

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии
им. Н.А.Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический
центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**КАБАНОВА
ИРИНА ВИКТОРОВНА**

**ОБЩНОСТЬ КРОВОСНАБЖЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ВЗАИМНОЙ
ИНДУКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ**

03.03.01 - Физиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук,
профессор В.И. Кирпатовский

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор биологических наук,
профессор Р.Ф. Капустин

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Морфофункциональная общность и взаимосвязь заболеваний предстательной железы с нарушениями функционального состояния мочевого пузыря (обзор литературы)	13
1.1. Общность источников развития, кровоснабжения и иннервации предстательной железы и мочевого пузыря.....	13
1.2. Участие предстательной железы в механизме удержания мочи и мочеиспускании	17
1.3. Взаимосвязь патологических изменений в предстательной железе и дисфункции мочевого пузыря	17
1.4. Механизмы формирования дисфункции мочевого пузыря при заболеваниях предстательной железы.....	19
1.4.1. Взаимосвязь заболеваний предстательной железы и состояние ее кровоснабжения и кровоснабжения мочевого пузыря.....	20
1.4.2. Метаболические последствия ухудшения кровоснабжения предстательной железы и мочевого пузыря.....	24
1.4.3. Связь нарушения кровоснабжения и тканевой гипоксии мочевого пузыря с развитием функциональных нарушений при заболеваниях предстательной железы.....	28
1.4.4. Нейрогенные механизмы регуляции кровотока и формирования дисфункции мочевого пузыря при заболеваниях предстательной железы.....	30
1.4.5. Влияние медикаментозных препаратов, используемых для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, на функциональное состояние мочевого пузыря.....	34
1.5. Заключение.....	38
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	39
2.1. Методы исследования.....	40

2.1.1. Методика заполнения сосудистого русла цветной рентгеноконтрастной массой и препаровки сосудов, кровоснабжающих мочевого пузыря и предстательную железу.....	40
2.1.2. Методика определения и анализа гармонических колебаний импеданса мочевого пузыря и предстательной железы.....	46
2.1.3. Методика инфузионной цистометрии	52
2.1.4. Рентгенологические и ультразвуковое исследования.....	53
2.1.5. Морфологические исследования.....	54
2.1.6. Методика статистической обработки.....	54
2.2. Методы моделирования патологических состояний.....	55
Глава 3. Анатомическое исследование вариантности кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы.....	58
3.1. Исследование артериального кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у собак	60
3.2. Исследование артериального кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у крыс.....	63
Глава 4. Состояние кровоснабжения и взаимосвязь с нейрогенной регуляцией мочевого пузыря и предстательной железы в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря.....	67
4.1. Корреляция изменения кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря.....	67
4.1.1. Изменение параметров кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы собак в процессе инфузионной цистометрии.....	68
4.1.2. Изменение параметров кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы крыс в процессе инфузионной цистометрии.....	72
4.2. Изучение взаимосвязи состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы с нейрогенной регуляцией функции этих органов в различные фазы функциональной активности мочевого пузыря.....	77

4.2.1. Взаимоотношения нейрогенной активности и состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у собак.....	78
4.2.2. Взаимоотношения нейрогенной активности и состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у крыс.....	85
4.3. Заключение.....	88
ГЛАВА 5. Состояние кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы при их патологических состояниях.....	89
5.1. Роль нарушений кровоснабжения и вегетативной регуляции в развитии дисфункции мочевого пузыря при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.....	89
5.1.1. Исследование состояния кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы у собак с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	90
5.1.2. Исследование состояния кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы у крыс с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	97
5.2. Состояние кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы при острой задержке мочи.....	104
5.3. Заключение.....	113
Общее заключение.....	114
Выводы.....	128
Практические рекомендации.....	130
Список литературы.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболевания предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы - ДГПЖ, хронический простатит) являются одной из наиболее частых заболеваний органов мочеполовой системы, причем, их частота в последние годы достоверно увеличилась [2, 13, 61, 210]. При этом ведущими симптомами, заставляющими больного обращаться к врачу, являются расстройства мочеиспускания. Такая ситуация заставляет исследователей изучать природу и значимость взаимоотношений предстательной железы и мочевого пузыря в норме и при патологических состояниях.

Хотя по анатомической номенклатуре мочевого пузыря и предстательная железа относятся к разным функциональным системам (мочевой пузырь – к мочевой системе, а предстательная железа – в половой системе), тем не менее, имеются данные, свидетельствующие об общности их развития в процессе онтогенеза (оба органа развиваются из уrogenитального синуса) [1, 22, 38, 127], общих источниках кровоснабжения (основная часть мочевого пузыря и предстательной железы питаются ветвями нижней мочепузырной артерии) [62, 65, 91, 93, 113, 129] и иннервации (ветви верхнего и нижнего подчревного сплетений) [46, 58, 60, 62, 91, 109, 212].

Эти анатомические исследования свидетельствуют о тесных связях мочевого пузыря и предстательной железы, позволяющих считать, что предстательно-пузырный сегмент представляет собой взаимосвязанную морфо-функциональную систему с общими источниками кровоснабжения и иннервации, что предполагает наличие тесных функциональных взаимодействий между этими органами, хотя конкретные механизмы их взаимодействия изучены мало.

В норме предстательная железа активно участвует в механизме удержания мочи и в осуществлении акта мочеиспускания за счет влияния на

внутриуретральное давление вследствие изменения тонуса гладкомышечных клеток стромы органа [71, 89, 185, 190]. При заболеваниях предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит) происходит нарушение функции мочевого пузыря. При этом у большинства больных наряду с симптомами затруднения мочеиспускания, вызванными сдавлением уретры, увеличенной или склерозированной предстательной железой, развиваются ирритативные расстройства (учащенное, императивное мочеиспускание, эпизодическое недержание мочи), а у многих из них эта симптоматика преобладает, формируя синдром гиперактивности мочевого пузыря, и является основной причиной ухудшения качества жизни этих пациентов [92, 126, 136, 191]. Имеются данные, свидетельствующие, что хронический воспалительный процесс в предстательной железе индуцирует патологические изменения в эпителии слизистой оболочки мочевого пузыря с проникновением калия в интерстициальное пространство, что вызывает симптомы ургентности, недержания и боль [184].

