

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.73+612.468

К. В. Казарян, В. Ц. Ванцян, Л. Г. Симонян, И. Б. Меликсетян

**Влияние нифедипина на медленноволновую пейсмеркерную активность  
крайних зон мочеточника крысы**

(Представлено чл.-кор. НАН РА Л. Р. Манвеляном 28/IX 2009)

**Ключевые слова:** *мочеточник, пиелоуретеральное соустье, медленные волны, спайки, пейсмеркерная активность, околопузырная область*

Известно, что в области пиелоуретерального соустья мочеточника регистрируются медленноволновые пейсмеркерные колебания мембранного потенциала, на основе которых в дальнейшем возникают потенциалы действия, распространяющиеся до самого мочевого пузыря [1-3]. Изучение электрофизиологических свойств изолированного мочеточника с пиелоуретеральным комплексом, а также применение нервных блокаторов показали миогенную природу данного ритмогенеза [3,4]. Последующие исследования позволили выявить автономную пейсмеркерную зону и в области соединения мочеточника с мочевым пузырем наряду с основным околопочечным ритмоводителем, обеспечивающим главную функцию этого органа – перистальтическую деятельность [4].

Ранее было показано строгое соответствие между актом сокращения гладкомышечной ткани мочеточника и генерацией потенциалов действия. Именно наличие нифедипинчувствительных, потенциалзависимых кальциевых каналов обеспечивает возникновение спайковой активности [5,6]. Более того, ионы кальция необходимы также для генеза медленноволновой активности околопочечной области мочеточника [7,8].

В настоящей работе изучено влияние нифедипина на показатели медленной пейсмеркерной активности ритмоводителей, расположенных не только в почечной области, но и в дистальной (околопузырной) зоне органа.

Работа выполнена в условиях *in situ* на крысах массой 300 - 350 г, наркотизированных нембуталом (50-55 мг/кг). Мочеточник денервировали путем перерезки корешков чревного и тазового нервов. Медленноволновые биопотенциалы околопочечной области мочеточника отводили серебряными шариковыми монополярными электродами, помещенными в область пиелоуретерального соустья через паренхиму почки. Распространяющиеся спайковые разряды отводили биполярными электродами. Медленноволновую активность околопузырной зоны регистрировали введением шарикового серебряного электрода через мочевой пузырь в область соединения мочеточника с мочевым пузырем.

Биоэлектрическую активность мочеточника регистрировали на 8-канальном электроэнцефалографе (EEG-8 S, Венгрия). Приведенные записи отдельных экспериментов представляют собой данные регистрации на 8-9 животных.

Использовался нифедипин (Sigma – Aldrich Chem. GmbH), который растворяли в 96 % этаноле. Препарат вводился внутривенно в концентрациях 4, 8, 10, 12 мкМ.

Все концентрации определялись из расчета на объем крови для каждого экспериментального животного исходя из его веса.

