

ID: 2013-05-6-A-2876

Оригинальная статья

Кабанова И.В., Мудрая И.С.

Морфофункциональная взаимосвязь мочевого пузыря и предстательной железы

ФБГУ НИИ урологии Минздрава России

Kabanova I.V., Mudraya I.S.

Morphofunctional relationship of the bladder and prostate

Research Institute of Urology

Резюме

Цель: изучение функциональной регуляции предстательной железы и мочевого пузыря для выявления взаимосвязей этих органов *in vivo*. **Материал и методы:** В исследованиях на наркотизированных собаках и крысах осуществляли одновременную регистрацию внутрипузырного давления и импедансов мочевого пузыря и предстательной железы для динамической оценки *in situ*. Метод гармонического анализа микроколебаний биоимпеданса позволил выявить и оценить регионарную нейрогенную и тоническую активность, а также изменения кровоснабжения в разные фазы наполнения мочевого пузыря. **Результаты:** Установлено, что во время наполнения МП возрастала симпатическая активность с одновременным снижением парасимпатической иннервации, что соответствует реципрокной взаимосвязи двух отделов автономной нервной системы в этом органе. При этом в ПЖ также происходили реципрокные изменения симпатической и парасимпатической активностей, однако направление этих изменений было противоположным наблюдаемым в МП. Выявлено, что наполнение МП сопровождалось усилением его кровоснабжения и снижением такового в ПЖ. При Фурье-анализе установили сопряженность вегетативной регуляции с тонической активностью органов. Так, повышение тонуса в МП и ПЖ было связано с возрастанием парасимпатической активности и снижением симпатической, а при снижении тонуса обоих органов были зарегистрированы противоположные изменения. Тонические же колебания самих органов происходили в противофазу. Так, при повышении тонуса ПЖ снижался тонус МП и падало детрузорное давление, а при повышении тонуса МП и давления в нем снижался тонус ПЖ. **Заключение:** Исходя из полученных нами данных установлена фазная и тоническая взаимосвязь МП и ПЖ, определяющая морфофункциональное состояние этих органов, а значит, и сопряженность их в развитии патологий.

Ключевые слова: мочевой пузырь, предстательная железа, биоимпеданс, нейрогенная регуляция, тоническая активность

Abstract

The purpose of the research was to assess the functional regulation of prostate gland and urinary bladder for revelation of these organs correlation *in vivo*. **Material and methods:** Intravesical pressure, bladder impedance and prostate were simultaneously registrated for these organs' circulation and neutral control estimation in studies with anesthetized dogs and rats. Harmonic analysis of bioimpedance microvariations were help to explore regional neurogenic, tonic activity and changes of blood supple during various regimes of bladder filling. **Results:** It is determined that during bladder filling sympathetic activity increased with simultaneous decrease of parasympathetic innervation. It corresponds to reciprocal correlation of two autonomous neural system's parts. There were reciprocal changes of sympathetic and parasympathetic activities in prostate. However, direction of those changes was opposite to those ones in bladder. It is determined that bladder filling had been entailed by the blood supply increase and prostate decrease. Fourier-analysis reveals complementarity of organs vegetative regulation and tonic activity. Tone increase in bladder and prostate was connected with parasympathetic increase and sympathetic decrease. Opposite changes were discovered during the decrease of both organs. Tonic vibrations of organs were during antiphase. Thus, at the prostate tone increase there was a bladder tone, and during detrusor decrease, while at bladder tone increase there was a prostate tone decrease. **Conclusion:** Based on our findings, phase and tone correlation of bladder and prostate, determining their morphofunctional condition, is reached. Hence, the correlation of their pathology development is reached too.

Key words: bladder, prostate, bioimpedance, neurogenic regulation, tonic activity

Введение

Заболевания предстательной железы (ПЖ) нередко сопровождаются нарушениями функции мочевого пузыря (МП) [1, 2]. Возможно, причина сопряженности заболеваний состоит в морфологической и функциональной общности этих органов. Эмбриологически МП и ПЖ развиваются из единого источника – урогенитального синуса. Артериальная кровь поступает к этим органам через каудальные мочепузырные артерии, а венозный отток обеспечивают сообщающиеся мочепузырное и простатическое сплетения. Иннервация МП и ПЖ осуществляется из каудального подчревного сплетения.

