

Функциональная взаимосвязь и общность регуляции мочевого пузыря и предстательной железы

Functional interrelation and commonness in the regulation of the urinary bladder and prostate

V.I. Kirpatovskiy, A.Y. Bablumyan, I.S. Mudraya, I.V. Kabanova, O.N. Nadtochii, E.V. Frolova

Acute and chronic experiments were carried out using 30 white inbred male rats. Blood circulation and neurogenic vegetative regulation of the bladder and prostate were studied in the normal conditions at the different filling of the bladder (full, empty) and also in the models of pathologic conditions (acute urinary retention, benign prostatic hyperplasia). Overfilling the bladder influenced the blood supply both to the bladder itself and to the prostate. In intact animals this led to the increase in the blood supply, in animals with acute urinary retention (AUR) and benign prostatic hyperplasia (BPH) – to deterioration of blood supply. Activities of neurogenic regulation of bladder and prostate were also interrelated by different filling of the bladder and prostate in case of AUR and BPH. Cyclic changes in the tonus of bladder and prostate in different filling phases were in both intact and ill animals synchronized: rise in intravesical pressure led to the increase of prostate tonus. This indicates the commonalities in the functional regulation of these organs and allows considering urinary bladder and prostate as sole anatomical and functional system.

В.И. Кирпатовский, А.Ю. Баблумян, И.С. Мудрая, И.В. Кабанова, О.Н. Надточий, Е.В. Фролова

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

У больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) основными причинами, заставляющими их обращаться за медицинской помощью, являются расстройства мочеиспускания, проявляющиеся в виде его затруднения, или в виде гиперактивности мочевого пузыря. Расстройства мочеиспускания выявляются также у больных с хроническим простатитом, причем даже в тех случаях, когда его этиология не связана с бактериальной инфекцией (формы IIIb и IV) [1, 2].

Многочисленные данные свидетельствуют о наличии анатомических и функциональных взаимосвязей между мочевым пузырем (МП) и предстательной железой (ПЖ). Эмбриологически мочевой пузырь и предстательная железа развиваются из одного источника – урогенитального синуса. Оба органа имеют общее кровоснабжение – основная масса предстательной железы кровоснабжается ветвями нижних мочепузырных артерий, а венозный отток осуществляется через сообщающиеся мочепузырное и простатическое сплетения. Кроме этого МП и ПЖ имеют общую иннервацию из нижнего подчревного сплетения.

Предстательная железа играет важную роль в обеспечении механизма удержания мочи и акта мочеиспускания. Удержание мочи связано не только с состоянием внутреннего и наружного сфинктеров

уретры, но и с тонусом простатического и мембранозного участка мочеиспускательного канала, который обеспечивает поддержание внутриуретрального давления на значениях, превышающих внутрипузырное давление даже при переполнении мочевого пузыря [3, 4]. Большое значение в этом механизме имеет тонус гладкомышечных клеток ПЖ. Терапия α -адреноблокаторами снижает их тонус, также как и тонус детрузора [5-7].

Таким образом, хотя МП и ПЖ относят к разным функциональным системам – мочевой пузырь к мочевой системе, а предстательную железу к половой системе, – но анализ их функциональных взаимоотношений дает основание рассматривать оба органа, как единую функциональную систему, обеспечивающую регуляцию функции накопления и эвакуации мочи [8].

Нами были проведены исследования функциональных и регуляторных взаимосвязей МП и ПЖ в норме, при моделировании острой задержки мочи (ОЗМ) и при экспериментально вызванной ДГПЖ с целью подтверждения этого положения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 30 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 280-320 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на стандартном рационе питания. Все эксперименты

проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции о гуманном отношении к животным. Опыты обязательно проводились в условиях общего обезболивания (ингаляция паров эфира). Эвтаназия животных производилась избыточным введением наркотического вещества.