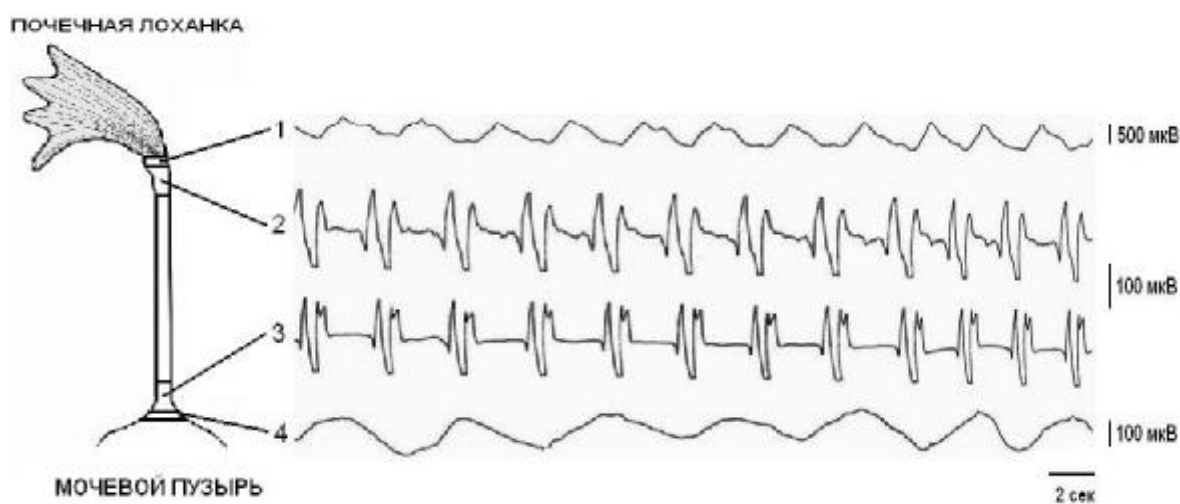


Рис. 1. Схематическое изображение мочеточника с указанием областей, из которых регистрировалась соответствующая активность в норме: 1 – область пиелоуретерального соустья; 2 – область, непосредственно прилегающая к пиелоуретеральному соустью; 3 – область, непосредственно прилегающая к соустью соединения мочеточника с мочевым пузырем; 4 – зона соединения мочеточника с мочевым пузырем.

Исследование спонтанной активности мочеточника кошек, крыс и морских свинок показало координированную деятельность медленных ритмичных колебательных процессов околопочечного отдела и спайков, распро-

страняющихся до мочевого пузыря [3,9]. На рис.1 представлена типичная картина спонтанного ритмогенеза мочеточника крысы при одновременной регистрации активности из четырех областей. Ритм медленных волн пиелoureтерального соустья (рис.1, обл.1) строго соответствует спайкам, распространяющимся из области, непосредственно прилегающей к пиелoureтеральному соустью (обл.2), к дистальному отделу мочеточника (обл.3). Из области соединения мочеточника с мочевым пузырем (обл.4), подобно околопочечной зоне, регистрируются медленноволновые пейсмеркерные колебания мембранного потенциала, однако с несколько иными показателями: частота и амплитуда значительно уступают таковым активности обл.1.

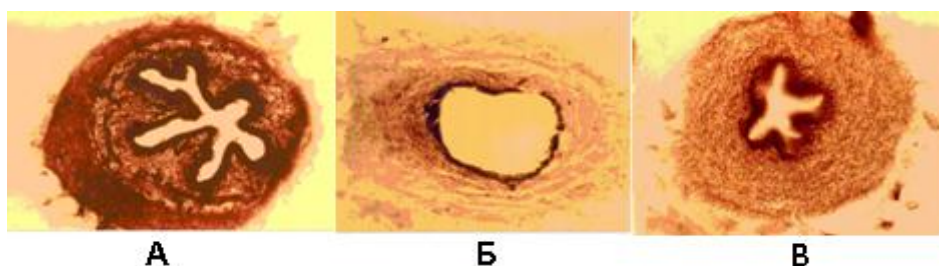


Рис. 2. Гистохимическое выявление ортофосфата в структурах стенки мочеточника крысы. А – срезы околопочечной зоны; Б – срезы средней области мочеточника; В – срезы околопузырной зоны.

В следующей серии экспериментов получены данные, подтверждающие наличие различных "физиологических" состояний определенной группы мышечных клеток в крайних зонах органа в отличие от средней его области. Результаты морфологических исследований показали (рис.2), что на срезах мочеточника окрашиваются все три оболочки стенки: внутренняя – слизистая, средняя – мышечная, наружная – адвентициальная. Степень интенсивности окраски слизистой и фиброэластической адвентициальной оболочек во всех отделах мочеточника почти одинакова.

