; Andersson K.E, Arner A., 2004; Brading A.F., 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 - мочевыделение, - контролируемого в конечном счете гуморальным и нервным влиянием 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.

В связи с вышеизложенным 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:

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

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

Одновременной регистрацией электрической активности из разных областей гладкомышечной ткани впервые изучены особенности пейсмекерной активности органов мочевого тракта в условиях их интегративной деятельности. Проведенный сравнительный анализ показателей потенциалов действия обнаружил значительную разницу в их электрофизиологических свойствах. Выявлено, что наиболее высокоамплитудными, остроконечными спайками характеризуются мочеточники и в то же время активность уретры по своим показателям представляет собой низкоамплитудные, но с большой продолжительностью потенциалы действия.

Впервые 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. Перерезка левого мочеточника приводит к сравнению значений параметров активности обоих мочеточников.

Впервые обнаружено, что спонтанная базовая активность мочевого пузыря среди всех приграничных с ним органов модулируется влиянием на нее лишь автоматизма правого мочеточника. Показано отсутствие реакции активности мочевого пузыря после изначального отсечения левого мочеточника.

Получены новые данные, выявляющие регуляторную роль тока мочи в процессе корреляции автономных активностей органов мочевого тракта.

Впервые получены новые данные относительно воздействия гистамина на активность комбинированно взаимосвязанных друг с другом мочевого пузыря с уретрой. Активирующее влияние гистамина на электрический автоматизм мочевого пузыря не оказывает воздействия на базовую активность уретры и, таким образом, наблюдается 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

Представленная работа относится как к числу фундаментальных исследований, так и представляет большой интерес для клинической урологии. Полученные в работе результаты свидетельствуют о комплексной организации мочевой системы, реализация основной функции которой обеспечивается тесной корреляцией автономно функционирующих органов и, таким образом, работа выдвигает 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 правого мочеточника по сравнению с левым мочеточником, характеризующимся более высокими значениями амплитуды и частоты потенциала действия, а также большими компенсаторными возможностями правого мочеточника, свидетельствуют о резервной роли одного из мочеточников. Представленные экспериментальные 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОЧЕВОГО ТРАКТА

Мочевая система состоит из верхней и нижней частей, из коих верхняя включает в себя почки и мочеточники, а нижняя представлена мочевым пузырем и выводящей системой (Fry C.H. et al., 2010). У млекопитающих ВМТ обеспечивает продвижения мочи из почки в мочевой пузырь, где она кумулируется до последующего мочеиспускания (Lang R.J. et al., 1998).

Почки, будучи парными органами, располагаются в поясничной области забрюшинного пространства, при этом, правая почка лежит ниже левой, которая несколько длиннее правой и иногда имеет больший вес (Комяков Б.К., 2012). На внутреннем крае каждого из органов имеется углубление, где формируются ворота почки, ведущие в её пазуху, в которых располагаются чашечки, лоханка, мочеточник, артерия, вена и лимфатические сосуды. Почка состоит из коркового и мозгового веществ, последнее при этом, расположено в центре органа и представлено пирамидами, корковое же вещество расположено по периферии и между пирамидами. Две-три малые чашечки сливаются в большие чашечки, а они, в свою очередь, образуют лоханку почки, которая переходит в мочеточник. Малые и большие чашечки, а также лоханка располагаются в почечной пазухе (Краев А.В., 1978; Крылова Н.В., Соболева Т.М., 1994; Лопаткин Н.А., 1998).

Мочеточник представляет собой парный трубчатый орган, соединяющий почечную лоханку с мочевым пузырём и обеспечивающий проведение мочи до нижнего мочевого тракта (Osman F. et al., 2009). Мочеточники человека и различных животных несмотря на внешние различия имеют ряд аналогичных показателей как с функциональной, так и с морфологической точек зрения и являются основной проводящей системой верхних мочевыводящих путей (Бакунц С.А., 1970; Tanagho E.A., 2000). Мочеточник взрослого человека представляет собой 30 см мышечную трубку, длина которой варьирует в прямом отношении к высоте человека и положению почки (Osman F. et al., 2009). Различают в основном 3 области мочеточника: верхний или проксимальный отдел (пиелоуретеральное соустье и непосредственно прилегающая область мочеточника), средняя зона, и дистальная околопузырная область. Почечная лоханка и верхняя часть мочеточника снабжаются

кровью одной или двумя ветвями почечных артерий (а. Renalis), средняя часть - внутренней семенной (а. Spermatica) или яичниковой (а. Ovarian) артерией, а нижняя - ветвями подвздошной, внутренней подвздошной (подчревной) (а. Iliaca), а также артериями мочевого пузыря. Достигая мочеточника, каждая из артерий делится на восходящие и нисходящие ветви и образует сеть, сплетающую мочеточник (Davis J.A. et al., 1981; Tanagho E.A., 2000; Howes D.S., 2004; Rajaratnam G., 2004).

Иннервация мочеточника возникает в целиакии, аортокоронарной и брыжеечных узлах, а также в сплетениях аорты подчревных и нижних подчревных узлов. Мочеточник получает симпатическое питание от преганглионарных волокон, которые выходят из 11-го и 12-го грудного и поясничного сегментов спинного мозга. Парасимпатическое влияние осуществляется с помощью волокон блуждающего нерва, которые проходят через брюшное сплетение. Парасимпатический контроль для нижней части мочеточника осуществляется сакральным сегментом S2, S3, и S4. Аfferентные нервные волокна из верхней части мочеточника достигают спинного мозга симпатическими волокнами T11, T12 и L1 и из нижней части мочеточника направляются аfferенты в спинной мозг через тазовое сплетение с S2, S3, S4 (Howes D.S., 2004; Rajaratnam G., 2004; Osman F. et al., 2009).

У большинства млекопитающих движение мочи из почечной лоханки в мочевой пузырь происходит, как известно, посредством сопряженных с распространяющимися электрическими волнами перистальтических сокращений в мышечном слое ВМТ. Спонтанная электрическая активность или так называемая пейсмекерная активность, согласно ряду исследований, имеет миогенную природу (Bozler E., 1948; Bülbring E., 1962; Проссер Л., Браун Ф., 1967; Burnstock G., 1970; Hannappel J., Golenhofen K., 1974; Golenhofen K., 1976; Prosser C.L. et al., 1976; Lammers W.J. et al., 1996; Lang R.J. et al., 1998; Santicioli P., Maggi C.A., 1998; Osman F. et al., 2009).

В ВМТ эти спонтанные сокращения обычно считаются по происхождению миогенными, так как применение блокаторов автономной нервной системы (гуанетидин, мускариновые антагонисты) или применение тетродотоксина (ТТХ) мало влияют на сократимость ВМТ. Однако, применение специфических блокаторов сенсорной нервной системы или синтез простагландина имеют зависящие от времени и концентрации эффект как на частоту, так и на силу этих спонтанных сокращений, что указывает на то, что

высвобождение сенсорных нейропептидов и простагландины играют важную роль в поддержании и уменьшении перистальтических сокращений вдоль ВМТ (Lang R.J. et al., 1998).

Отфильтрованная моча после прохождения через чашечки почки собирается на небольшой промежуток времени в почечной лоханке и далее транспортируется через мочеточник в мочевой пузырь, где она застаивается в течение более длительного времени (часов) перед мочеиспусканием через уретру (Hammad F.T., 2015). При прохождении мочи через чашечки, лоханку и мочеточник состав мочи не претерпевает каких-либо изменений. Таким образом, единственная функция верхних мочевыводящих путей заключается в проталкивании мочи из почек в мочевой пузырь. Вместе с тем, ни чашечки, ни лоханка, ни мочеточник не являются просто проводниками. Скоординированное мышечное сокращение, распространяющееся вдоль мочеточника, обеспечивает механизм с помощью которого эта функция выполняется. Эта миогенная активность была названа мочеточниковой перистальтикой. Перистальтика мочеточника начинается преимущественно в проксимальных участках почечной лоханки и по сравнению с другими полыми органами мочеточники, характеризуются особенностями, присущими лишь им (Lang R.J. et al., 1998; Santicioli P., Maggi C.A., 1998; Lang R.J. et al., 2007; Osman F. et al., 2009).

Как уже отмечалось выше НМТ состоит из мочевого пузыря и выводящей системы (Fry C.H. et al., 2010). Мочевой пузырь представляет собой мешковидный орган, имеющий верхушку, ниже которой до области впадения мочеточников в мочевой пузырь вырисовывается тело органа, от устьев мочеточника до начала мочеиспускательного канала формируется его дно. Основание мочевого пузыря состоит из тригона, пузырно-мочеточникового перехода и переднего пузыря. Его функциональная роль заключается в контроле оттока мочи во время фаз наполнения и опорожнения, а также обеспечении предотвращения возврата мочи обратно в мочеточники (Tanagho E.A., 1982). Пузырный треугольник представляет собой часть дна мочевого пузыря, ограниченная сверху отверстиями мочеточников (основание треугольника), межмочеточниковой складкой и внутренним отверстием мочеиспускательного канала (вершина треугольника). В области пузырного треугольника слизистая оболочка гладкая и содержит крипты, иногда

принимаемые за железы. Нормальная слизистая оболочка мочевого пузыря совершенно не всасывает мочу. ГМ пузыря (детрузор) у начала внутреннего отверстия мочеиспускательного канала формируют сфинктер. Наличие внутренних и внешних сфинктеров обеспечивает высокое сопротивление мочевого пузыря оттоку мочи. У женщин выводящая система короче, чем у мужчин, поэтому снижение функции сфинктера у женщин имеет весьма серьезные последствия по сравнению с мужчинами и приводит к развитию непроизвольного мочеиспускания (недержание) (Dalkin B.L. et al., 2003; Fry C.H. et al., 2010). Более короткая выводящая система у женщин способствует проникновению инфекции в полость пузыря. Инфекции мочевых путей благоприятствуют возникновению бактериальных заболеваний у женщин, зачастую являющихся рецидивирующими (Guglietta A., 2017).

Преганглионарные парасимпатические волокна, которые осуществляют парасимпатический контроль мочевого пузыря, выходят из сакрального (S2-S4) сегмента спинного мозга и далее у основания мочевого пузыря и по всей длине его стенки чередуются в тазовых ганглиях. *In vivo*, сокращение детрузора контролируется плотной сетью парасимпатических моторных нервов. Почти каждый миоцит детрузора находится в функциональном контакте с двигательным нервом. Рефлекторное опорожнение мочевого пузыря осуществляется благодаря сегментарным центрам симпатической (боковые рога спинного мозга на уровне сегментов L₁-L₃) иннервации. Симпатические волокна сокращают сфинктер и расслабляют детрузор. Парасимпатические волокна вызывают расслабление сфинктера и сокращение детрузора (Авдей Г.М., 2003). Если сокращение купола мочевого пузыря преимущественно обеспечивается парасимпатическими волокнами то в отношении основания мочевого пузыря (тригон) и уретры показано регуляция наряду с парасимпатическими также и симпатическими волокнами, а соматические волокна контролируют сфинктер последнего (Fry C.H. et al., 2010).

Основная функция мочевого пузыря у млекопитающих заключается в хранении и удалении мочи, причем данное свойство присуще всем видам. Тем не менее, те млекопитающие, которые используют мочу в качестве маркера территориального запаха, характеризуются несколько отличными функциональными характеристиками, поскольку в этом случае необходим дополнительный механизм для получения небольших всплесков

мочи. Допускается, что пуринаргические и холинергические функции парасимпатической иннервации были развиты с этой целью. Таким образом, свойства нестимулированного детрузора одинаковы для разных видов.

При наполнения мочевого пузыря расслабляется в отличие от выводящего тракта, характеризующегося высокой устойчивостью в этих условиях. Во время опорожнения сопротивление выводящей системы падает, а в стенке мочевого пузыря создается высокое напряжение, повышающее внутрипузырное давление. Данный процесс координируется в стволе мозга и сакральном спинном мозге, контролируя активность автономных и соматических эфферентов к гладкой мускулатуре мочевого пузыря (детрузора) и уретры (Andersson K.E, Arner A., 2004; Brading A.F., 2006; Fry C.H. et al., 2010).

Изменения напряжения мышечного слоя стенки мочевого пузыря и сопротивления оттоку в основном регулируются путем изменения сократительной функции компонентов гладкой и скелетной мышцы этих зон, которые в свою очередь, регулируются автономной и соматической иннервацией. Во время опорожнения релаксация мышечных стенок мочевого пузыря предшествует сокращению детрузор (Dalkin B.L. et al., 2003; Fry C.H. et al., 2010).

Гладкомышечная ткань мочевого пузыря, подобно мочеточнику характеризуется миогенной автономной активностью (Drake M.J. et al., 2003; Andersson K.E., Arner A., 2004). *Ex vivo* спонтанная сократительная и электрическая активность наблюдается как в изолированном мочевом пузыре, так и в его мышечных многоклеточных препаратах или даже в единичных клетках детрузора (Sibley G.N., 1984; Sui G. et al., 2009). Спонтанная активность мочевого пузыря устойчива к ТТХ, но исчезает при воздействии агентов, которые ограничивают трансмембранный приток Ca^{2+} (Guarneri L. et al., 1991).

Мочевой пузырь функционирует комбинированно с гладкомышечной и скелетной тканью уретры с целью обеспечения эффективного наполнения мочой и предотвращения ее оттока. Уретральная ГМ состоит из внутреннего продольного и внешнего циркулярного слоев. При сокращении продольной мышцы происходит мочеиспускание, а циркулярные ГМ предотвращают отток мочи. Компоненты скелетных мышц образуют неполное кольцо вокруг уретры и способствуют тем самым механизму внешнего сфинктера (Ho K.M. et al., 1997; Burnet A.L. and Mostwin J.L., 1998; Strasser H. et al., 2000a; Fry C.H. et al., 2010).

Свойства ГМ уретры в отличие от мочевого пузыря зависят от вида млекопитающих. Хотя основная функция данного органа для всех типов заключается в предотвращении утечки мочи при наполнении пузыря и последующем мочеиспускании, тем не менее между видами наблюдается вариабельность таких факторов как размер, геометрия НМТ, давление, которое может возникать в мочевом пузыре при наполнении, а также роль поперечно-полосатых мышц, участвующих в контроле давления уретры (Brading A.F., 2006).

Иннервация уретры осуществляется как симпатическими, так и парасимпатическими волокнами. Активность парасимпатических волокон срамного нерва расслабляет уретральную ГМ, особенно в проксимальной части, и, следовательно, область начала оттока. Симпатические волокна подчревного нерва (T10-L2) приводят к сокращению мышц последнего (Nishimatsu H. et al., 1999; Bagot K. and Chess-Williams R., 2006). Уретральную скелетную мышцу, образующую рابدосфинктер, который способствует эффекту воздержания путем значительного увеличения сопротивления, иннервируют соматические волокна (Creed K.E. and vander Werf B.A., 2001).

Интересным является факт автономности и миогенности спонтанной электрической активности уретры, являющейся органом, тесно взаимосвязанным с функциональной активностью мочевого пузыря. В ранних исследованиях показано, что денервация и, более того, изоляция и канюлирование уретры не препятствуют возникновению тонуса (Hashitani H. et al., 1996; Hashitani H., Edwards F.R., 1999). Мочевой пузырь и уретра, характеризуясь самостоятельной спонтанной активностью, представляют собой комплексную систему взаимодействующих органов. При этом, чередующие друг друга функции каждого из них реализуются благодаря строгой синхронизации их контрактурной деятельности (Drake M.J. et al., 2003; Andersson K.E., Arner A., 2004; McHale N.G. et al., 2006).

Спонтанная и, соответственно, механическая активность уретры способствуют повышению мышечного тонуса для предотвращения оттока мочи из мочевого пузыря. Последующая важная функция мочевого пузыря - опорожнение - обеспечивается возникновением координированной контрактуры и релаксацией уретры (Andersson K.E., Arner A., 2004; Brading A.F., 2006; McHale N.G. et al., 2006; Fry C.H. et al., 2010).

Таким образом, имеет место тесное комбинированное функционирование мочевого пузыря с уретрой.

1.2. СПОНТАННАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК

Гладкомышечная ткань представляет собой однородную массу, состоящую из веретеновидных клеток, которые характеризуются чрезвычайной вариабельностью при сравнении их признаков в различных органах (Орлов Р.С., 1967). ГМК, в отличие от других возбудимых образований, в нормальных условиях способны находиться в состоянии спонтанной электрической активности (Bülbring E., 1962; Huizinga J., Walton P.D., 1989; Lang R.J. et al., 2007). Последняя ритмична по своей природе и отличается по своим показателям не только в различных типах тканей, но и в пределах одних и тех же образований (Tomita T., Watanabe H., 1973; Connor J.A. et al., 1974; Prosser C.L. et al., 1976; Prosser C.L., 1978; Каплуненко Н.А., Шевчук П.Н., 1984; Шевчук П.Н., Каплуненко Н.А., 1985; Koh S.D. et al., 1998; Sanders K.M. et al., 2012; Sanders K.M. et al., 2016).

Основная функциональная роль гладкой мускулатуры большинства висцеральных органов заключается в обеспечении ритмичной перистальтики, регулируемой миогенным, нервным и гуморальным механизмами. При этом, именно миогенная природа возникновения ритмогенеза определяет функциональную особенность данного типа тканей (Бакунц С.А., 1970; Calson G.M. et al., 1972; Grivel M.L. & Ruckebusch Y., 1972; Bortoff A., 1976; Osman F. et al., 2009).

Так, в отличие от скелетной мышцы, стенки таких висцеральных органов, как кишечник, мочеточник, желудок и матка, развивают спонтанные сокращения в условиях их изоляции и денервации и даже после блокады нейронов интрамуральных ганглиев. Т.о., разряды активности не обусловлены передачей к мышце нервных импульсов, и имеют не нейронное, а миогенное (как в сердце) происхождение (Schmidt R.F. & Thews G., 1983).

ПП обычной ГМК возбуждается лишь при воздействии внешних раздражителей (электрический, механический, химический, распространение электрической волны из соседней активированной области) (Kobayashi M., 1965; Sui J.L. and Kao C.Y., 1997a, 1997b). Вместе с тем, наряду с описанными клетками существуют и пейсмекерные клетки, в которых электрическая активность возникает спонтанно. В верхних мочевых путях спонтанная деполяризация, характерная для этих клеток, как правило связана с активацией

Ca^{2+} каналов L-типа (Santicioli P. et al., 1995), которой противодействуют Ca^{2+} -зависимые K^+ каналы (Lang R.J. and Zhang Y., 1996). К числу важных факторов, регулирующих спонтанную активность ГМК, относится уровень поляризации мембраны (Kobayashi M., 1969; Kobayashi M., 1971; Казарян К. В. и соавт., 1990).

В зависимости от вида животного и, соответственно, типа ткани а также ее областей наблюдается спонтанный электрический автоматизм с различными характеристиками активности. Пейсмекерная активность ГМ представлена двумя основными типами электрической активности: медленные флюктуации МП и быстрые разряды в виде ПД. Методом внутриклеточной регистрации показано, что ПД и МВ возникают в различных участках клеточной мембраны (Kuriyama H., Tomita T., 1965). Все ритмичные процессы, более медленные, чем спайки, могут быть объединены единым термином "медленные волны" (Golenhofen K., 1976). Наряду с быстрыми пикоподобными потенциалами весьма распространены эти МВК МП. Они представляют собой подпороговые флюктуации МП от исходного уровня в сторону деполяризации, при достижении которой отмечается относительно быстрый подъем потенциала, плато и последующее восстановление величины ПП (Kuriyama H. et al., 1967 a, b; Tomita T., Watanabe H., 1973; Богач П.Г., 1974; Prosser C.L. et al., 1976; Каплуненко Н.А., Шевчук П.Н., 1984). Еще в ранних исследованиях была выдвинута гипотеза о наличии определенной связи между МВК МП и периодическими изменениями в скоростях потока ионов Na^+ (Bülbring E., 1962). При этом, возникновение фаза подъема медленной деполяризации обеспечивалось увеличением натриевой проницаемости, а последующая реполяризация с ритмичным активным выходом Na^+ через Na^+ - K^+ насос (Job D., 1969; Liu J. et al, 1969). Натриевая проводимость, формируя фазу деполяризации МВ, способствует увеличению проводимости к ионам Cl^- . Увеличение же хлорной проводимости мембраны основывалось на укорочении длительности суммарной МВ при замене хлора в среде на менее проницаемые анионы (пропионат, изатионат), в то время как начальная деполяризация волны оставалась без изменений (El-Sharkawy T.Y., Daniel E.E., 1975a; El-Sharkawy T.Y., Daniel E.E., 1975c). Наряду с ионами Na^+ в регуляции МВА определенная роль отведена и ионам Ca^{2+} (Tamai T., Prosser G., 1966; El-Sharkawy T.Y., Daniel E.E., 1975c; Connor J.A. et al., 1977; Mangel A. et al., 1979; Dahms V. et al., 1987). В ГМК тонкого кишечника наблюдается МВА двух типов: первый -

оубаинчувствительный, второй - создается ацетилхолином и не зависит от воздействием оубаина. Показано, что второй из них, более чувствителен к уровню внешнего Ca^{2+} и блокаторам его каналов (Dahms V. et al., 1987). Наряду с ионами Na^+ и Ca^{2+} важная роль ионов K^+ в генезе волновой активности мышц желудочно-кишечного тракта было показана и в последующих исследованиях (Богач П.Г. и соавт., 1972; Богач П.Г., 1974; Каплуненко Н.А., 1975).

Анализ медленной электрической активности ГМ препаратов позволил выделить различные типы активности. Так, для продольной мускулатуры желудочно-кишечного тракта характерен волновой процесс приближающийся к синусоидальной форме (Hara J., Ito J., 1979; Smith T.K. et al., 1987a). Аналогичный тип активности отмечен и для проксимальной зоны мочеточника, желудка и кишечника кошек, собак, свиней и человека (Papasova M.P. et al., 1968; El-Sharkawy T.Y. et al., 1978; Szurszewski J.H., 1981; Huizinga J.D. et al., 1983; Dahms V. et al., 1987; Huizinga J.D. & Chow E., 1987; Du C. & Conklin J.L., 1989; Rae M.G. et al., 1998). У крыс, морских свинок, кроликов, хомяков наблюдается колебательный процесс, на фазе плато деполяризационной волны которого регистрируются пикоподобные осцилляции. (Prosser C.L., 1978; Connor J.A. et al., 1979; Tomita T., 1981; Kuriyama H., Makita Y., 1983; Шевчук П.Н, Каплуненко Н.А., 1985).

Если МВ появляются вне зависимости от возникновений ПД, то последние могут наблюдаться на любой фазе МВ (Bülbring E. et al., 1958; Bülbring E., 1962; Богач П.Г., Чайченко Г.М., 1965; Орлов С.Н, 1981). Таким образом, МВА создает основу для возникновения спайков и сопряженной с ними последующей контрактуры (Bülbring E., 1962; Орлов Р.С., 1967).

ПД ГМК могут генерироваться как спонтанно, так и в ответ на механическую, химическую и электрическую стимуляцию. В классических исследованиях Боцлера (Ichikawa S., Vozler E., 1955) посвященных изучению активности ГМК, показано, что ПД могут возникать либо от водителей ритма, локализованных в определенных областях (например, в околопочечной области мочеточника) (Бакунц С.А., 1970), либо могут регистрироваться от любой одиночной клетки, являясь результатом возникающих в данной клетке и пришедших сюда ПД, как это наблюдается в *taenia coli* морской свинки (Bülbring E., 1962), в тонком кишечнике человека (Kirk D., 1981; Kubota M. et al., 1983; Huizinga J.D. et

al., 1985; Huizinga J.D. & El-Sharkawy T.Y., 1986; Huizinga J.D. & Chow E., 1987; Huizinga J.D. & Waterfall W.E., 1988; Riezzo G. et al., 1992).

Как уже отмечалось выше, ионы Na^+ важны для генерации спонтанной МВА. В возникновении спонтанной пиковой активности подчеркивается основная роль ионов Ca^{2+} , поскольку последняя возникает в Ca^{2+} содержащем безнатриевом растворе (Tomita T., Watanabe H., 1973). В ранних исследованиях по изучению характеристик и ионной природы ПД мочеточника морской свинки было показано, что внеклеточная концентрация Ca^{2+} играет основную роль для сопряжения возбуждение-сокращение и изменения длительности ПД, тесно связанной с сократимостью (Daniel E.E. et al., 1982; Jamaguchi H., 1986; Williams D.A., Fay F.S., 1986; Ashida T. & Blaustein M., 1987; Smith J.B. et al., 1989; Fry C.H. et al., 1994). Сокращение ГМ инициируется увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (Johann C. Rüegg, 1992). Известно, что внутриклеточная концентрация ионов кальция для ГМ образований, подобно другим возбудимым тканям, поддерживается на достаточно низком уровне по сравнению с внеклеточной средой (Daniel E.E. et al., 1982; Jamaguchi H., 1986; Williams D.A., Fay F.S., 1986; Ashida T. & Blaustein M., 1987; Smith J.B. et al., 1989; Fry C.H. et al., 1994). Наличие высокого концентрационного градиента обеспечивает вход ионов Ca^{2+} в гладкомышечную ткань через специализированные ионные каналы L и T-типа (Montgomery B.S. and Fry C.H., 1992; Sui G.P. et al., 2003b; Zamponi G.W., 2016). Помимо внеклеточного Ca^{2+} внутриклеточное содержимое клетки обогащается также данными ионами благодаря их высвобождению из внутриклеточных хранилищ (Fry C.H. et al., 1994; Sanders K.M., 2001; Brading A.F., 2002; Ganitkevich V. et al., 2002; Somlyo A.P., Somlyo A.V., 2002; Wu C. et al., 2002). Увеличение же Ca^{2+} является кратковременным, и скоро Ca^{2+} из клетки удаляется либо посредством Na-Ca обменного механизма (Wu C., Fry C.H., 2001) и АТФ-зависимого Ca^{2+} -насоса (Liu L. et al., 2006), либо повторно накапливается во внутриклеточных хранилищах с помощью “sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase” насоса (SERCA) (Nobe K. et al., 2001).

Несмотря на большое разнообразие форм ПД, они в основном могут быть выделены в две группы: пикообразного типа и типа плато (Holman M.E., 1958; Abe J., Tomita T., 1960; Bülbring E., 1962; Орлов P.C., 1967; Bury V.A., Shuba M.F., 1976; Кочемасова Н.Г., 1982). ПД типа плато, имеют длительную фазу реполяризации, так называемое плато. Подобный тип

ПД характерен в основном для мочеточников различных животных. Длительность их даже может превышать 1 сек (Shuba M.F., 1977a; Shuba M.F., 1977b; Кочемасова Н.Г., 1982). Однако, продолжительность пикоподобных ПД ГМ образований также значительно превышает таковые скелетных мышц и может варьировать от 7 мсек в *taenia coli* морской свинки, до 80 мсек для *retractor penis* собаки (Bülbring E., 1962; Орлов Р.С., 1967).

В течение достаточно длительного периода времени считалось, что спонтанная электрическая активность в основном зарождается в ГМК, однако, в последние годы обнаружилось, что наряду с последними имеются как несколько отличные от них ГМК, так и специализированные пейсмекерные образования, которые морфологически и функционально отличаются от типичных ГМК и могут быть генераторами спонтанной электрической активности (McHale N. et al., 2006).

Так, пиелоуретеральный пейсмекерный механизм считается триггером для возникновения ритмичных периодических ПД и обусловлен атипичными гладкомышечными веретеновидными клетками, образующими рыхлую сеть на поверхности мышечного слоя. В АГМК имеются осцилляторы, изменяющие внутриклеточное содержимое ионов Ca^{2+} , что способствует возникновению спонтанной деполяризации мембраны и её распространению на типичные мышечные клетки. Несмотря на то, что АГМК создают спонтанную распространяющуюся деполяризацию с высокой частотой (10-40 мин⁻¹), возникающие на их основе ПД, в типичных ГМК имеют более низкую частоту (6-15 мин⁻¹). Это обусловлено длинным рефрактерным периодом, связанным с входом индуцированного Ca^{2+} в клетку в период генеза ПД (Lang R.J. et al., 2007; Berridge M.J., 2008). Таким образом, подтверждается ведущая роль атипичных клеток в возникновении пейсмекерной активности верхних мочевыводящих путей.

В последние годы в различных органах мочевой системы был обнаружен новый тип клеток, который по описанию Рамона и Кахаля более 100 лет назад был причислен к специфическим нейронам. Эти, так называемые «интерстициальные нейроны», примерно 20 лет назад с применением современных методов, включая электронную микроскопию и иммуногистохимию были идентифицированы и названы интерстициальными клетками Кахаля (ИКК(ICC)) (Faussonne-Pellegrini M.S. et al., 1977; Thuneberg L., 1982; Faussonne-Pellegrini M.S., Thuneberg L., 1999). Последние морфологически отличались от нормальных

ГМК и имели различное количество ветвей (Sergeant G.P. et al., 2000). Впоследствии было выявлено, что они действуют как электрические пейсмекеры, управляя перистальтической активностью во всем кишечнике и играют ключевую роль в качестве посредников при передаче сигналов от нервов к ГМ (Gil K. et al., 2009; McCloskey K.D., 2010).

ИКК обнаружены вдоль всего желудочно-кишечного тракта и локализованы главным образом в гладкомышечных слоях кишечника. Известно, что они играют важную роль в контроле моторики желудочно-кишечного тракта, обеспечивая возникновение электрических импульсов для генерации МВ (Huizinga J.D. et al., 1995; Koh S.D. et al., 1998; Farrugia G., 2008; Huizinga J.D. et al., 2009). Характерной особенностью ИКК является экспрессия трансмембранных тирозинкиназных рецепторных белков, включая рецептор c-kit (CD117), который позволяет идентифицировать ИКК с использованием иммуногистохимических и молекулярных методов (Lammie A. et al., 1994). Используя маркировку анти-c-kit, показано, что ИКК расположены на границе пучков ГМ в мочевом пузыре морской свинки и обладают потенциальной пластичностью и собственной спонтанной активностью (McCloskey K.D., Gurney A.M., 2002). Они ответственны за генерацию Ca^{2+} волн и нервно-мышечную передачу, участвуют также в распространении и модуляции перистальтических волн от уротелия в нижний детрузор и играют значительную роль в дисфункции мочевого пузыря (Shafi k.A. et al., 2004; Metzger R. et al., 2004; Metzger R. et al., 2005; Metzger R. et al., 2008; Koleda P., Pilecki W., 2014).