Для изучения функциональных взаимосвязей МП и ПЖ в норме (8 экспериментов) под эфирным наркозом выполняли ниже-срединную лапаротомию. В рану выводили МП и ПЖ, выделяя их из окружающих тканей. Ко дну и шейке МП, а также к обеим боковым долям ПЖ подшивали хлорсеребряные электроды. МП пунктировали в области верхушки укороченным внутривенным катетером диаметром 1,1 мм, соединенным через 3-ходовой кран с датчиком давления и системой для внутрипузырного введения физиологического раствора. Электроды и датчик давления подключали к аппаратно-программному комплексу (производство НПК «Биола», Россия) для одновременной регистрации импеданса органов и внутрипузырного давления. С помощью спектрального анализа колебаний импеданса по методу Фурье определяли характерные частотные пики, отражающие состояние интраорганного кровообращения на частоте сердцебиений (пик С1), активность симпатической нейрогенной регуляции (пик М1) и парасимпатической регуляции (пик R1) (рис. 1). Выраженность пиков рассчитывали количественно по специальной программе в мОм [9, 10].

Функциональные параметры регистрировали при опорожненном

МП и в процессе инфузионной цистометрии при постепенном его наполнении физиологическим раствором через цистостомический катетер.

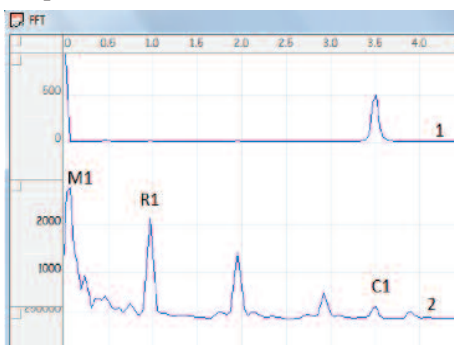


Рис. 1. Типичный спектр ЭКГ (1) и колебаний импеданса (2) мочевого пузыря интактной крысы

В 14 опытах вызывали острую задержку мочи (ОЗМ) путем пережатия уретры микрососудистой клипсой на 4 часа с регистрацией вышеуказанных показателей после снятия зажима и через 1 сутки.

В хроническом эксперименте на 8 крысах моделировали ДГПЖ путем введения комплекса эфиров тестостерона (препарат Сустанон-250), 4 инъекции с 7-дневным интервалом из расчета 3 мг чистого тестостерона на 1 кг веса в сутки. У этих крыс регистрировали те же параметры, что на фоне опорожненного мочевого пузыря и в процессе инфузионной цистометрии.

Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона при помощи программ Excel 2010 и Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследований у интактных крыс показали, что напол-

нение мочевого пузыря до максимальной емкости (начало подтекания мочи по уретре, повышение внутрипузырного давления с 6 ± 1 до 38 ± 2 см водн. ст.) приводило к интенсификации интраорганной гемодинамики (увеличение кардиального пика С1) не только в МП, но и в ПЖ (рис. 2).

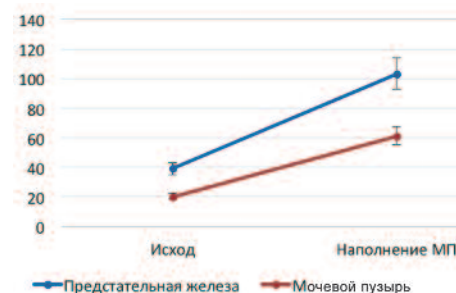


Рис. 2. Синхронное изменение параметров гемодинамики (значения пика С1, мОм) в мочевом пузыре и предстательной железе при переполнении мочевого пузыря

Эти изменения с высокой степенью достоверности коррелировали между собой (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,814$, $p<0,001$).

При экспериментально вызванной 4-х часовой ОЗМ, как и при остром переполнении мочевого пузыря, происходят синхронные изменения интрамурального кровотока в обоих органах. В этой ситуации на фоне повышения внутрипузырного давления до 48 ± 4 см водн. ст. происходит ухудшение кровоснабжения (уменьшение значений пика М1) как в самом МП, так и в ПЖ (табл. 1). При этом сниженная гемоперфузия обоих органов не нормализуется даже на следующие сутки после ликвидации обструкции. Определение взаимосвязи между изменением кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы выявило высокодостоверную положительную корреляцию изменений (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,638$, $p<0,01$).