Роль автономной нервной системы (АНС) в регуляции функции МП и ПЖ доказана прямыми электрофизиологическими измерениями нервной активности [3] и выявлением рецепторов симпатической и парасимпатической систем [4]. В ткани ПЖ также выявлены адренергические и холинергические рецепторы [5], что может обеспечивать общность в регуляторных процессах этих органов. Тем не менее, объективные данные о функциональной взаимосвязи МП и ПЖ отсутствуют. Предыдущие исследования показали реальные возможности метода гармонического анализа микровариаций биоимпеданса оценивать *in situ* состояние кровоснабжения и симпато-парасимпатической активности органов и тканей [6].

Цель: поиск и оценка функциональной регуляции МП и ПЖ для выявления морфофункциональных взаимосвязей этих органов *in vivo*.

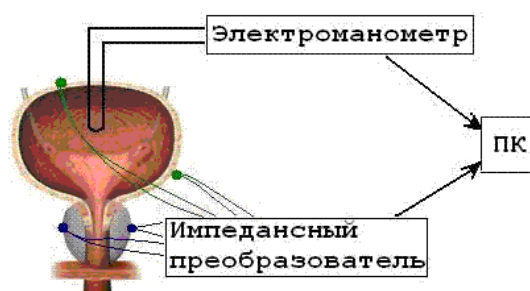


Рис. 1. Схема исследования функции МП и ПЖ в эксперименте; ПК – персональный компьютер

Материал и методы

Эксперименты проведены на здоровых половозрелых самцах крыс ($n=24$) и собак ($n=7$) в условиях тиопенталового наркоза. Все исследования были проведены нами с соблюдением всех принципов Европейской конвенции о гуманном отношении к животным. Для оценки нейрогенной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы применяли метод гармонического анализа биоимпеданса (ГАБ) [6]. Базовый и переменный компоненты импеданса исследуемых органов регистрировали с помощью двух пар хлорсеребряных электродов, прикрепленных к стенке МП, а также на правую и левую доли ПЖ, одновременно с внутрипузырным (детрузорным) давлением, измеряемым электроманометром посредством пункционного катетера (рис. 1). Измерения, запись и анализ данных производили программно-аппаратным комплексом («Биола», Россия) при естественном наполнении МП в разные фазы его активности.

Для оценки нейрогенного и циркуляторного статуса МП и ПЖ применяли метод ГАБ [6]. Длительность записи составляла 90-1200 мин. Оригинальный измерительный комплекс регистрировал полный (базовый) биоимпеданс и его микровариации с разрешающей способностью 50 мОм (диапазон 0–1000 Ом) и 250 мкОм (диапазон ± 4 Ом) соответственно по каналам полного и переменного импеданса.

Амплитудные спектры колебаний биоимпеданса вычисляли методом быстрого преобразования Фурье. Для этого запись переменной составляющей биоимпеданса фильтровали в частотной полосе 0,05–15,0 Гц и разбивали на эпохи определенной длительности. На эпохе 25,6 сек (4096 точек, разрешение 0,04 Гц) получали «обзорный» спектр для анализа низкочастотных вариаций биоимпеданса на частотах волны Майера (М) и дыхания (R). Эпоху с длительностью 12,8 сек (2048 точек, разрешение 0,08 Гц) применяли для анализа сердечных (пульсовых) гармоник биоимпеданса. Амплитудные спектры нескольких эпох выбранного фрагмента записи усредняли.

Основываясь на результатах исследования [6], интенсивность симпатических и парасимпатических влияний оценивали по спектральным пикам биоимпеданса на частотах соответственно 0,08-0,14 (пик Майера, М) и 0,25-0,40 Гц (респираторный пик, R). Регионарное кровообращение оценивали по первой пульсовой гармонике кардиального (сердечного, С1 пика, 3,5-4,3 Гц). Базовый (постоянный) импеданс (Z) служил показателем тонуса исследуемых органов, учитывая, что электрические свойства определяются структурой измеряемой ткани [6]. Миогенный тонус зависит, как известно, от состояния сократительных белков и электрической активности гладкомышечных клеток, входящих в состав обоих органов [3]. Поэтому колебания давления в мочевом пузыре и базового импеданса, происходящие помимо активных (фазных) сокращений детрузора, вызывающих мочеиспускание, рассценивались как показатели колебаний тонического напряжения детрузора – его тонуса, а об изменениях тонуса ПЖ судили по колебаниям ее базового импеданса.