Основные функции ИКК описаны для желудочно-кишечного тракта, однако, в других висцеральных органах также могут быть найдены ИКК-ПК (ICC-like cells (ICC-LC)), в том числе в нижних мочевых путях, где они обеспечивают аналогичные функции, действуя как электрические пейсмекеры и в качестве промежуточных клеток, участвующих в модуляции нейротрансмиссии к соседним клеткам гладкой мускулатуры (Lang R.J. & Klemm M.F., 2005; Lang R.J. et al., 2006; Di Benedetto A. et al., 2013). Роль ИКК-ПК в качестве пейсмекеров и нейромодуляторов становится все более очевидной, и изучение внутриклеточной динамики Ca^{2+} тока поможет лучше понять значение их роли в возбудимости НМТ (Drumm V.T. et al., 2014). ИКК-ПК были обнаружены в большинстве органов: сердце, пищеварительный тракт и прилегающие железы, дыхательная система, мочевая система, женская репродуктивная система, сосудистая сеть (кровеносные сосуды,

грудной канал, серозные мембраны). Они имеют уникальную морфологию, собственные иммуногистохимические и электрофизиологические свойства, создают гомо- и гетероклеточные контакты, участвующие в различных физиологических и патологических процессах и образуют трехмерные сети (Popescu L.M., Faussone-Pellegrini M.S., 2010; Aleksandrovykh V. et al., 2016; Cretoiu D., Cretoiu S.M., 2016; Faussone-Pellegrini M.S., Gherghiceanu M., 2016; Mirancea N., 2016). В НМТ они формируют функциональный синцитий с нервами и ГМК, а также недавно идентифицированными клетками PDGFR α ⁺ (platelet-derived growth factor receptor α) (Koh B.H. et al., 2012; Monaghan K.P. et al., 2012; Lee H. et al., 2013; Lee H. et al., 2014). Показано, что ИКК-ПК функционируют как электрические пейсмекеры в уретре и предстательной железе, а в мочевом пузыре служат промежуточными клетками для передачи нервных сигналов к ГМК. Внутриклеточные переходные процессы, возникающие в результате высвобождения Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума (ER), имеют фундаментальное значение для физиологических функций ИКК-ПК. Распространение этого Ca²⁺ сигнала в дальнейшем поддерживается притоком Ca²⁺ из вне и митохондриальным Ca²⁺, высвобождаемым из цитозольных уровней Ca²⁺ (Berridge M.J. & Galione A., 1988; Sergeant G.P. et al., 2001; Sneyd J. et al., 2004; Berridge M.J., 2008; Sergeant G.P. et al., 2008; Hashitani H. et al., 2010).

В 2010 году ИКК-ПК (ICC-LC) термин который был предложен Popescu и Faussone-Pellegrini, заменяется на термин «телоциты» (TC) (Popescu L.M., Faussone-Pellegrini M.S., 2010; Faussone-Pellegrini M.S., Popescu L.M., 2011). Они обычно расположены вблизи клеток гладкой мускулатуры, нервов, иммунцитов (макрофагов, тучных клеток и лимфоцитов), стволовых клеток, меланоцитов (Luesma M.J. et al., 2013), эритроцитов (Chang Y. et al., 2015) и клеток Шванна в сердце (Gherghiceanu M., Popescu L.M., 2012) и могут участвовать в сигнальных процессах, подвижности, репарации, иммунологических ответах и в патофизиологическом фоне заболеваний (Popescu L.M., Faussone-Pellegrini M.S., 2010; Cretoiu S.M. et al., 2013; Cretoiu S.M., Popescu L.M., 2014; Aleksandrovykh V. et al., 2016). В мочеточнике и в мочевом пузыре TC в основном существуют между пучками ГМ (Zheng Y. et al., 2012).

Пейсмекерный механизм у АГМК и ИКК в основном одинаков, и обеспечиваемый ими сигнал распространяется на дистанции не более 50 мкм. В то же время электрогенный

механизм ИКК специфичен для кишечного тракта, а для мочевого пузыря и пиелоуретерального соустья, скорее всего, выполняет роль механизма, поддерживающего ритмогенез (Hashitani H. et al., 2004a, b; Hashitani H. et al., 2005), нежели создающего сокращения или перистальтику мочеточника.

1.3.ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СПОНТАННАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРГАНОВ МОЧЕВОГО ТРАКТА

1.3.1. Мочеточник. Гистологические срезы мочеточника обнаруживают три различных слоя: слизистый (*tunica mucosa*), мышечный (*tunica muscularis*), и адвентициальный (*tunica adventitia*) (Copenhaver W.M, Johnson D.D., 1958; Gosling J.A. & Dixon J.S., 1978; Howes D.S., 2004; Rajaratnam G., 2004). Слизистая оболочка образована многослойным (5-6 слоев клеток) переходным эпителием, который специализирован для обеспечения контрактуры, при этом он служит смазочным материалом, позволяющим переходным клеткам эпителия скользить друг над другом. По всей длине мочеточника слизистая оболочка образует продольные складки (Chambers R., De Renyi G.S., 1925; Линкевич В.Р., 1965; Швалев В.Н., 1965; Tanagho E.A., 2000). Поверхностный слой переходного эпителия служит в качестве защиты от кислотности мочи (Le Gros Clark W.E., 1958). Мышечная оболочка в верхней трети мочеточника имеет тонкий мышечный слой, который состоит из мышечных волокон. Мышечные спирали, начинаясь тонкими нежными тяжами в проксимальном сегменте малых почечных чашечек, идут в толще стенки верхних мочевых путей в направлении каудального конца мочеточника, постепенно утолщаются и достигают наибольшей толщины в дистальном отделе органа (Баялова С.А., 1951; Баялова С.А., 1952; Бакунц С.А., 1970). В средней трети находятся три мышечных слоя: хорошо развитый круговой, организованный внутренний продольный, и менее развитый внешний. Нижняя треть мочеточника состоит из большого числа продольных волокон и некоторых, слабо выраженных, круговых пучков. Снаружи мочеточник покрывает адвентициальный слой, который состоит из рыхлой, фиброзной, эластической и соединительной тканей (Osman F. et al., 2009). В отличие от ранних восприятий ГМ мочеточников в качестве истинного синцития (Bozler E., 1938 b, 1948) последующие морфологические исследования

выявили наличие протоплазматических межклеточных мостиков “gap junctions”. Последние, связывая отдельные клетки друг с другом, обеспечивают проведения возбуждения в гладкой мускулатуре (Bergman R.A., 1958; Tahara H., 1990; Osman F. et al., 2009). Электрические импульсы, являясь чисто миогенным процессом, распространяются благодаря этим щелевым переходам и, при этом, подавление ПД в любом участке мочеточника будет прерывать распространение контрактуры и в целом перистальтику (Uehara Y. and Burnstock G., 1970; Tahara H., 1990; Santicioli P. and Maggi C.A., 1998).

Основная функциональная роль мочеточника заключается в обеспечении необходимой ритмичной перистальтики, позволяющей выводить мочу из почечной лоханки и проводить её до самого мочевого пузыря. Данный процесс обеспечивается возникновением электрических импульсов, лежащих в основе генеза распространяющихся сократительных волн (мочеточниковая перистальтика) (Osman F. et al., 2009; Hammad F.T. 2015). Процесс, регулирующий перистальтику мочеточника миогенен по своей природе и причинно обусловлен активными специализированными пейсмекерными клетками, находящимися в почечной лоханке (Lang R.J. et al., 1995; Lang R.J. et al., 1998; Rae M.G. et al., 1998; Santicioli P., Maggi C.A., 1998; Davison M.E., Lang R.J., 2000; Lang R.J. et al., 2006a, b; Sakamoto K. et al., 2006; Borisova L. et al., 2007; Lang R.J. et al., 2007; Osman F. et al., 2009). Поскольку убедительных доказательств локального контроля моторики мочеточника холинергическими или норадренергическими нервами не было получено, предполагается, что нейрогенное воздействие играет ограниченную роль в модулировании перистальтики мочеточника (Boyarsky S. and Labay P., 1969; Weiss R.M., 1992; Santicioli P. and Maggi C.A., 1998). Миогенная теория перистальтики мочеточника была разработана в ранних работах Энгельманна (Engelmann T.W., 1869), согласно которым каждый импульс сокращения мочеточника проходит из одной клетки в другую и, таким образом, весь мочеточник работает как функциональный синцитий.

Согласно вышеизложенному, перистальтическая активность мочеточника начинается в пейсмекерных клетках, расположенных в зоне пиелoureтерального соустья (Hannappel J., Golenhofen K., 1974; Constantinou C.E., Yamaguchi O., 1981; Tsuchida T. et al., 1981; Lang R.G. et al., 1998; Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; Lang R.G. et al., 2001; Weiss R.M. et al., 2006). Данная специализированная высокоавтономная зона, выполняющая роль

водителя ритма, расположена в проксимальной области пиелoureтерального соустья и имеет линейную величину в 3-4 мм (Бакунц С.А., 1970; Santicioli P., Maggi C.A., 1998; Казарян К.В. и соавт., 2007). Интересным является факт обнаружения в вышерассматриваемом локусе верхних мочевых путей АГМК (Lang R.J. et al., 1995; Lang R.J. et al., 1998; Rae M.G. et al., 1998; Santicioli P., Maggi C.A., 1998; Klemm M.F. et al., 1999; Davison M.E., Lang R.J., 2000; Pezzone M.A. et al., 2003; Lang R.J. et al., 2006 a, b; McNale N. et al., 2006; Sakamoto K. et al., 2006; Weiss R.M. et al., 2006; Borisova L. et al., 2007; Lang R.J. et al., 2007; Osman F. et al., 2009). Именно данный фактор может обеспечивать полярность распространения перистальтической волны (Klemm M.F. et al., 1999). Более того, пейсмекерные потенциалы, возникающие благодаря наличию атипичных клеток, имеют частоту значительно превышающую таковые, зарегистрированные из типичных ГМК (Weiss R.M. et al., 2006), расположенных вдоль всего мочеточника, включая также пиелoureтеральное соустье.

При заполнении нейробиотином, выявлялась веретенообразная форма у обоих типов ГМК, однако атипичные клетки наблюдаемые в верхних мочевых путях, по размеру уступали (160 мкм) типичным ГМК (250 мкм). Цитоплазма этих клеток хуже окрашивалась с трихромом Массона и имела меньшие ядра по сравнению с типичными клетками гладкой мускулатуры (Gosling J.A., 1970; Dixon J.S. and Gosling J.A., 1982).

Согласно литературным данным (Zawalinski V.C. et al., 1975) ПД, зарегистрированный из проксимального отдела почечной лоханки, по своим характеристикам значительно отличается от ПД, отводимого от типичных ГМК мочеточника. Действительно, пейсмекерный ПД почечной лоханки представляет собой простую волну с медленно развивающейся деполяризацией или “препотенциалом”, предшествующим медленному спайку. Эти ПД колоколообразны, не имеют фазу плато и характеризуются медленной постгиперполяризацией. В основе деятельности пейсмекерных клеток почечной лоханки лежат ритмичные медленноволновые нераспространяющиеся процессы. Частота ритма пейсмекера у разных животных варьирует от 15-24 мин⁻¹. На расстоянии уже нескольких миллиметров от ритмоводителя МВ исчезают и регистрируются только спайковые четко ритмичные, приближающиеся по своей точности к пейсмекерам сердца, распространяющиеся разряды (Бакунц С.А., 1970; Santicioli P., Maggi C.A., 1998;

Казарян К.В. и соавт., 2007). Потенциал же действия типичных ГМК мочеточника характеризуется первоначальным всплеском, за которым следует медленный компонент, так называемая фаза плато с наложенными колебаниями (Kuriyama H. and Tomita T., 1970; Shuba M.F., 1977 a,b; Santicioli P., Maggi C.A., 1998). Кроме того, скорость подъема ПД заметно быстрее в дистальной, чем проксимальной части почечной лоханки (Santicioli P. & Maggi C.A., 1998).

Наряду с атипичными и обычными ГМК в проксимальной части почечной лоханки морской свинки, выявлены фибробластоподобные клетки, которые напоминают ИКК, однако, не являются пейсмекерами в верхних мочевыводящих путях (Lang R.J. et al., 1998; Klemm M.F. et al., 1999). Они функционируют в качестве промежуточных клеток участвующих в передаче сигналов между атипичными и типичными ГМК. Как внутриклеточные, так и внеклеточные электрофизиологические исследования почечной лоханки и мочеточника установили, что каждый ведущий ПД, который распространяется вдоль всего органа до мочевого пузыря, предшествует перистальтическому сокращению (Kuriyama H., Tomita T., 1970; Hannappel J., Golenhofen K., 1974; Zawalinski V.C. et al., 1975; Smith R.D. et al., 2002; Lang R.J. et al., 2006b; Osman F. et al., 2009).

Несомненно, для рассматриваемых образований определенный интерес вызывает наличие латентных пейсмекеров вдоль всего мочеточника (Shiratori T. and Kinoshita H., 1961). В нормальных условиях основные пейсмекеры обуславливают перистальтическую деятельность всего органа, латентные же ритмоводители в этих условиях являются проводниками активности. При подавлении исходно активных пейсмекеров, молчание могут брать на себя функцию ритмоводителей (Shuba M.F., 1977a; Imaizumi Y. et al., 1989a). ПД, вызванный в любом локусе мочеточника, способен распространяться орто- или антидромно, вызывая распространение волны возбуждения-сокращения, т.е. перистальтику или антиперистальтику (Meini S. et al., 1995). Латентные пейсмекеры способны возбуждаться при воздействии различных физиологически активных соединений (Shuba M.F., 1977a, b; Maggi C.A. et al., 1986, 1988a; Dodel R.C. et al., 1996; Iselin C.E. et al., 1996; Patacchini R. et al., 1998). Так, согласно полученным в нашей лаборатории результатам, средняя, исходно молчащая зона мочеточника морской свинки, в таких экстремальных ситуациях как нарушение электрической проводимости, стимуляция ФАС, способна

становиться ритмоводителем с более высокой импульсацией для восстановления функциональной активности органа (Казарян К.В. и соавт., 1990; Казарян К.В. и соавт., 2001).

Спонтанная электрическая активность мочеточника вызывает определенный интерес, поскольку пейсмерная ритмичная деятельность наблюдаемая в мочеточнике, имеет большое сходство с электрической активностью сердца. В обоих органах электрическая и, соответственно, механическая активности возникают в атипичных пейсмерных клетках, расположенных в самых проксимальных участках этих органов (в предсердиях и в почечной лоханке) (Bozler E., 1942a,b; Burnstock G. & Prosser C.L., 1960; Santicioli P. & Maggi C.A., 1998).

1.3.2. Мочевой пузырь. Гистологическое строение стенки мочевого пузыря имеет большое сходство с таковым в мочеточнике. В стенке органа обнаруживаются четыре оболочки: слизистая, мышечная, серозная и адвентициальная. Слизистая оболочка (*tunica mucosa*) мочевого пузыря состоит из многослойного (3-6 слоя клеток) переходного эпителия (уротелий) и собственной пластинки (*lamina propria*). Последняя образована относительно толстым слоем рыхлой соединительной ткани, которая богата эластическими волокнами, кровеносными и лимфатическими сосудами, а также нервными волокнами. Если слизистая оболочка пузыря не растянута, то наблюдается множество складок, которые, однако, отсутствуют в области мочепузырного треугольника (Афанасьева Ю.И. и соавт., 2004; Сапин М.Р. и соавт., 2009; Константинов В. и соавт., 2012; Держинский Ф.Я. и соавт., 2014). Довольно толстая мышечная оболочка обеспечивает сокращение органа и образует основную массу стенок мочевого пузыря, которые состоят из пучков гладкомышечных волокон, расположенных в три слоя: наружный, внутренние-продольный и средний циркулярный. Наиболее развитый средний слой мышечной оболочки, образует сфинктер, в районе шейки вокруг отверстия, обеспечивая выход в мочеиспускательный канал. Внутренний слой - самый слабый, состоит из пучков мышц продольного, частично косого, направления и развит лишь в области дна мочевого пузыря. Наблюдаемая для всех трех мышечных слоев неравномерность развития, при сильном растяжении пузыря приводит к сильному истончению его стенок и вытяжению слизистой оболочки. Серозная оболочка

представлена висцеральной брюшиной, расположенной только на верхней и латеральной поверхностях мочевого пузыря. Адвентициальная оболочка находится в тех областях мочевого пузыря, где он не покрыт серозной оболочкой, т. е. на ретроперитонеальных поверхностях и состоит из богато васкуляризованной рыхлой соединительной ткани с хорошо развитой сетью автономных нервных волокон, чувствительные окончания которых проникают до эпителиальных клеток слизистой оболочки (Афанасьева Ю.И. и соавт., 2004; Сапин М.Р. и соавт., 2009; Fry C.H. et al., 2010; Константинов В. и соавт., 2012; Дзержинский Ф.Я. и соавт., 2014).

Как уже отмечалось выше, функция мочевого пузыря выполняется за счет реализации кумуляции мочи и ее выведения. При этом, первая фаза обеспечивается растяжением стенок органа, а вторая - сокращением мышц (Abrams P. et al., 2002). Миогенность электрической и, соответственно, в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*, сократительной активности детрузора является важной характеристикой гладкой мускулатуры мочевого пузыря (Daniel E.E. et al., 1983; Dixon J. and Gosling J.A., 1987; Brading A.F., 1992; Andersson K.E., 1993; Herrera G.M. et al., 2000; Drake M.J. et al., 2001; Drake M.J. et al., 2003a). Так, показано, что *in vitro*, спонтанная электрическая активность мочевого пузыря устойчива к ТТХ, гексаметониуму, атропину, блокаторам α - и β -адренорецепторов, сурамину, однако эффективно ингибируется блокаторами каналов Ca^{2+} и стимуляторами каналов K^+ (Andersson K.E. and Forman A., 1986; Fovaeus M. et al., 1989; Andersson K.E., 1993; Imai T. et al., 2001; Imai T. et al., 2002). Спонтанные возбуждающие потенциалы (SEJPs) регистрируются из большинства клеток гладкой мускулатуры мочевого пузыря. Эти потенциалы сильно отличаются как по амплитуде, так и по продолжительности генеза, причем большинство из них имеют небольшие амплитуды (Narelle J. Bramich* and Alison F. Brading, 2001).

Морфологическими, молекулярно-биологическими и иммуногистохимическими исследованиями было показано, что при нормальных условиях, ГМК детрузора электрически связаны между собой посредством щелевых соединений, состоящих из коннексинов 26, 43 и 45 (Cx26, Cx43, Cx45), играющих важную роль в иницировании, поддержании и модуляции тона мышечной ткани (Wang H.Z. et al., 2001; John H. et al., 2003).

Исследуя влияние блокаторов проводимости “gap junctions” на внутрипузырное давление, удалось выявить что, у новорожденных крыс, а также у крыс с поврежденным спинным мозгом, наблюдалось увеличение экспрессии Cx26 и Cx43 в уротелии и миофибробластах собственной пластинки. При этом, спонтанная активность, возникающая в пейсмекерных регионах, в области купола, способствовала распространению координированной волны активности во всем мочевом пузыре (Ikeda Y. et al., 2007). Более того, в патологических пузырях (гиперактивность мочевого пузыря), ускорение распространения внутриклеточного Ca^{2+} из одной клетки в другую также объясняется увеличением экспрессии Cx26 и Cx43 в клетках уротелия и собственной пластинки, что, в свою очередь, обеспечивает более эффективную связь между пучками детрузора (Kanai A. et al., 2007). Следовательно, показана возможность координации спонтанной мышечной деятельности мочевого пузыря посредством усиления передачи электрических импульсов через определенные щелевые соединения и, таким образом, выявлена важная роль “gap junctions” в процессе возникновения сократительной активности во всем мочевом пузыре (Ikeda Y. et al., 2007).

Известно, что увеличению $[Ca^{2+}]_i$ всегда предшествуют ПД, которые, как полагается, лежат в основе спонтанных сокращений. При этом, распространение ПД в осевом направлении имеет скорость проводимости (40 мм с^{-1}), значительно выше таковой для поперечного направления ($1,3 \text{ мм с}^{-1}$). Следовательно, спонтанное возбуждение более быстро и эффективно распространяется на соседние клетки, расположенные вдоль оси (Mostwin J.L., 1986; Montgomery B.S. & Fry C.H., 1992; Hashitani H. et al., 2001).

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о наличии белков Cx43 в щелевых соединениях ГМК мочевого пузыря. В то же время, последующие исследования выявили роль ИКК в процессе синхронизации активности в данном органе, связанных друг с другом посредством “gap junctions” состоящих именно из Cx43 коннексинов (Christ G.J. et al., 1999; Haefliger J.A. et al., 2002; Christ G.J. et al., 2003; Drake M.J. et al., 2003; Sui G.P. et al., 2003; Van der Aa F. et al., 2004).

ИКК обнаружены во всех мышечных пучках детрузора, внутри интерстиция мочевого пузыря, однако, их наибольшее количество было выявлено во внешнем фибромускулярном покрытии, где они образуют плотную соединительную сеть (Smet

P.J. et al., 1996). Спонтанная активность ИКК было продемонстрирована McCloskey and Gurney, которые предположили, что эти клетки могут действовать как пейсмекеры либо посредники при передаче нервных сигналов к ГМК (McCloskey K.D. and Gurney A.M., 2002). Физиологические функции ИКК, в частности, их роль в качестве пейсмекеров, определяются способностью распространять Ca^{2+} волны (Drumm B.T. et al., 2014). В мочевом пузыре человека, в субуротелиальной полосе интерстициальных клеток, обнаружена заметная маркировка белка Sx43 в щелевом соединении, в связи с чем можно полагать, что в данном органе, отмеченная сеть субуротелиальных интерстициальных клеток может обеспечивать прямую связь между клетками и тем самым, действовать как функциональный синцитий, интегрируя сигналы и ответы в стенке мочевого пузыря (Sui G.P. et al., 2002). При заполнении мочевого пузыря, интерстициальные клетки могут быть важным фактором в формировании связи между уротелием и ГМ детрузора. Следовательно, ИКК обладают потенциальной пластичностью и собственной спонтанной активностью. Они ответственны за генерацию Ca^{2+} волн и нервно-мышечную передачу, участвуют также в конъюгации, распространении и модуляции перистальтических волн от уротелия в нижний детрузор. Эти пейсмекеры играют значительную роль в дисфункции мочевого пузыря (Metzger R. et al., 2004; Shafi k. A. et al., 2004; Metzger R. et al., 2005; Metzger R. et al., 2008; Koleda P., Pilecki W., 2014). Как уже отмечалось выше, в мочевом пузыре человека существуют ИКК-ПК (телоциты), которые, обеспечивая функции аналогичные ИКК, создают электрические пейсмекеры и, вместе с тем, в качестве промежуточных клеток, участвуют в модуляции нейротрансмиссии к соседним клеткам гладкой мускулатуры (Smet P.J. et al., 1996; Sakurai S. et al., 1999; Sjuve R. et al., 2001; McCloskey K.D. & Gurney A.M., 2002; Sui G.P. et al., 2002; Drake M.J. et al, 2003).

В экспериментах на изолированных мочевых пузырях возможно наблюдать локально распространяющиеся волны контрактуры. Поскольку миогенная передача электрических импульсов передается на относительно короткие расстояния, то необходимо также подключение и других механизмов для обеспечения процесса распространения, в частности, нельзя исключить возможную роль иннервации. В то же время количество внутримышечных нейронов (2000-3000) значительно меньше численности мышечных клеток (Gabella G., 1990; Zhou Y. et al., 1997). Следовательно, каждый нейрон должен

эффективно контактировать с несколькими мышечными клетками в пределах ограниченной области. Согласно некоторым авторам стенка мочевого пузыря может быть организована в дискретные модули (Coolsaet B.L. et al., 1993; Drake M.J. et al., 2001), в таком случае микроконтрактуру можно наблюдать как активность в модуле, которая, распространяясь, приводит к активации соседних модулей (Smet P.J. et al., 1996, 1996a). Взаимодействия между интрамуральными нейронами и клетками ИКК образуют функциональное сплетение нейронных цепей, которые получают разнообразные возбуждающие и ингибирующие импульсы и, тем самым, проявляют локальные рефлекс.

Таким образом, если в верхних мочевых путях электрические импульсы возникают в проксимальной области почечной лоханки и характеризуются способностью распространяться однонаправленно и дистально вдоль органа, то в мочевом пузыре генез электрических импульсов происходит в любой зоне стенки мочевого пузыря и может передаваться в разных направлениях, причем осевое направление является превалирующим (Hammad F.T., 2015). Хотя в мышечных пучках, все отдельные клетки мочевого пузыря электрически соединены с приграничными, между пучками существует довольно слабая связь, следовательно, для достижения синхронного сокращения всей стенки мочевого пузыря мышечные пучки либо весьма существенно иннервируются, либо данный процесс регулируется гуморальными механизмами (Hashitani H. et al., 2001; Andersson K.E, Arner A., 2004; McCloskey K.D., 2011; Казарян К.В.¹ и соавт., 2015).

Вышеприведенные данные свидетельствуют о наличии сложных процессов, которые происходят внутри стенки мочевого пузыря с участием активных элементов, включая пейсмекерные области, проводящие пути и сократительные единицы в сочетании с инактивными регионами и пассивным растяжением. Следовательно, необходимо исследование комплексной физиологии всего мочевого пузыря, а не только его составных частей.

1.3.3. Уретра. У представителей мужского и женского полов мочевыделительная система в первом приближении состоит из одних и тех же элементов, но в связи с различиями репродуктивной функции каждого из особей анатомическое строение их нижнего отдела разное. У представителей мужского пола различают три части уретры:

простатическая часть (*pars prostatica*), перепончатая часть (*pars membranacea*), губчатая часть (*pars spongiosa*). Стенка уретры образована тремя оболочками: слизистая, подслизистая и мышечная. Эпителий слизистой оболочки имеет разное строение во всех трех частях мочеиспускательного канала, располагается на рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки, в которой есть густая сеть венозных сосудов. Подслизистая основа образована рыхлой соединительной тканью с размещенной в ее составе сеткой широких венозных сосудов. Мышечная оболочка мочеиспускательного канала образована пучками гладких миоцитов, которые особенно хорошо развиты в простатической части (здесь различают внутренний продольный и наружный циркулярный слои) и постепенно утоньшаются в направлении пещеристой части. Круговой слой мышц в начальной области мочеиспускательного канала образует произвольный внутренний сфинктер уретры (*m. sphincter urethrae intemus*). В перепончатой части мочеиспускательный канал ограничен мышцей - замыкателем мочеиспускательного канала (*m. sphinter urethrae*).

В стенке женской уретры можно выделить следующие оболочки: слизистая, мышечная, адвентициальная. Слизистая оболочка - состоит из эпителия и собственной пластинки. Переходный эпителий расположен вблизи мочевого пузыря, в промежуточной зоне данный покров представлен многослойным призматическим, превращающийся в конце уретры в плоскую неороговевающую ткань. Собственная пластинка слизистой оболочки образована рыхлой соединительной тканью, содержащей хорошо развитое венозное сплетение. Мышечная оболочка сформирована внутренним продольным и наружным циркулярным слоями. Циркулярные пучки ГМК объединяются с аналогичными пучками стенки мочевого пузыря, формируя мышечный сфинктер вокруг внутреннего отверстия уретры. Уретра окружена в промежуточной зоне кольцом поперечнополосатых мышечных волокон, образующих сфинктер уретры. Адвентициальная оболочка - это тонкий слой рыхлой волокнистой соединительной ткани, соединяющий уретру с окружающими органами и содержащий кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные волокна (Самусев Р.П., Сентябрев Н.Н, 2013).

ГМ уретры комбинированно, функционально связанной с мочевым пузырем, генерируют мышечный тонус и, тем самым, обеспечивают предотвращение оттока мочи из

мочевого пузыря при фазе его заполнения (Bridgewater M. et al., 1993). Данный тонус миогенен и связан с возникновением спонтанно распространяющихся ПД и регулярно встречающимися высокоамплитудных МВ (Hashitani H. et al., 1996; Hashitani H. & Edwards F.R., 1999). В ГМ уретры человека тоническая спонтанная сократительная активность, вырабатывает значительное давление, что позволяет жидкости оставаться в резервуаре против силы тяжести (Brading A.F., 2006). Показано, что при нормальных условиях, гладкомышечная ткань уретры развивает регулярные МВ, которые способствуют появлению ПД и фазных сокращений, а также имеют большое сходство с МВА наблюдаемой в желудочно-кишечном тракте. При этом, данная активность возникает благодаря вовлечению в этот процесс специализированных пейсмекерных клеток, представляющих собой ИКК (Thuneberg L., 1982; Rumessen J.J. & Thuneberg L., 1996). В последующих исследованиях было выявлено наличие клеток с аналогичными структурными и морфологическими свойствами и в уретре кролика (Sergeant G.P. et al., 2000). Данные образования отличались от нормальных ГМК своей морфологией. По форме они могли быть как более длинными и тонкими, несущими много боковых колючих выступов, так и с увеличенной центральной областью с большим количеством излучающих ветвей. Размер этих клеток варьировал от 35 до 140 мкм, в отличие от расслабленных ГМК, длина которых могла изменяться от 112 до 154 мкм. Несмотря на морфологическую гетерогенность разветвленных клеток и небольшое сходство между электрофизиологическими свойствами, однако они отличались от ГМК, как своим внешним видом, так и основными характеристиками электрофизиологических свойств (Sergeant G.P. et al., 2000). Показаны также четкие различия между этими двумя типами клеток, касающиеся их сократительных и электрических свойств. Согласно экспериментальным результатам, в общей сложности 120 из исследованных 143 ИКК проявляют спонтанную электрическую активность (84%), тогда как только 4 из 122 клеток гладкой мускулатуры способствуют генезу спонтанной электрической активности (3,3%). Надо отметить также, что ИКК не сокращаются в ответ на деполяризующий ток в отличие от гладкой мускулатуры (более 90%), которые проявляют сильную сократимость в этих условиях (Sergeant G.P. et al., 2000). При изоляции ИКК способны генерировать МВ, идентичные таковым, зарегистрированным микроэлектродами из ГМ уретры и ингибируются

блокаторами хлорных каналов, такими как нифлумовая кислота и DIDS (4,4'-Diisothiocyanatostilbene-2,2'-disulfonic acid). Описанные МВ подавлялись при воздействии блокаторов выведения кальция из внутриклеточных хранилищ (ВАРТА-АМ, циклопионовая кислота и кофеин), и вместе с тем норадреналин способствовал увеличению частоты волн (Hashitani H. et al., 1996).