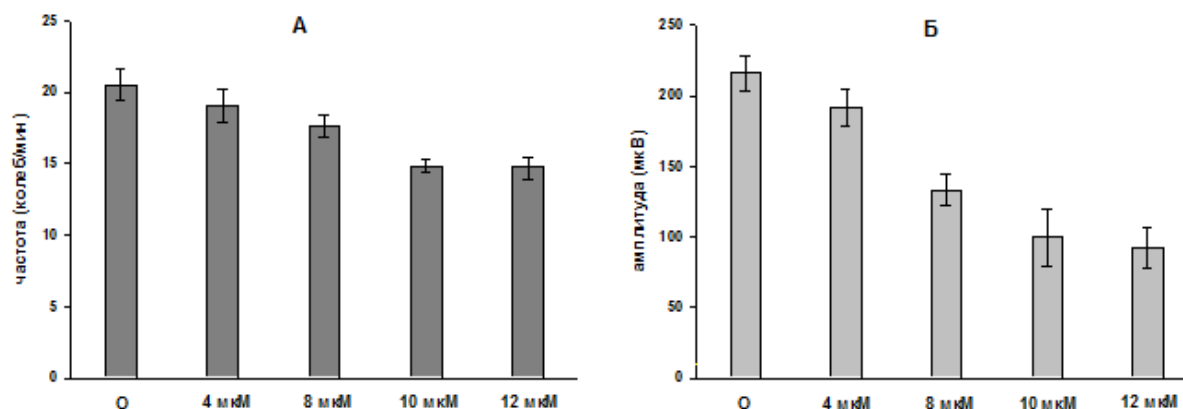


Рис. 3. Влияние нифедипина на частоту (А) и амплитуду (Б) медленноволновой активности околопочечной области мочеточника крысы,  $n = 9$ .

В мышечной оболочке мы обнаружили значительные различия, подобно таковым, полученным на мочеточнике кошки [10]. Наиболее интенсивно окрашиваются миогенные структуры в области почечной лоханки (рис. 2, А). В данном участке мочеточника, как отмечено выше, локализованы основные ритмоводители органа. Следующей областью по степени интенсивности окраски является околопузырная зона, где наиболее слабо окрашены срезы среднего участка мочеточника, которому присущи в основном латентные пейсмекеры (рис. 2, Б и В, соответственно) [11]. Таким образом, данные результаты согласуются с представленной на рис. 1 картиной спонтанной активности различных областей мочеточника.

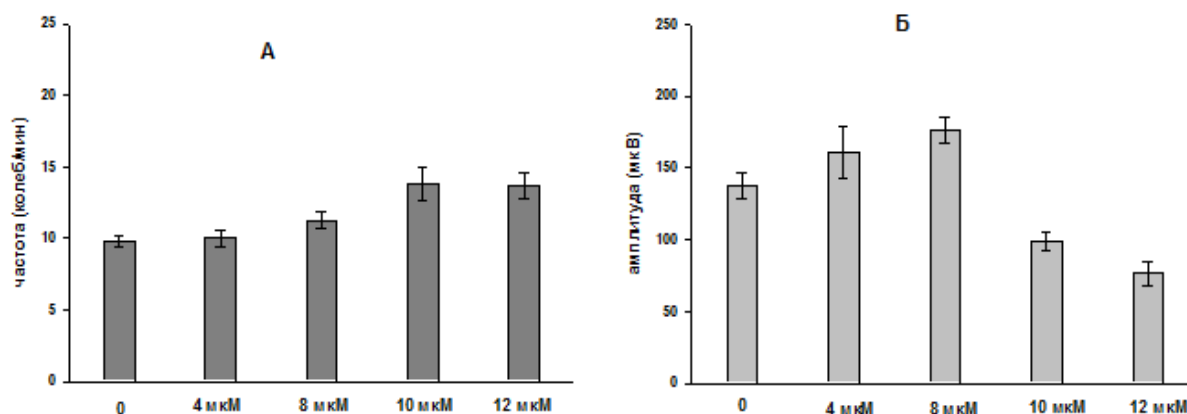


Рис. 4. Влияние нифедипина на частоту(А) и амплитуду (Б) медленноволновой активности околопузырной области мочеточника крысы,  $n = 9$ .

Методом одновременной регистрации медленноволнового ритмогенеза из двух крайних областей мочеточника изучено влияние различных концентраций нифедипина (4, 8, 10, 12 мкМ) на показатели этой активности. Как видно из рис.3, А, с увеличением концентрации нифедипина наблюдается уменьшение частоты генеза медленноволновой активности пиелоуретерального соустья до значения, соответствующего 10 мкМ. Отмечается также урежение ритмики соответствующих им спайковых распространяющихся волн (не показано). Дальнейшее увеличение содержания нифедипина в крови до 12 мкМ в 60-65% случаев ( $n = 9$ ) не изменяет частоты ритмики, наблюдаемой при 10 мкМ. Во всех остальных случаях отмечается полное исчезновение волн. Наряду с частотными, колебательные процессы околопочечной области сопровождались также определенными изменениями амплитудных характеристик (рис.3, Б). Согласно представленной гистограмме, при возрастании концентрации нифедипина наблюдается уменьшение амплитуды ритмогенеза обл. 4 почти вдвое (рис.1).