В то же время механизмы индукции функциональных расстройств мочеиспускания при заболеваниях предстательной железы во многом остаются неясными. Если по данным одних исследователей эти изменения являются следствием инфравезикальной обструкции [81, 141, 179, 203], то другие авторы выявляли независимое от наличия обструкции мочевых путей формирование симптомов гиперактивности мочевого пузыря [40, 77, 80]. Значимость этого фактора точно не установлена.

У многих больных ДГПЖ выявляют ухудшение кровоснабжения предстательной железы [69, 84]. Такие же изменения определяются у больных хроническим простатитом [23, 47]. При этом в случае выраженных расстройств мочеиспускания у пациентов с этими заболеваниями также отмечали снижение кровотока в сосудах мочевого пузыря, причем выраженность симптомов дизурии возрастала у больных с более значительным ухудшением параметров перфузии органа [174, 187, 211]. Ухудшение кровоснабжения в обоих органах вызывает

состояние хронической гипоксии с развитием метаболических нарушений, негативно влияющих на их функцию [75, 199, 203, 208].

В то же время, механизмы, вызывающие ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря при заболеваниях предстательной железы неясны и требуют специального изучения. Одним из возможных механизмов может быть нарушение вегетативной нейрогенной регуляции органов малого таза. Имеются данные о важной роли адренэргической и холинэргической иннервации мочевого пузыря и предстательной железы в регуляции их тонуса и функциональной активности [70, 90, 122, 170]. При этом при развитии ДГПЖ ряд авторов отмечали выраженные дегенеративные изменения в нейрорецепторном аппарате мочевого пузыря и предстательной железы с нарушением нормальной реактивности на действие адрено- и холиномедиаторов [17, 77, 166, 181].

Тем не менее, точной взаимосвязи между нарушениями иннервации и кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы не установлено.

Таким образом, учитывая общность происхождения, кровоснабжения и иннервации мочевого пузыря и предстательной железы можно предполагать наличие тесных функциональных взаимосвязей этих органов, однако данных о конкретных механизмах этой взаимосвязи крайне мало. В патологических условиях при заболеваниях предстательной железы эти связи могут играть негативную роль, индуцируя гемодинамические и метаболические изменения, ведущие к функциональным расстройствам мочевого пузыря, однако этот вопрос мало изучен, также как и вопрос о характере взаимоотношений нейрогенной вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы в норме и при заболеваниях нижних мочевых путей.

Учитывая вышеизложенное нами были сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить функциональные взаимоотношения мочевого пузыря и предстательной железы в норме и при патологических состояниях (доброкачественная гиперплазия предстательной железы и острая задержка мочи).

Задачи исследования

1. В сравнительном аспекте изучить кровоснабжение мочевого пузыря и предстательной железы у разных лабораторных животных (собак, крыс).
2. Изучить взаимосвязь изменения кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря (в фазу накопления и в фазу опорожнения).
3. Исследовать взаимосвязь состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы с нейрогенной регуляцией этих органов в различные фазы функциональной активности мочевого пузыря.
4. Определить роль нарушений кровоснабжения и вегетативной регуляции в развитии дисфункции мочевого пузыря при развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
5. Оценить влияние экспериментально вызванной острой задержки мочи на состояние кровоснабжения и нейрогенной активности мочевого пузыря и предстательной железы.

Научная новизна исследования

Установлена общность регуляции кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы. В нормальных условиях изменение кровотока в стенке мочевого пузыря в зависимости от степени его наполнения сопровождаются соответствующими изменениями кровоснабжения предстательной железы.

Впервые установлено, что спонтанные колебания тонуса мочевого пузыря в фазу накопления мочи сопровождаются синхронными колебаниями его кровоснабжения и сопровождаются аналогичными изменениями кровотока в предстательной железе. При экспериментально вызванной острой задержке мочи наряду с ухудшением кровоснабжения мочевого пузыря происходит снижение кровотока в предстательной железе. Аналогичные взаимоотношения выявлены у животных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Также впервые установлены реципрокные взаимоотношения симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нейрогенной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы как в норме, так и в условиях экспериментально вызванных заболеваний этих органов.

Практическая значимость

Выявленные функциональные взаимосвязи мочевого пузыря и предстательной железы позволяют рассматривать эти органы как самостоятельную анатомо-функциональную систему, что позволяет расширить представления о функционировании этих органов и уточнить патогенез их заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. Мочевой пузырь и предстательная железа имеют общие источники кровоснабжения и иннервации, что является основой их функционального взаимодействия как в норме, так и при заболеваниях этих органов.

2. Имеется синхронная регуляция кровоснабжения и функциональной активности мочевого пузыря и предстательной железы как в норме, так и при патологиях этих органов (доброкачественная гиперплазия мочевого пузыря, острая задержка мочи).

3. Развитие патологического процесса в одном из органов индуцирует гемодинамические и нейрорегуляторные расстройства в другом органе, что может играть важную роль в патогенезе развивающихся функциональных расстройств.

4. Участие предстательной железы в сопричастности осуществления функции накопления и эвакуации мочи.