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что МВ генерируются в интерстициальных клетках, посредством сочетания выведения Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и открывания Ca^{2+} -активированных Cl^- каналов. Эти процессы, по-видимому, обусловлены спонтанным высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ, что, в свою очередь, стимулирует Ca^{2+} активированный хлорный ток (Cl^-), и обеспечивает возникновение МВА. Более того, интерстициальные клетки, действуя в качестве передатчиков, способствуют распространению деполяризующего тока в соседние клетки гладкой мускулатуры (Hollywood M.A. et al., 2003a). Вместе с тем, для общей интегративной деятельности уретры важна роль иннервации, как для ИКК, так и ГМК.

Значительный тонус мышц уретры, препятствующий оттоку мочи, контролируется активностью пейсмекерных клеток, которая асинхронно распространяется к ГМК органа, что, в свою очередь, приводит к устойчивому сокращению скелетных мышц. В такой системе ингибирующие передатчики замедляют или приостанавливают работу пейсмекерных клеток, заставляя мышцу расслабляться, а возбуждающий передатчик увеличивает частоту ритма и, таким образом, тонус мышц (Sanders K.M, 1996; Vannuchi M.G., 1999; Wang X.Y. et al., 1999).

1.4.ГИСТАМИН КАК РЕГУЛЯТОР ВОЗБУДИМОСТИ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Известно, что гладкомышечная ткань мочевого тракта находится под воздействием высокоспецифичных рецепторных молекул, способных регулировать ионные каналы, и, таким образом, контролировать функции органов и, соответственно, базовую электрическую активность (Bolton T.B., 1979; Sudoh K. et al., 1997; Казарян К.В. и соавт., 2018). Гистамин, будучи сильнодействующим возбуждающим медиатором ГМ ткани

мочевого тракта, относится к той группе ФАС, которые способны не только регулировать спонтанную активность гладкомышечной ткани органов мочевыводящих путей, но и непосредственно создавать медленную пейсмекерную активность в виде МВК МП. Более того, выявлено, что данный гормон необходим для реализации многих физиологических процессов (Szélag A. et al., 2002). Эксперименты с использованием как специфических агонистов, так и ингибиторов гистаминных рецепторов, а также иммуногистохимические исследования выявили экспрессию функционально активных гистаминных рецепторов гладкомышечных клеток детрузора человека, что свидетельствует о непосредственной стимуляции последних гистамином. Продемонстрировано также, что гистамин воздействует посредством трех типов гистаминных рецепторов (H1, H2 и H3), из коих H2, по сравнению с H1 и H3, имеет наименьший вклад в данный процесс (соответственно 35%: 96%: 66%) (Neuhaus J. et al., 2006). В мочеточнике широко представлены H1 гистаминные рецепторы, а H2 присутствуют в значительно меньшем количестве и при этом их стимуляция вызывает небольшую релаксацию. Вышесказанное приемлемо и для других типов гладкомышечной ткани (дыхательная система, желудочно-кишечный тракт) (Bertaccini G. et al., 1983). Для мочевого пузыря, аналогично мочеточнику, было выявлено, наличие H1-рецепторов, причем плотность их расположения в тканях данного органа была весьма неоднородна (Poli E. et al., 1988)

В зависимости от типа гладкомышечной ткани, гистамин способен регулировать как сократимость мышц, так и их релаксацию (Chand N. & Euge P., 1975). Контрактура ГМК при воздействии гистамина связана, как правило, с деполяризацией и увеличением разрядов ПД. При высоких концентрациях гистамина возможно подавление спайковой активности и развитие тонической контрактуры, сопровождающейся деполяризацией мембраны (Somlyo A.V. & Somlyo A.P., 1968a; Takagi K. & Takayanagi I., 1971). Однако, в артериальных мышцах при низких концентрациях гистамина контрактура может возникать без эффекта деполяризации (Droogmans G. et al., 1977). В отличие от стенок крупных сосудов, в стенках капилляров гистамин вызывает их расширение, обусловленное релаксацией ГМК (Chernuch A., Timkina M., 1976). Показано, что концентрация препарата до 0.01-5 мкМ увеличивает частоту и уменьшает амплитуду сокращений лимфатических сосудов (Fox J.L. & von der Weid P.Y., 2002).

Гистамин способствует деполяризации мембраны от -46.7 ± 1.2 мкВ до -34.3 ± 1.9 мкВ, на фоне которой наблюдаются медленноволновые флюктуации потенциала, полностью соответствующие регистрируемым при этом осцилляциям натяжения. Амплитуда наблюдаемых при этом МВ равна в среднем 10.4 ± 2.5 мкВ, а частота их – 11.8 ± 1.1 мин⁻¹. При удалении из внешней среды ионов Ca^{2+} , а также введение в раствор блокаторов трансмембранного входа Ca^{2+} в клетку (лантана), отмечалась контрактура мышц при воздействии гистамина. В дополнение было показано, что в растворе не содержащем Ca^{2+} , при стимуляции гистаминных рецепторов, наблюдается повышение уровня концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , что, в свою очередь, несмотря на низкий уровень количества внеклеточного Ca^{2+} , приводит к сокращению мышц. На основании этих результатов авторы предположили, что гистамином активируемое сокращение, скорее всего, обеспечивается перераспределением внутриклеточного Ca^{2+} , чем входом из внешней среды Ca^{2+} в клетку (Neuhaus J. et al., 2006).

Для мочеочника человека показано стимулирующее действие гистамина, проявляющееся в увеличении частоты контрактуры и базального тонуса (Bertaccini G. et al., 1983; Yilmaz E. et al., 2009). В регуляции контрактурной и электрической активностей мочеочника, подобно влиянию катехоламинов, гистамин играет специфичную роль что возможно, обусловлена присутствием в тканях мочеочника большого количества тучных (mast) клеток. Последние находятся в тесной взаимосвязи с ГМК и способны выделять гистамин. Было показано, что в клетках мочеочника воздействие гистамина специфически способствует увеличению проводимости мембраны к ионам Na^+ через медленные потенциал-чувствительные каналы, в результате чего увеличивается длительность плато компонента и, соответственно, всего ПД. Предполагается, что активация контрактуры в этих условиях (подобно катехоламинам) обусловлена увеличением периода генеза ПД, так как имеется полное соответствие между длительностью плато и контрактурой (Soll A. et al., 1988; Ugaily-Thulesius L. et al., 1988).

Гистамин был исследован на изолированном мочевом пузыре морской свинки для определения прямого его воздействия на контрактуру. Показано, что 10^{-7} - 10^{-3} М гистамина вызывают сокращение мочевого пузыря и повышение атропинустойчивости (Poli E. et al., 1988). Согласно, проведенным в нашей лаборатории исследованиям, было показано, что в

отличие от мочевого пузыря и мочеточников, влияние гистамина на возбудимость уретры не приводит к определенным изменениям показателей активности (Чибухчян Р.Г., 2018). Таким образом, гистамин не может способствовать возникновению тонической контрактуры уретры в отличие от его активирующего влияния на активность мочевого пузыря (Казарян К.В. и соавт., 2018).

ГЛАВА 2

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Животные фиксировались на станке в положении брюхом кверху. Хирургический доступ к почке, мочеточнику, мочевому пузырю и уретру проводился срединным разрезом брюшной полости. Передняя стенка брюшины по возможности шире раздвигалась фиксатором и обнажались исследуемые органы. Мочеточник денервировался путем перерезки корешков чревного и тазового нервов. Денервация мочевого пузыря и уретры осуществлялась перерезкой корешков помимо тазового и чревного нервов, также и 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).

Спайковые разряды активности мочеточника регистрировались путем отведения биполярными электродами (расстояние между воспринимающими кончиками - 2 мм). Активность мочевого пузыря регистрировалась с внутренней поверхности проксимальной зоны органа с помощью парных игольчатых электродов (межэлектродное расстояние 0.5 мм). С этой целью предварительно проводился небольшой надрез в дистальном отделе мочевого пузыря, через который вводился электрод и осуществлялся отток мочи. Электрическая активность уретры также регистрировалась из ее проксимального отдела путем введения электрода через нижний сфинктер органа. Поскольку мочеточник является парным органом, то воздействие распространяющейся волны спонтанной активности на автоматизм мочевого пузыря при нормальных условиях изучалось соответственно для каждого мочеточника в отдельности. Изучение взаимосвязи между автоматизмами соседних органов осуществлялось путем изоляции соответственно каждого из них. С этой целью проводилась перерезка соответствующих областей соседних органов друг от друга в зависимости от поставленной задачи. После каждой перерезки регистрация активности

изолированного органа проводилась через 15 мин, что позволяло исключить возможные изменения в показаниях каждой из характеристик активности, обусловленные перестройкой механизмов ритмогенеза к этим условиям.

Исходя из изменения величин показателей характеристик активности в зависимости от сезонности каждая серия экспериментов проводилась в четко определенные периоды времени.

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). Аппаратура позволяет проводить одновременную регистрацию с 4-х отделов исследуемой структуры. Отношение сигнал-шум прибора осуществляет достоверную регистрацию отклонений сигналов с амплитудой до 10 мкВ. Полосовая фильтрация регистрируемых сигналов находится в диапазоне 3-30 Гц. 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 определяемых 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. Исходный раствор готовили в дистиллированной воде,

последующие разведения проводились в изотоническом растворе хлористого натрия. Препарат вводили в бедренную вену. В каждом эксперименте использовалось одно введение. Одновременная регистрация активности из соответствующей области каждого из органов позволяет изучить изменения характера ритмогенеза при воздействии гистамина как в условиях комплексного подхода к взаимосвязи всех четырех органов, так и при изоляции их друг от друга.

Анализ морфологической картины срезов соответствующих областей органов мочевого тракта использовался с целью изучения морфо-функционального состояния клеточных структур. Исследовались околопочечные и околопузырные области мочеточников, проксимальные зоны как мочевого пузыря, так и уретры. Животные, были наркотизированы нембуталом (45-50 мг на 1 кг веса, внутривенно) с последующим изъятием вышеотмеченных органов, которые фиксировались в 5% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов при 4°C. Из кусочков готовились замороженные срезы толщиной 40-50 мкм, которые согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в заранее свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси.

Гистохимический метод выявления ортофосфатов (Меликсетян И.Б., 1990). Данный методический подход основан на выявлении внутриклеточных фосфорсодержащих соединений, занимающих ключевые позиции в обменных энергетических процессах, направленных на сохранение и самовоспроизведение витальных систем. Данный методический подход помимо гистохимического значения, представляет определенный морфологический интерес. Полученная картина адекватна, обладает большой информативностью и позволяет судить о определенных звеньях метаболизма исследуемых структур. На светло окрашенном фоне препарата нервные структуры выявляются четко, постоянно воспроизводимы, что является важным критерием надежности метода. Вышеуказанное, является основанием для использования метода выявления ортофосфатов в настоящем исследовании при изучении морфо-функционального состояния клеточных структур органов мочевого тракта. В наших исследованиях строго соблюдалась закономерность концентрационного взаимоотношения (Чилингарян А.М., 1968) и применялись умеренные концентрации раствора уксуснокислого свинца, как наиболее оптимальные при выявлении ортофосфатов.

Состав инкубационной смеси:

–20 мл 0,38 % раствор уксуснокислого свинца,

–18мл 1М ацетатный буфер рН 5,6.

Данная смесь доводится дистиллированной водой до метки 100. Инкубация проводится в термостате при 37°С три дня. Затем следует промывка срезов в дистиллированной воде, проявка в растворе сульфида натрия и после повторной промывки - заключение в бальзам.

Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами “Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах” (Директива 2010/63/EU).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКА И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Известно, что мочеточник обеспечивает продвижение мочи к нижним мочевым путям, в частности, к мочевому пузырю. 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). Во время фазы заполнения спонтанная активность мочевого пузыря либо не коррелирует с контрактурой, либо создает хаотическую сократимость в разных отделах стенки мочевого пузыря. Впоследствии некий другой тип электрической активности, контролируемый нервной и гуморальной регуляцией, создает условия для возникновения координированной направленной контрактуры, обеспечивающей выведение мочи из мочевого пузыря (Hashitani H. et al., 2001; Andersson K.E, Arner A, 2004; McCloskey K.D., 2011). 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).

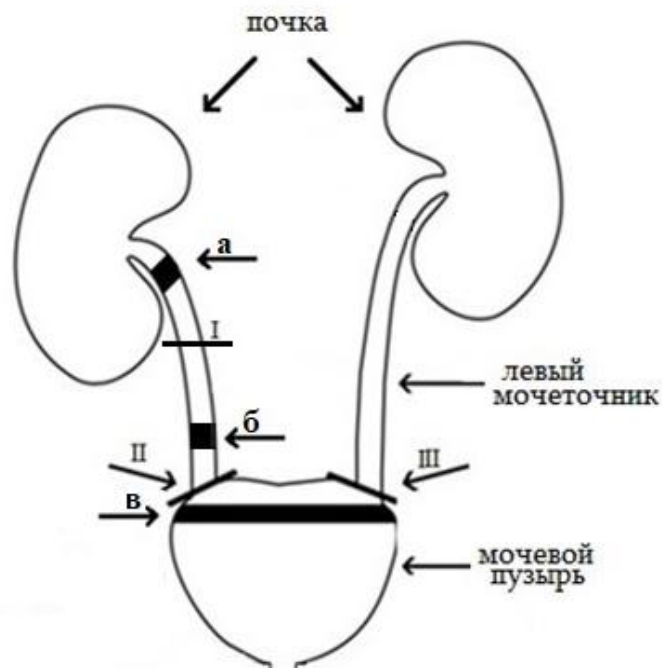


Рис. 1. Схематическое изображение мочеточников с почкой и мочевого пузыря крысы. а, б, в - соответственно области регистрации активности из проксимальной и дистальной областей мочеточника и мочевого пузыря. I, II и III - зоны перерезок мочеточника.

На рис. 2 приведена запись одного из типичных экспериментов, представляющая собой картину активности при одновременной регистрации чередующихся потенциалов действия соответственно из областей а, б и в (рис. 1). Из дистальной зоны мочеточника (рис. 2А б) регистрируются регулярные спайки, подобные наблюдаемым из области, близлежащей к пиелоуретеральному соустью (рис. 2А а), однако, с небольшим сдвигом фазы возникновения. В отличие от описанной распространяющейся волны возбуждения активность в мочевом пузыре, как правило, представлена низкоамплитудными потенциалами действия с присущей им ритмикой, отличной от таковой в мочеточнике (рис. 2 В). Вместе с тем не исключается также возможность наличия в данном органе (менее, чем в 10 % случаев) как асинхронных единичных спайков, так и их вспышек ((Hashitani H. et al., 2001; Andersson K.E, Arner A., 2004) а также неопубликованные собственные наблюдения).

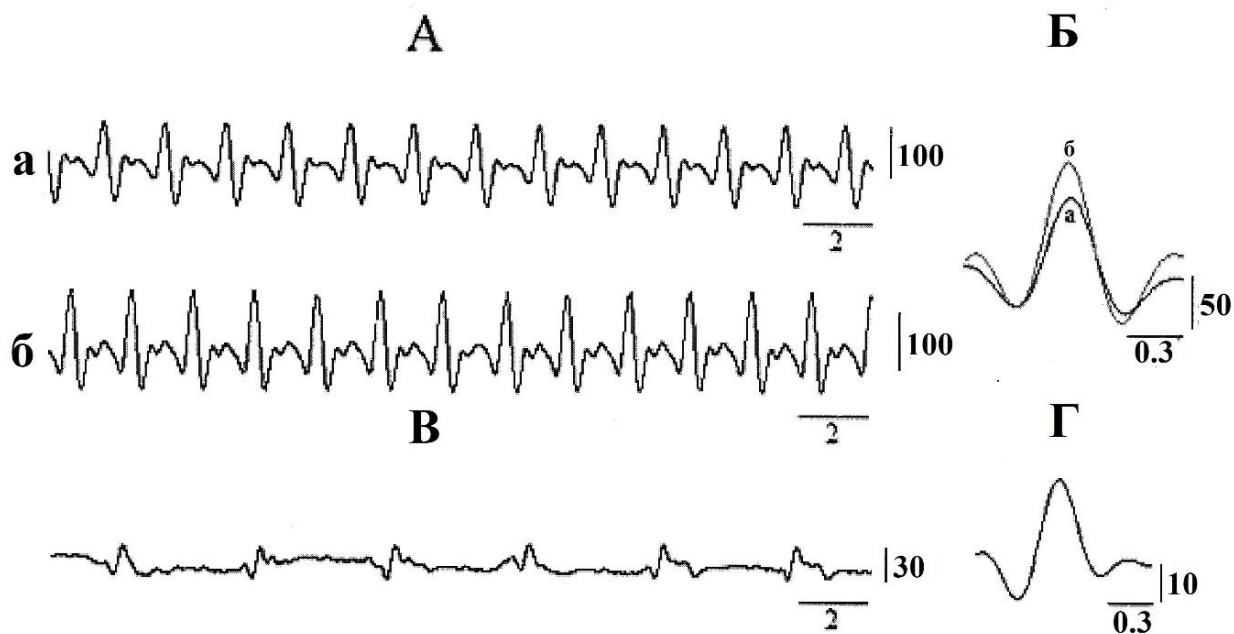


Рис. 2. Спонтанные потенциалы действия крайних областей мочеточника и мочевого пузыря в норме. А. а - спонтанная активность околопочечной зоны мочеточника; б - спонтанная активность дистальной зоны мочеточника. Б. Наложение друг на друга единичных потенциалов действия из областей а и б. В. Спонтанная 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 изменений (табл. 1). Как видно из рисунка, амплитуда распространяющихся потенциалов действия из области мочеточника, приграничной к пиелoureтеральному соустью, возрастает при достижении более дистальной зоны органа (рис. 2А б). Известно, что во всех областях мочеточника имеются латентные пейсмекеры (Iselin С.Е. et al.,1996; Santicioli Р. And Maggi С.А., 1998), способные активироваться под влиянием распространяющейся волны возбуждения и вследствие этого, возможно, они могут регенировать эти потенциалы действия. При возрастании амплитуды распространяющихся спайков не отмечается определенных изменений таких показателей данной активности как продолжительность нарастания, половина ширины и, естественно, частота, соответствующая ведущим потенциалам действия из проксимальной зоны мочеточника (табл. 1). Наложение друг на друга вышерассмотренных потенциалов действия позволяет наглядно представить измененную форму распространяющихся потенциалов действия (рис. 2 Б).

**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.

Автоматизм же мочевого пузыря по сравнению с электрогенезом ведущей активности мочеточника при нормальных условиях характеризуется низкоамплитудными потенциалами действия при незначительных изменениях остальных параметров потенциала действия (табл. 1). Частота ритмогенеза данной активности, также значительно отличающаяся от таковых вышерасположенных областей (рис. 1 а, б), может косвенно свидетельствовать об автономности ее возникновения.

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. Если перерезка I изолирует область мочеточника, близлежащую к пиелоретеральному соустью (рис. 1), то при пререзке II полностью обособляется дистальный отдел мочеточника, а также мочевой пузырь от связи с исследуемым мочеточником (рис. 1). Активность зоны мочеточника, приграничной к пиелоретеральному соустью в условиях изоляции, как правило, остается неизменной и лишь в 10-15% случаев возможно ослабление ритмогенеза, выражающееся уменьшением амплитуды потенциалов действия и урежением их частоты

(не показано). 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, отличными от таковых как в околопочечной области мочеточника, так и в мочевом пузыре.

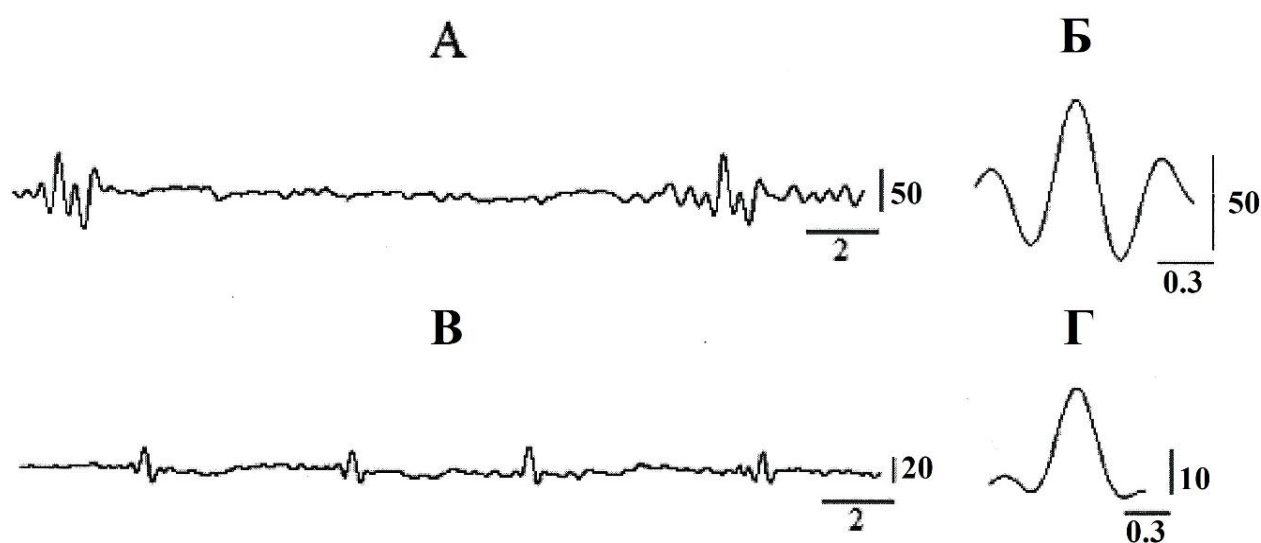


Рис. 3. Спонтанные потенциалы действия изолированных крайних областей мочеточника и мочевого пузыря. А. Спонтанная активность дистальной зоны мочеточника. Б. Типичная форма единичного потенциала из дистальной зоны мочеточника. В. Спонтанная активность мочевого пузыря. Г. Типичная форма единичного потенциала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

Возникновение нового типа ритмичной спонтанной активности в дистальной зоне мочеточника при ее изоляции также, возможно, обеспечивает распространение потенциалов действия до мочевого пузыря. Данный электрический автоматизм, отличный по своим параметрам от спонтанной активности, наблюдаемой до перерезки I мочеточника, свидетельствует о наличии определенных пейсмекеров, активирующихся в экстремальных условиях (повреждение верхних ритмоводителей, нарушение проводимости мочеточника,

воздействие ряда ФАС и т. д.) подобно латентным пейсмейкерам (Santicioli P. And Maggi С.А., 1998; Казарян К.В. и соавт., 2001).

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). При этом, значительно уменьшается амплитуда потенциалов действия (на 23,4%), продолжительность нарастания и половина ширины изменяются незначительно, частота же активности уменьшается на 16,3% и при том она становится менее регулярной (табл. 2). Перечисленные изменения параметров активности, обеспечивающие формирование таких потенциалов действия в новых условиях для мочевого пузыря при сравнении с нормой представлены на рис. 3 Г.

Таблица 2.

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

Зоны регистрации	Амплитуда потенциалов 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.

Полученные в работе результаты показывают, что, несмотря на автономность возникновения спонтанных активностей в крайних отделах мочеточника и мочевом пузыре,

регуляция характеристик их спонтанных активностей обеспечивается взаимосвязью между данными органами.

Согласно полученным нами результатам, при изоляции мочевого пузыря наблюдаются изменения в основном амплитуды потенциалов действия и частоты их генеза. Действительно, при этих обстоятельствах нарушаются нормальные физиологические условия, связанные с прерыванием связи с мочеточником. И в этих новых условиях повышается возможность проявления несколько измененной, но собственной, автономной активности мочевого пузыря, поскольку при этом исключается влияние на нее ряда регулирующих, отмеченных выше, факторов, таких, как в частности, приток мочи. Все эти вопросы на сегодняшний день не изучены и требуют дальнейших тщательных исследований для понимания интегративной деятельности связанных друг с другом мочеточника и мочевого пузыря, обеспечивающих реализацию единой функциональной деятельности (выведение мочи).

Таким образом, в изолированных областях крайних отделов мочеточника, а также в мочевом пузыре выявлены разные типы пейсмекерных потенциалов, не совпадающих по своим показателям с потенциалами действия, регистрируемыми 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.

3.2 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 влияния каждого из мочеточников на электрическую активность мочевого пузыря. Действительно, каждый из этих органов, характеризуясь автономностью генеза собственного электрического ритма (Lang R.J. et al., 1998; Santicoli P. and Maggi C.A., 1998) в этих условиях способен по-разному воздействовать на показатели фоновой активности мочевого пузыря (Drake M.J. et al., 2003; Казарян К.В. и соавт., 2015).

Исходя из вышеизложенного несомненно определенный интерес вызывает изучение взаимовлияния характеристик потенциалов действия, определяющих электрическую активность каждого из мочеточников и мочевого пузыря.

Используемый в работе метод регистрации пейсмейкерной активности позволяет одновременно изучать характеристики спонтанного автоматизма представленных на рис. 4 органов мочевого тракта как в норме, так и их изменения, сопутствующие поочередной изоляции каждого из этих органов от влияния соседних (рис. 4).

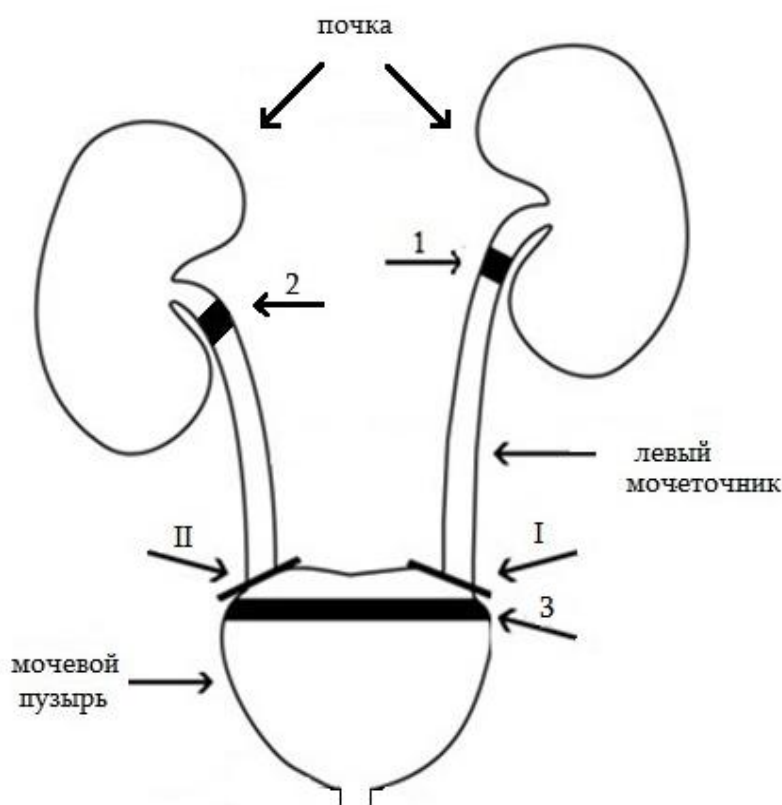


Рис. 4. Схематическое изображение мочеточников с почками и мочевого пузыря крысы. 1,2,3 - соответственно области регистрации активности из околопочечных зон мочеточников и проксимальной области мочевого пузыря; I,II - области перерезок мочеточников.

На рис. 5А представлена типичная картина зарегистрированного в норме ритмогенеза этих органов, справа (рис. 5Б) показаны развернутые формы потенциалов действия для каждого из рассматриваемых зон, которые наглядно свидетельствуют о

наличии определенных отличий между показателями потенциалов действия мочеточников и мочевого пузыря (табл. 3).

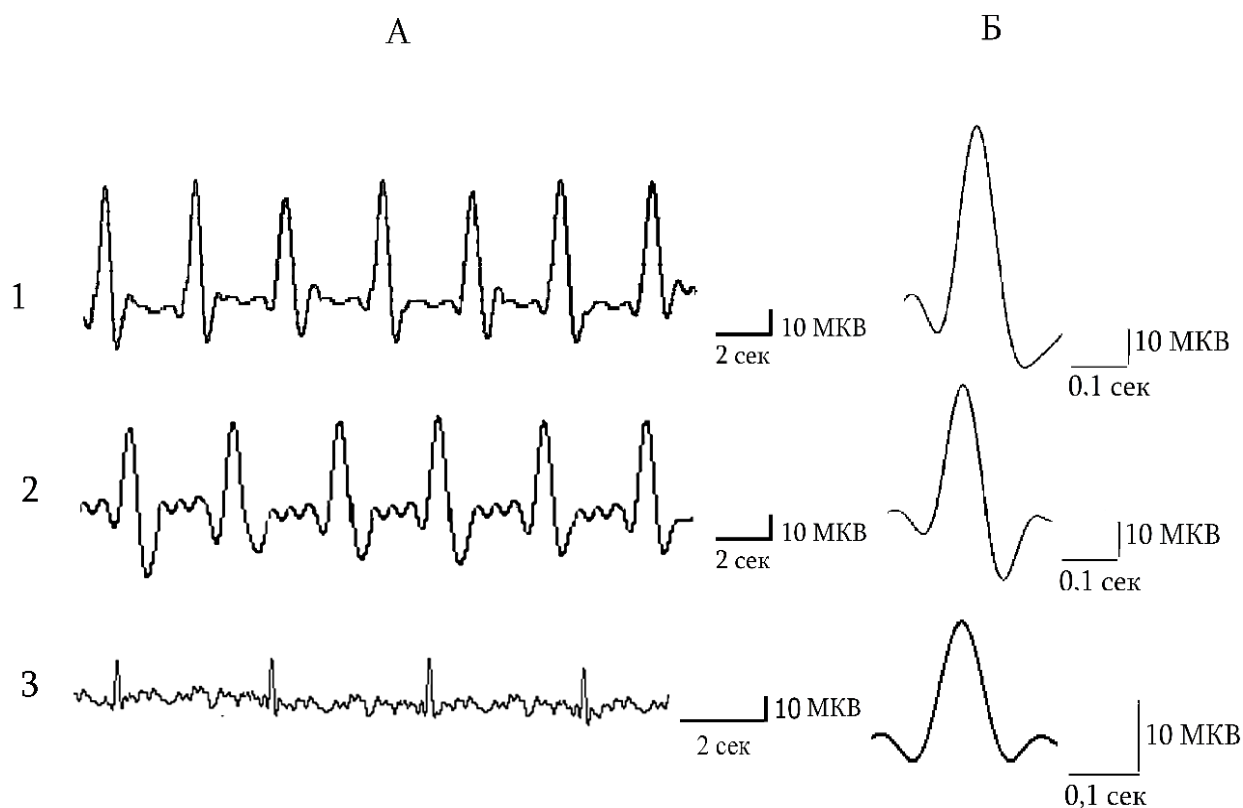


Рис. 5. Спонтанная электрическая активность мочеточников и мочевого пузыря в норме. А. Спонтанные потенциалы действия из областей регистрации левого мочеточника - 1, правого мочеточника - 2, мочевого пузыря - 3. Б. Единичные развернутые формы потенциалов действия из соответствующих областей. n=18.