Результаты

Регистрация давления в МП и его импеданса в течение постепенного наполнения МП позволила наблюдать изменения его тонической и фазной активности в реальном времени (рис. 2, А). Анализ спектральных параметров, получаемых с последовательных участков записей переменного импеданса МП и ПЖ, позволил оценить регионарные регуляторные процессы в этих органах во время разных фаз активности МП (рис. 2, Б).

При подсчете и анализе спектров биоимпедансов изучаемых органов нами были получены следующие данные. В фазу наполнения мочевого пузыря у 90% крыс, когда давление повышалось с $2,9 \pm 0,2$ до $3,6 \pm 0,1$ см водного столба, пик М возрастал на $142 \pm 30\%$ при одновременном снижении пика R на $22 \pm 10\%$. Во время опорожнения мочевого пузыря у всех 100% крыс контрольной группы наблюдали обратные изменения: пик М уменьшался на $62 \pm 11\%$, а пик R возрастал на $43 \pm 9\%$.

Изменения показателей нейрогенной активности в фазу накопления и эвакуации мочи в мочевом пузыре собак были аналогичными изменениям, наблюдаемым в исследованиях на крысах. Так, во время резервуарной фазы МП пик Майера у собак возрастал на 29-43% соответственно при умеренном и значительном наполнении, что сопровождалось одновременным снижением на 34-53% R-пика (рис. 3, А). Наблюдаемые противоположные изменения спектральных М- и R-пиков демонстрируют реципрокные отношения симпатического и парасимпатического отделов АНС: активизации симпатической активности в фазу накопления мочи, способствующей снижению тонуса и поддержанию низкого внутрипузырного давления, и активизации парасимпатической нервной активности в фазу изгнания мочи, ответственной за сократительную функцию детрузора.

Противоположная динамика М- и R-пиков в разные фазы деятельности МП зарегистрирована у собак также в ПЖ, демонстрируя реципрокные отношения симпатической и парасимпатической иннервации (рис. 3, Б). При этом изменения спектральных характеристик в ПЖ в фазу накопления и изгнания мочи были обратными изменениям этих параметров в МП. Так, на протяжении

резервуарной фазы наблюдали снижение М-пика (на 20-32 %) и увеличение R-пика (24-54%), а во время эвакуаторной фазы МП R-пик в спектрограмме ПЖ уменьшался (на 31%).

Изменения С-пика в обоих органах происходили параллельно с изменениями М-пика, и в ПЖ также наблюдалась обратная динамика этого показателя в сравнении с его изменениями в МП. При наполнении МП до физиологического объема кардиальный пик в спектрограмме МП увеличивался (на 36-53% при умеренном и значительном наполнении), свидетельствуя об усилении вазоактивности и интраорганного кровотока, тогда как в ПЖ зарегистрировано равномерное уменьшение С-пика по мере наполнения МП.

Постоянный мониторинг импеданса МП и ПЖ одновременно с детрузорным давлением в течение резервуарной (накопительной) фазы позволил наблюдать тонические изменения, проявляющиеся колебаниями внутрипузырного давления и базового импеданса в обоих органах (см. рис. 2, А). Периодичность и размах тонических изменений в МП и ПЖ зависели от фазы активности мочевого пузыря (таблица).