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично осуществлял планирование исследования, непосредственно участвовал во всех экспериментах, самостоятельно выполнил анатомические исследования и разработал рентгенконтрастную цветную массу для заполнения сосудов, полностью освоил методики моделирования патологических состояний у животных, а также методы регистрации и анализа изучаемых физиологических показателей, в том числе с применением оригинальных методик компьютерного анализа и статистических методов обработки цифровых данных.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной научно-исследовательской работы используются в НИИ Урологии и интервенционной радиологии им. Лопаткина, на кафедре диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО "Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина", кафедре морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО "Саратовского государственного аграрного университета им. Н.И. Вавилова" при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического цикла, а также как справочный материал в научно-исследовательской работе аспирантов и соискателей.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на следующих научно-практических мероприятиях:

1. Международная конференция, посвященная 70-летию со дня рождения проф. А.К. Косоурова (г. Санкт-Петербург, 20-21.05.2011 г.).
2. XII Международная конференция молодых ученых-медиков стран СНГ посвященной 80-летию акад. Джарбусынова Б.У. (Казахстан, г. Алматы, 10-12. 05. 2012 г.).
3. XVI Международная научно-производственная конференция «Инновационные пути развития АПК на современном этапе» (г. Белгород, 14-16. 05. 2012 г.).
4. European joint congress of clinical anatomy 2013 (Португалия, г. Lisbon, 26-29.06.2013 г.).

Связь с планом научно-исследовательских работ института и отраслевыми программами

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ отдела экспериментального моделирования урологических заболеваний НИИ урологии им. Лопаткина - филиал ФГБУ "ФМИЦ им. П.А. Герцена" и ФГБОУ ВПО «Белгородской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Я. Горина».

Публикации

По материалам исследования опубликовано 17 печатных работ, из которых 7 работ - в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 154 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной использованным в работе материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, общего заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 220 источников, в том числе 68 отечественных и 152 зарубежных. Работа содержит 8 таблиц и 59 рисунков.

ГЛАВА 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (Обзор литературы)

Заболевания предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит) являются одной из наиболее частых патологий органов мочеполовой системы, причем, их частота в последние годы достоверно увеличилась [2, 13, 61, 210]. При этом ведущими симптомами, заставляющими больного обращаться к врачу, являются расстройства мочеиспускания. Такая ситуация заставляет исследователей изучать природу и значимость взаимоотношений предстательной железы и мочевого пузыря в норме и при патологических состояниях.

1.1. Общность источников развития, кровоснабжения и иннервации предстательной железы и мочевого пузыря

Хотя по анатомической номенклатуре мочевой пузырь и предстательную железу относят к разным функциональным системам (мочевой пузырь – к мочевой системе, а предстательную железу – в половой системе), тем не менее, имеются данные, свидетельствующие об общности их развития в процессе онтогенеза, общих источниках кровоснабжения и иннервации, а также об их функциональных взаимосвязях.

В процессе эмбриогенеза и мочевой пузырь, и предстательная железа у самцов развиваются из одного источника – урогенитального синуса. Правая и левая доли предстательной железы закладываются изолированно по обе стороны формирующихся шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала и в процессе развития сливаются в единый орган, охватывая уретру. У некоторых домашних животных (жеребец, хряк, бык), помимо предстательной железы, как самостоятельного органа, выявляются участки железистой ткани в толще

слизистой оболочками уретры, а у парнокопытных (бараны, козлы) предстательная железа представлена исключительно железистой тканью, расположенной между мышечной и слизистой оболочками тазового отдела мочеиспускательного канала [1, 22, 63, 127]. У человека, животных семейства псовых (собаки), а также грызунов (крысы) интрамуральная уретральная часть железистой ткани полностью атрофируется, и предстательная железа представляет собой особый самостоятельный орган [22, 38, 111, 125].

Во взрослом организме человека мочевого пузыря и предстательная железа тесно прилегают друг к другу (нижняя поверхность мочевого пузыря и начало мочеиспускательного канала охватываются долями предстательной железы) и имеют общие кровоснабжение и иннервацию [15, 91, 212].

Общий принцип анатомических взаимоотношений мочевого пузыря и предстательной железы одинаков у всех млекопитающих, в том числе и у человека, хотя имеются определенные видовые особенности. В частности, у собак предстательная железа расположена более каудально, чем у человека и не прилежит к нижней поверхности мочевого пузыря [1, 65, 60, 109], у крыс предстательная железа представлена центральной долей, которая охватывает предпузырный отдел уретры, и 2 боковыми долями, соединенными с центральной долей перешейками [45, 125, 127].

Артериальное кровоснабжение мочевого пузыря и предстательная железа получают преимущественно из ветвей внутренней подвздошной артерии. Основную часть мочевого пузыря человека (тело, дно и шейку) питают нижние мочепузырные артерии и лишь верхушка кровоснабжается из верхних мочепузырных артерий, отходящих от необлитерированного отдела пупочной артерии [54, 91, 163]. От нижних мочепузырных артерий отходят ветви, кровоснабжающие большую часть предстательной железы (верхние и средние отделы). Нижние отделы простаты питаются от средних прямокишечных артерий, которые также являются ветвями внутренней подвздошной артерии [23, 54, 91,

103]. От нижних мочепузырных артерий отходят также уретральные артерии, анастомозирующие с интраорганными ветвями простатических артерий [23, 48].

У животных в связи с горизонтальным расположением тела в анатомической номенклатуре вместо названий «верхние» и «нижние» используют термины «краниальные» и «каудальные» [1, 22, 65, 173].

У собак основной ветвью, кровоснабжающей тазовые органы артериальной кровью, является внутренняя срамная артерия (*a. pudenda interna*). От нее отходит артерия, называемая по принятой в ветеринарии номенклатуре простатической артерией (*a. prostatica*), от которой отходят ветви к мочевому пузырю, являющиеся аналогом нижних мочепузырных артерий у человека, и к предстательной железе, являющиеся аналогами простатических артерий у человека [56, 67, 113]. У грызунов (крыс) артериальное кровоснабжение этих органов устроено аналогичным образом – большая часть предстательной железы питается простатическими ветвями каудальной (нижней) мочепузырной артерии [45, 127, 129]. Кроме того, от нижнепузырных (каудальных мочепузырных) артерий отходят веточки, кровоснабжающие начальный отдел уретры, в том числе ее простатическую часть, которые анастомозируют с интраорганными артериями простаты, а также с артерией семявыносящего протока [3, 48, 50].