Исходя из функциональной идентичности обоих мочеточников вызывает определенный интерес сравнение значений показателей их активности. Для наглядности на рис. 6А в процентном соотношении представлены результаты сравнительного анализа значений всех параметров активности правого мочеточника с таковыми левого мочеточника (принимается за 100%). Показано снижение величины амплитуды потенциалов действия (А) до 75% ($P < 0.01$) и соответствующей ей скорости нарастания пика (V) до 77% ($P < 0.01$). При этом отмечаются незначительные изменения параметров продолжительности увеличения амплитуды (T/2) и несколько большее по сравнению с последним понижением (до 9%) величины половины ширины (t). В отношении частоты ритмогенеза (F) выявлено его урежение в пределах изменений амплитуды и скорости ее нарастания. Представленные на

рис. 6Б наложенные друг на друга в развернутом виде типичные формы потенциалов действия обоих мочеточников свидетельствуют о полученных изменениях в значениях их показателей.

Таблица 3

Показатели спонтанной активности мочеточников и мочевого пузыря в норме

(M±SD)

Области регистрации и количество экспериментов (n)	Амплитуда потенциалов действия (мкВ)	Средняя скорость нарастания пика (мкВ/сек)	Продолжительность нарастания пика (мсек)	Половина ширины (мсек)	Частота ритмогенеза (колеб/мин)
<i>Проксимальная зона левого мочеточника (1) n =16</i>	56.8±5.1	196.2±19.2	280±15	270±12	27.9±2.2
<i>Проксимальная зона правого мочеточника (2) n =16</i>	41.5±3.5	150.8±11.1	270±17	250±12	22.2±1.4
<i>Мочевой пузырь(3) n =16</i>	22.8±0.4 ***##	83.7±2.4 **###	270±13	280±10	17±1.3 ***##

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

Согласно вышеприведенным 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. 4 I и II).

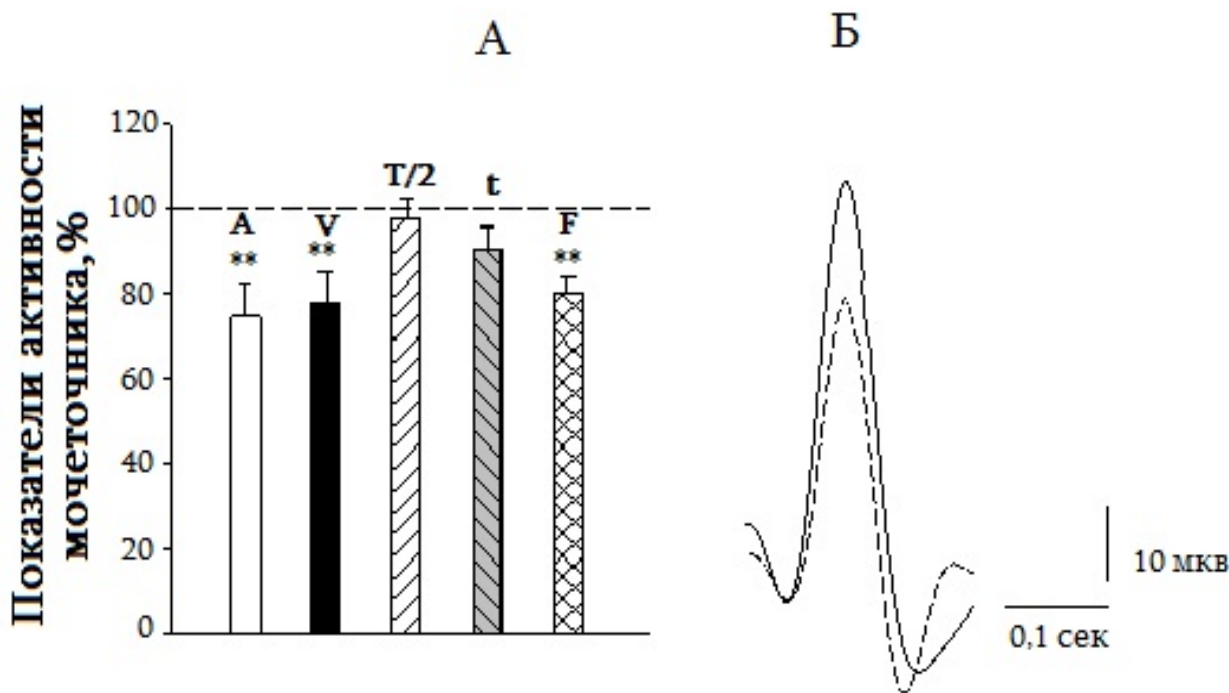


Рис. 6. Сравнительный анализ показателей активности мочеточников в норме. А. Процентное соотношение параметров потенциалов действия правого мочеточника по отношению к левому. Штриховая линия соответствует показателям активности левого мочеточника. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия мочеточников. Сплошной контур соответствует левому мочеточнику, штриховой контур - правому. ** - $P < 0,01$. $n = 16$.

Пересечение мочеточников осуществлялось строго последовательно в зонах соединения каждого из них с мочевым пузырем: в первую очередь перерезался левый мочеточник. После столь резкого травмирования и нарушения целостности ткани, сопутствующей перерезке, стабилизация активности устанавливалась через 10 -15 минут, по истечении которых и начиналась регистрация активности в соответствующих областях (рис. 4. 1,2,3). Та же процедура в той же последовательности повторялась и с правым мочеточником. Согласно анализу изменений параметров активности изолированного левого мочеточника в описанных условиях наблюдается 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% $P = 0,34$) (рис. 7А). Что же касается правого мочеточника, то все характеристики в условиях изоляции в основном соответствуют норме и лишь частота генеза потенциалов действия урежается на 12 % ($P = 1$) (рис.7В). Описанные

изменения параметров потенциалов действия, обусловленные изоляцией как левого, так и правого мочеточников наглядно видны при наложении друг на друга развернутых усредненных форм потенциалов действия в норме и после их пересечений (рис. 7 Б и 7 Г).

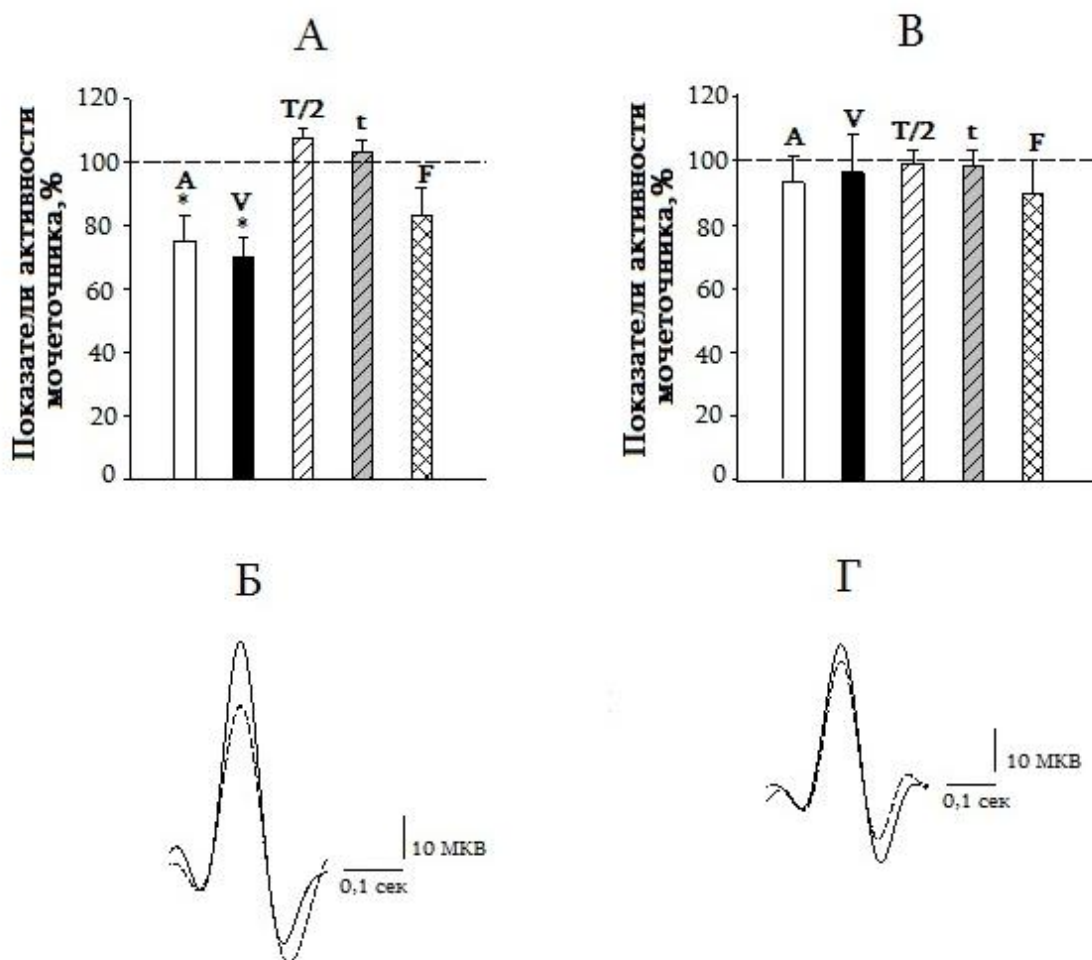


Рис. 7. Влияние перерезки на активность каждого из мочеточников. А. Процентное соотношение показателей левого мочеточника после его перерезки (Рис.4. I) по отношению к норме. В. Процентное соотношение показателей активности правого мочеточника после его перерезки (Рис. 4. II) по отношению к норме. Штриховая линия соответствует показателям активности в норме соответственно для каждого из мочеточников. Б и Г. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур) и после перерезки (штриховой контур). * - $P < 0,05$. $n=16$.

Таким образом, 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 (ср. рис. 6А и 7А). 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 все показатели его активности детрузор остаются без изменений. При этом несколько иная картина наблюдалась вследствие последующего пересечения правого мочеточника (рис. 8).

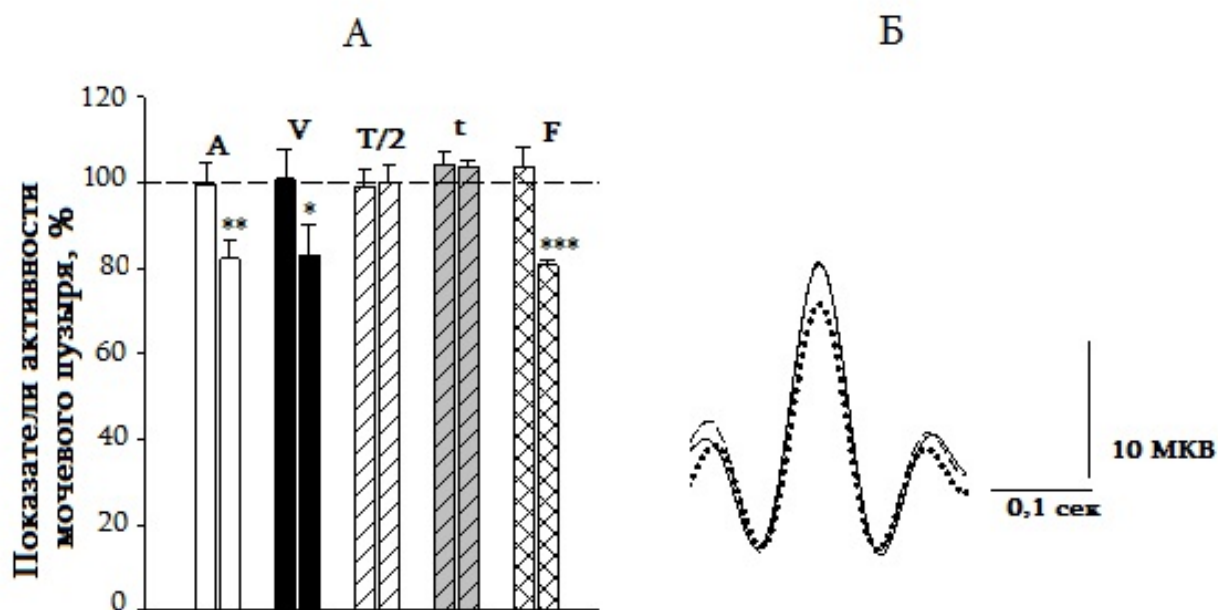


Рис. 8. Влияние последовательных перерезок мочеточников на активность мочевого пузыря. А. Процентное соотношение показателей активности мочевого пузыря после перерезки (Рис. 4. I) левого мочеточника (первые столбики соответственно для каждого показателя) и последующей перерезки (Рис. 4. II) правого мочеточника (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 I (штриховой контур), после перерезки II (точечный контур). *** - $P < 0.001$, ** - $P < 0.01$, * - $P < 0.05$. $n = 16$.

Как видно из рис. 8А, 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. Для наглядности полученных

изменений параметров активности на рис. 8Б показана суперпозиция усредненных форм потенциалов действия мочевого пузыря в норме и после перерезок I и II (рис. 4).

Таким образом, изоляция мочевого пузыря от левого мочеточника, характеризующегося более высокими значениями A, V и F в норме не влияет на его электрическую активность. Вместе с тем отсечение правого мочеточника, являющегося более устойчивым к условия изоляции (характеристики его активности после перерезки остаются без изменений) приводит к понижению величин амплитуды, скорости нарастания пика и частоты потенциалов действия мочевого пузыря.

Наличие латентных пейсмекеров вдоль мочеточника, способных активироваться в определенных экстремальных условиях (стимуляция физиологически активными веществами, нарушение проводимости, повреждение вышерасположенных пейсмекеров) (Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; Казарян К.В. и соавт., 2003), свидетельствует об их дополнительных возможностях восстанавливать согласованную деятельность всего спектра различных пейсмекеров, обеспечивающих направленную перистальтику при патологических условиях. Более того, мочеточник, будучи парным органом, уже обладает большими резервными возможностями для реализации ее основной функции.

Возможно, 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.

3.3 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. Действительно, каждый из них связан с функцией соседнего, проксимально расположенного органа, а мочевой пузырь с уретрой характеризуются настолько тесной взаимосвязью, что функционируют комбинированно.

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

Показанное на рис. 9 схематическое изображение всех исследуемых органов позволяет наглядно представить области, из которых отводилась электрическая активность. В настоящей работе регистрация активности из всех ритмогенных отделов мочеточника, мочевого пузыря и уретры, проводилась при исключении влияния активности правого мочеточников (рис. 9, перерезка I).

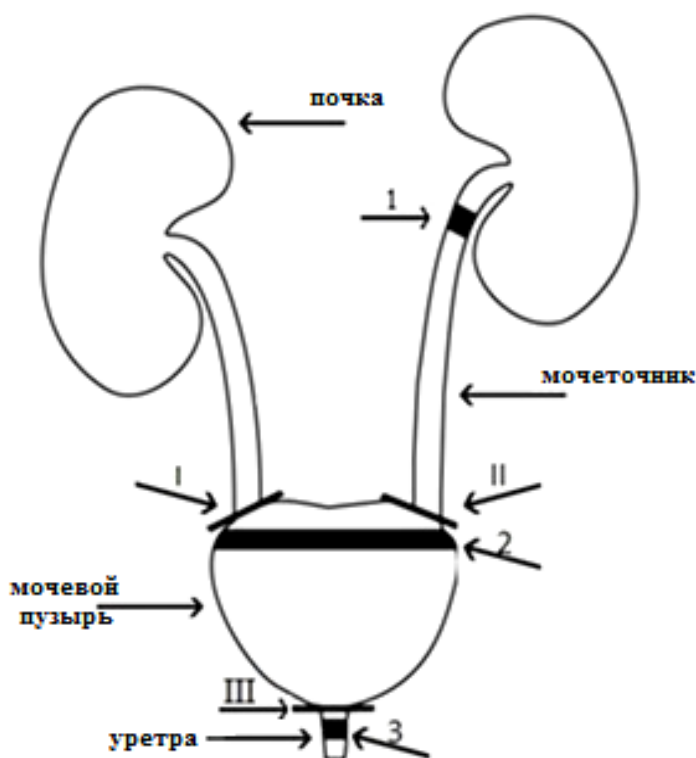


Рис. 9. Схематическое изображение мочеточников с почками, мочевого пузыря и уретры. 1, 2, 3 - соответственно зоны регистрации активности из мочеточника, мочевого пузыря и уретры. I, II, III - области перерезок.

На рис. 10, А приведен пример одновременно зарегистрированных активностей из областей 1,2,3 (рис. 9), соответствующих мочеточнику, мочевому пузырю и уретре. Зона мочеточника, приграничная к пиелoureтеральному соустью, характеризуется автоматизмом в виде регулярно возникающих потенциалов действия, способных распространяться до мочевого пузыря (не показано) (Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; Weiss R.M. et al., 2006; Osman F. et al., 2009). Активность мышечного слоя мочевого пузыря также представлена единичными, однако, более низкоамплитудными потенциалами действия и, как правило, также с регулярными интервалами. Менее, чем в 10 % случаев потенциалы действия могут группироваться в виде всплесков, либо возникать асинхронно (собственные наблюдения, а также (Hashitani H. et al., 1996; Andersson K.E, Arner A., 2004)). В отличие от выше расположенных органов ритмичные, с несколько с меньшей амплитудой потенциалы действия в уретре возникают на фоне медленных осцилляций мембранного потенциала.

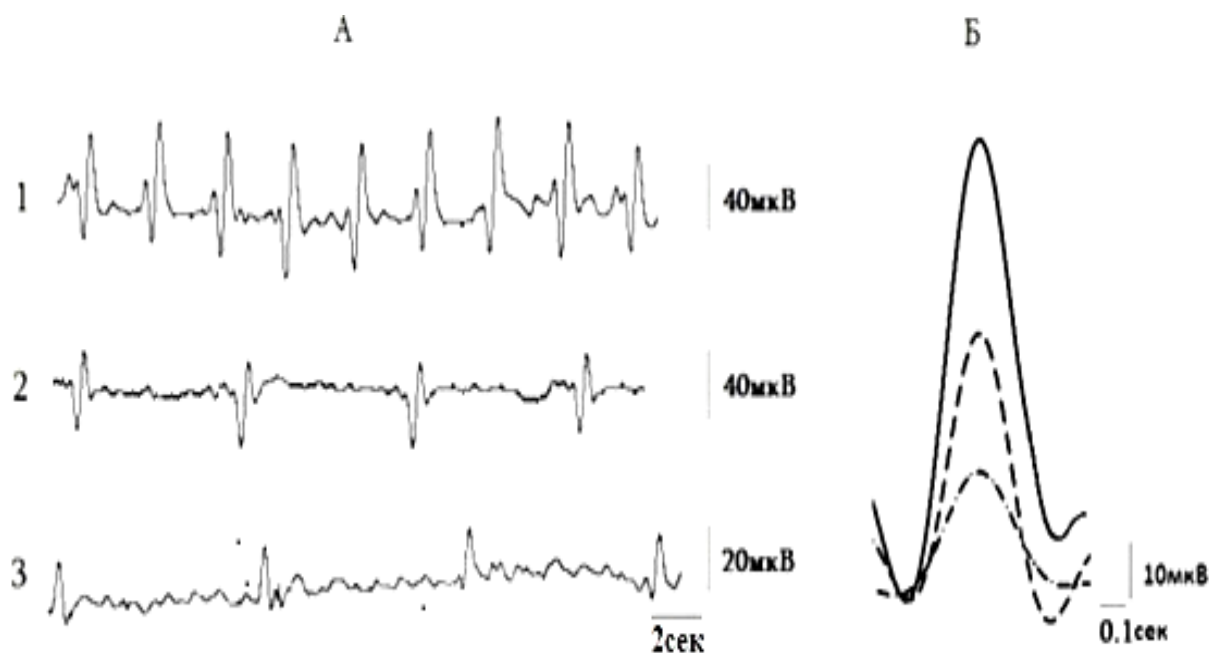


Рис. 10. Спонтанная электрическая активность мочеточника, мочевого пузыря и уретры. А. Спонтанные потенциалы действия из ритмогенных зон мочеточника - 1, мочевого пузыря - 2, уретры - 3. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия соответственно из ритмогенных зон каждого органа. Сплошной контур соответствует активности мочеточника, штриховой контур - активности мочевого пузыря, штрих-пунктирный контур - активности уретры. n=20.

Анализ основных параметров потенциалов действия каждой из исследуемых ритмогенных зон в норме выявил определенные различия в их значениях (табл. 4). 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). Что же касается продолжительности нарастания пика, то данный параметр изменяется в основном для уретры, увеличиваясь на 0.04 сек по отношению к таковому для мочеточника. 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 4

**Показатели спонтанных потенциалов действия ритмогенных зон мочеточника,
мочевого пузыря и уретры в норме
(M±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)</i> <i>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)</i> <i>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)</i> <i>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

(рис. 9. 1,2,3) 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. Суперпозиция единичных потенциалов действия мочеточника, мочевого пузыря и уретры (рис.10 Б) позволяет наглядно представить определенные различия в их показателях, соответствующие проведенному сравнительному анализу.

Согласно вышеизложенному 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. Исходя из этого изучение взаимосвязи между электрическими активностями соседних органов осуществлялось полной изоляцией их друг от друга. В первой серии экспериментов изолировалась лишь уретра перерезкой зоны ее соединения с мочевым пузырем (рис.9 перерезка III). В этих условиях не повреждался путь для доступа мочи к мочевому пузырю. Подобная постановка эксперимента позволяла выявить взаимосвязь между активностями уретры и мочевого пузыря в комплексе с мочеточником.

Как видно на рис. 11. Аа и Ба 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 (рис.11. Ва) 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. Описанные изменения всех параметров потенциалов действия, связанные с перерезкой для каждой ритмогенной зоны соответствующего органа, наглядно видны при наложении друг на друга развернутых усредненных потенциалов действия в норме и после перерезки (рис.11 Аб , Бб, Вб).

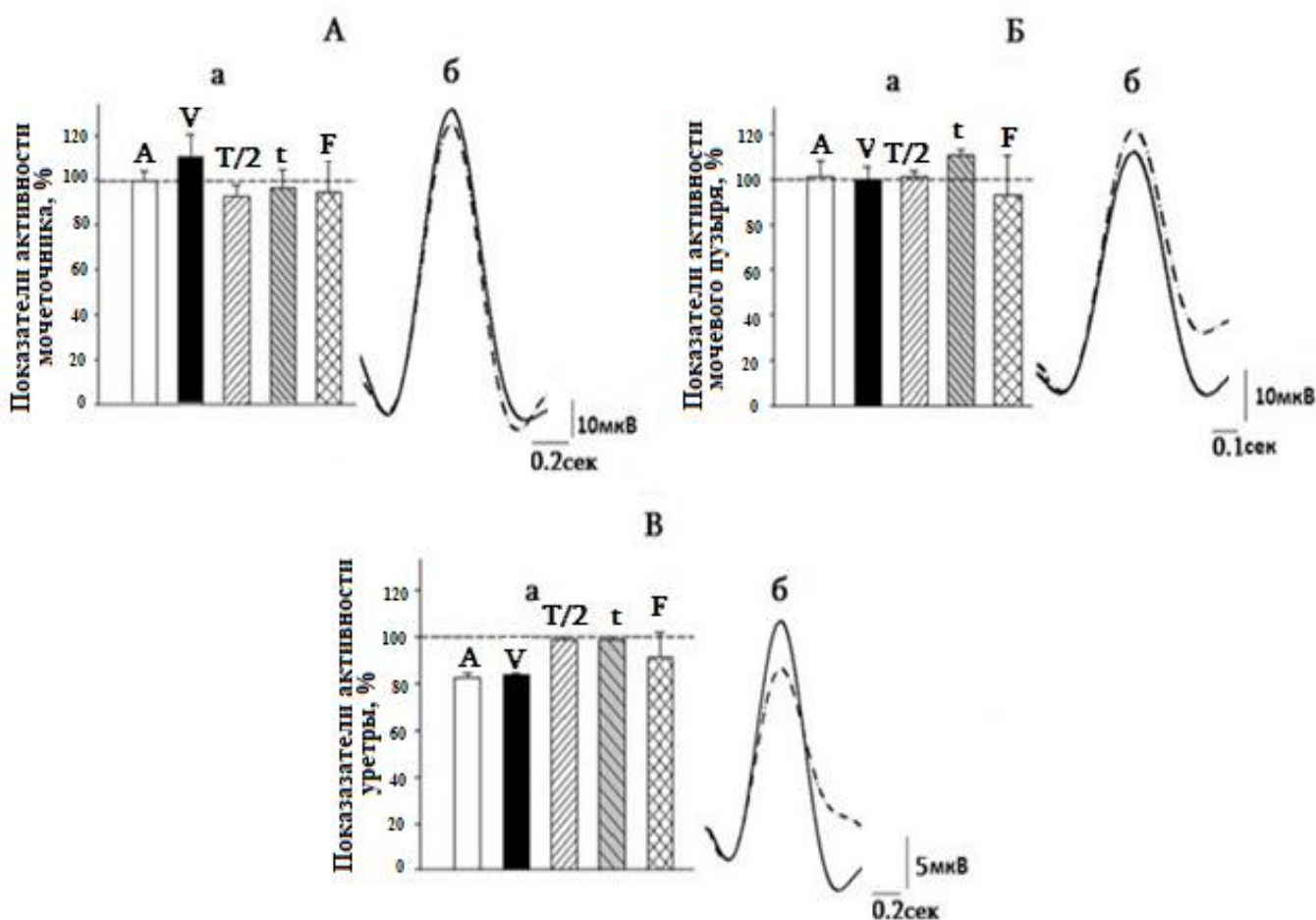


Рис. 11. Влияние перерезки III на спонтанную активность мочеточника, мочевого пузыря и уретры. Аа, Ба, Ва - процентное соотношение параметров потенциалов действия соответственно для мочеточника, мочевого пузыря, уретры по отношению к норме. Штриховой линией показана норма. Аб, Бб, Вб - Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур) и после перерезки III (штрихпунктирный контур) соответственно для мочеточника, мочевого пузыря и уретры. n=20.

В следующей серии экспериментов изучение взаимовлияния между мочевым пузырем и уретрой проводилось в условиях полного исключения доступа мочи в мочевой пузырь путем пересечения мочеточника в соответствующей области (рис. 9, перерезка II). В этих условиях изменения всех параметров потенциалов действия мочеточника варьировали вокруг нормы за исключением частоты их генеза. Данный параметр уменьшался почти на 10 % (рис.12 Аа).

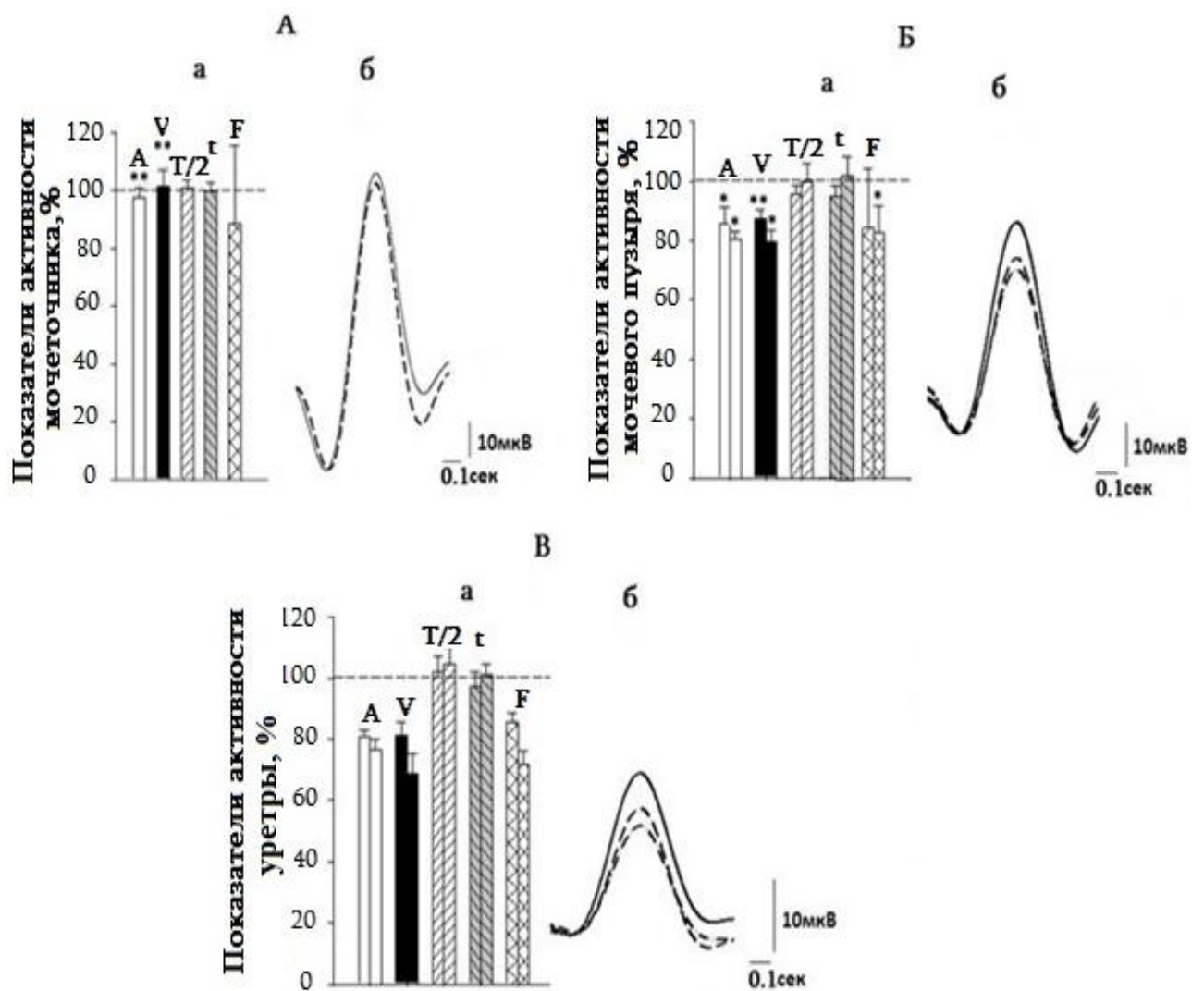


Рис. 12. Влияние последовательных перерезок II и III на спонтанную активность мочеточника, мочевого пузыря и уретры. Аа, Ба, Ва - процентное соотношение параметров потенциалов действия после каждой из перерезок соответственно для мочеточника, мочевого пузыря, уретры по отношению к норме. Из двух подобных объединенных столбиков каждый первый соответствует перерезке II, а второй - перерезке III. Штриховой линией показана норма. Аб, Бб, Вб - наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после перерезки II (штрихпунктирный контур), после перерезки III (штриховой контур) соответственно для мочеточника, мочевого пузыря, уретры. * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$. $n=20$.