У крыс с ДГПЖ, вызванной андрогенной стимуляцией, исходные показатели кровоснабжения МП и ПЖ при опорожненном мочевом пузыре оказались достоверно сниженными по сравнению с интактными крысами ($p<0,05$)

Таблица 1. Изменение пика С1, характеризующего состояние кровоснабжения органов при ОЗМ (мОм)

Этап исследования	Мочевой пузырь	Предстательная железа
Норма	38 ± 3	41 ± 3
4 часа ОЗМ	$15 \pm 1^{***}$	$28 \pm 2^{**}$
Ликвидация ОЗМ	$17 \pm 1^{**}$	$29 \pm 2^{**}$
Через 1 сутки	$23 \pm 2^{**}$	$33 \pm 1^*$

Достоверность различий по сравнению с нормой: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

(табл. 2). При инфузионной цистометрии на фоне максимального наполнения МП (рост внутрипузырного давления с 8 ± 1 до 44 ± 3 см водн. ст.) происходило дальнейшее ухудшение микроциркуляции в обоих органах.

Таким образом, как в физиологических условиях, так и при экспериментально вызванных нарушениях состояния одного из органов (для мочевого пузыря – ОЗМ, для предстательной железы – ДГПЖ) происходят однонаправленные изменения кровотока в обоих органах – интенсификация при физиологическом наполнении МП и ухудшение – при патологических состояниях.

Синхронность изменений параметров кровоснабжения шейки МП и ПЖ у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом при их медикаментозном лечении выявляли Ю.М. Есилевский [11] и др. [12-13].

Синхронное изменение кровоснабжения МП и ПЖ опосредуется сдвигами в их автономной нервной регуляции, которые носят иной характер, но тем не менее характеризуют функциональную взаимосвязь обоих органов. В норме переполнение мочевого пузыря сопровождалось сменой преобладания симпатической активности (отношение пиков $M1/R1 > 1$) на преобладание парасимпатической активности ($M1/R1 < 1$) (рис. 3А), что соответствует современным представле-

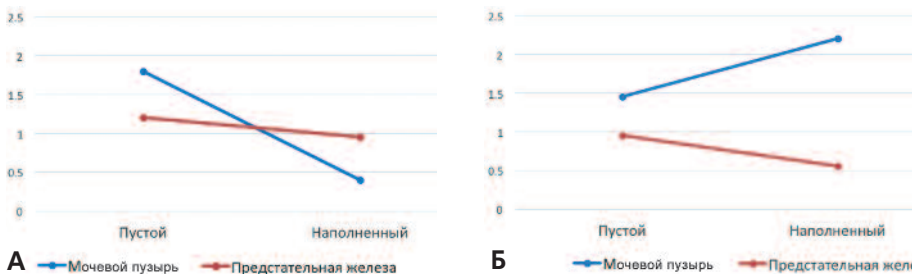


Рис. 3. Динамика симпатико-парасимпатических нейрогенных влияний (отношение пиков $M1/R1$ в спектрограмме) мочевого пузыря и предстательной железы при инфузионной цистометрии в норме (А) и при ДГПЖ (Б)

Таблица 2. Изменение кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы (значения пика $S1$, мОм) у крыс с ДГПЖ при инфузионной цистометрии

Наполнение мочевого пузыря	Мочевого пузыря	Предстательная железа
Опорожненный МП	16 ± 1	33 ± 2
Наполненный МП	$12\pm 1^*$	$27\pm 1^*$

$p < 0,01$

ниям о расслабляющем действии стимуляции β -адренорецепторов на детрузор, обеспечивая накопительную функцию этого органа и активации М-холинорецепторов детрузора для обеспечения его сокращения и эвакуации мочи [14]. В ПЖ при переполнении МП отмечалось относительное возрастание активности парасимпатической нейрогенной регуляции ($M1/R1 < 1$), что может характеризовать увеличение тонуса гладкомышечных клеток ПЖ и увеличение сопротивления уретры, то есть, способствовать повышению эффективности механизма удержания мочи.

У крыс с ДГПЖ при наполнении МП относительная симпатическая нейрогенная активность в этом органе вместо уменьшения нарастала (рис. 3Б), что может быть связано с усилением его накопительной функции и увеличением емкости мочевого пузыря (с $0,63\pm 0,04$ до $0,95\pm 0,06$, $p < 0,05$). В ПЖ при этом возрастала относительная значимость парасимпатической активности, также способствуя удержанию мочи.