Венозный отток от мочевого пузыря и предстательной железы осуществляется через соответствующие венозные сплетения (*plexus venosus vesicalis* и *plexus venosus prostaticus*), тесно сообщающиеся между собой [26, 28]. Эти сплетения через коммуникантные вены соединяются с внутренней подвздошной веной (*v. iliaca int.*). Принципиальных видовых различий вариантов венозного оттока у человека и других млекопитающих нет, за исключением того, что у собак и кошачьих венозная сеть образует каудальную (нижнюю) пузырную вену (*v. vesicalis caudalis*) и простатическую вену (*v. prostatica*), которые впадают во внутреннюю подвздошную вену [22, 42, 65, 91, 113], а у крыс – простатическая вена сливается с каудальной мочепузырной веной и с краниальной мочепузырной

венной и единым стволом впадает в нижнюю (каудальную) подвздошную вену [45, 127, 212].

Иннервация мочевого пузыря человека осуществляется из верхнего и нижнего подчревных сплетений, формирующихся из симпатических нервов нижнегрудного и верхнепоясничного отделов спинного мозга, выходящих на уровне 10-12-го грудных и 1-2-го поясничных позвонков, а также парасимпатических и чувствительных (сенсорных) нервов, выходящих на уровне 2-4-го крестцовых позвонков. Продолжением нижнего подчревного сплетения является простатическое сплетение, сформированное из этих же источников, которое снабжает предстательную железу [12, 62, 65, 109]. Согласно данным В.Н. Теленкова и В.Л. Лебедева (2000), нервы мочевого пузыря имеют связи с нервами предстательной железы.

У млекопитающих животных аналоги верхнего и нижнего подчревных сплетений носят названия каудального подчревного и тазового сплетений соответственно, но формируются принципиально из тех же источников, что и у человека [4, 29, 31, 60, 62]. У собак в состав этих сплетений могут входить также нервы от L4-S3-сегментов спинного мозга [30]. У животных источником парасимпатической иннервации тазовых органов являются S1-S3-сегменты спинного мозга [29, 113, 127]. Эти сплетения также содержат вегетативные (симпатические и парасимпатические) и чувствительные нервные волокна и нервные ганглии [57, 91] и выполняют те же регуляторные функции. Y. Chen et al. (2010) отмечали общность иннервации мочевого пузыря и предстательной железы у крыс.

Таким образом, анатомические исследования свидетельствуют о тесных связях мочевого пузыря и предстательной железы, позволяющих считать, что предстательно-пузырный сегмент представляет собой взаимосвязанную морфофункциональную систему с общим источником кровоснабжения, венозного оттока крови и иннервации, что является следствием тесного эмбрио- и филогенеза.

1.2. Участие предстательной железы в механизме удержания мочи и мочеиспускании

Наличие анатомических взаимосвязей мочевого пузыря и предстательной железы подразумевает существование их функционального взаимодействия. Предстательная железа, помимо секреторной функции, обеспечивающей продукцию важных компонентов спермы, участвует в механизме удержания мочи и мочеиспускании за счет изменения тонуса гладкомышечных элементов стромы. Одним из компонентов наружного сфинктера мочевого пузыря являются гладкомышечные волокна основания предстательной железы [72, 90, 123]. Мочеиспускание не начинается до тех пор, пока внутрипузырное давление не превысит уретральное давление, в генерации которого принимает участие предстательная железа [11]. Данные профилометрии уретры свидетельствуют, что вблизи шейки мочевого пузыря давление относительно низкое, в средней части, соответствующей простатическому отделу уретры, достигает максимума и вновь снижается по направлению к наружному отверстию уретры [89]. Аналогичная динамика отмечена и у лабораторных животных [93]. При мочеиспускании уретральное давление резко уменьшается, причем установлено, что уменьшение уретрального давления происходит раньше раскрытия внутреннего сфинктера мочевого пузыря и связано не только с расслаблением циркулярной мускулатуры, но и с укорочением уретры (соответственно с увеличением ее диаметра) за счет сокращений продольно ориентированных мышечных пучков [90, 151]. Гладкомышечные элементы предстательной железы также участвуют в этом процессе.

1.3. Взаимосвязь патологических изменений в предстательной железе и дисфункции мочевого пузыря

Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями четко установлена взаимосвязь между патологическими изменениями,

происходящими в предстательной железе, и расстройствами мочеиспускания вследствие дисфункции мочевого пузыря. Если раньше полагали, что это происходит вследствие сдавления уретры измененной простатой (увеличенной вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы – ДГПЖ или склерозированной в результате длительно текущего хронического простатита), что создает механическое препятствие току мочи, то в последние годы все большее значение придают фактору функциональных расстройств, развивающихся независимо от механического сужения.

Клинические исследования показали, что у многих больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) нарушение мочеиспускания обусловлено не только инфравезикальной обструкцией (ИВО) мочевых путей, но и гиперактивностью мочевого пузыря. Более того, у ряда пациентов симптомы гиперактивности могут имитировать ИВО. Так при комплексном уродинамическом обследовании у 18-30% больных с доброкачественной гиперплазией простаты не выявляли ИВО, но оперированных по причине нарушения мочеиспускания. При этом, у многих больных с ДГПЖ обнаруживалась гиперактивность мочевого пузыря, симптомы которой ухудшали качество жизни этих пациентов и были сходны с симптомами инфравезикальной обструкции [92, 119, 120, 175, 210].