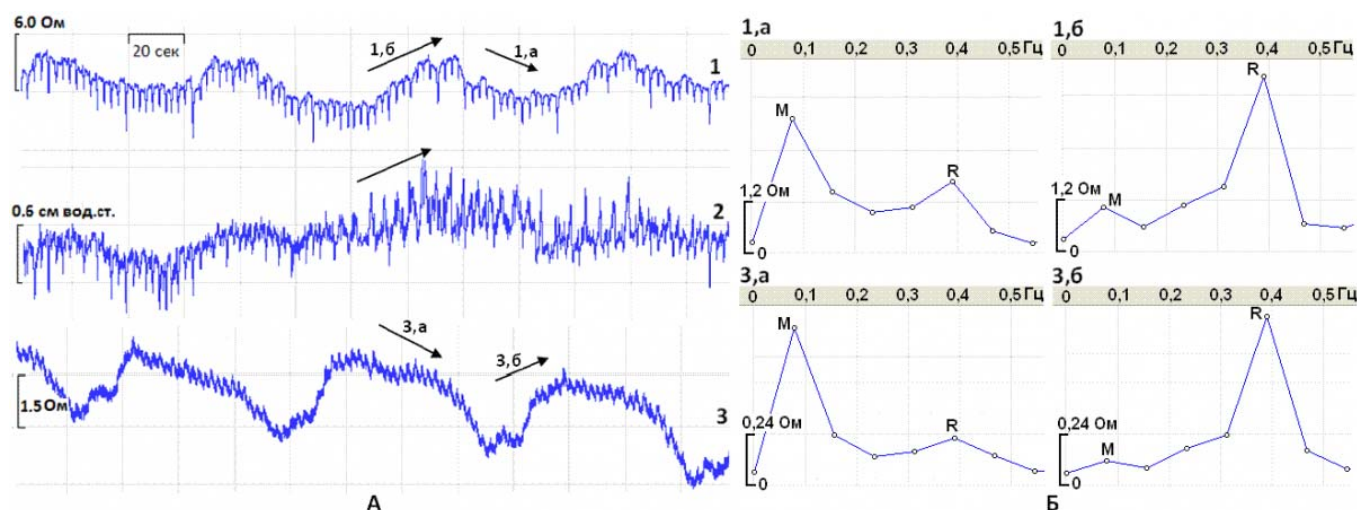


Рис. 2. Примеры одновременных записей базового импеданса МП (1), детрузорного давления (2) и базового импеданса ПЖ (3) во время резервуарной фазы активности мочевого пузыря (А) и (Б) примеры спектрограмм МП и ПЖ, полученных Фурье-преобразованием фрагментов записей, отмеченных стрелками. Участки снижения тонуса обоих органов обозначены 1,а и 3,а; участки повышения тонуса обозначены 1,б и 3,б.

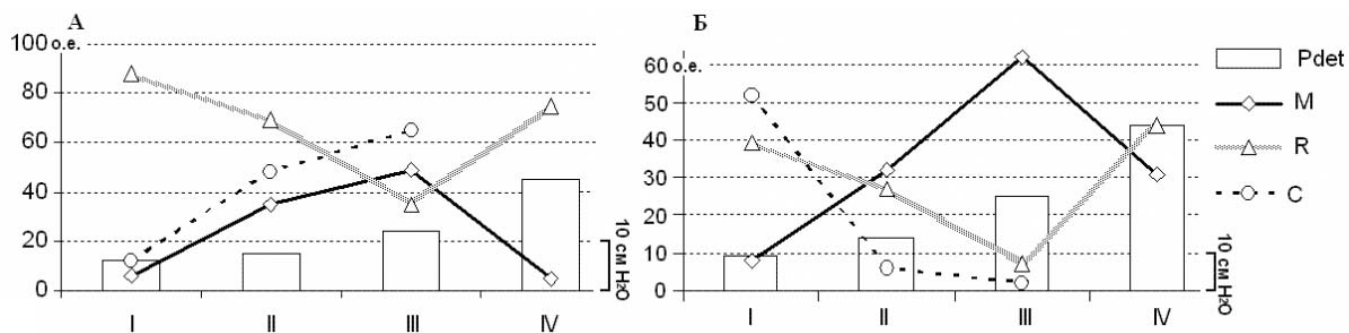


Рис. 3. Относительные изменения спектральных параметров, отражающих регионарную нейрогенную и сосудистую активность в МП (А) и ПЖ (Б) собаки при разных состояниях детрузора: I – после мочеиспускания (опорожненный МП); II – умеренно наполненный МП; III – значительно наполненный МП; IV – мочеиспускание. Обозначение графиков: Pdet – детрузорное давление; М – пик Майера; R – респираторный пик; С – кардиальный пик.