Функциональная значимость выявленных изменений состоит в том, что сократительная активность выходного отдела МП и ПЖ опосредуется активацией парасимпатического отдела автономной нервной системы, реализуемой через М3-холинорецепторы [15, 16], в связи с чем преобладание холинэргических

влияний на гиперплазированную ПЖ может инициировать повышение ее тонуса, увеличивая сопротивление уретры току мочи. Однако, взаимосвязь между изменением соотношений симпато-вагусной регуляции МП и ПЖ может быть сложнее, как показали данные А. Rosen и соавт. о синэргичном действии симпатической и парасимпатической систем в реализации сокращения выходного отдела мочевого пузыря и предстательной железы [15].

Еще одним доказательством функциональных взаимосвязей МП и ПЖ является взаимосвязанность колебаний их тонуса в процессе наполнения МП. Даже в накопительную фазу детрузор циклически меняет свой тонус. Отражением этого являются относительно небольшие колебания внутрипузырного давления, составляющие в норме $3,1\pm 0,3$ см водн. ст. Одновременная регистрация тонуса ПЖ, оцениваемого по колебаниям импеданса этого органа, показала, что они совпадают по частоте, несколько сдвигаясь во времени (рис. 4).

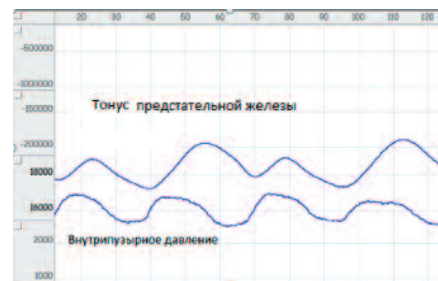


Рис. 4. Пример одновременной записи колебаний импеданса предстательной железы, характеризующего тонус органа, и внутрипузырного давления в мочевом пузыре интактной крысы

При этом повышение внутрипузырного давления сопровождается увеличением тонуса ПЖ. Амплитуда колебаний тонуса ПЖ и внутрипузырного давления по мере наполнения МП возрастала синхронно.

Эти данные подтверждают участие ПЖ в механизме удержания мочи в фазу накопления.

У крыс с ДГПЖ также выявлялась синхронность колебаний тонуса ПЖ и внутрипузырного давления, но эти колебания происходили с более высокой частотой и возрастание то-

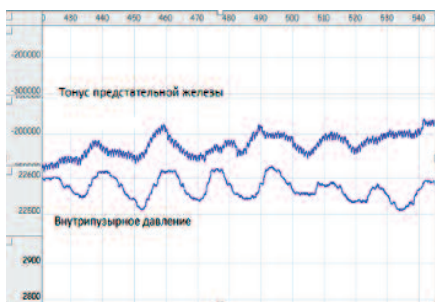


Рис. 5. Пример одновременной записи колебаний импеданса предстательной железы и внутрипузырного давления в мочевом пузыре крысы с ДГПЖ

нуса ПЖ несколько опережало периоды подъема внутрипузырного давления или происходило одновременно с ними (рис. 5). Эти данные свидетельствуют, что и в патологических ситуациях сохраняется общность регуляции состояния МП и ПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты характеризуют синхронность функцио-

нирования МП и ПЖ в обеспечении функции удержания и изгнания мочи, которая обеспечивается общностью механизмов регуляции кровоснабжения и взаимодействием нейрогенных регуляторных воздействий на эти органы. Совокупность полученных нами данных позволяет рассматривать мочевой пузырь и предстательную железу, как единую функциональную систему. ■

Резюме:

В острых и хронических экспериментах на 30 белых беспородных крысах-самцах исследовали состояние кровоснабжения и нейрогенной вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы в норме при различном функциональном состоянии мочевого пузыря (опорожненный, переполненный) и при моделировании патологических состояний (острая задержка мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы). Выявили, что переполнение мочевого пузыря влияет не только на его кровоснабжение, но и на кровоснабжение предстательной железы. У интактных крыс это ведет к усилению кровотока в обоих органах, а у животных с острой задержкой мочи и доброкачественной гиперплазией предстательной железы – к ухудшению их кровоснабжения. Активность нейрогенной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы при изменении наполнения мочевого пузыря в норме и на фоне гиперплазии предстательной железы также менялась взаимосвязано. Циклические колебания тонуса мочевого пузыря и предстательной железы в фазу наполнения мочевого пузыря, как у интактных крыс, так и у крыс с гиперплазированной простатой, происходили синхронно: подъему внутрипузырного давления соответствовало повышение тонуса предстательной железы, что указывало на общность регуляции функционального состояния этих органов и подтверждало участие предстательной железы в механизме удержания мочи. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать мочевой пузырь и предстательную железу как единую анато-функциональную систему.

Ключевые слова: физиология и патофизиология мочевой системы, острая задержка мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, экспериментальное моделирование заболеваний.

Key words: urinary system physiology and pathophysiology, acute urinary retention, benign prostatic hyperplasia, experimental modeling diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М. 1999. 216 с.
2. Родоман В.Е., Авдошин В.П., Колдесников Г.П. Заболевания предстательной железы. М., МИА. 2009. 672 с.
3. Brading AF. The physiology of mammalian urinary outflow tract. // *Experimental Physiology*. 1999. Vol. 84. P. 215-221.
4. Virseda M, Salinas J, López A, Esteban M. Usefulness of Dynamic Urethral Resistance Relation (DURR) measurement for differential diagnosis between static and dynamic urinary obstruction in male spinal cord injury patients. // *Neurourol Urodyn*. 2012. Vol. 31, N 4. P. 549-555.
5. Chakrabarty B, Dey A, Lam M, Ventura S, Exintaris B. Tamsulosin modulates, but does not abolish the spontaneous activity in the guinea pig prostate gland. // *Neurourol Urodyn*. 2014. Vol. 34, N 5. P. 482-488.
6. Angulo J, Cuevas P, Fernández A, La Fuente JM, Allona A, Moncada I, Sáenz de Tejada I. Tadalafil enhances the inhibitory effects of tamsulosin on neurogenic contractions of human prostate and bladder neck. // *J Sex Med*. 2012. Vol. 9, N 9. P. 2293-2306.
7. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Lebret T, Denoux Y, Alexandre L, Giuliano F. Combination of alfuzosin and tadalafil exerts an additive relaxant effect on contractions of human prostate and bladder neck. // *J Sex Med*. 2012. Vol. 9, N 9. P. 2293-2306.
8. Ourad W, Chaïbi P, Thomas C, Lahlou A, Hached D, Bussy C, Piette F, Robain G. Anatomico-physiological aspects of the lower urinary tract in men and modifications related to ageing. // *Presse Med*. 2003. Vol. 32, N 23. P. 1081-1084.
9. Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Селектор Л.Я. Фурье-анализ вариаций биоимпеданса пальца человека. БЭБиМ, 2010. Т.150, N 7. С. 31-37.
10. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Несторов А.В., Гаврилов И.Ю.. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. N 3. С. 21-27.
11. Есилевский Ю.М. Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на гемодинамику пузырно-уретрального сегмента. // *Мат. XIII Конгресса Российского общества урологов*. Москва. 2013. С. 319-320.
12. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, Fukabori Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. // *Urol Res*. 2004. Vol. 32, N 1. P. 44-48.
13. Bertolotto M, Trincia E, Zappetti R, Bernich R, Savoca G, Cova MA. Effect of Tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US. // *J Pharmacol Exp Ther*. 2011. Vol. 339, N 3. P. 870-877.
14. K-E Andersson. The pharmacological perspective: role for the sympathetic nervous system in micturition and sexual function. // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 1999. Vol. 2, Suppl 4. P. 5-8.
15. Roosen A, Blake-James BT, Wood D, Fry CH. Clinical and experimental aspects of Adreno-muscarinic synergy in the bladder base and prostate. // *Neurourol Urodyn*. 2009. Vol. 28, N 8. P. 938-943.
16. White CW, Short JL, Haynes JM, Matsui M, Ventura S. Contractions of the mouse prostate elicited by acetylcholine are mediated by M(3) muscarinic receptors. // *J Pharmacol Exp Ther*. 2011. Vol. 339, N 3. P. 870-877.