В связи с этим после оперативного лечения у 30-40% больных после оперативного лечения ДГПЖ сохраняются выраженные расстройства мочеиспускания, требующие дополнительного лечения, причем, неудовлетворительные результаты операции отмечены преимущественно у тех больных, у которых в предоперационном периоде выявляли гиперактивность детрузора при неярко выраженной ИВО [2, 191].

Учитывая эти данные, у больных ДГПЖ, являющихся кандидатами на оперативное лечение, в настоящее время проводят обследование, направленное на оценку значимости механического и функционального факторов, приведших к нарушению мочеиспускания, и лишь при явно выраженной инфравезикальной

обструкции рекомендуют операцию, тогда как в случае преобладания функциональных расстройств рекомендуют медикаментозную терапию [106, 142, 156].

У больных с хроническим простатитом также одним из основных симптомокомплексов является расстройства мочеиспускания с преобладанием ирритативных симптомов [126, 136]. Характер симптоматики при этом подобен симптомам гиперактивного мочевого пузыря, что создает трудности в дифференциальной диагностике этих заболеваний [27]. В обзоре С.Л. Parsons (2011) приведены данные, свидетельствующие, что хронический воспалительный процесс в простате индуцирует патологические изменения в эпителии слизистой оболочки мочевого пузыря с проникновением калия в интерстициальное пространство, что вызывает симптомы ургентности, недержания и боль.

Нарушения мочеиспускания наблюдаются также у больных с абактериальным простатитом, и это доказывает, что они не связаны с распространением инфекции из предстательной железы на мочевой пузырь, а имеют функциональную природу [117].

Развитие расстройств мочеиспускания наблюдали также в экспериментах на животных после индукции у них простатита [87, 205].

Приведенные данные литературы подтверждают наличие функциональных взаимосвязей между мочевым пузырем и предстательной железой, которые нарушаются при патологических состояниях.

1.4. Механизмы формирования дисфункции мочевого пузыря при заболеваниях предстательной железы

Патогенез развития дисфункции мочевого пузыря у больных с заболеваниями предстательной железы привлекает интерес исследователей в связи с накапливающимися данными о его многокомпонентности. Если первоначально ведущую роль отводили изменениям в нейрорецепторном

аппарате мочевого пузыря и реакции лейомиоцитов на нейрогуморальные регуляторные сигналы [160, 183, 204, 220], то в последние годы все большее значение придают фактору нарушения кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы, возникающего вследствие возрастных и/или патологических изменений в сосудах малого таза и интраорганных сосудах [14].

1.4.1. Взаимосвязь заболеваний предстательной железы и состояние ее кровоснабжения и кровоснабжения мочевого пузыря

Наиболее частой патологией предстательной железы является ДГПЖ. Патогенез ее развития сложен. Последние данные свидетельствуют, что помимо возрастных нарушений гормонального обмена (трансформация тестостерона в дигидротестостерон) в развитии ДГПЖ может играть роль нарушение ее кровоснабжения.

В работе А.Р. Berger (2005) показано, что у больных ДГПЖ гемоперфузия переходной зоны простаты достоверно хуже, чем у здоровых мужчин. При наличии диабета или атеросклероза кровоснабжение простаты еще больше ухудшается [84]. Увеличение индекса резистивности простатических сосудов у больных ДГПЖ, что отражает их вазоконстрикцию, выявлено рядом авторов [69, 85, 171].

Механизм этого явления уточняется в работе J. Navarro-Dorado (2008), в которой было показано, что тестостерон обладает прямым вазодилатирующим влиянием на мелкие артерии предстательной железы. Следовательно, возрастной недостаток тестостерона может вести к смещению баланса регуляторов сосудистого тонуса в сторону преобладания вазоконстриктивных эффектов, что и ведет к ухудшению интраорганного кровотока.

В опытах на кроликах с ишемией предстательной железы выявили достоверно более значительное увеличение ее массы, чем у ложнопериоперированных животных. При этом происходило усиление пролиферации и уменьшение апоптоза стромальных клеток железы [178].

Исследование эпидемиологии ДГПЖ выявило, что при наличии факторов, способствующих поражению магистральных артерий, в том числе артерий таза, а именно, атеросклероз, сахарный диабет, гипертония, ожирение, гиперинсулинемия, дислипидемия, частота развития этого заболевания возрастает пропорционально количеству выявленных факторов [84, 131, 170, 209].

При хроническом простатите (как бактериальном, так и абактериальном) также обнаружили ухудшение кровоснабжения предстательной железы с уменьшением способности к вазодилатации интраорганных сосудов [14, 23, 47]. Аналогичные изменения зарегистрированы у лабораторных животных с экспериментально вызванным простатитом [219].

Таким образом, заболевания предстательной железы, в частности ДГПЖ и хронический простатит, сопровождаются ухудшением ее кровоснабжения. Но что важно, при этих заболеваниях нарушается кровообращение не только в предстательной железе, но и в мочевом пузыре, что в настоящее время рассматривается в качестве ведущего патогенетического фактора формирования расстройств мочеиспускания в этих ситуациях.

У больных ДГПЖ с выраженными расстройствами мочеиспускания выявили ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря, причем выявлялась обратная корреляция между параметрами гемоперфузии органа и выраженностью симптомов дизурии, оцененной по шкале IPSS и дневнику мочеиспусканий [174, 187, 211]. В обзорах О. Yamaguchi et al. (2009) и М. Nomiya et al. (2015) также приводятся данные, что в развитии симптомов гиперактивности мочевого пузыря у больных с ДГПЖ, важную роль играют обструктивные заболевания артерий, в частности атеросклероз, вызывающий ишемию мочевого пузыря с продукцией цитотоксических активных радикалов кислорода и оксида азота.

По данным М. Mitterberger et al. (2007), у больных ДГПЖ, подвергнутых оперативному лечению, выявили повышенные значения индекса резистивности простатических сосудов (определяемой методом цветовой доплеровской сонографии), что свидетельствовало об ухудшении микроциркуляции в органе.