Таблица. Изменения тонуса МП и ПЖ у собак, выявленные импедансными исследованиями в разные фазы активности МП

Фаза активности МП	Амплитуда тонических колебаний импеданса МП	Периодичность тонических колебаний в МП	Амплитуда тонических колебаний импеданса ПЖ	Периодичность тонических колебаний в ПЖ
Пустой МП (после мочеиспускания)	2,82 Ом	11 сек	2,55 Ом	19 сек
Резервуарная фаза 1: умеренного наполнения МП	5,85 Ом	42 сек	3,03 Ом	52 сек
Резервуарная фаза 2: значительного наполнения МП	8,07 Ом	74 сек	3,36 Ом	75 сек
Мочеиспускание	6,06 Ом	17 сек	9,9 Ом	257 сек

В состоянии покоя, при опорожненном МП, колебания тонуса были незначительными в обоих органах. По мере наполнения мочевого пузыря амплитуда колебаний тонуса в обоих органах и их длительность увеличивались, причем периодичность тонических колебаний была приблизительно одинаковой в МП и ПЖ. Непосредственно перед эвакуаторной фазой наблюдали противоположные тонические изменения: в МП колебания тонуса становились чаще, сохраняя высокую амплитуду, а в ПЖ зарегистрированы продолжительные и возросшие втрое редкие колебания тонуса.

Наблюдения за колебаниями тонуса МП и ПЖ во время фазы накопления мочи выявили интересную закономерность: при приблизительно одинаковой периодичности тонических изменений в обоих органах эти изменения в МП и ПЖ происходили в противофазу (см. рис. 2, А). Так, тонус ПЖ возрастал в то время, когда тонус и давление в МП снижались, и, напротив, тонус ПЖ снижался при повышении детрузорного давления и базового импеданса МП. Анализ спектральных параметров во время тонических колебаний биоимпеданса МП и ПЖ показал, что в обоих органах эти колебания были сопряжены с циклическими изменениями активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной регуляции, судя по изменениям М- и R-пиков (см. рис. 2, Б). При этом, увеличение М-пика и уменьшение R-пика были зарегистрированы при снижении тонуса обоих органов (рис. 2. 1, а и 3, а), а повышение везикального давления и увеличение тонуса детрузора были связано с возрастанием регионарной парасимпатической активности как в МП, так и в ПЖ, судя по возрастанию R-пика и снижению М-пика, отражающего симпатическую активность, в обоих органах (см. рис. 2. 1, б и 3, б).

Следовательно, метод ГАМБ позволил продемонстрировать функциональную взаимосвязь нейрогенных регуляторных процессов, осуществляемых АНС в этих органах при колебаниях тонуса детрузора МП. Роль внутрипузырного давления явилась важным, возможно основным, регуляторным фактором, вызывающим изменения функционального состояния ПЖ как при фазных сокращениях, так и при тонических колебаниях давления в нем.

Повышение детрузорного давления во время эвакуаторной фазы МП (IV, как демонстрирует рис. 3, Б,) было сопряжено с усилением симпатической активности ПЖ. Аналогично усиление симпатической активности ПЖ и уменьшение парасимпатических влияний зарегистрировано во время тонического возрастания детрузорного давления, при этом тонус простаты снижался (см. рис. 2. 3, а). Повышение тонуса ПЖ, напротив, происходило при тоническом снижении детрузорного давления, и ее регионарный симпато-парасимпатический баланс смещался в сторону активизации парасимпатического отдела (см. рис. 2. 3, б).

Обсуждение

На основании исследований иннервации ПЖ по состоянию ее рецепторов показано модулирующее влияние парасимпатической нервной системы на секреторную и тоническую активность ПЖ [7, 8]. Метод гармонического анализа микровариаций биоимпеданса МП и ПЖ позволил *in situ* продемонстрировать роль симпатического и парасимпатического звеньев автономной нервной системы в регуляции функции исследуемых органов.