Изменения показателей активности мочевого пузыря рассматривались в условиях его изоляции от мочеточника и в последующем от уретры (рис. 9, перерезки II и III). 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 %). Что же касается продолжительности нарастания пика и

половины ширины то их величины после перерезок в основном не изменяются. Частота же ритмогенеза урежается после первой перерезки и последующей почти на ту же величину - 16 % и 17.3 % (рис.12 Ба).

Подобная тенденция изменений параметров отмечалась и для уретры. После пересечения мочеточника и последующей изоляции уретры от мочевого пузыря амплитуды потенциалов действия этого органа уменьшаются соответственно на 19.38 % и 22.3 %. Если для мочевого пузыря уменьшения скоростей нарастания пика после перерезок II и III (рис. 9) соответствуют друг другу, то для уретры при тех же условиях наблюдается несколько большая разница в величинах этого показателя (соответственно 18,9 % и 30.1 %) Измененные значения продолжительности нарастания пика и половины ширины аналогично мочевому пузырю варьируют в пределах нормы, частота же ритмогенеза уменьшается соответственно на 14.5 % и 28.15 % (рис. 12 Ба и 12Ва).

Наложение друг на друга единичных потенциалов действия мочеточника, мочевого пузыря и уретры (рис. 12.Аб, Бб, Вб) позволяет наглядно представить различия в их характеристиках в зависимости от условий эксперимента.

Таким образом, после исключение доступа мочи в мочевой пузырь и уретру изоляция этих органов друг от друга не оказывает определенного влияния на параметры их активностей за исключением небольшого изменения частоты ритмогенеза.

Показано, что 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.

Подобное уменьшение этих же параметров наблюдается и для мочевого пузыря и уретры после изоляции от них мочеточника (рис. 9, перерезка II). Последующая же их отсоединение друг от друга (рис. 9, перерезка III) незначительно влияет на уже видоизмененные параметры потенциалов действия. 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. Естественно, все эти заключения требуют дальнейших подтверждений и дополнительных тщательных исследований.

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.

3.4 АКТИВАЦИЯ СПОНТАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИСТАМИНА

3.4.1. 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; Santicioli 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). Специфическим воздействием данного гормона помимо регуляции спонтанной активности является также способность создавать медленные пейсмекерные процессы (Shuba M.F., 1977b; Benedito S. et al., 1991).

Исходя из тесной корреляции между отмеченными органами, а также существования в них различных типов пейсмекерных активностей определенный интерес вызывает вопрос о роли гистамиана в активации этих процессов посредством комбинации

электрофизиологических и морфогистохимических исследований, что и послужило целью настоящей работы.

Регистрация электрической активности проводилась из областей мочеточников, расположенных на 3 - 4 мм дистальнее зоны их непосредственного соединения с почечной лоханкой и из проксимального отдела мочевого пузыря (рис.13А. 1,2,3).

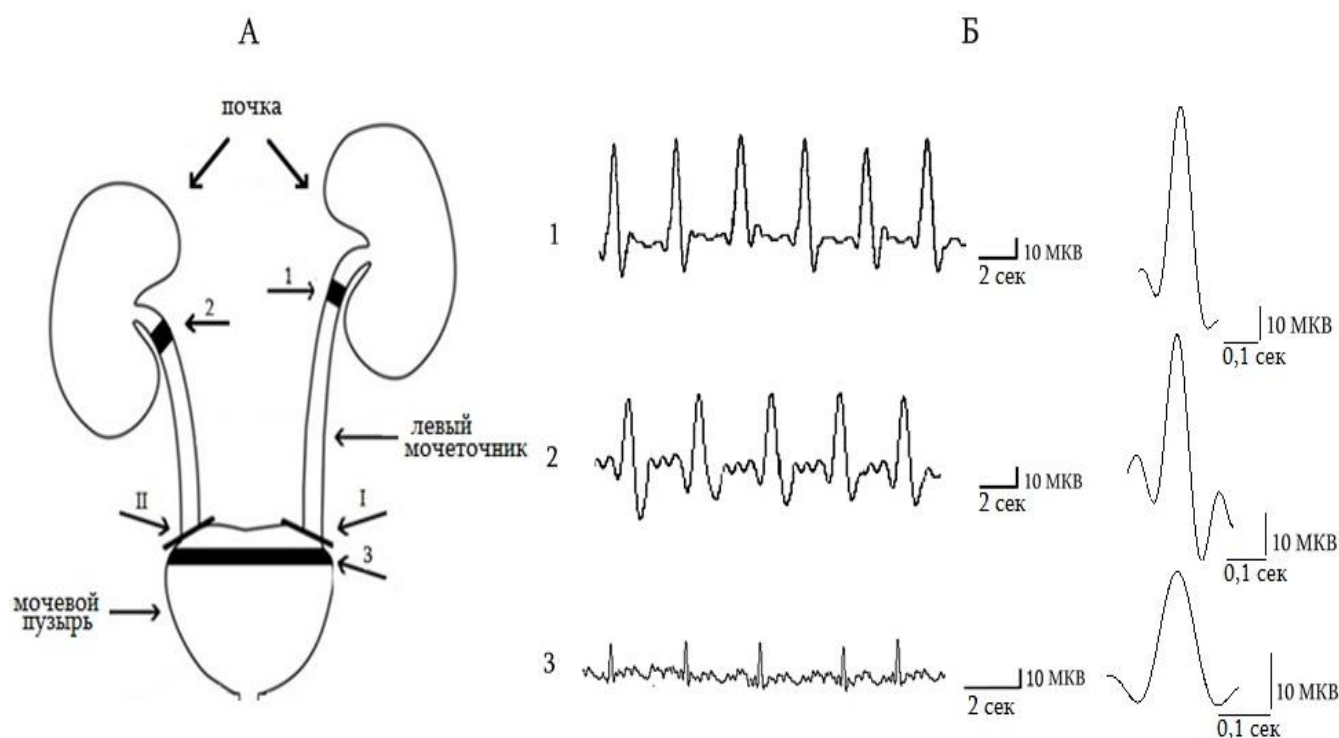


Рис. 13. А. Схематическое изображение мочеточников и мочевого пузыря. Б. Спонтанная активность данных органов. 1,2,3 - соответственно зоны регистрации; I и II - области перерезок мочеточников. Справа единичные развернутые формы потенциалов действия для каждой области регистрации.

В соответствии с приведенным рисунком и данными литературы (Santicioli P. and Maggi S.A., 1998; Osman F. et al., 2009; Казарян К.В. и соавт., 2010) спонтанная активность мочеточников представлена в виде ритмичных спайковых разрядов с начальным быстрым компонентом, инициирующим достаточно высокоамплитудные потенциалы действия. Автоматизм же мочевого пузыря представляет собой скорее всего регулярные низкоамплитудные потенциалы действия, подобно описанным ранее результатам (Drake M.J. et al., 2003; Andersson K.E, Arner A., 2004).

Согласно вышеприведенным результатам, а также как видно из приведенного рисунка мочеточники (рис.13Б. 1,2), будучи парными органами и характеризуясь идентичными физиологическими функциями, обнаруживают различающиеся друг от друга показатели активности, которые, в свою очередь, полностью отличны от таковых мочевого пузыря (Казарян К.В. и соавт., 2017). В представленной таблице приведены полученные нами значения параметров потенциалов действия в норме для исследуемых в работе трех органов (табл. 5).

Таблица 5

**Показатели спонтанной активности мочеточников и мочевого пузыря в норме
(M±SD)**

Области регистрации и количество экспериментов (n)	Амплитуда потенциалов действия (мкВ)	Средняя скорость нарастания пика (мкВ/сек)	Продолжительность нарастания пика (мсек)	Половина ширины (мсек)	Частота ритмогенеза (колеб/мин)
<i>Проксимальная зона левого мочеточника (1) n =14</i>	59,8±4,6	204,2±16,2	290±17	270±16	23,3±1,3
<i>Проксимальная зона правого мочеточника (2) n =14</i>	40,81±2,5	166±10,6	240±6	210±10 *	17,3±2,1
<i>Мочевой пузырь(3) n =14</i>	23,2±1,6 **#	76,7±3,4 **	306±16,6	300±10 #	20±1,2

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 соответственно.

Влияние гистамина на спонтанную активность каждого из вышеотмеченных органов проводилось при введении препарата в концентрации 10^{-4} М в бедренную вену животного. Согласно полученным нами ранее результатам используемая нами доза гистамина является оптимальной для возбуждения мочеточников и мочевого пузыря (Казарян К.В. и соавт, 2011). Одновременная регистрация активности из соответствующей области каждого из

мочеточников и мочевого пузыря (рис.13, 1,2,3) 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.

На рис.14 представлены результаты сравнительного анализа значений характеристик активности левого мочеточника при введении гистамина до и после его отсечения от мочевого пузыря. Перерезка органа сопровождается резким травмированием ткани и активность, как правило, стабилизируется через 10 - 15 мин. и регистрация активности начинается по истечении данного промежутка времени. Подобная процедура повторяется и со всеми регистрациями, проводимыми после изоляции органов друг от друга.

Для наглядности данный анализ проводился в процентах по отношению к норме (принимается за 100 %). Согласно рис. 14А гистамин способствует увеличению амплитуды потенциалов действия (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. Таким образом, наблюдается резкое повышение амплитуды спайка. При изоляции же данного мочеточника от мочевого пузыря (Рис.13А. I) регистрируется некоторое понижение величины амплитуды потенциала действия (на 16.2 %). Возможно, данный факт связан с полученным ранее результатом, свидетельствующим о наличии аналогичной направленности изменений амплитуды потенциала действия после отсечения того же левого мочеточника, однако, при нормальных условиях (Казарян К.В. и соавт., 2017). В отношении же всех остальных параметров также отмечается незначительная тенденция к уменьшению (в пределах 10 %) их значений (рис. 14А). Справа на Рис.14Б приведена суперпозиция усредненных форм потенциалов действия левого мочеточника соответственно для каждого экспериментального условия, которая свидетельствует о полученных изменениях значений их показателей.

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.

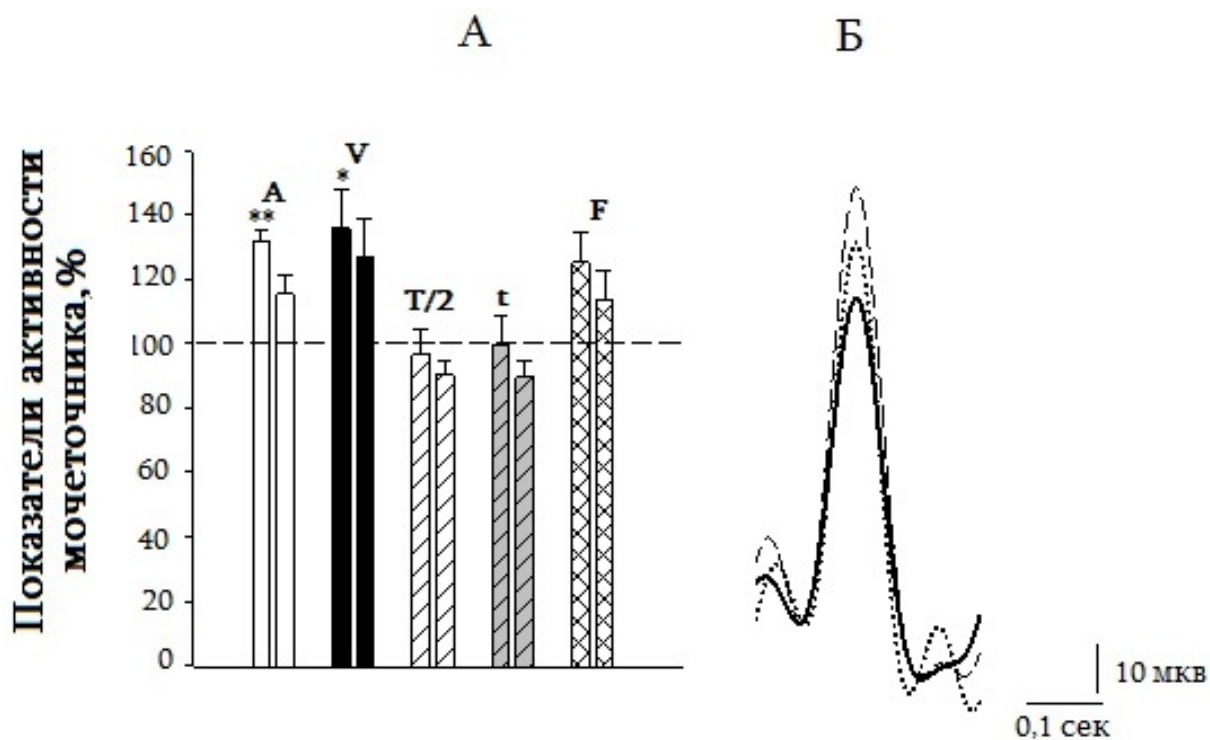


Рис. 14. А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия для левого мочеточника после введения гистамина (первые столбики соответственно для каждого показателя) и последующей перерезки (вторые столбики соответственно для каждого показателя) по отношению к норме. Штриховой линией показана норма. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после введения гистамина (штриховой контур), после перерезки (точечный контур). ** $P \leq 0,01$, * $P \leq 0,1$.

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 % (рис. 15А)). Хотя в норме значения все этих трех параметров меньше таковых левого мочеточника, гистамин способствует их большему возрастанию (ср. Рис.14А и Рис.15А). Перерезка более активного, левого мочеточника (Рис. 13А., I) сразу же влечет за собой дальнейшее повышение амплитуды и скорости ее нарастания исследуемого правого мочеточника соответственно на 29.13 % и 19 %, оставляя без изменений все остальные показатели потенциала действия (рис. 15А). После последующей изоляции правого мочеточника путем его отсечения от мочевого пузыря (Рис. 13А., II) отмечается понижение величин измененных характеристик приблизительно до таковых, наблюдаемых до изоляции

обоих мочеточников, лишь ритмогенез активности урежается на несколько большую величину (16 %). Представленные на Рис. 15Б суперпозиции развернутых типичных форм потенциалов действия свидетельствуют об изменениях величин их параметров. Исходя из вышеизложенного нельзя исключить наличия определенного влияния активности левого мочеточника на автоматизм правого.

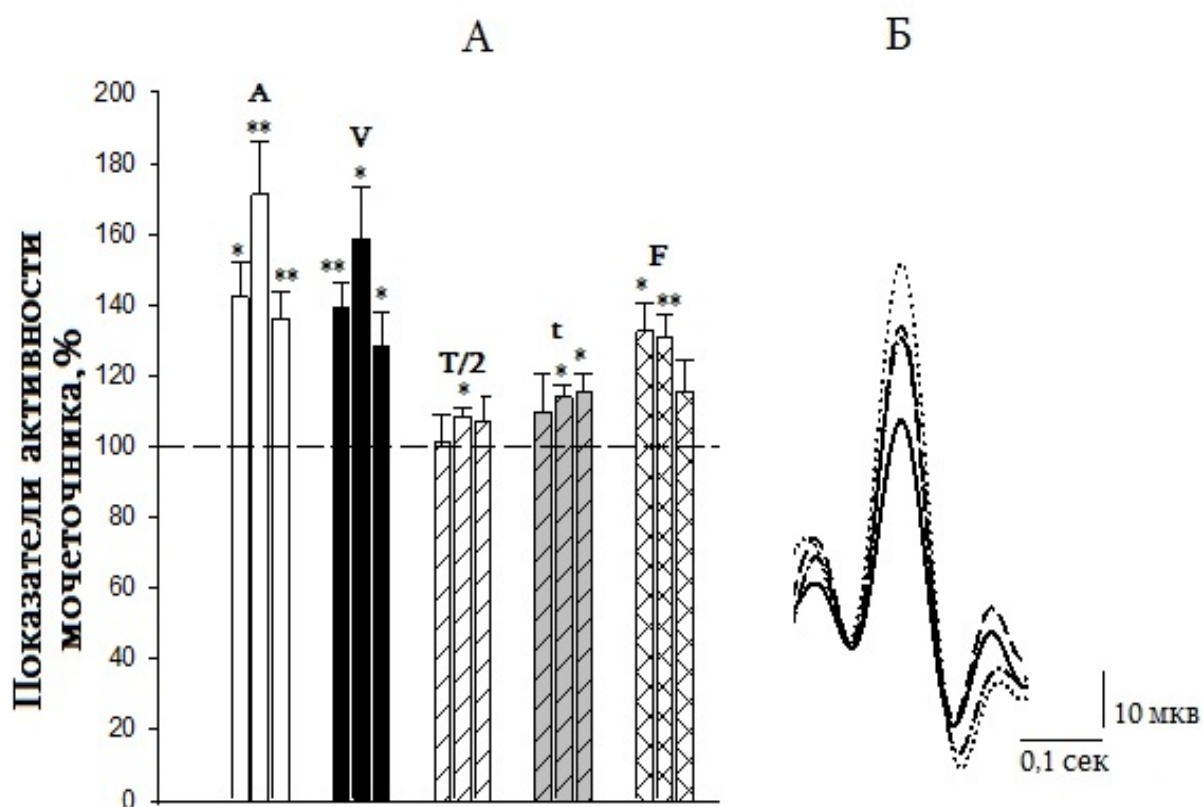


Рис. 15. А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия правого мочеточника после введения гистамина (первые столбики для каждого показателя), последующей перерезки левого мочеточника (вторые столбики соответственно для каждого показателя), перерезки правого мочеточника (третьи столбики соответственно для каждого показателя) 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), после перерезки левого мочеточника (точечный контур), после перерезки правого мочеточника (штрих-пунктирный контур). ** $P \leq 0,01$, * $P \leq 0,1$.

Подобно вышеизложенному анализу значений характеристик мочеточников в следующей серии экспериментов изучены 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.16А). Скорость же нарастания пика потенциалов действия мочевого пузыря увеличивается лишь на 26 % в отличие от мочеточников, данные показатели активности которых при воздействии гистамина претерпевают аналогичные изменения (Рис.14А и 15А).

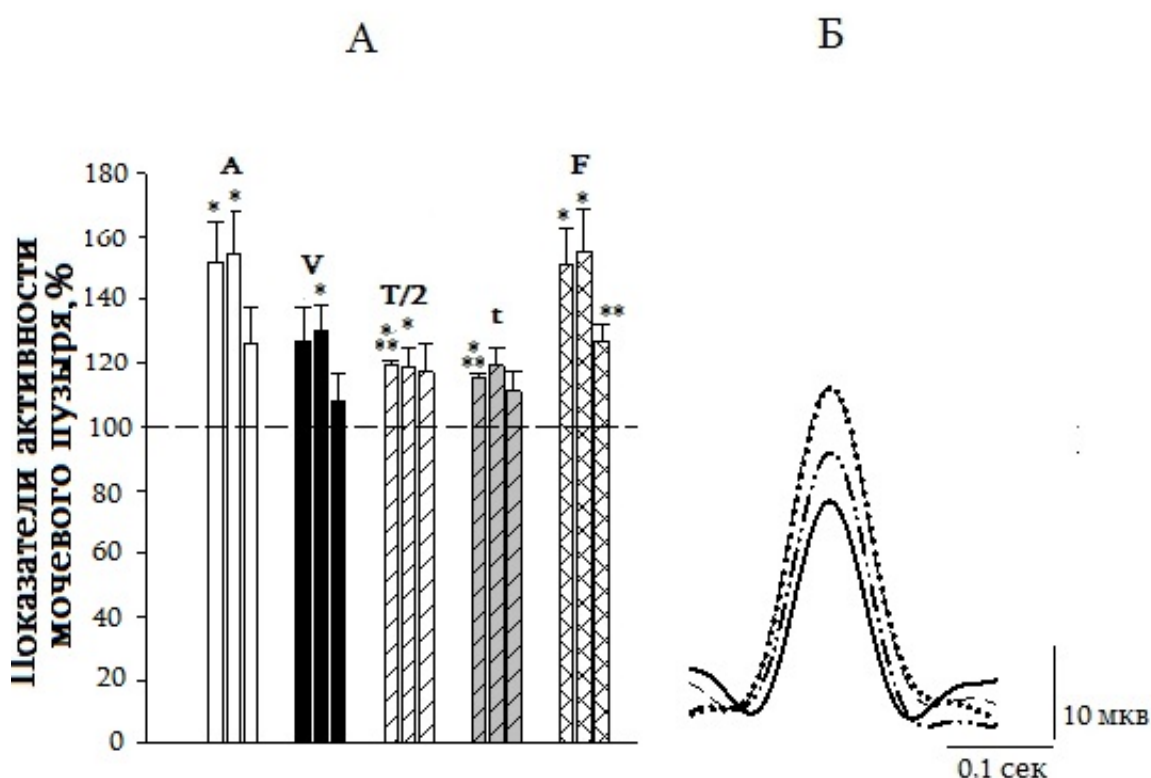


Рис. 16. А. Процентное соотношение показателей протенциалов действия мочевого пузыря после введение гистамина (первые столбики соответственно для каждого показателя), перерезки левого мочеточника (вторые столбики соответственно для каждого показателя), перерезки правого мочеточника (третьи столбики соответственно 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.16). И, тем самым, несмотря на некоторое подавление активности, характеристики автоматизма мочевого пузыря превосходят таковые, наблюдаемые в норме. Приведенные на данном рисунке 16Б наложения друг на друга усредненных форм потенциалов действия для всех четырех исследуемых условий свидетельствуют об этом факте.

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.

Согласно полученным нами результатам данной работы введение в вену животного гистамина способствует значительной активации как обоих мочеточников, так и мочевого пузыря. При этом в основном увеличиваются значения таких параметров потенциалов действия, как амплитуда и скорость ее нарастания. В результате данных изменений увеличивается также характеристика активности, определяющая скорость формирования контура вершины потенциала действия, соответствующей верхней половине амплитуды ($A/2:t$) и, таким образом, обуславливает «остроту пика» (Казарян К.В. и соавт, 2015). Если в норме соотношения значений данного коэффициента для левого мочеточника, правого мочеточника и мочевого пузыря можно представить как 109.4:97:39.1, то в присутствии гистамина данные параметры соотносятся друг к другу как 147:125:50.20. Таким образом гистамин способствует формированию быстрых остроконечных потенциалов действия.

Проведение сравнительного анализа значений параметров активности левого мочеточника с правым в норме с таковыми после введения гистамина показало: при наличии более высоких значений характеристик левого мочеточника в норме (см. табл. 5) возбуждающий эффект гистамина в основном более выражен для амплитуды правого мочеточника (ср. Рис. 14А и 15А). Если при изоляции левого мочеточника в условиях влияния гистамина понижается значение его амплитуды (на 16.2 %), то при этом одновременно отмечается увеличение величины этого параметра для правого мочеточника

(на 29.13 %). Последующее же отсечение от мочевого пузыря правого мочеточника влечет за собой реверсирование величины амплитуды его потенциалов действия до значений, полученных до перерезки левого мочеточника. Возможно, наличие некой особенности электрофизиологических характеристик правого мочеточника, допускающее компенсировать функциональную активность удаленного левого мочеточника содействует отмеченному повышению его активности. 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.

Анализ морфо-гистохимических данных показал, что методом выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы на фронтальных срезах мочеточника и мочевого пузыря интактных крыс выявляются клеточные структуры стенки по всей длине обоих отделов мочевыделительной системы. Мочеточники состоят из трех слоев: внутреннего, слизистого; среднего, мышечного; наружного, адвентициального (серозной оболочки) (Рис. 17 А, Б). Снаружи, непосредственно к субуротелию, прилегает мышечная оболочка, где количество продольных и циркулярных мышечных слоев варьирует в разных отделах мочеточника. Миогенные структуры наиболее интенсивно выявляются в околопочечном и околопузырном отделах мочеточника (Рис. 17 А, Б).

Мочевой пузырь представляет собой полый орган, расположенный в опустошенном виде в тазовой полости. Он, также как и мочеточник, состоит из трех слоев: внутреннего, слизистого; среднего, мышечного; наружного, серозного (Рис. 17 В, в, Е, е). Снаружи стенка пузыря покрыта висцеральной брюшиной - серозной оболочкой. Выявление клеточных элементов мышечного слоя стенки мочевого пузыря почти идентично

околопузырному отделу мочеточника и среди большинства светло окрашенных элементов обнаруживаются отдельные темноокрашенные (Рис. 17 В, в).

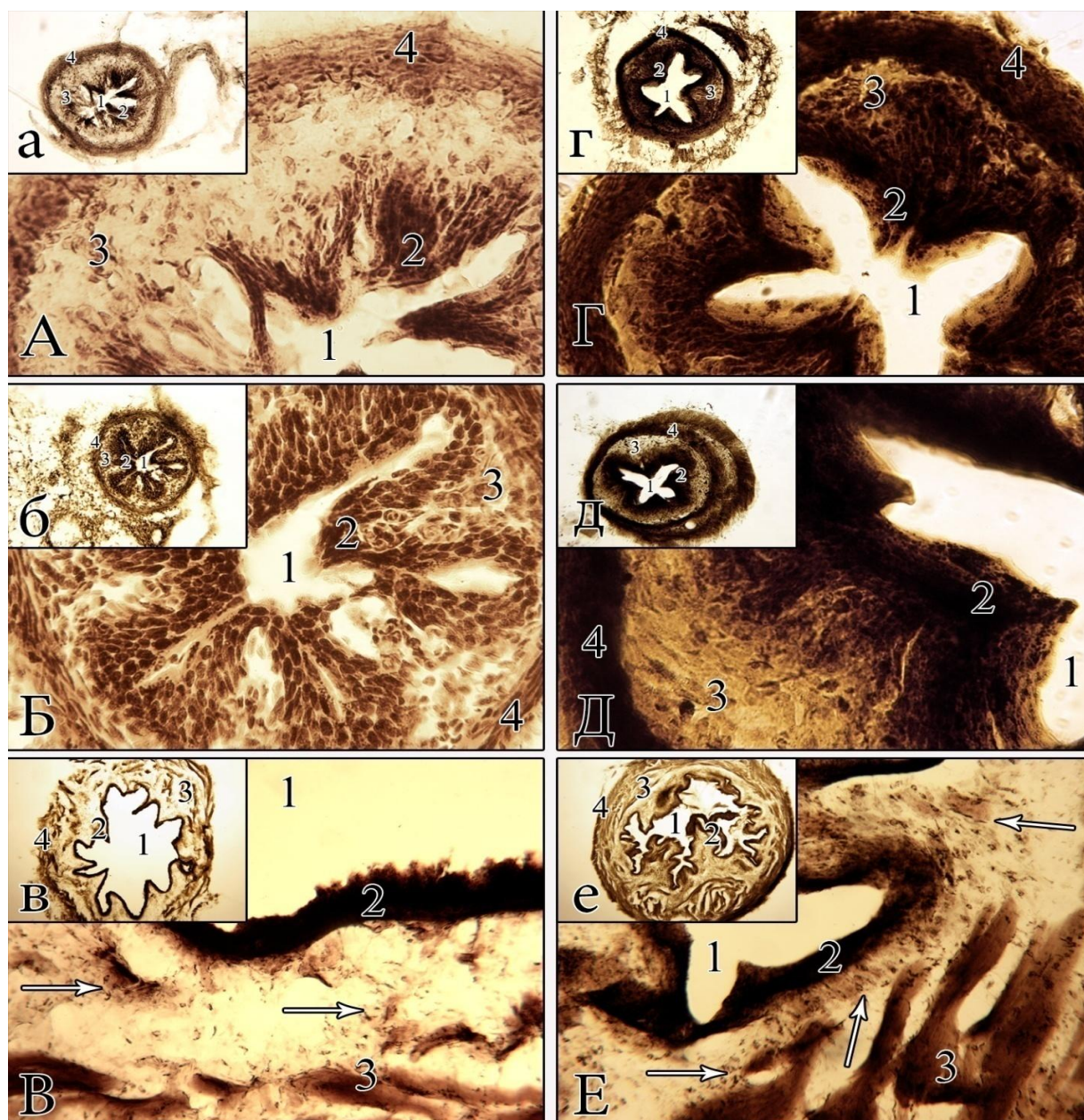


Рис. 17. Фронтальные срезы: околопочечной (А), околопузырной (Б) областей мочеточника и мочевого пузыря (В) интактной крысы; околопочечной (Г), околопузырной (Д) областей мочеточника и мочевого пузыря (Е) под воздействием гистамина. 1 - просвет; 2 - слизистая оболочка; 3 - мышечный слой, гладкие миоциты; 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, г); $\times 400$ (А, Б, Г, Д); цифровое ув. 8Мп

Высокой активностью кислой фосфатазы обладают миогенные структуры краниального отдела мочевого пузыря (Рис. 17 В, в). В этом отделе они очень четко выявляются и расположены равномерно, с умеренной степенью интенсивности окрашивания (Рис. 17 В). Местами эти структуры плотно собираются в пучки и создается впечатление диффузного затемненного окрашивания (Рис. 17 в).

Учитывая, что фосфорсодержащие соединения занимают ключевые позиции в обменных энергетических процессах клеток тканей органов, то неудивительно, что неодинаковая чувствительность миогенных элементов как мочеточников, так и мочевого пузыря обусловлена различным уровнем окислительных процессов.

Проведен морфогистологический анализ характеристики воздействия гистамина. Выявлено интенсивное окрашивание клеточных элементов мышечной оболочки в отделах околопочечного участка мочеточника и краниального отдела мочевого пузыря, свидетельствующее о высоком функциональном состоянии указанных областей.