При этом у больных, у которых после операции сохранились выраженные симптомы дизурии (в 30% случаев), отмечался достоверно более высокий индекс резистивности сосудов, что свидетельствовало о худшем кровоснабжении мочевого пузыря у этих больных. N. Wada et al. (2012) и K. Saito et al. (2015) также отмечали, что после оперативного лечения больных ДГПЖ ранее повышенный индекс резистивности сосудов мочевого пузыря приближался к норме, однако, у больных с сохранившимся после операции расстройством мочеиспускания степень улучшения микроциркуляции оказалась достоверно меньше, чем у больных с нормализацией мочеиспускания.

Многие авторы связывают ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря при ДГПЖ с развитием инфравезикальной обструкции и стойким повышением внутрипузырного давления. Даже при небольшой длительности острой задержки мочи у крыс с перерастяжением мочевого пузыря (30-60 минут) выявляли ухудшение кровотока в его стенке, что сопровождалось развитием функциональных нарушений [81, 141, 179, 203].

В публикации И.С. Мудрой и др. (2010) также выявлено уменьшение тканевого кровотока в стенке мочевого пузыря крыс как при остром его растяжении, так и при хронической ИВО. В интактном мочевом пузыре при его максимальном наполнении при выраженном повышении внутрипузырного давления интрамуральный кровоток снижался на 26%, а после опорожнения быстро восстанавливался до исходных значений. В то же время у крыс с ранее сформированной ИВО (за 1 месяц) уже исходные значения кровотока в мочевом пузыре были достоверно сниженными, а после максимального его наполнения ухудшение кровоснабжения прогрессировало, достигая 57% от исходных значений. После опорожнения обструктивного мочевого пузыря кровоток оставался на резко сниженном уровне, составляя лишь 69% от исходного уровня.

При моделировании хронической ИВО у кроликов и крыс A. Schroder et al. (2001) и A. Shabsigh et al. (2000) выявили фазные изменения кровотока с первоначальным его возрастанием (через 1-6 часов после обструкции уретры) с

последующим прогрессивным снижением до исходных значений к концу 1-й недели и до значений существенно ниже нормы через 4 недели, причем уменьшение происходило в мышечном слое, тогда как в слизистой оболочке он сохранялся в нормальных пределах. Снижение кровотока в детрузоре коррелировало с потерей его контрактильной активности. P. Chichester et al. (2000) также нашли, что через 1 неделю после формирования ИВО путем дозированного сужения уретры кровотоки в мышечной оболочке мочевого пузыря кроликов были в пределах нормы, но затем снижались. S. Matsumoto et al. (2008), H. Okutsu et al. (2010), методом флуоресцирующих микросфер также выявили уменьшение кровотока в стенке мочевого пузыря крыс с 2-недельной ИВО, вызванной частичным сужением предпузырного отдела уретры.

Доказательством значимости ишемического фактора в развитии дисфункции мочеиспускания при ДГПЖ и ИВО являются эксперименты, в которых показано, что искусственно вызванная ишемия тазовых органов (в том числе мочевого пузыря и предстательной железы) вызывает нарушения мочеиспускания, сходные с теми, которые наблюдаются при ДГПЖ.

Спонтанно развившаяся (у крыс с генетически обусловленной гипертонией) или индуцированная (содержание крыс или кроликов на атерогенной диете) патология артериальных сосудов таза ведет к ухудшению кровоснабжения мочевого пузыря с развитием выраженных функциональных нарушений, сходных с симптомами гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у людей [75, 76]. В опытах на кроликах создание временной ишемии мочевого пузыря с последующим восстановлением его кровоснабжения приводит к ухудшению функции органа [101].

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют об ухудшении кровоснабжения как предстательной железы, так и мочевого пузыря при заболеваниях предстательной железы, что является важным патогенетическим фактором расстройств мочеиспускания в этих условиях. Это еще раз подтверждает наличие регуляторных и функциональных взаимосвязей

между этими органами, которые могут играть важную роль в условиях патологии. В связи с этим ряд авторов рассматривают нарушение микроциркуляции, как общий патогенетический механизм формирования ДГПЖ, сопутствующих расстройств мочеиспускания и эректильной дисфункции [96].

1.4.2. Метаболические последствия ухудшения кровоснабжения предстательной железы и мочевого пузыря

Ухудшение кровоснабжения органа неизбежно ведет к развитию тканевой гипоксии. Многими исследователями опубликованы данные, доказывающие развитие этого состояния как при ДГПЖ и ИВО как в предстательной железе, так и в мочевом пузыре.

Проявлениями тканевой гипоксии простаты при развитии ДГПЖ являются избыточная продукция активных форм кислорода, инициирующая активацию перекисного окисления клеточных структур, что сопровождается увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов в крови и снижением тканевого содержания антиоксидантов (альфа-токоферола и аскорбиновой кислоты) [73, 134].

В опытах на кроликах было установлено, что индукция атеросклеротического сужения аорто-подвздошных артерий ведет к хронической ишемии предстательной железы с активацией перекисного окисления клеточных структур, в том числе ДНК клеток, и структурными изменениями в паренхиме органа, проявляющимися в атрофии эпителия и склерозировании стромы [202]. Схожие метаболические изменения были получены в опытах на культурах эпителиальных и гладкомышечных клеток, выделенных из простаты, культивируемых в условиях гипоксии или искусственно вызванного оксидантного стресса [208]. Эти данные доказывают, что ухудшение кровоснабжения простаты при развитии ДГПЖ приводят к выраженной тканевой гипоксии и метаболическим реакциям, носящим патологический характер.

В мочевом пузыре выявляются аналогичные процессы.