Тонус органов мочеполовой системы помимо пассивных элементов, входящих в состав каждого органа, обеспечивается автономными микродвижениями и электрической активностью активных гладкомышечных элементов, входящих в их состав [5]. Спонтанный электрический ритм выявлен на протяжении мочевого тракта, однако его клеточное происхождение и связь с сократительной и тонической функцией отдельных органов, а также их иннервацией являются предметом исследований [3, 4]. До сих пор роль регуляторных влияний вегетативной нервной системы на функциональную активность разных органов обсуждается с позиций рецепторного аппарата клеточной мембраны гладкомышечных, секреторных и эпителиальных клеток [2, 9, 10]. Полученные нами объективные данные об одновременных, происходящих в противофазу, изменениях тонуса МП и ПЖ, частота и размах которых зависят от величины и колебаний давления в МП, а также выявленные синхронные с колебаниями тонуса изменения М- и R-пиков спектрограмм этих органов, характеризующих реципрокные отношения симпатического и парасимпатического отделов АНС, свидетельствуют о нейрогенной природе происходящих тонических изменений. Можно предположить, что противофазные изменения тонуса МП и ПЖ указывают на функциональные взаимосвязи этих органов в осуществлении функции изгнания мочи, когда в ответ на сокращение детрузора происходит расслабление ткани простаты, уменьшая тем самым сопротивление уретры току мочи. Ухудшение состояния кровообращения в ПЖ, наблюдаемое при повышенном внутрипузырном давлении, может указывать на важность этого патогенетического фактора заболеваний ПЖ при интравезикальной обструкции разной этиологии, а снижение парасимпатической активности ПЖ, которое происходит при активизации сокращений детрузора и его парасимпатической активности, может иметь значение для исследований секреторной функции ПЖ.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют в целом о координирующей роли АНС в регуляции фазной активности и поддержании тонуса МП и ПЖ. Выявление существующей функциональной взаимосвязи этих органов у здоровых животных объясняет сопряженность заболеваний этих органов, и исследование регуляторных расстройств может быть полезным для их диагностики и лечения.

Конфликт интересов

Исследование проводилось на базе ФГБУ НИИ урологии Минздрава России в рамках утвержденного плана программы для отделения экспериментального моделирования урологических заболеваний.

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Значение комбинированного уродинамического обследования больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения аденомы предстательной железы // Урология. 2006. № 4. С. 11-13.
2. Ochodnický P., Uvelius B., Andersson K-E., Michel M.C. Autonomic nervous control of the urinary bladder // Scandinavian Physiological Society Issue Cover Image for. 2012. Vol. 206. Issue 3.
3. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 1327-1433.
4. Organization and function of ICC in the urinary tract / N.G. McHale, M.A. Hollywood, G.P. Sergeant [et al.] // J. Physiol. 2006. Vol. 576, № 3. P. 689-694.

5. Ückert S., Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction // British Journal of Clinical Pharmacology. Special Issue: Uro pharmacology Themed Section. 2011. Vol. 72, Issue 2. P. 197-204.
6. Фурье-анализ вариаций биоимпеданса пальца человека / А.В. Нестеров, И.Ю. Гаврилов, Л.Я. Селектор [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 7. С. 31-37.
7. Ventura S., Pennefather J.N., Mitchelson F. Cholinergic innervation and function in the prostate gland // Pharmacology & Therapeutics. 2002. Vol. 94, Issues 1-2. P. 93-112.
8. Witte P.W., Chapple C.R., Jean J.M.C.H. Cholinergic Innervation and Muscarinic Receptors in the Human Prostate // European Urology. 2008. Vol. 54, Issue 2. P. 326-334.
9. Lin G. Modulation of smooth muscle tonus in the lower urinary tract: Interplay of MLCK and MLCP, BJU Int. 2011. Vol. 108 (2, Pt. 2). P. 66-70.
10. Sengupta J.N., Gebhart G.F. Mechanosensitive properties of pelvic nerve afferent fibers innervating the urinary bladder of the rat // AJP-JN Physiol. 1994. Vol. 72, № 5. P. 2420-2430.