Вместе с тем на медленный колебательный процесс околопузырной области мочеточника (рис.1, обл.4) нифедипин оказывает иное влияние.

Увеличение концентрации данного препарата в крови приводит к заметному возрастанию частоты этих колебаний (рис.4 А). Однако при больших концентрациях нифедипина (при 10 мкМ в 40-45% случаев, при 12 мкМ – в 60 % случаев,  $n = 9$ ) может наблюдаться полное ингибирование медленных волн и появление антиперистальтически направленных спайков. Амплитуды медленных пейсмекерных волн околопузырной области мочеточника возрастают в пределах изменения концентраций нифедипина до 8 мкМ. Дальнейшее увеличение содержания в крови нифедипина приводит к резкому уменьшению этого показателя: в 1.75 раза при 10 мкМ и в 2.3 раза при 12 мкМ (рис.4, Б), либо подавлению колебательных процессов и появлению антиперистальтически направленных спайков, как это было отмечено выше.

Медленные колебания мембранного потенциала мочеточника в зоне мочевого пузыря при подавлении распространяющейся волны из пиелоуретерального соустья, видимо, обеспечивают возникновение везикоуретерального рефлюкса, а при нормальных условиях они могут служить дополнительным механизмом для проталкивания мочи в мочевой пузырь. Пейсмекеры, расположенные в отделе, приграничном к мочевому пузырю, наряду с основными околопочечными ритмоводителями обеспечивают полифункциональные свойства мочеточника.

Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА

**К. В. Казарян, В. Ц. Ванцян, Л. Г. Симонян, И. Б. Меликсетян**

### **Влияние нифедипина на медленноволновую пейсмекерную активность крайних зон мочеточника крысы**

Исследовано воздействие различных концентраций нифедипина на медленноволновую пейсмекерную активность околопочечной и околопузырной областей мочеточника крысы. Получены различные зависимости указанных характеристик активности для проксимального и дистального отделов мочеточника.

**Ք. Վ. Ղազարյան, Վ. Յ. Վանցյան, Լ. Գ. Սիմոնյան, Ի. Բ. Մելիքսեթյան**

### **Նիֆեդիպինի ազդեցությունը ամենտի միզածորանի ծայրային հաբվածների դանդաղ ալիքների պեյսմեկերային ակտիվության վրա**

Կարարվել են հերագոություններ նիֆեդիպինի փարբեր կոնցենտրացիաների ազդեցությամբ՝ ամենտի միզածորանի հարերիկամային եւ հարմիզապարկային շրջանների դանդաղ ալիքային պեյսմեկերային ակտիվության որոշման համար:

### Influence of Nifedipine on Slow-Wave Pacemaker Activity of Rat Ureteral Edging Zones

Researches have been carried out on the influence of different concentrations of nifedipine on slow-wave pacemaker activity of rat's ureteral perirenal and peribladder areas. Different dependences of noticed activity characteristics for proximal and distal ureteral areas have been recorded.

### Литература

1. *Maggi C.A., Theodorsson E., Santicoli P., Giuliani S.* - Neuroscience. 1992. V. 46. P. 549-559.
2. *Lang R.J., Excintaris B., Teele M.E., Harvey J., Klemm M.F.* - Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 1998. V. 25. P. 310-321.
3. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р., Мелконян Н.Н., Симонян Л.Г.* - Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2008. Т. 44. N 3. С. 274-277.
4. *Santicoli P., Maggi C.A.* - Pharmacolog. 1998. V. 59. P. 683-721.
5. *Kazarian K.V., Hovhannissian H.S., Gevorkian G.A., Martirosov S.M.* - General Physiol. Biophys. 1991. V. 10. P. 163-174.
6. *Weiss R.M., Frank J. Tamarkin, Wheeler M.A.* - J. Smooth Muscle Res. 2006. V. 42. N 4. P. 103-115.
7. *Lang R.J., Hashitani H., Tonta M.A., Parkington H.C., Suzuki H.* - J. Physiol. 2007. V. 583. N 3. P. 1049-1068.
8. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Мартirosов С.М.* - Физиол. журн. СССР. 1989. Т. 75. N 3. С. 391-396.
9. *Бакунц С.А.* Вопросы физиологии мочеточников. Л. Наука. 1970.
10. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Меликсетян И.Б., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* - Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2005. Т. 91. N 3. С. 321-328.
11. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* - Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2001. Т. 87. N 37. С. 953-959.