Под воздействием гистамина во всех исследуемых нами отделах мочеточника и в мочевом пузыре однозначно наблюдается усиление активности выявления кислой фосфатазы. Наибольшей интенсивностью окрашивания выделяются миогенные структуры околопочечного отдела мочеточника (Рис. 17 Г, г). Активность кислой фосфатазы в клеточных структурах настолько усилена, что создается впечатление диффузного затемненного окрашивания (Рис. 17 Г). В околопузырном отделе мочеточника (Рис. 17 Д) и в краниальной части мочевого пузыря (Рис. 17 Е, е) под воздействием гистамина отчетливо выявляются миогенные элементы, однако в сравнении с интактными животными здесь преобладают интенсивно окрашенные, которые повсюду скапливаются в темные глыбчатые образования (Рис. 17 Д, Е). Данные морфо-гистохимических исследований показали, что на срезах выявляются все три слоя стенки мочеточника и мочевого пузыря, причем в слизистой и адвентициальной оболочках особых различий в степени интенсивности окрашивания разных отделов не наблюдается. Что же касается мышечной оболочки, то здесь наблюдаются значительные различия в метаболизме миогенных элементов и наиболее интенсивно окрашиваются миогенные структуры вблизи почечной лоханки мочеточника и в краниальном отделе мочевого пузыря, как интактных крыс, так и под воздействием гистамина.

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.

3.4.2. 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 (Vicer 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 целью настоящей работы является изучение влияния гистамина на спонтанную активность мочевого пузыря и уретры посредством комбинации электрофизиологических и морфогистохимических исследований.

Регистрация электрической активности проводилась одновременно из представленных на рис. 18А областей мочевого пузыря и уретры. Наблюдаемая нами «базовая» спонтанная активность мочевого пузыря ввиду непрерывного оттока мочи представлена в виде локальных нераспространяющихся потенциалов действия. Последние в зависимости от зоны регистрации по своим характеристикам несколько отличаются друг от друга (Drake M.J. et al., 2003а; Andersson K.E, Arner A., 2004) а также собственные наблюдения). Регистрируемые из представленного на рис.18Б,1 локуса мочевого пузыря потенциалы действия характеризуются скорее всего периодической регулярностью генеза. Спонтанная же активность уретры возникает на фоне осцилляций мембранного потенциала и с меньшей амплитудой (рис. 18Б, 2).

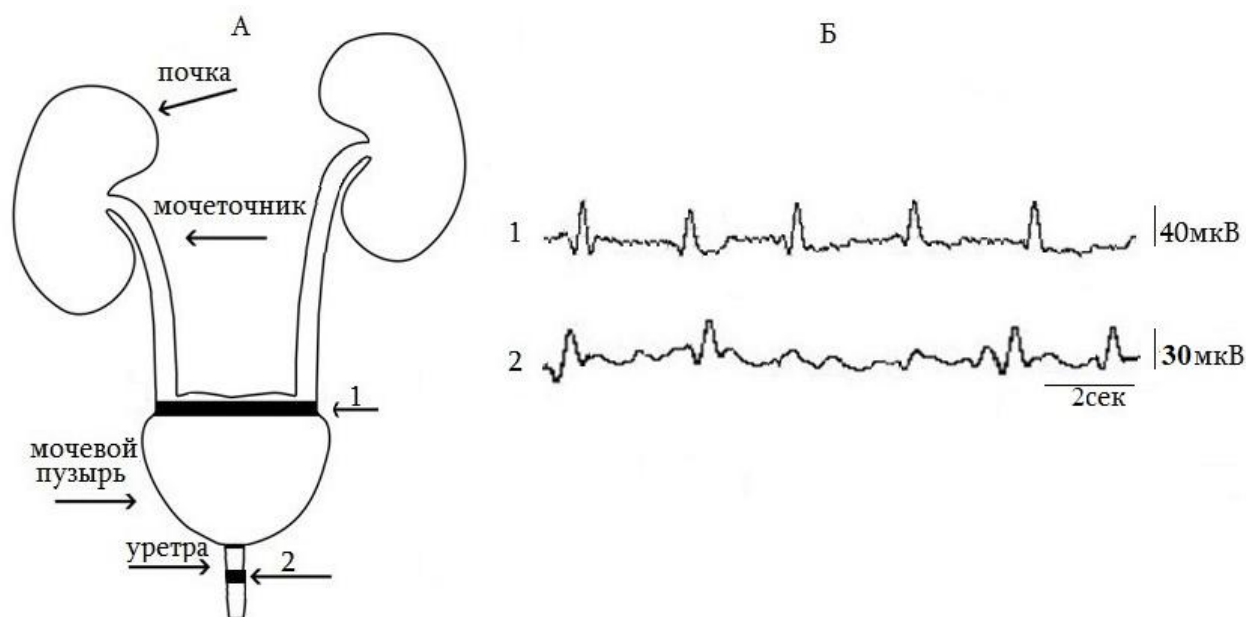


Рис. 18. А. Схематическое изображение мочеточников с почками, мочевого пузыря и уретры. 1,2 - соответственно зоны регистрации активности из мочевого пузыря и уретры. Б. Спонтанная электрическая активность в норме мочевого пузыря - 1, уретры - 2. Справа представлены усредненные формы единичных потенциалов действия соответственно для мочевого пузыря и уретры.

Сравнение исследуемых характеристик потенциалов действия мочевого пузыря с уретрой выявило определенные различия в их величинах (табл. 4). Для наглядности данный анализ проводился в процентах по отношению к параметрам спайков мочевого пузыря. Как видно из рис. 19А при уменьшении амплитуды потенциала действия уретры (на 34,19 %) и скорости его нарастания (на 30,39 %) продолжительность нарастания амплитуды продлевается на 18 % при незначительном уменьшении длительности формирования вершины пика. Частота же генеза потенциалов действия урежается на 16,26 %. Все приведенные цифры свидетельствуют о значительной разнице их характеристик. Для наглядности влияния приведенных изменений параметров потенциалов действия сравниваемых органов на их контуры на рис. 19Б представлена суперпозиция последних друг на друга.

Изучение влияния гистамина на спонтанную активность исследуемых органов проводилось, как уже отмечалось выше, при введении гистамина в концентрации 10^{-4} М.

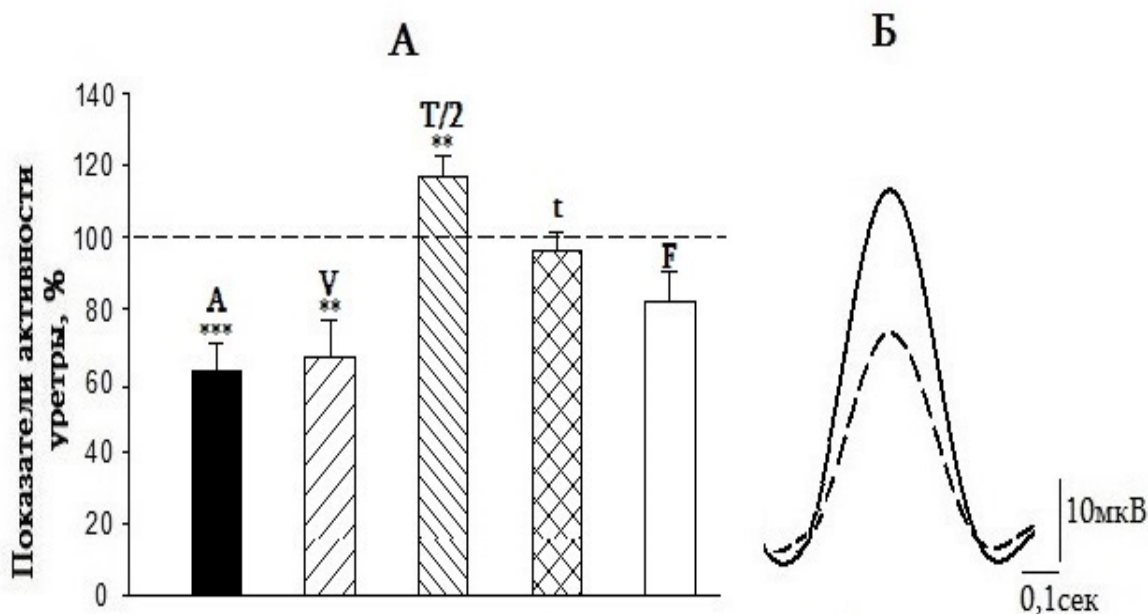


Рис. 19. А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия уретры по отношению к мочевому пузырю. Штриховой линией показан контроль (значения показателей активности мочевого пузыря в норме). Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия мочевого пузыря (сплошной контур) и уретры (штриховой контур). *** $P \leq 0.001$, ** $P \leq 0.01$.

Как видно из рис. 20А, 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 %). Интересен тот факт, что такие показатели как продолжительность нарастания пика и половина ширины остаются без изменений и лишь несколько (на 18 %) возрастает частота ритмики. Описанные изменения параметров активности, вносящие соответствующие изменения в контуры потенциалов действия наглядно видны при наложении друг на друга усредненных форм потенциалов действия мочевого пузыря в норме и после введения гистамина (рис.20Б). Таким образом, гистамин способствует резкому быстрому возрастанию амплитуды спайка. 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.

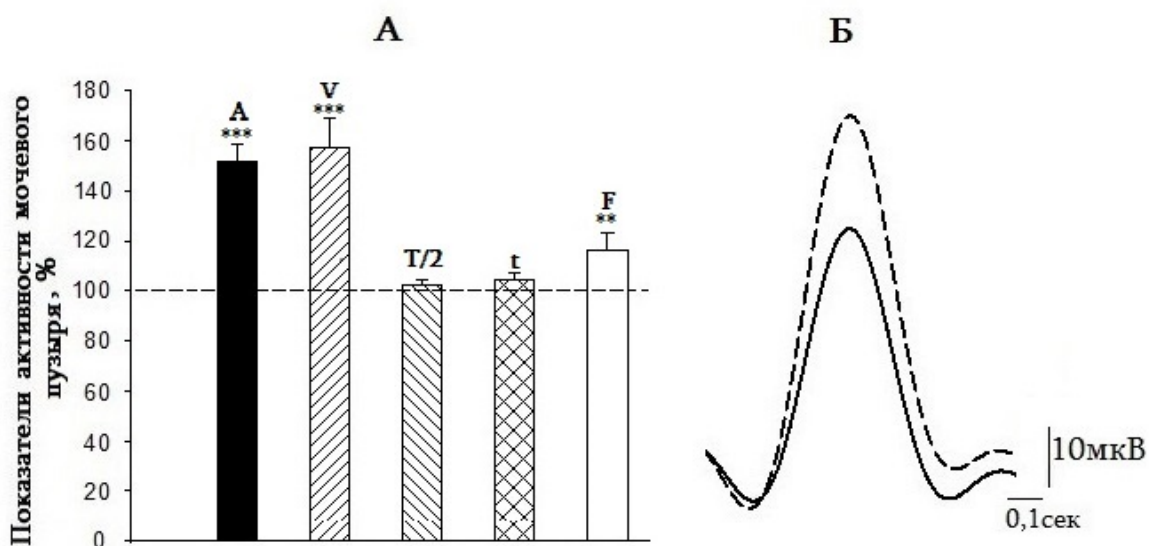


Рис. 20. А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия мочевого пузыря после введения гистамина по отношению к норме. Штриховой линией показана норма. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после введения гистамина (штриховой контур). *** $P \leq 0,001$, ** $P \leq 0,01$.

В отличие от мочевого пузыря влияние гистамина на возбудимость уретры не приводит к определенным изменениям показателей активности (рис. 21).

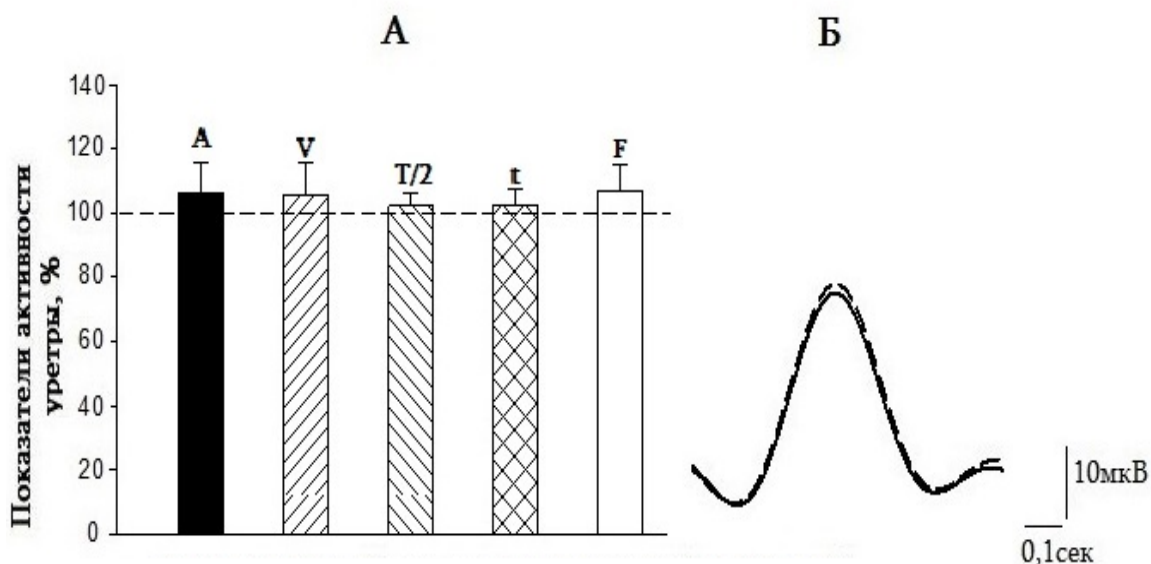


Рис. 21. А. Процентное соотношение показателей потенциалов действия уретры после введения гистамина по отношению к норме. Штриховой линией показана норма. Б. Наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия в норме (сплошной контур), после введения гистамина (штриховой контур).

Согласно рис. 21А 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.21Б суперпозиция усредненных форм потенциалов действия уретры в норме и после воздействия гистамина демонстрирует неизменность параметров активности в этих условиях.

Анализ морфо-гистохимических данных показал, что методом выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы на фронтальных срезах мочевого пузыря и мочеиспускательного канала интактных крыс выявляются клеточные структуры стенки по всей длине обоих отделов мочевыделительной системы. Мочевой пузырь состоит из трех слоев: внутреннего, слизистого; среднего, мышечного; наружного, серозного (Рис. 22 А, Б, Г, Д). Мышечная оболочка пузыря включает два продольных слоя и находящийся между ними круговой слой гладких мышечных волокон. Клетки в слоях расположены спиралевидно с противоположным (в соседних слоях) ходом спирали.

Наибольшей активностью кислой фосфатазы обладают миогенные структуры каудального отдела мочевого пузыря (активность регистрируется из этой области, возможно также и близкое расположение электродов к среднему отделу органа) (Рис. 22 А, а). В этом отделе мочевого пузыря они очень четко выявляются и расположены равномерно, с умеренной степенью интенсивности окрашивания (Рис. 22 А). Местами эти структуры плотно собираются в пучки и создается впечатление диффузного затемненного окрашивания (Рис. 22 а). В среднем участке мочевого пузыря ферментная активность значительно снижена и отмечаются области со слабой окраской клеточных структур (Рис. 22 Б).

Вышеописанные гистохимические результаты полностью подтверждают наличие различных «физиологических» состояний пейсмекерных клеток в исходно активных областях гладкомышечной ткани мочевого пузыря. Различия степени окрашивания миогенных элементов стенки мочевого пузыря можно объяснить тем, что разные его отделы отличаются степенью активности ферментов, участвующих в энергетическом обмене и, возможно, имеют разную степень васкуляризации. Учитывая, что фосфорсодержащие соединения занимают ключевые позиции в обменных энергетических процессах клеток

тканей органов, то неудивительно, что неодинаковая чувствительность миогенных элементов мочевого пузыря обусловлена различным уровнем окислительных процессов.

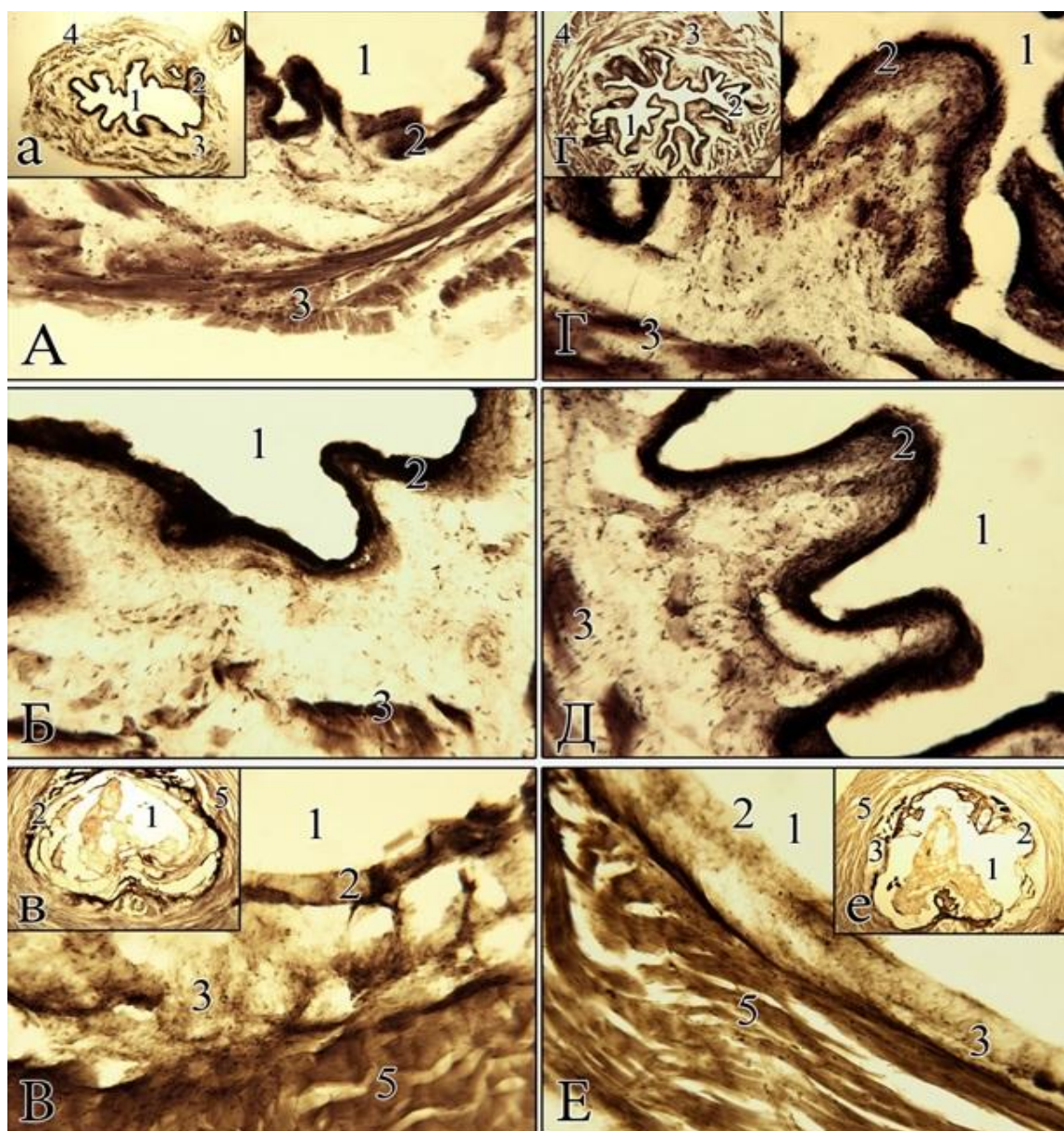


Рис. 22. Фронтальные срезы мочевого пузыря (А,Б,Г,Д) и мочеиспускательного канала (В, Е) интактной крысы (А-В) и под воздействием гистамина (Г-Е) (1- просвет; 2 - слизистая оболочка; 3 - мышечная оболочка, гладкие миоциты; 4 - серозная оболочка; 5- поперечнополосатые мышцы). Метод выявления активности Ca^{2+} - зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: об. 2,5 (а,в,г,е); 10(А-Е), цифровое ув. 8Мп.

Под воздействием гистамина во всех исследуемых нами отделах мочевого пузыря однозначно наблюдается усиление активности выявления кислой фосфатазы (Рис. 22 Г, Д). Во всех областях мочевого пузыря под воздействием гистамина отчетливо выявляются

миогенные элементы, в сравнении с интактными животными фосфатная активность несколько усилена. Наибольшей интенсивностью окрашивания выделяются миогенные структуры каудального отдела мочевого пузыря (Рис. 22 Г, г).

Мочеиспускательный канал (уретра) самца крысы состоит из двух слоев: внутреннего, слизистого, и наружного, мышечного. Мышечная оболочка предстательной части представлена гладкомышечными волокнами, которые окружают губчатый слой, она состоит из двух слоев гладких миоцитов: продольного и циркулярного. А мышечная оболочка перепончатой и губчатой частей уретры состоит из одиночных пучков гладких миоцитов (Рис. 22 В).

Анализ морфогистохимических данных показал, что наибольшей активностью кислой фосфатазы обладают миогенные структуры перепончатого отдела уретры интактных крыс (Рис. 22 Г). Гладкомышечные структуры расположены не как отдельные слои, а в виде прерывистых пучков, идущих в различных направлениях и обособленности мышечных слоев не наблюдается.

Под воздействием гистамина в данном отделе мочеиспускательного канала 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. 22 Е).

Данные морфогистохимических исследований показали, что на фронтальных срезах выявляются все слои стенки мочевого пузыря и уретры, причем в слизистой и серозной оболочках мочевого пузыря и слизистой оболочке уретры особых различий в степени интенсивности окрашивания разных отделов не наблюдается. Что же касается мышечной оболочки, то здесь под воздействием гистамина отмечаются значительные различия в метаболизме миогенных элементов мочевого пузыря, и наиболее интенсивно окрашиваются миогенные структуры каудального его отдела.

Таким образом, наблюдается полное соответствие электрофизиологических экспериментов морфогистохимическим. Можно заключить, что активирующее влияние гистамина на электрический автоматизм мочевого пузыря не оказывает воздействия на базовую активность уретры и, тем самым, позволяет независимо функционировать каждому из этих органов.

Согласно полученным нами результатам данной работы введение в вену животного гистамина приводит к значительной активации генеза электрической активности: наряду с возрастанием амплитуды потенциала действия и скорости ее нарастания, которые влекут за собой увеличение параметра «остроты пика» ($A/2:t$) до 189,6 (норма соответствует 133,04), наблюдается также учащение ритмики на 18 %. Описанное увеличение возбуждения мочевого пузыря в определенной степени соответствует функциональному состоянию органа, предшествующему началу его опорожнения. О данной особенности влияния гистамина на активность мочевого пузыря по сравнению с уретрой свидетельствует также наличие широко представленных как H_1 гистаминных рецепторов, так и тучных клеток в мышечных слоях органа (Neuhaus J. et al., 2006; Yilmaz E. et al., 2009). Вместе с тем в отношении уретры показано, что величина ни одного из показателей активности уретры не изменяется по отношению к норме при воздействии данного гормона (рис.21).

Под воздействием гистамина в исследуемых нами отделах мочевого пузыря наблюдается усиление активности выявления ортофосфатов. В сравнении с интактными животными фосфатная активность настолько усилена, что создается впечатление диффузного затемненного окрашивания. Что же касается мышечной обложки уретры по сравнению с интактными крысами особых различий в степени интенсивности окрашивания особых различий не наблюдается.

Таким образом, гистамин не может способствовать возникновению тонической контрактуры уретры. Возможно, данное специфическое воздействие гистамина на уретру содействует реализации ее комплексной с мочевым пузырем функции.

ГЛАВА 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что перемещение мочи вдоль всего мочевого тракта, включающего как верхние, так и нижние мочевые пути, обеспечивается спонтанной перистальтикой мышечных слоев последовательно расположенных органов. В свою очередь, характерная особенность гладкомышечной ткани - спонтанная электрическая активность, является не только базой для возникновения сократительной деятельности, но и управляет ее возникновением в мышечных стенках висцеральных органов (Narelle J. Bramich * and Alison F., 1996; Lang R.J. et al., 1998; Lang R.J. et al., 2001; McHale N. et al., 2006).

Источником миогенной по своей природе ритмичной спонтанной активности во многих гладкомышечных полых органах являются специализированные образования. Выявленные относительно недавно, так называемые интерстициальные клетки Кахаля, обладают пейсмекерными свойствами и представлены в широком спектре типов гладкомышечной ткани, в том числе в сосудах, фаллопиевых трубах, матке, мочеточниках, мочевом пузыре, уретре, а также в желудочно-кишечном тракте (Klemm M.F. et al., 1999; Sergeant G.P. et al., 2000; Exintaris B. et al., 2002; McCloskey K.D. et al., 2002; McCloskey K.D., Gurney A.M., 2002; Duquette R.A. et al., 2005; Harhun M.I. et al., 2005; Popescu L.M. et al., 2005). По своим морфологическим и функциональным свойствам они отличаются от обычных гладкомышечных клеток, которые долгое время считались единственными стимуляторами возникновения ритмогенеза. Хотя параметры пейсмекерного автоматизма могут варьировать в зависимости от разновидности мышечной ткани, известны два основных типа электрической активности - медленноволновые колебания мембранного потенциала и потенциалы действия (Tomita T., Watanabe H., 1973; Thuneberg L., 1982).

Как известно, возникновение вышеотмеченных вариантов ритмогенеза обеспечивается взаимосвязью между различными видами мембранных ионных систем (L- и T- типы кальциевых каналов, Na^+ и K^+ - ионные каналы, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ - обменный механизм, Ca^{++} - высвобождение из внутриклеточных структур и т.д.). В зависимости от функциональной роли исследуемого органа интерстициальные клетки Кахаля, благодаря активирующим ими воздействию на те или иные как мембранные, так и внутриклеточные

структуры могут активировать различные пейсмекерные механизмы (Shmigol A.V. et al., 1999; Coleman H.A. et al., 2000; Sergeant G.P. et al., 2001; Johnston L. et al., 2005). Таким образом, в каждом из органов мочевого тракта в зависимости от его электрофизиологических особенностей возможно наблюдать свойственный ему тип автономного генеза спонтанной электрической активности (Fleischmann B.K. et al., 1994; Santicioli P. and Maggi C.A., 1998; Drake M.J. et al., 2003a; McNale N. et al., 2006; Fry C.H. et al., 2010).

Мочеточники, будучи парными органами, естественно, характеризуются идентичными физиологическими свойствами и осуществляют одну и ту же функцию. Транспорт мочи обеспечивается электрическими импульсами в проксимальной зоне почечной лоханки, обуславливая возникновение распространяющейся контрактуры. Вместе с тем в настоящей работе выявлен факт наличия определенных различий в значениях характеристик потенциалов действия мочеточников. В отношении левого мочеточника показано, что параметры его активности (A,V,F) до 20% превосходят таковые правого мочеточника в норме. В условиях же автономности ритмогенеза (изоляция от соседних органов) величины отмеченных показателей потенциалов действия уменьшаются до таковых правого мочеточника, в то время как активность последнего и в норме, и при изоляции остается без изменений (рис. 7). Видимо, исходя из своих резервных возможностей правый мочеточник, являющийся парным органом, в условиях изоляции проявляет устойчивость к изменениям характера активности. Данный факт может свидетельствовать об определенной относительной устойчивости активности правого мочеточника по сравнению с левым в патологических условиях.

Таким образом, мочеточники, будучи парными органами, характеризуются несколько отличающимися друг от друга параметрами присущих лишь этим органам типов потенциалов действия. Данный факт, возможно, связан с вышеописанными функциональными различиями между правым и левым мочеточниками.

Как известно, мочеточники и мочевой пузырь функционируют комплексно для реализации основной роли мочевого тракта - мочеиспускания. В то же время при изоляции их друг от друга наблюдается соответствующий каждому из них базовый электрический автоматизм (рис. 7, 8), обеспечивающий однонаправленно распространяющуюся

перистальтику в мочеточниках и хаотически возникающие единичные контрактуры в стенках мочевого пузыря. 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: на фоне небольших осцилляций мембранного потенциала возникают потенциалы действия, отличающиеся по своим параметрам как от таковых мочеточников, так и мочевого пузыря (табл. 4, рис. 10). Помимо наглядно приведенных отличий в показателях активности всех трех органов существенная разница наблюдается и для введенного нами нового коэффициента ($K=A/2:t$), характеризующего остроту вершины потенциала действия, который в норме для мочеточника в среднем превосходит таковой для мочевого пузыря в 1,6 раза и в 3,9 раза для уретры.

Вышеизложенное позволяет заключить о наличии в каждом из исследуемых органов мочевого тракта наряду с автономностью характерной собственной базовой электрической активности с присущей ей значениями параметров.

Если в мочетониках направленность распространения перистальтических волн определяется четкой локализацией водителей ритма, то в мочевом пузыре после его заполнения сократительная деятельность обеспечивается синхронизацией единичных хаотичных сокращений (Hashitani H. et al., 2004b; Brading A.F., 2006; McNale N.G. et al., 2006). Таким образом, очевидна необходимость поступления мочи из мочеточников для реализации цикла опорожнения мочевого пузыря, что и свидетельствует о тесной взаимосвязи между автоматизмами этих органов.

Изоляция мочевого пузыря от более проксимально расположенных органов приводит к определенным изменениям значений характеристик активности (рис. 8): в пределах 20% уменьшаются амплитуда, скорость ее нарастания и частота ритмогенеза соответственно. При этом данные изменения параметров потенциалов действия зависят от очередности пересечения мочеточников: сперва левого, характеризующегося более высокими величинами показателей спайков, затем правого. Интересен тот факт, что при изоляции от пузыря левого мочеточника не выявлено изменений значений основных параметров активности мочевого пузыря, в то время как отсечение от него правого мочетоника способствует определенному понижению показателей его активности. Вместе с

тем после перерезки левого мочеточника, которая устраняет сопротивление пузырно-мочеточникового сегмента, все значения параметров обоих изолированных мочеточников сравниваются. Возможно это связано с более высокой функциональной нагрузкой, выполняемой левым мочеточником по транспорту мочи.

Полученные нами результаты показали, что при пересечении левого мочеточника от мочевого пузыря сохраненная правосторонняя связь способна компенсироваться для обеспечения реализации совместной функциональной деятельности правого мочеточника с мочевым пузырем.

Уретра, являясь наиболее дистально расположенным из трех исследуемых в работе органов, комбинированно функционирует с мочевым пузырем содействуя осуществлению его обоих циклов - наполнение и опорожнение (Hashitani H. et al., 1996; Brading A.F., 2006; Fry C.H. et al, 2010; McCloskey K.D., 2011). При изоляции от мочевого пузыря мочеточников и в последующем от комплексно взаимосвязанного с ним уретрой, показано понижение величин параметров активности того и другого органов (рис. 12). Так или иначе в том и в другом случаях прекращается поступление мочи как в мочевой пузырь, так и уретру. Возможно, именно данный фактор определяет регуляторную роль в процессе распространения автоматизма вдоль всего мочевого тракта.