Основным признаком тканевой циркуляторной гипоксии органа и является снижение парциального напряжения кислорода в его ткани. В опытах на морских свинках J.R. Scheere et al. (2010) было показано, если в норме при максимальном наполнении мочевого пузыря оксигенация его стенки снижается лишь на 10%, во время мочеиспускания – на 20% при быстрой нормализации после окончания мочеиспускания, то у животных с ранее сформированной ИВО оксигенация стенки мочевого пузыря при его наполнении уменьшалась на 62%, а при мочеиспускании - на 88% от исходного уровня, свидетельствуя о тяжелой гипоксии.

В экспериментах на кроликах с моделированием нарушенного кровоснабжения тазовых органов путем индукции атеросклероза внутренних подвздошных артерий, выявляли уменьшение парциального давления кислорода в мышечной оболочке мочевого пузыря, что сопровождалось повышением тонуса миоцитов и развитию спонтанных сокращений, характерных для ГАМП. При этом обнаруживали гистологические изменения, сходные с выявляемыми в клинике у больных с ДГПЖ и ГАМП [71, 72].

Недостаточное потребление кислорода клетками мочевого пузыря у больных, оперированных по поводу ДГПЖ, выявил Е.Л. Вишневский (2007) в клиническом исследовании с интраоперационным определением артериовенозной разницы по кислороду (ΔpO_2) между артериальной кровью *a. radialis* и венозной кровью, оттекающей от мочевого пузыря по *v. vesicalis inf.*, которая была достоверно меньше, чем у больных без ИВО, которым выполняли уретероцистоанастомоз. Развитие тканевой гипоксии мочевого пузыря у больных ДГПЖ подтверждалось изменениями показателями кислотно-щелочного равновесия венозной крови, оттекающей от мочевого пузыря, свидетельствующие о развитии метаболического ацидоза. В биоптатах стенки мочевого пузыря больных ДГПЖ выявляли увеличение активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изофермента М-4, характеризующие активность гликолиза, а также фермента НАДФН-ДГ, характеризующего активность другого резервного пути

синтеза АТФ – пентозо-монофосфатного шунта, что является специфичным для состояния тканевой гипоксии, при снижении активности ферментов цикла Кребса, участвующих в аэробном синтезе АТФ (сукцинатдегидрогеназа и изоцитратдегидрогеназа) [8, 189].

В обструктивном мочевом пузыре кроликов и крыс (моделирование острой или хронической задержке мочи) выявляли активацию продукции свободных радикалов кислорода и оксида азота, а также увеличение тканевой концентрации малонового диальдегида (маркера активации перекисного окисления липидов), увеличение экспрессии 8-деоксигуанозина (маркера окислительного повреждения ДНК), что является характерным признаком ишемического или гипоксического повреждения органов [77, 81, 83, 203]. В обзоре Nomiya M. et al. (2015), собраны данные литературы, доказывающие, что ишемия мочевого пузыря при ДППЖ или атеросклеротическом поражении артерий таза, сопровождается развитием оксидантного стресса, повреждающего клеточные структуры.

Процессом, сопровождающим активацию свободнорадикального окисления тканевых структур при гипоксии, является усиление мембранодеструктивных процессов вследствие активации Са-зависимой фосфолипазы А₂, приводящей к гидролизу мембранных фосфолипидов. Активацию этого процесса в мышечной оболочке мочевого пузыря в условиях длительной ИВО подтвердили Hass M.A. et al. (1999). В опытах на кроликах они обнаружили двукратное возрастание содержания свободных жирных кислот вследствие распада мембранных фосфолипидов, в том числе и арахидоновой кислоты, в мышечной оболочке гипертрофированного мочевого пузыря, в то время как в слизистой оболочке содержание свободных жирных кислот достоверно не менялось. При оценке субклеточного распределения свободных жирных кислот их повышенное содержание выявлялось в митохондриальной и микросомальной фракциях гомогенатов ткани детрузора, тогда как в супернатанте их содержание снижалось [177]. Эти данные свидетельствуют об активации энзимов, гидролизующих

липидную основу клеточных и субклеточных мембран лейомиоцитов мочевого пузыря, индуцированную хронической гипоксией.

Современные методы исследования позволяют определить состояние тканевой гипоксии по специфическим маркерам, в частности «гипоксического зонда-1 α » и фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (FHN-1 α). По данным экспериментов М.А. Ghafar et al. (2002), выполненных в опытах на крысах, после 2-недельной парциальной ИВО происходило включение «гипоксического зонда 1» в клетки отдельных участков стенки мочевого пузыря, чего не наблюдалось при исследовании мочевого пузыря интактных крыс. Распределение этих участков было вариабельно и менялось при разных сроках ИВО. Кроме того, в гипертрофированном детрузоре начинал экспрессироваться фактор FHN-1 α , чего не наблюдалось в норме, а также усиливалась экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, ангиопоэтина-1 и эндостатина, участвующих в ангиогенезе, что свидетельствовало о хронической гипоксии детрузора. Гистохимическое определение экспрессии FHN-1 α в биоптатах мочевого пузыря больных ДГПЖ и ИВО выявило достоверно повышенную его экспрессию по сравнению с контрольной группой пациентов (поверхностный рак мочевого пузыря) [145].

У линейных крыс со спонтанно развившейся гипертензией (линия SHR) и наличием вследствие хронической ишемии тазовых органов дисфункции мочевого пузыря гистохимически выявляли усиление экспрессии «гипоксического зонда-1» и HIF-1 α в ткани простаты и мочевого пузыря. При восстановлении оксигенации этих органов в результате терапии тадалафилом экспрессия этих маркеров гипоксии нормализовалась [168].

Таким образом, ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря при острой или хронической ИВО, вызванной ДГПЖ, а также при сосудистых расстройствах в малом тазу без ИВО, ведут к хронической гипоксии предстательной железы и мочевого пузыря и связанным с нею метаболическим нарушениям.