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 сохраненной 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдей Г.М. Неврология, учебное пособие Гродно, 2003.
2. Афанасьева Ю.И., Кузнецова С.Л., Юриной Н.А. Гистология, цитология и эмбриология. 6-е изд. - М. // Медицина., 2004, с. - 768.
3. Бакунц С.А. Вопросы физиологии мочеточников. // Изд. «Наука», 1970, стр. 148.
4. Баяалова С.А. Морфология гладкой мускулатуры верхних мочевых путей (почечных чашечек, лоханки и мочеточника). // Канд. дисс. Сталинград. 1952.
5. Баяалова С.А. О морфологии гладкой мускулатуры почечных чашечек. // Тр Сталингр. мед. инст., 1951, т. 8, стр. 297-304.
6. Богач П.Г. Гладкомышечная клетка. В кн.: руководство по физиологии. Физиология пищеварения, Л. // «Наука», 1974, стр. 91-117.
7. Богач П.Г., Каплуненко Н.А., Шевчук П.Н. Участие ионов натрия, калия и кальция в генерации электрического комплекса гладкомышечных клеток желудка. // В кн. :Матер. научн. конф. пед. ин-тов Закавказья, посвящ. 50-летию образования СССР.- Баку, 1972, С. 104-106.
8. Богач П.Г., Чайченко Г.М. Электрофизиологическое изучение деятельности гладких мышц пищеварительного аппарата. // В кн.: Моторная функция желудочно-кишечного тракта, Киев, изд.-во Киевск. ун-та, 1965, стр. 12-39.
9. Держинский Ф.Я., Васильев Б.Д., Малахов В.В. Зоология позвоночных. 2-е изд.- М. // Издат. центр «Академия», 2014, с.- 464.
10. Казарян К.В.¹, Унанян Н.Г., Саваян А.А., Пилипосян Т.А., Мкртчян А.В., Манукян А.М. Идентификация характеристик спонтанной электрической активности областей миометрия крысы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2015. м. 5. №5. с. 340-346.
11. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г., Мкртчян Э.Х. Корреляция между пейсмейкерной активностью мочевого пузыря и ритмогенезом мочеточников у крыс. // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2017, 103(8), с. 902-911.

12. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Меликсетян И.Б., Тираян А.С., Акопян Р.Р. Особенности воздействия гистамина на спонтанный ритмогенез мочеточника морской свинки. // Росс. Физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2003, т. 89, №2, с. 200-206.
13. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Симонян Л.Г. “Роль гистамина в регуляции спонтанной электрической активности мочеточника крысы и приграничной к нему зоны мочевого пузыря. // Российский физиологический журнал, 2011, 12, с.1319-1326 .
14. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Симонян Л.Г. Влияние нифедипина на электрофизиологические свойства спонтанной активности мочеточника крыс. // Журн. Эвол. Биохим. и Физиол., Сравнительная и онтогенетическая физиология, 2010, 46(5), с. 395-400.
15. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р. Активация латентных пейсмекеров мочеточника морской свинки. // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2001, т. 87, № 7, с. 953-959.
16. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р. Исследование электрической активности области соединения мочеточника с мочевым пузырем и приграничных зон у крысы. // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова, 2007, т. 93, № 7, с. 799-805.
17. 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, т. 1, с. 44-51.
18. Казарян К.В., Симонян Л.Г., Чибухчян Р.Г. Идентификация и взаимосвязь различных типов спонтанной активности в мочевых путях крысы: Мочеточник, мочевой пузырь. // Российский физиологический журнал, 2015, N 4, стр. 433-440.
19. Казарян К.В., Тираян А.С., Акопян Р.Р. Мембранный потенциал как фактор, контролирующей спонтанную активность мочеточника. // Росс. Физиол. журн. им. Сеченова, 1990, т. 76, № 10, стр. 1458-1464.
20. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г., Мкртчян Э.Х. Роль гистамина в регуляции спонтанного ритмогенеза мочеточников и мочевого пузыря у крыс. // Восточно европейский научный журнал, 2018, т. 9 (37), с. 7-14.

21. Каплуненко Н.А. Спонтанная электрическая активность клеток гладких мышц желудка различных животных и некоторые механизмы её генерации. // Автореф. канд. диссертаци., КГУ, 1975, стр. 25.
22. Каплуненко Н.А., Шевчук П.Н. Электрофизиологические особенности гладких мышц желудочнокишечного тракта. // Успехи физиолог. наук, 1984, т. 15, 4, стр. 68-84
23. Комяков Б.К. Урология: учебник, 2012 г, - 464 с.
24. Константинов В.М., Наумов С.П., Шаталова С.П. Зоология позвоночных. 7-е изд. - М. // Издат. центр «Академия», 2012, с.- 448.
25. Кочемасова Н.Г. Роль ионов кальция в формировании плато потенциала действия гладкомышечных клеток мочеточника в безнатриевом растворе. // Физиол. Журн., 1982, т. 28, № 2, стр. 206-211.
26. Краев А.В., Анатомия человека, 1978 г.
27. Крылова Н.В., Соболева Т.М. “Мочеполовой аппарат”, анатомия в схемах и рисунках. // издательство Российского университета дружбы народов, Москва, 1994г.
28. Линкевич В.Р. Развитие нервных связей матки, мочевого пузыря и мочеточников. // Тез. доклад. научн. сессии Белорус. Инст. усовершенств. врачей, Минск, 1965, стр. 25-30.
29. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. // издательство “Медицина”, Москва, 1998г.
30. Меликсетян И.Б., Мартиросян Дж.А. Выявление ортофосфатов в нейронах головного и спинного мозга кошки в условиях пониженных концентраций свинца. // Биол.журн. Армении, 1990, т. 43, № 10-11, стр. 883-889.
31. Орлов Р.С. Физиология гладкой мускулатуры. // “Медицина”, Москва, 1967, стр. 256.
32. Орлов С.Н. Механизмы регуляции внутриклеточного распределения кальция. // Успехи совр. Биол., 1981, т. 92, 1, стр. 19-34.
33. Проссер Л., Браун Ф. Сравнительная физиология животных. // Изд. “Мир”, Москва, 1967.
34. Самусев Р.П., Сентябрев Н.Н. // Анатомия и физиология человека. Мочевыделительная система. Уретра. 2013.

35. Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: в 3-х тт. Т. 2. 3-е изд.- М. // ГЭОТАР-Медиа. 2009, с. - 496.
36. Саркисян Р.Ш., Карамян Г.Г., Манукян А.М., Варданян В.Т., Никогосян А.Г. Современная микропроцессорная аппаратура для проведения электрофизиологических исследований. // Международная научно-техническая выставка "DigitecExpo14", 1-3 октября, Ереван 2014.
37. Чибухчян Р.Г. Сравнительный анализ электрофизиологических свойств органов мочевого тракта при воздействии гистамина. // Журнал Медицинские науки Армении, 2018, т. 58 (3), стр. 79-85.
38. Чилингарян А.М. Микроскопическое изучение кровеносных сосудов и нервной ткани, основанное на применении соединений свинца (методы выявления свинец-реактивных субстанций и кислой фосфатазы). // Автореф. докт. дисс., Ереван, 1968.
39. Швалев В.Н. Иннервация почек. // Изд-во "Наука", М.-Л., 1965, стр. 1-177.
40. Шевчук П.Н, Каплуненко Н.А. О ионных механизмах генерации электрической активности в гладкомышечных клетках желудочно-кишечного тракта. // Успехи физиол. Наук, 1985, т. 16, № 4, стр. 49-67.
41. Abe J., Tomita T. Cable properties of smooth muscle. // Journ. of Physiol., 1960, v. 196, p. 87-100.
42. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., van Kerrebroeck P., Victor A., and Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. // Neurourol Urodyn., 2002, v. 21, p. 167-178.
43. Aleksandrovych V., Walocha J.A., Gil K. Telocytes in female reproductive system (human and animal). // J Cell Mol Med., 2016, v. 20, p. 994-1000.
44. Andersson K.E, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. // Physiol Rev., 2004, v. 84(3), p. 935-986.
45. Andersson K.E. and Forman A. Effects of calcium channel blockers on urinary tract smooth muscle. // Acta Pharmacol Toxicol 58 Suppl., 1986, v. 2, p. 193-200.
46. Andersson K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. // Pharmacol Rev., 1993, v. 45, p. 253-308.

47. Ashida T. & Blaustein M. Regulation of cell calcium and contractility in mammalian arterial smooth muscle: the role of sodium-calcium exchange. // *J. Physiol.*, 1987, v. 392, p. 617-635.
48. Bagot K., Chess-Williams R. Alpha1A/L-adrenoceptors mediate contraction of the circular smooth muscle of the pig urethra. // *Auton. Autacoid. Pharmacol.*, 2006, v.26, p. 345-353.
49. Bennedito S., Prieto D., Rivera L., Costa Garcia-Saeriston A. Mechanisms implicated in the histamine response of the ureterovesical junction. // *J. Urol.*, 1991, v.146, № 1, p. 184-187.
50. Bergman R.A. Intercellular bridges in ureteral smooth muscle. // *Bull Johns Hopkins Hosp., Am. J. Anat.*, 1958, v. 102, N 4, p. 195-202.
51. Berridge M.J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. // *Journ. Physiol.*, 2008, sept., p. 1-39.
52. Berridge M.J. & Galione A. Cytosolic calcium oscillators. // *FASEB J.*, 1988, v.2, p. 3074-3082.
53. Berridge M.J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. // *J. Physiol.*, 2008, v. 586, p. 5047-5061.
54. Bertaccini G., Zappia L., Bezzi E., Potnezoni D. Histamine receptors in the human ureter. // *Pharmac. Res. Commun.*, 1983, v. 15, p. 157-166.
55. Bicer F., Altuntas C.Z., Izgi K., Ozer A., Kavran M., Tuohy V.K., Daneshgari F. Chronic pelvic allodynia is mediated by CCL2 through mast cells in an experimental autoimmune cystitis model // *Am J Physiol Renal Physiol.*, 2015, v. 15, p. 103-113.
56. Bolton T.B. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. // *Physiol Rev.*, 1979, v. 59(3), p. 606-718.
57. Borisova L., Shmygol A., Wray S., Burdyga T. Evidence that a Ca²⁺ sparks/STOCs coupling mechanism is responsible for the inhibitory effect of caffeine on electro-mechanical coupling in guinea pig ureteric smooth muscle. // *Cell Calcium*, 2007, v. 42, p. 303-311.
58. Bortoff A. Myogenic control of intestinal motility. // *Physiol Rev.*, 1976, v. 56, № 2, p. 418-435.
59. Boyarsky S. and Labay P. Ureteral motility. // *Annu Rev Med.*, 1969, v. 20, p. 383-394.

60. Bozler E. Electrical stimulation and conduction of excitation in smooth muscle. // *Amer. J. Physiol.*, 1938 b, v. 122, № 3, p. 614-623.
61. Bozler E. The action potentials accompanying conducted responses in visceral smooth muscles. // *Am. Journ. of Physiol.*, 1942 b, v. 136, p. 552-560.
62. Bozler E. The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular impulse. // *Am. Journ. of Physiol.*, 1942a, v. 136, p. 543-552.
63. Bozler E. Conduction, automaticity and tones of visceral muscles. // *Experimentia*, 1948, № 4, p. 213-218.
64. Brading A.F. Ion channels and control of contractile activity in urinary bladder smooth muscle. // *Jpn J. Pharmacol* 58 Suppl., 1992, v. 2, p. 120-127.
65. Brading A.F. Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function. // *J Physiol.*, 2006, v. 570(Pt 1), p. 13-22.
66. Brading A.F. The sarcoplasmic reticulum in disease and smooth muscle dysfunction: therapeutic potential. // *Novartis Found Symp.*, 2002, v. 246, p. 244-54.
67. Bradley J.E., Anderson U.A., Woolsey S.M., Thornbury K.D., McHale N.G., Hollywood M.A. Characterization of T-type calcium current and its contribution to electrical activity in rabbit urethra. // *Am J Physiol Cell Physiol.*, 2004, v. 286(5), p. C1078-88.
68. Bridgewater M., MacNeill H.F., Brading A.F. Regulation of urethral tone in pig urethral smooth muscle. // *Journal of Urology.*, 1993, v. 48, p. 347-354.
69. Bülbring E. Electrical activity in intestinal smooth muscle. // *Physiol. Review*, 1962, v. 42, supp. 3, p. 160-174.
70. Bülbring E., Burnstock G., Holman M.E. Excitation and conduction in the smooth muscle of the isolated taenia coli of the guinea-pig. // *Journ. physiol.*, 1958, v. 142, p. 420-437.
71. Burnett A.L., Mostwin J.L. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. // *J. Urol.*, 1998, v. 160, p.1301-1306.
72. Burnstock G. Structure of smooth muscle and its innervation. // In: *Smooth muscle*. Eds. E. Bülbring, A. Brading, A. Jones & T. Tomita, Edward Arnold, London, 1970, p. 1-69.
73. Burnstock G. & Prosser C.L. Responses of smooth muscle to quick stretch to conduction. // *Amer. Journ. Physiol.*, 1960, v. 198, p. 921-925.

74. Bury V.A., Shuba M.F. Transmembrane ionic currents in smooth muscle cells of ureter during excitation. // *Physiol. of smooth muscle*. Edit. Bülbiring E. and Shuba M.F. Raven press, NY, 1976, p. 65-75.
75. Calson G.M., Bedi B.S., Code C.F. Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. // *Am. J. Physiol.*, 1972, v. 222, p. 1027-1030.
76. Cambers R., De Renyi G.S. The structure of the cells in tissues as revealed by microdissection. // *Amer. J. Anat.*, 1925, v. 35, p. 385.
77. Chand N. & Eyre P. Classification and biological distribution of histamine receptor subtypes. // *Agents actions*, 1975, № 6, p. 277-299.
78. Chang Y., Li C., Gan L., Li H., Guo Z. Telocytes in the Spleen. // *PLoS One.*, 2015, v. 10 (9), e0138851.
79. Chernuch A., Timkina M. Effect of histamine, serotonin and other active substances on smooth muscle cells of microvessels. // *Smooth muscle physiology.*, Raven Press, New York, 1976, p. 403-410.
80. Christ G.J., Day N.S., Day M., Valcic M., Persson K., and Andersson K.E. Functional correlates of elevated connexin43 transcript levels in the bladder of partially obstructed female Sprague-Dawley rats. // In: *International Gap Junction Conference*, Gwatt, Switzerland, 1999.
81. Christ G.J., Day N.S., Day M., Zhao W., Persson K., Pandita R.K., and Andersson K.E. Increased connexin43-mediated intercellular communication in a rat model of bladder overactivity in vivo. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 2003, v. 284, p. R1241-R1248.
82. Coleman H.A., Hart J.D., Tonta M.A. and Parkington H.C. Changes in the mechanisms involved in uterine contractions during pregnancy in guinea-pigs. // *J Physiol.*, 2000 Mar 15, v. 523(Pt 3), p. 785-798.
83. Connor J.A., Kreulen D.L., Prosser C.L., Weigel R. Interaction between longitudinal and circular muscle in intestine of cat // *J. Physiol.Lond.*, 1977, v. 273, p. 665-689.
84. Connor J.A., Mangel A., Nelson B. Propagation and entrainment of slow waves in cat small intestine. // *Amer. Journ. of Physiol.*, 1979, v. 237, p. 237-246.

85. Connor J.A., Prosser C.L., Weems W.A. Study of pacemaker activity in intestinal smooth muscle. // *Journ of Physiol.*, 1974, v. 240, № 4, p. 671-701.
86. Constantinou C.E., Yamaguchi O. Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of the unicalyceal kidney. // *Amer. Journ. Physiol.*, 1981, v. 241, p. 412-418.
87. Coolsaet B.L., Van Duyl W.A., Van Os-Bossagh P & De Bakker H.V. New concepts in relation to urge and detrusor activity. // *Neurourol Urodyn.*, 1993, v. 12, p. 463-471.
88. Copenhaver W.M, Johnson D.D. // *Bailey's Textbook of Histology*, 14th edit., Williams Wikins, Baltimore, 1958, p. 276-279.
89. Creed K.E. Membrane properties of the smooth muscle membrane of the guinea-pig urinary bladder. // *Pflugers Arch.*, 1971, v. 326(2), p. 115-26.
90. Creed K.E., van der Werf B.A. The innervation and properties of the urethral striated muscle. *Scand. // J. Urol. Nephrol.*, 2001, v. 207, p.8-11 (Suppl).
91. Cretoiu D., Cretoiu S.M. Telocytes in the reproductive organs: Current understanding and future challenges. // *Semin Cell Dev Biol.*, 2016, v. 55, p. 40-49.
92. Cretoiu S.M., Cretoiu D., Marin A., Radu B.M., Popescu L.M. Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium. // *Reproduction.*, 2013, v. 145, p. 357-370.
93. Cretoiu S.M., Popescu L.M. Telocytes revisited. // *Biomol Concepts.*, 2014, v. 5, p. 353-369.
94. Dahms V., Prosser C.L., Suzuki Nagao. Two types of slow waves in intestinal smooth muscle of cat. // *Journ. of Physiol.*, London, 1987, v. 392, p. 51-69.
95. Dalkin B.L., Wessells H., Cui H. A. National survey of urinary and health related quality of life outcomes in men with an artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence. // *J. Urol.*, 2003, v. 169, p. 237-239.
96. Daniel E.E., Cowan W., and Daniel V.P. Structural bases for neural and myogenic control of human detrusor muscle. // *Can J Physiol Pharmacol.*, 1983, v. 61, p. 1247-1273.
97. Daniel E.E., Grover A.K., Kwan C.Y. Isolation and properties of plasma membrane from smooth muscle. // *Federat. Proceed.*, 1982, v. 41, № 12, p. 2898-2904.
98. David S.G., Cebrian C., Vaughan E.D. Jr, Herzlinger D. C-kit and ureteral peristalsis. // *J Urol.*, 2005 Jan, v. 173(1), p. 292-5.

99. Davidson R.A., McCloskey KD. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons. // *J Urol.*, 2005 Apr, v. 173(4), p. 1385-90.
100. Davis J.A., Hagedoorn J.P., Bergmann L.L. Anatomy and ultrastructure of the ureter. // In: *The ureter*. Ed: Bergman H. 2 nd edition., 1981, Springer, New York, pp. 55-70.
101. Davison M.E., Lang R.J. Effect of selective inhibitors of cyclo-oxygenase-1 (COX-1) & cyclo-oxygenase-2 (COX-2) on the spontaneous myogenic contractions in the upper urinary tract of the guinea-pig & rat. // *Brit. J. Pharmacol.*, 2000, v. 129, p. 661-670.
102. Di Benedetto, A. et al. Pacemakers in the upper urinary tract. // *Neurourol. Urodyn.*, 2013, v. 32, p. 349-353.
103. Dixon J. and Gosling J.A. Structure and innervation in the human. In. // *The Physiology of the Lower Urinary Tract*, edited by Torrens M and Morrison JFB. Berlin: Springer-Verlag., 1987, p. 3-33.
104. Dixon J.S. and Gosling J.A. The musculature of the human renal calices, pelvis and upper ureter. // *J. Anat.*, 1982, v. 135, p. 129-137.
105. Dodel R.C., Hafner D., Bochard U. Characterization of histamine receptors in the ureter of the dog. // *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, v. 318, p. 395-402.
106. Drake M.J., Harvey I.J., Gillespie J.I. Autonomous activity in the isolated guinea pig bladder. // *Exp. Physiology.*, 2003a, v.88, p. 19-30.
107. Drake M.J., Gardner B.P., Brading A.F. Innervation of the detrusor muscle bundle in neurogenic detrusor overactivity. // *BJU Int.*, 2003, v.91, p. 702-710.
108. Drake M.J., Hedlund P., Andersson K.E., Brading A.F., Hussain I., Fowler C., and Landon D.N. Morphology, phenotype and ultrastructure of fibroblastic cells from normal and neuropathic human detrusor: absence of myofibroblast characteristics. // *J Urol.*, 2003, v. 169, p. 1573-1576.
109. Drake M.J., Mills I.W., and Gillespie J.I. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. // *Lancet.*, 2001, v. 358, p. 401-403.

110. Droogmans G., Raeymaekers L., Casteels R. Electro- & pharmacomechanical coupling in the smooth muscle cells of the rabbit hear artery. // *Journ. Gen. Physiol.*, 1977, v. 70, p. 129-148.
111. Drumm B.T., Koh S.D., Andersson K.E., Ward S.M. Calcium signalling in Cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. // *Nat Rev Urol.*, 2014, v. 11(10), p. 555-64.
112. Du C. & Conklin J.L. Origin of slow waves in the isolated proximal colon of the cat. // *Journ. of the Autonomic Nervous System*, 1989, v. 28, № 2, p. 167-178.
113. Duquette R.A., Shmygol A., Vaillant C., Mobasheri A., Pope M., Burdyga T., Wray S. Vimentin-positive, c-kit-negative interstitial cells in human and rat uterus: a role in pacemaking? // *Biol Reprod.*, 2005 Feb, v. 72(2), p. 276-83.
114. El- Sharkawy T.Y., Morgan K., Szurszewski J. Intercellular electrical activity of canine and human gastric smooth muscle. // *Journ. of Physiol.*, 1978, v. 279, p. 291-307.
115. El-Sharkawy T.Y., Daniel E.E. Electrical activity of small intestinal smooth muscle and its temperature dependence. // *Am. J. Physiol.*, 1975a, v. 229, № 5, p. 1268-76.
116. El-Sharkawy T.Y., Daniel E.E. Ionic mechanisms of intestinal electrical control activity. // *Am. J. Physiol.*, 1975c, v. 229, № 5, p. 1287-1297.
117. Engelmann T.W. Zur physiologie des ureter. // *Pflügers Arch. Gesamte Physiol., Menschen Tiere* 2, 1869, p. 243-293.
118. Exintaris B., Klemm M.F., Lang R.J. Spontaneous slow wave and contractile activity of the guinea pig prostate. // *J Urol.*, 2002 Jul, v. 168(1), p. 315-22.
119. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. // *Neurogastroenterol Motil.*, 2008, v. 20 (Suppl 1), p. 54-63.
120. Faussonne-Pellegrini M.S., Cortesini C., Romagnoli P. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardial portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. // *Arch Ital Anat Embriol.*, 1977, v. 82, p. 157-177.
121. Faussonne-Pellegrini M.S., Gherghiceanu M. Telocyte's contacts. // *Semin Cell Dev Biol.*, 2016, v. 55, p. 3-8.
122. Faussonne-Pellegrini M.S., Popescu L.M. Telocytes. // *Biomol Concepts.*, 2011, v. 2, p. 481-489.

123. Faussonne-Pellegrini M.S., Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. // *Microsc Res Tech.*, 1999, v. 47, p. 248-266.
124. Fleischmann B.K., Murray R.K., Kotlikoff M.I. Voltage window for sustained elevation of cytosolic calcium in smooth muscle cells. // *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1994 Dec 6, v. 91(25), p. 11914-8.
125. Fovaeus M., Andersson K.E., and Hedlund H. The action of pinacidil in the isolated human bladder. // *J Urol.*, 1989, v. 141, p. 637-640.
126. Fox J.L. & von der Weid P.Y. Effects of histamine on the contractile and electrical activity in isolated lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery. // *Br. J. Pharmacol.*, 2002, Aug., v. 136, № 8, p. 1210-8.
127. Fry C.H., Gallegos C.R., and Montgomery B.S. The actions of extracellular H⁺ on the electrophysiological properties of isolated human detrusor smooth muscle cells. // *J Physiol.*, 1994, v. 480, p. 71-80.
128. Fry C.H., Meng E., Young J.S. The physiological function of lower urinary tract smooth muscle. // *Auton Neurosci.*, 2010, v. 154 (1-2), p. 3-13.
129. Gabella G. Intramural neurons in the urinary bladder of the guinea-pig. // *Cell Tissue Res.*, 1990, v. 261, p. 231-237.
130. Ganitkevich V., Hasse V., Pfitzer G. Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent regulation of smooth muscle contraction. // *J Muscle Res Cell Motil.*, 2002, v. 23(1), p. 47-52.
131. Gerald W. Zamponi. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. // *Nature Reviews Drug Discovery.*, 2016, v. 15, p. 19-34.
132. Gherghiceanu M., Popescu L.M. Cardiac telocytes-their junctions and functional implications. // *Cell Tissue Res.*, 2012, v. 348, p. 265-279.
133. Gil K., Urbanowicz W., Th or P. Localization and functions of c-kit positive cells in the urinary tract. // *Folia Med Cracov.*, 2009, v. 50, p. 85-93.
134. Golenhofen K. Spontaneous activity and functional classifications of mammalian smooth muscle. // *Physiology of smooth muscle*, NY, Raven Press, 1976, p. 91-97.
135. Gosling J.A. & Dixon J.S. Functional Obstruction of the Ureter and Renal Pelvis. A Histological and Electron Microscopic Study. // *Brit. J. Urol.*, 1978, Sep 28, v. 57, N 4, p. 305-12.

136. Gosling, J.A. Atypical muscle cells in the wall of the renal calyx and pelvis with a note on the possible significance. // *Experientia.*, 1970, v. 26, p. 769-770.
137. Grivel M.L. & Ruckebusch Y. The propagation of segmental contractions along the small intestine. // *J. Physiol.*, 1972, Dec., v. 227, N 2, p. 611-625.
138. Guarneri L., Ibba, M., Angelico, P., Testa, R. Effects of oxybutynin, terodiline, and nifedipine on the cystometrogram in conscious rats with infravesical outflow obstruction. // *Pharmacol. Res.*, 1991, v. 24, p. 263-272.
139. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. // *Future Microbiology*, 2017, v.12(3), p. 239-246.
140. Haefliger J.A., Tissieres P., Tawadros T., Formenton A., Beny J.L., Nicod P., Frey P., and Meda P. Connexins 43 and 26 are differentially increased after rat bladder outlet obstruction. // *Exp Cell Res.*, 2002, v. 274, p. 216-225.
141. Hammad F.T. Electrical propagation in the renal pelvis, ureter and bladder. // *Acta Physiol (Oxf).*, 2015, v. 213(2), p. 371-83.
142. Hannapel J., Golenhofen K. Comparative studies on normal ureteral peristalsis in dogs, guinea-pig and rats. // *Pflügers Arch.*, 1974, v. 348, p. 65-76.
143. Hara J., Ito J. The electrical activity recorded from smooth muscle of the circular layer of the human stomach. // *Pflügers Arch.*, 1979, v. 382, № 2, p. 145-453.
144. Harhun M.I., Pucovský V., Povstyan O.V., Gordienko D.V., Bolton T.B. Interstitial cells in the vasculature. // *J Cell Mol Med.*, 2005 Apr-Jun, v. 9(2), p. 232-43.
145. Hashitani H., Brading A.F. & Suzuki H. Correlation between spontaneous electrical, calcium and mechanical activity of detrusor smooth muscle of the guinea-pig bladder. // *Br. Journ. Pharmacol.*, 2004a, v. 141, p. 183-193.
146. Hashitani H., Edwards F.R. Spontaneous and neurally activated depolarizations in smooth muscle cells of the guinea-pig urethra. // *J Physiol.*, 1999, v. 514, p.459-470.
147. Hashitani H., Fukuta H., Takano H., Klemm M.F., Suzuki H. Origin and propagation of spontaneous excitation in smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder. // *J Physiol.*, 2001, v. 530(Pt 2), p. 273-86.

148. Hashitani H., Van Helden D.F., Suzuki H. Properties of spontaneous depolarizations in circular smooth muscle cells of rabbit urethra. // *Br J Pharmacol.*, 1996 Aug, v. 118(7), p. 1627-1632.
149. Hashitani H., Yanai Y. & Suzuki H. Role of interstitial cells and gap junctions in the transmission of spontaneous Ca^{2+} signals in detrusor smooth muscles of the guinea-pig urinary bladder. // *J. Physiol.*, 2004b, v. 559, p. 567-581.
150. Hashitani H., Yanai Y., Shirasawa N., Soji T., Tomita A., Kohri K. & Suzuki H. Interaction between spontaneous and neurally mediated regulation of smooth muscle cell tone in the rabbit corpus cavernosum. // *Journ. Physiol.*, 2005, v. 569, p. 723-735.
151. Hashitani H., Lang R.J. & Suzuki H. Role of perinuclear mitochondria in the spatiotemporal dynamics of spontaneous Ca^{2+} waves in interstitial cells of Cajal-like cells of the rabbit urethra. // *Br. J. Pharmacol.*, 2010, v. 161, p. 680-694.
152. Herrera G.M., Heppner T.J., and Nelson M.T. Regulation of urinary bladder smooth muscle contractions by ryanodine receptors and BK and SK channels. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 2000, v. 279, p. R60-R68.
153. Ho K.M., Noble J., Brading A.F. The intrinsic intramural striated sphincter of the membranous urethra. // *Br. J. Urol.*, 1997, v. 80, p.188-189.
154. Hollywood M.A., Sergeant G.P., McHale N.G., Thornbury K.D. Activation of Ca^{2+} -activated Cl^- current by depolarizing steps in rabbit urethral interstitial cells. // *Am J Physiol Cell Physiol.*, 2003a, v. 285, p. C327-C333.
155. Holman M.E. Membrane potentials recorded with high-resistance microelectrodes, and the effects of changes in ionic environment on the electrical and mechanical. // *Journ. Urol.*, 1958, v. 141, p. 464-488.
156. Horowitz B., Ward S.M., Sanders K.M. Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles. // *Annu Rev Physiol.*, 1999, v. 61, p.19-43.
157. Howes D.S. Urinary tract infection, female. // Retrieved May 23, 2004, p. 12-35.
158. Huizinga J.D., Stern H.S., Chow E., Diamant N.E. & El-Sharkawy T.Y. Control of motility in the human colon. // *Gastroenterology*, 1985, v. 88, p. 500-11.
159. Huizinga J.D. & El-Sharkawy T.Y. Electrophysiologic control of motility in the human colon. // *J. Physiol.*, 1986, v. 90, p. 1197-204.

160. Huizinga J.D. & Waterfall W.E. Correlate of circumferential contractions in human colonic circular muscle. // *Gut.*, 1988, v. 29, p. 10-6.
161. Huizinga J.D., Chow E. Myogenic electrical control activity in longitudinal muscle of human and dog colon. // *J. Physiol.*, 1987, Nov., v. 392, p. 21-34.
162. Huizinga J.D., Diamant N.E., El-Sharkawy T.Y. Electrical basis of contractions in the muscle layers of the pig colon. // *Am. J. Physiol.*, 1983, v. 245, № 4, p. 482-91.
163. Huizinga J.D., Th uneberg L., Klüppel M., Malysz J., Mikkelsen H.B., Bernstein A. W/*kit* gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. // *Nature.*, 1995, v. 373, p. 347-349.
164. Huizinga J.D., Walton P.D. Pacemaker activity in the proximal lower oesophageal sphincter of the dog. // *Journ. Urol.*, 1989, v. 408, p. 19-30.
165. Huizinga J.D., Zarate N., Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: basic and clinical science. // *Gastroenterology.*, 2009, v. 137, p. 1548-1556.
166. Ichikawa S., Bozler E. Monophasic and diphasic action potentials of the stomach. // *Amer. J. Physiol.*, 1955, v. 182, № 1, p. 92-99.
167. Ikeda Y., Fry C., Hayashi F., 4D. Stolz, Griffiths D., and Kanai A. Role of gap junctions in spontaneous activity of the rat bladder. // *Am J Physiol Renal Physiol.*, 2007, v. 293(4), p. F1018-F1025.
168. Imai T., Okamoto T., Yamamoto Y., Tanaka H., Koike K., Shigenobu K., and Tanaka Y. Effects of different types of K⁺ channel modulators on the spontaneous myogenic contraction of guinea-pig urinary bladder smooth muscle. // *Acta Physiol Scand.*, 2001, v. 173, p. 323-333.
169. Imai T., Tanaka Y., Okamoto T., Yamamoto Y., Horinouchi T., Tanaka H., Koike K., and Shigenobu K. Evidence that action potential generation is not the exclusive determinant to trigger spontaneous myogenic contraction of guinea-pig urinary bladder smooth muscle. // *Acta Physiol Scand.*, 2002, v. 176, p. 57-63.
170. Imaizumi Y., Muraki K., Watanabe M. Ionic currents in single smooth muscle cells from the ureter of the guinea-pig. // *J. Physiol.*, 1989a, v. 411, p. 131-59.
171. Iselin C.E., Alm P., Schaad N.C., Larsson B., Grabber P., Andersson K.E. Nitric oxide inhibits contraction of isolated pig ureteral smooth muscle. // *J. Urol.*, 1996, v. 155, p. 763-767.

172. Jamaguchi H. Recording of intracellular Ca^{2+} from smooth muscle cells by sub-micron tip, double barreled Ca^{2+} - selective microelectrodes. // *Cell Biol.*, 1986, v. 7, p. 203-219.
173. Job D. Ionic basis of intestinal electrical activity. // *Am. J. Physiol.*, 1969, v. 217, p. 1534-1541.
174. Johann C. Rüegg. Calcium in muscle contraction. // Heidelberg, Germany:Springer, 1992.
175. John H., Wang X., Wehrli E., Hauri D., and Maake C. Evidence of gap junctions in the stable nonobstructed human bladder. // *J Urol.*, 2003, v. 169, p. 745-749.
176. Johnston L., Sergeant G.P., Hollywood M.A., Thornbury K.D., McHale N.G. Calcium oscillations in interstitial cells of the rabbit urethra. // *J Physiol.*, 2005 Jun 1, v. 565 (Pt 2), p. 449-61.
177. Kanai A., Roppolo J., Ikeda Y., Zabbarova I., Tai C., Birder L., Griffiths D., de Groat W., Fry C. Origin of spontaneous activity in neonatal and adult rat bladders and its enhancement by stretch and muscarinic agonists. // *Am J Physiol Renal Physiol.*, 2007, v. 292, p. F1065-F1072.
178. Kirk D. An electrophysiological study of the smooth muscle of the human colon. // *Annals of the Royal College of Surgery*, 1981, v. 63, p. 393-398.
179. Klemm M.F., Exintaris B. and Lang R.J. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. // *J. of Physiol.*, 1999, v. 519, № 3, p. 867-884.
180. Kobayashi M. Effect of calcium on electrical activity in smooth muscle cells of cat ureter. // *Am J Physiol.*, 1969, v. 216(5), p. 1279-85.
181. Kobayashi M. Relationship between membrane potential and spike configuration recorded by sucrose gap method in the ureter smooth muscle. // *Comp. Biochem. Physiol.*, 1971, v. 38A, p. 301-8.
182. Kobayashi M. Effects of Na and Ca on the generation and conduction of excitation in the ureter. // *Am. J. Physiol.*, 1965, v.208, p. 715-719.
183. Koh S.D., Sanders K.M, and Ward S.M. Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of Cajal from the murine small intestine. // *J Physiol.*, 1998 Nov 15, v. 513 (Pt 1), p. 203-213.
184. Koh, B.H. et al. Platelet-derived growth factor receptor- α cells in mouse urinary bladder: a new class of interstitial cells. // *J. Cell. Mol. Med.*, 2012, v. 16, p. 691-700.

185. Koleda P., Pilecki W. Nature of Interstitial Cells of Cajal of the Upper Urinary Tract. // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.*, 2014, v. 23 (4), p. 627-632.
186. Kubota M., Ito Y. & Ikeda K. Membrane properties and innervation of smooth muscle cells in Hirschsprung's disease. // *American Journal of Physiology*, 1983, v. 244, p. 406-415.
187. Kuriyama H., Makita Y. Modulation of noradrenergic transmission in the guinea-pig mesenteric artery: an electrophysiological study. // *Journ. Physiol.*, 1983, v. 335, p. 609-627.
188. Kuriyama H., Osa T., Toida N. Electrophysiological study of the intestinal smooth muscle of the guinea-pig. // *Journal of Physiology*, 1967b, v. 191, № 2, p. 239-255.
189. Kuriyama H., Osa T., Toida N. Membrane properties of the smooth muscle of guinea-pig ureter. // *Journal of Physiology.*, 1967a, p. 225-238.
190. Kuriyama H., Tomita T. The action potential in taenia coli and ureter of guinea-pig studied by double sucrose-gap method. // *Journ. Gen. Physiol.*, 1970, v. 55, p. 147-162.
191. Kuriyama H., Tomita T. The responses of single smooth muscle cells of guinea-pig taenia coli to intracellularly applied currents, and their effect on the spontaneous electrical activity. 1965, v. 178, № 2, p. 270-790.
192. Lammers W.J.E.P., Ahmad H.R. and Arafat K. Spatial and temporal variations in pacemaking and conduction in the isolated renal pelvis. // *Amer. J. Physiol.*, 1996, v. 270, p. 567-574.
193. Lammie A., Drobnjak M., Gerald W., Saad A., Cote R., Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. // *J Histochem Cytochem.*, 1994, v. 42, p. 1417-1425.
194. Lang R.J., Exintaris B., Teele M.E., Harvey J. and Klemm M.F. Electrical basis of peristalsis in the mammalian upper urinary tract. // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.*, 1998, v. 25, p. 310-321.
195. Lang R.J., Hashitani H., Tonta A.A., Parkington H.C. and Suzuki H. Spontaneous electrical and Ca^{2+} signals in typical and atypical smooth muscle cells and interstitial cell of Cajal-like cells of mouse renal pelvis. // *J. Physiol.*, 2007, v. 583, № 3, p. 1049-1068.
196. Lang R.J., Nguyen D.T.T., Matsuyama H., Takewaki T. & Exintaris B. Characterization of spontaneous depolarizations in smooth muscle cells of the guinea pig prostate. // *Journ. Urol.*, 2006a, v. 175, № 3, p. 370-380.

197. Lang R.J., Takano H., Davidson M.E., Suzuki H., Klemm M.F. Characterization of the spontaneous electrical and contractile activity of smooth muscle cells in the rat upper urinary tract. // *J. Urol.*, 2001, Jul., v. 166, № 1, p. 329-334.
198. Lang R.J., Tonta M.A., Zoltowski B.Z., Meeker W.F., Wendt I. & Parkington H.C. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. // *J. Physiol.*, 2006b, v. 576, № 3, p. 695-705.
199. Lang R.J., Zhang Y., Exintaris B. & Vogalis F. Effect of nerve stimulation on the spontaneous action potentials recorded in the proximal renal pelvis of the guinea-pig. // *Urol. Res.*, 1995, v. 23, p. 343-350.
200. Lang, R.J. & Klemm M.F. Interstitial cells of Cajal-like cells in the upper urinary tract. // *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, v.9 (3), p. 543-556.
201. Lang, R.J. et al. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. // *J. Physiol.*, 2006, v. 576, p. 695-705.
202. Lang R.J. and Zhang Y. The effect of K⁺ channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. // *J. Urol.*, 1996, v. 155, p. 332-336.
203. Le Gros Clark W.E. *The Tissues of the Body. // An Introduction to the Study of Anatomy*, Oxford, Clarendon Press, 1958, p. 264-265.
204. Lee H., Koh B.H., Peri L.E., Sanders K.M. & Koh S.D. Purinergic inhibitory regulation of murine detrusor muscles mediated by PDGFR α ⁺ interstitial cells. // *J. Physiol.*, 2014, v. 592, p. 1283-1293.
205. Lee H., Koh B.H., Peri L.E., Sanders K.M. & Koh S.D. Functional expression of SK channels in murine detrusor PDGFR α ⁺ cells. // *J. Physiol.*, 2013, v. 591, p. 503-513.
206. Liu J., Prosser C.L., Job D.D. Ionic dependence of slow waves and spikes in intestinal muscle. // *Amer. J. Physiol.*, 1969, v. 217, № 5, p. 1542-1547.
207. Liu L., Ishida Y., Okunade G., Shull G.E., Paul R.J. Role of plasma membrane Ca²⁺-ATPase in contraction–relaxation processes of the bladder: evidence from PMCA gene-ablated mice. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2006, v. 290, p. C1239-1247.
208. Luesma M.J., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Telocytes and stem cells in limbus and uvea of mouse eye. // *J Cell Mol Med.*, 2013, v. 17 (8), p. 1016-1024.

209. Maggi C.A., Maggi CA, Santicioli P, Giuliani S., Abelli L, Meli A. The motor effect of the capsaicin-sensitive inhibitory innervation of the rat ureter. // *Eu., J. Pharmacol.*, 1986, v. 126, p. 333-6.
210. Maggi C.A., Parlani M., Astolfi M., Santicioli P., Rovero P., Abelli V., Somma V., et al. Neurokinin receptors in the rat lower urinary tract. // *J. Pharm. Exper. Ther.*, 1988a, v. 246, p. 308-315.
211. Mangel A., Nelson D., Connor J., Prosser G. Contractions of cat small intestinal muscle in calcium free solution // *Nature, (Lond.)*, 1979, v. 281, p. 582-583.
212. McCloskey K.D. Interstitial cells in the urinary bladder-localization and function. // *NeuroUrol Urodyn.*, 2010, v. 29, p. 82-87.
213. McCloskey K.D., Gurney A.M. Kit positive cells in the guinea pig bladder. // *J Urol.*, 2002, v. 168 (2), p. 832-836.
214. McCloskey K.D., Hollywood M.A., Thornbury K.D., Ward S.M., McHale N.G. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. // *Cell Tissue Res.*, 2002 Oct, v. 310 (1), p. 77-84.
215. McCloskey K.D. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol.*, 2011, v. (202), p. 233-54.
216. McCloskey KD. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. // *Handb Exp Pharmacol.*, 2011, v. 202, p. 233-54.
217. McHale N., Hollywood M., Sergeant G., Thornbury K. Origin of spontaneous rhythmicity in smooth muscle. // *J Physiol.*, 2006, v. 570 (Pt 1), p. 23-28.
218. McHale N.G., Hollywood M.A., Sergeant G.P., Shafei M., Thornbury K.T. and Ward S. Organization and function of ICC in the urinary tract. // *Journ. Physiol*, 2006, v. 576, № 3, p.689-694.
219. Meini S., Santicioli P., Maggi C.A. Propagation of impulses in the guinea-pig ureter and its blockade by calcitonin gene related (CGRP). // *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1995, v. 351, p. 79-86.
220. Metzger R., Neugebauer A., Rolle U., Böhlig L., Till H. C-Kit receptor (CD117) in the porcine urinary tract. // *Pediatr Surg Int.*, 2008, v. 24 (1), p. 67-76.

221. Metzger R., Schuster T., Till H., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. // *Pediatr Surg Int.*, 2005, v. 21 (3), p. 169-174.
222. Metzger R., Schuster T., Till H., Stehr M., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. // *J Urol.*, 2004, v. 172 (2), p. 769-772.
223. Milsom I., Abrams P., Cardozo L., Roberts R.G., Thüroff J., Wein A.J. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. // *BJU Int.*, 2001, v. 87(9), p. 760-766.
224. Mirancea N. Telocyte-a particular cell phenotype. Infrastructure, relationships and putative functions. // *Rom J Morphol Embryol.*, 2016, v. 57 (1), p. 7-21
225. Monaghan K.P., Johnston L. & McCloskey K.D. Identification of PDGFR α positive population of interstitial cells in human and guinea-pig bladders. // *J. Urol.*, 2012, v. 188, p. 639-647.
226. Montgomery B.S. and Fry C.H. The action potential and net membrane currents in isolated human detrusor smooth muscle cells. // *J Urol.*, 1992, v. 147, p. 176-184.
227. Mostwin J.L. The action potential of guinea pig bladder smooth muscle. // *Journal of Urology.*, 1986, v. 135, p. 1299-1303.
228. Narelle J. Bramich * and Alison F. Brading. Electrical properties of smooth muscle in the guinea-pig urinary bladder. // *Journal of Phylsiology.*, 1996, v. 492(1), pp. 185-198.
229. Neuhaus J., Weimann A., Stolzenburg J.U., Dawood W., Schwalenberg T., Dorschner W. Histamine receptors in human detrusor smooth muscle cells: physiological properties and immunohistochemical representation of subtypes. // *World J Urol.*, 2006, Jun, v. 24(2), p. 202-9.
230. Nishimatsu H., Moriyama N., Hamada K., Ukai Y., Yamazaki S., Kameyama S., Konno N., Ishida Y., Ishii Y., Murayama T., Kitamura T. Contractile responses to alpha1-adrenoceptor agonists in isolated human male and female urethra. // *BJU Int.*, 1999, v. 84, p. 515-520.
231. Nobe K., Sutliff R.L., Kranias E.G., Paul R.J. Phospholamban regulation of bladder contractility: evidence from gene-altered mouse models. // *J. Physiol.*, 2001, v. 535, p. 867-878.

232. Osman F., Romics I., Nyírády P., Monos E., Nádasy GyL. Ureteral motility. // *Acta Physiologica Hungarica.*, 2009, v. 96, № 4, p. 409-426.
233. Papasova M.P., Nagai T., Prosser C.L. Two-component slow waves in smooth muscle of cat stomach. // *Amer. Journ. Phisiol.*, 1968, v. 214, № 4, p. 695-702.
234. Patacchini R., Santicioli P., Zagorodnyuk V., Lazzeri M., Turini D., Maggi C.A. Excitatory motor and electrical effects produced in the human and guinea-pig isolated ureter and guinea-pig renal pelvis. // *Br. J. Pharmacol.*, 1998, v. 125, p. 987-996.
235. Pezzone M.A., Watkins S.C., Alber S.M., King W.E., de Groat W.C., Chancellor M.B. & Fraser M.O. Identification of c-kit positive cells in the mouse ureter: the IIC of Cajal of the urinary tract. // *Amer. J. Physiol., Renal Physiol.*, 2003, v. 284, p. 925-929.
236. Poli E., Coruzzi G. and Bertaccini G. Pre- and postjunctional effects of histamine on the guinea pig urinary bladder: evidence for heterogeneity in the Hi-receptor population? // *Agents and Actions*, Vedag, Basel, 1988, vol. 23, № 3-4, p. 240-43.
237. Popescu L.M., Ciontea S.M., Cretoiu D., Hinescu M.E., Radu E., Ionescu N., Ceausu M., Gherghiceanu M., Braga R.I., Vasilescu F., Zagrean L., Ardeleanu C. Novel type of interstitial cell (Cajal-like) in human fallopian tube. // *J Cell Mol Med.*, 2005 Apr-Jun, v. 9(2), p. 479-523.
238. Popescu L.M., Faussonne-Pellegrini M.S. TELOCYTES - a case of serendipity: the winding way from interstitial cells of Cajal (ICC), via interstitial Cajal-like cells (ICLC) to TELOCYTES. // *J Cell Mol Med.*, 2010, v. 14, p. 729-740.
239. Prosser C.L. Rhythmic potentials in intestinal muscle. // *Feder. Proc.*, 1978, v. 37, p. 2153-2157.
240. Prosser C.L., Weems W.A., Connor J.A. Types of slow rhythmic activity in gastrointestinal muscles. // In: *Physiol. of Smooth Muscle*, NY, Raven press, 1976, p. 99-109.
241. Rae M.G., Fleming N., Mc Gregor D.B., Sanders K.M. and Keef K.D. Control of motility patterns in the human colonic circular muscular layer by pacemaker activity. // *Journ. Physiol.*, 1998, v. 510, № 1, p. 309-20.
242. Rajaratnam G. (nd). Urinary anatomy. // Retrieved May 23, 2004.
243. Riezzo G., Maselli M.A., Pezzolla F., Thouvenot J. & Giorgio I. In vitro electromechanical activity of the human colon. Simultaneous recording of the electrical patterns of the two muscle

- layers. // *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*, 1992, v. 100, p. 93-100.
244. Roosen A., Wu C., Sui G., Chowdhury R.A., Patel P.M., Fry C.H. Characteristics of spontaneous activity in the bladder trigone. // *Eur Urol.*, 2009, v. 56(2), p. 346-53.
245. Rumessen J.J., Thuneberg L. Pacemaker cells in the gastrointestinal tract: interstitial cells of Cajal. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.*, 1996, v. 31(suppl. 216), p. 82-94.
246. Sakamoto K., Suri D., Rajasekaran M. Characterization of muscarinic receptor subtypes in human ureter. // *J. Endourol.*, 2006, v. 20, p. 939-942.
247. Sakurai S., Fukasawa T., Chong J.M., Tanaka A., and Fukayama M. Embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (SMemb/MHC-B) in gastrointestinal stromal tumor and interstitial cells of Cajal. // *Am J Pathol.*, 1999, v. 154, p. 23-28.
248. Sanders K.M., Baker S.A., Drumm B.T., Dieter Saur, Hennig G.W., Ward S.M. Spontaneous Ca²⁺ transients in interstitial cells of Cajal located within the deep muscular plexus of the murine small intestine. // *J Physiol.*, 2016, v. 594 (12), p. 3317-3338.
249. Sanders K.M., Koh S.D., Ro Seungil, and Ward S.M. Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2012 Nov, v. 9(11), p. 633-645.
250. Sanders K.M. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. // *Gastroenterology.*, 1996, v. 111, p. 492-515.
251. Sanders K.M., Koh S.D., Ward S.M. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. // *Annu Rev Physiol.*, 2006, v. 68, p. 307-43.
252. Sanders K.M. Invited review: mechanisms of calcium handling in smooth muscles. // *J Appl Physiol.*, 2001, v. 91, p. 1438-1449.
253. Santicioli P. and Maggi C.A. Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. // *Pharmacological Reviews*, 1998, v. 50, № 4, p. 683-721.
254. Santicioli P., Carganico G., Meini S., Giuliani S., Giachetti A. and Maggi C.A. Modulation by stereoselective inhibition of cyclooxygenase of electromechanical coupling in the guinea-pig isolated renal pelvis. // *Br. J. Pharmacol.*, 1995, v. 114, p. 1149-1158.
255. Schmidt R.F. & Thews G. A review of human physiology, 1983, p. 51-77.

256. Sergeant G.P., Hollywood M.A., McCloskey K.D., Thornbury K.D., McHale N.G. Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra. // *J Physiol.*, 2000, v. 526 (2), p. 359-366.
257. Sergeant G.P., Bradley J.E., Thornbury K.D., McHale N.G. & Hollywood M.A. Role of mitochondria in modulation of spontaneous Ca^{2+} waves in freshly dispersed interstitial cells of Cajal from the rabbit urethra. // *J. Physiol.*, 2008, v. 586, p. 4631-4642.
258. Sergeant G.P., Hollywood M.A., McCloskey K.D., McHale N.G. & Thornbury K.D. Role of IP3 in modulation of spontaneous activity in pacemaker cells of rabbit urethra. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2001, v. 280, p. C1349-C1356.
259. Shafi k.A., El-Sibai O., Shafi k.I. Identifi cation of c-kit-positive cells in the uterus. // *Int J Gynaecol Obstet.*, 2004, v. 87, p. 254-255.
260. Shiratori T., Kinoshita H. Electromyographic studies on urinary tract. II. Electromyography study on the genesis of peristaltic movement of the dog's on their EMGs. // *Tohoku J. Exp. Med.*, 1961, 73, p. 103-108.
261. Shmigol A.V., Eisner D.A., Wray S. The role of the sarcoplasmic reticulum as a Ca^{2+} sink in rat uterine smooth muscle cells. // *J Physiol.*, 1999 Oct 1, v. 520 (1), p.153-63.
262. Shuba M.F. Mechanism of excitatory action of catecholamines and histamine on the smooth muscle of guinea-pig ureter. // *Journ. Physiol., London*, 1977b, v. 246, p. 853-864.
263. Shuba M.F. The effect of sodium-free and potassium-free solutions, ionic current inhibitors and ouabain on electrophysiological properties of smooth muscle of guinea-pig ureter. // *Journ. Physiol., London*, 1977a, v. 246, p. 837-851.
264. Sibley G.N. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. // *J. Physiol.*, 1984, v. 354, p. 431-443.
265. Sjuve R., Haase H., Ekblad E., Malmqvist U., Morano I., and Arner A. Increased expression of non-muscle myosin heavy chain-B in connective tissue cells of hypertrophic rat urinary bladder. // *Cell Tissue Res.*, 2001, v. 304, p. 271-278.
266. Smet P.J., Edyvane K.A., Jonavicius J. & Marshall V.R. Neuropeptides and neurotransmitter-synthesizing enzymes inintrinsic neurons of the human urinary bladder. // *J Neurocyto.*, 1996a, v. 125, p. 112-124.
267. Smet P.J., Jonavicius J., Marshall V.R., and de Vente J. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in

- guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. // *Neuroscience.*, 1996, v. 71, p. 337-348.
268. Smith J.B., Zheng T., Smith L. Relationship between cytosolic free calcium and Na^+ - Ca^{2+} exchange in aortic muscle cells. // *Amer. Journ. Physiol.*, 1989, v. 256, № 1, p. 147-154.
269. Smith R.D., Borisova L., Wray S., Burdyga T.V. Characterisation of the ionic currents in freshly isolated rat ureter smooth muscle cells: evidence for species-dependent currents. // *Pflügers Arch. -Eur. J. Physiol.*, 2002, v. 445, p. 444-453.
270. Smith T.K., Reed J., Sanders K. Origin and propagation of electrical slow waves in circular muscle of the canine proximal colon. // *Amer. Journ. Physiol.*, 1987a, v. 252, p. 215-224.
271. Sneyd J., Tsaneava-Atanasova K., Yule D.I., Thompson J.L. & Shuttleworth T.J. Control of calcium oscillations by membrane fluxes. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 2004, v. 101, p. 1392-1396.
272. Soll A., Toomey M., Culp D., Shanahan F., Beaven M. Modulation of histamine release from canine fundic mucosal mast cells. // *Amer. Journ. Physiol.*, 1988, v. 254, p. 40-47.
273. Somlyo A.V. & Somlyo A.P. Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. // *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1968a, v. 159, p. 129-145.
274. Somlyo A.P., Somlyo A.V. The sarcoplasmic reticulum: then and now. // *Novartis Found Symp.*, 2002, v. 246, p. 258-68.
275. Strasser H., Ninkovic M., Hess M., Bartsch G., Stenzl A. Anatomic and functional studies of the male and female urethral sphincter. // *World J. Urol.*, 2000a, v. 18, p. 324-329.
276. Sudoh K., Inagaki O., Honda K. Responsiveness of smooth muscle in the lower urinary tract of rabbits to various agonists. // *Gen Pharmacol.*, 1997, v. 28(4), p. 629-31.
277. Sui G.P., Coppin S.R., Dupont E., Rothery S., Gillespie J., Newgreen D., Severs N.J., Fry C.H. Impedance measurements and connexin expression in human detrusor muscle from stable and unstable bladders. // *BJU Int.*, 2003, v. 92, p. 297-305.
278. Sui G.P., Rothery S., Dupont E., Fry C.H., and Severs N.J. Gap junctions and connexin expression in human suburothelial interstitial cells. // *BJU Int.*, 2002, v. 90, p. 118-129.
279. Sui G.P., Wu C., Fry C.H. A description of Ca^{2+} channels in human detrusor smooth muscle. // *BJU Int.*, 2003b, v. 92, p. 476-482.

280. Sui G., Fry C.H., Malone-Lee J., Wu C. Aberrant Ca^{2+} oscillations in smooth muscle cells from overactive human bladders. // *Cell Calcium*, 2009, v. 45, p. 456-464.
281. Sui J.L. and Kao C.Y. Properties of inward calcium current in guinea pig ureteral myocytes. // *Am. J. Physiol.*, 1997b, v. 272, p. C543-C549.
282. Sui J.L. and Kao C.Y. Roles of Ca^{2+} and Na^{+} in the inward current and action potentials of guinea pig ureteral myocytes. // *Am. J. Physiol.*, 1997a, v. 272, p. C535-C542.
283. Szelag A., Merwid-Lad A., Trocha M. Histamine receptors in the female reproductive system. Part I. Role of the mast cells and histamine in female reproductive system. // *Katedry i Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, Polish*, 2002, Jul., v. 73, № 7, p. 627-35.
284. Szurszewski J.H. Electrical basis for gastrointestinal motility. // In: *Physiol. of gastrointestinal tract*, NY, Raven Press, 1981, p. 1435-1466.
285. Tahara H. The three dimensional structure of the musculature and the nerve elements in the rabbit ureter. // *J. Anat.*, 1990, v. 170, p. 183-191.
286. Takagi K. & Takayanagi I. Effects of reduction in external sodium ion concentration on actions of some smooth muscle stimulants. // *Jpn. Journ. Pharmacol.*, 1971, v. 21, p. 129-132.
287. Tamai T., Prosser G. Differentiation of slow potentials and spikes in longitudinal muscle of cat intestine // *Am. J. Physiol.*, 1966, 210, p. 452-458.
288. Tanagho E.A. Anatomy of the Genitourinary Tract. // In: *General Urology*. Eds: Tanagho E.A. & Jack McAninch. W. Smith's, 15-th edition, 2000, p. 1-16.
289. Tanagho E.A. The ureterovesical junction. in: G.D. Chisholm, D.I. Williams (Eds.) // *Scientific Foundations of Urology*. Heinemann, London, 1982, p. 395-404.
290. Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? // *Adv Anat Embryol Cell Biol.*, 1982, v. 71, p. 1-130.
291. Tomita T. Electrical activity (spikes and slow waves) in gastrointestinal smooth muscle. // In: *Smooth muscle: An Assessment of current knowledge*, London, 1981, p. 127-136.
292. Tomita T., Watanabe H. Factors controlling myogenic activity in smooth muscle. // *Philos. Trans. R. Soc., London, Biol. Sci.*, 1973, v. 265, p. 73-85.
293. Tsuchida T., Morita T., Harada T., Kimura Y. Initiation and propagation of canine renal pelvis peristalsis. // *Urol. Int.*, 1981, v. 36, p. 307-314.

294. Ugaily-Thulesius L., Thuiesius O., Angelo-Khattar M., Sabha M., Sivanandasingshni P. Mast cells and histamine responses of the ureter, ultrastructural features of cell-to-cell associations and functional implications. // *Urol. Rev.*, 1988, v. 16, p. 287-293.
295. Uheara Y. and Burnstock G. Demonstration of “gap junction” between smooth muscle cells. // *Journ. Cell Biol.*, 1970, v. 44, p. 215-217.
296. Van der Aa F., Roskams T., Blyweert W., Ost D., Bogaert G., De Ridder D. Identification of kit positive cells in the human urinary tract. // *J Urol.*, 2004, v. 171, p. 2492-2496.
297. Vannucchi M.G. Receptors in interstitial cells of Cajal: identification and possible physiological roles. // *Microscopical Research Techniques.*, 1999, v. 47, p. 325-335.
298. Wang H.Z., Lee S.W., Day N.S., and Christ G.J. Gap junction channel activity in cultured human bladder smooth muscle cell pairs: gating and unitary conductances. // *Urology.*, 2001, v. 57, p. 111.
299. Wang X.Y., Sanders K.M., Ward S.M. Intimate relationship between interstitial cells of Cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine. // *Cell and Tissue Research.*, 1999, v. 295, p. 247-256.
300. Weiss R.M., Tamarkin F.J., Wheeler M.A. Pacemaker activity in the upper urinary tract. // *J. Smooth Muscle Res.*, 2006, v. 42(4), p. 103-115.
301. Weiss R.M. Physiology and Pharmacology of renal pelvis and ureter. // In: *Campbell's Urology*, Philadelphia, 1992, p. 113-144.
302. Williams D.A., Fay F.S. Calcium transients and resting levels in isolated smooth muscle cells as monitored with quin 2. // *Amer. Journ. Physiol.*, 1986, v. 250, p. 1644-1648.
303. Wu C., Fry C.H. Evidence for $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange and its role in intracellular Ca^{2+} regulation in guinea-pig detrusor smooth muscle cells. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2001, v. 280, p. C1090-1096.
304. Wu C., Sui G.P., Fry C.H. The role of the L-type Ca^{2+} channel in refilling functional intracellular Ca^{2+} stores in guinea-pig detrusor smooth muscle. // *J. Physiol.*, 2002, v. 538, p. 357-369.
305. Yilmaz E., Batislam E., Deniz T., Yuvanc E. Histamine1 receptor antagonist in symptomatic treatment of renal colic accompanied by nausea: two birds with one stone. // *Urology. Journ.*, 2009, v. 73, № 1, p. 32-6.

306. Zamponi G.W. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. // *Nat Rev Drug Discov*, 2016, v. 15(1), p. 19-34.
307. Zawalinski V.C., Constantinou C.E., Burnstock G. Ureteral pacemaker potentials recorded with the sucrose gap technique. // *Experientia*, 1975, v. 31, p. 931-3.
308. Zheng Y., Zhu T., Lin M., Wu D., Wang X. Telocytes in the urinary system. // *J Transl Med.*, 2012, v. 10, p. 188.
309. Zhou Y., Tan C.K. & Ling E-A. Distribution of NADPH-diaphorase and nitric oxide synthase-containing neurons in the intramural ganglia of guinea pig urinary bladder. // *J Anat.*, 1997, v. 190, p. 135-145.