1.4.3. Связь нарушения кровоснабжения и тканевой гипоксии мочевого пузыря с развитием функциональных нарушений при заболеваниях предстательной железы

Моделирование хронической гипоксии мочевого пузыря путем стойкого нарушения его кровоснабжения у кроликов вследствие двустороннего повреждения внутренней подвздошной артерии (деэндоотелизация + атерогенная диета), приводящего к снижению кровотока и уменьшению парциального давления кислорода в мышечной оболочке, вызывало повышение тонуса миоцитов и развитие спонтанных сокращений, характерных для ГАМП [77]. При этом степень ухудшения снабжения кислородом мочевого пузыря по данным J.R. Scheepe et al. (2010) коррелирует с выраженностью функциональных расстройств. Эти авторы выявили, что у морских свинок с ИВО наименьшая оксигенация стенки мочевого пузыря наблюдалась у животных, у которых выявляли ГАМП.

В публикации Y.S. Juan (2009) также сообщается, что искусственно созданная ишемия мочевого пузыря путем пережатия кровеносных сосудов на 2 часа приводит к стойкому снижению контрактильности детрузора, сохраняющейся на протяжении последующих 2 недель с небольшой тенденцией к восстановлению, что сопровождается дегенеративными изменениями в нейронах стенки мочевого пузыря. Моделирование гипоксия-индуцированной активации продукции радикалов кислорода путем внутривезикулярного введения перекиси водорода приводило к формированию ГАМП, проявляющейся в учащении мочеиспусканий. Этот эффект полностью блокировался каталазой и значительно уменьшался нейтрализатором гидроксильных радикалов диметилтиомочевинной, хелатором двухвалентных катионов деферриоксиамином и ингибиторами циклооксигеназы индометацином и кетопрофеном, а также блокатором чувствительных С-волокон капсаицином. Тканевая концентрация простагландинов после введения перекиси водорода достоверно возрастала, а индометацин ингибировал этот процесс [155]. Авторы считают, что избыточная

генерация активных радикалов, вызванная тканевой гипоксией, вызывает активацию афферентной чувствительной импульсации через простагландин-опосредованный путь, что приводит к гиперактивности детрузора.

У линейных крыс со спонтанно развивающейся артериальной гипертонией постоянно выявляются симптомы ГАМП. При этом в стенке мочевого пузыря выявляют флуоресценцию гипокси-зонда, избирательно накапливающегося только в клетках, находящихся в состоянии гипоксии, а также усиливается экспрессия других маркеров гипоксии – фактора роста эндотелия сосудов, рецепторов эндотелина-1 типа В [165].

Е.Л. Вишневский и др. (2007) выявили наличие взаимосвязи между активацией продукции свободных радикалов кислорода и выраженностью нарушений мочеиспускания у больных ДГПЖ. Так, при выраженных расстройствах (сумма баллов по IPSS 20-35, эффективный объем мочевого пузыря 126 мл) антиоксидантная активность крови снижалась почти в 2 раза (с 18,7 до 10,3 усл. ед.), что свидетельствовало о значительном расходе эндогенных антиоксидантов в реакциях нейтрализации радикалов кислорода. При менее значительных функциональных расстройствах (IPSS 8-19 баллов, емкость мочевого пузыря 148 мл) антиоксидантная активность крови снижалась не столь значительно – до 13,9 усл. ед. Терапия этих больных альфузозином наряду с уменьшением ирритативной симптоматики (IPSS уменьшался с 17,4 до 10,3 баллов, эффективная емкость мочевого пузыря возрастала с 142 до 175 мл) полностью нормализовала антиоксидантную активность крови (20,8 усл. ед.).

По мнению L. Dahmani et al. (2002) нарушение сократительной функции детрузора может быть обусловлено определенными биохимическими изменениями в миоцитах, в частности в обмене глюкозы, что ведет к энергетическому дефициту и нехватке АТФ для адекватных сокращений. Большой вклад в этот процесс вносит повреждение митохондрий, что выявляется при электронномикроскопическом исследовании, а также при изучении функции выделенных из детрузора митохондрий.

В работе В.И. Кирпатовского и др. (2009) [17] также продемонстрировано снижение силы сокращений детрузора в условиях его стимуляции с ослаблением возможностей регуляции сокращений адрено- и холиномедиаторами. Морфологически выявляли увеличение доли функционально неполноценных лейомиоцитов (атрофичных и юных форм, а также миофибробластов). При этом наибольшие изменения развивались в области шейки мочевого пузыря, что по мнению авторов, может рассматриваться как предпосылка к развитию острой задержки мочи.

Таким образом, анализ показал, что в формировании дисфункции мочевого пузыря при ДГПЖ важную роль играет активация свободнорадикального окисления клеточных структур с повреждением гладкомышечных клеток. Развивающиеся при этом нарушения регуляции функции мочевого пузыря проявляются с одной стороны в развитии спонтанных сокращений в фазу наполнения, а с другой – к снижению способности детрузора к сокращению при его стимуляции. Эти изменения соответствуют таким клиническим состояниям, наблюдаемым у больных ДГПЖ, как острая и хроническая задержка мочи и ГАМП.

1.4.4. Нейрогенные механизмы регуляции кровотока и формирования дисфункции мочевого пузыря при заболеваниях предстательной железы

Нейрогенная регуляция является важным компонентом обеспечения функции органов в норме и в условиях развития патологического процесса. В отношении мочевого пузыря нейрогенный механизм контролирует как функцию накопления и удержания мочи преимущественно за счет адренореактивных структур, так и функцию ее изгнания, регулируемую холиноэргическими структурами. По современным представлениям расслабление мочевого пузыря в накопительную фазу опосредуется через β -адренэргические рецепторы, тогда как в сокращении детрузора, обеспечивающим изгнание мочи из мочевого пузыря,

играет роль активация α -адренэргических и М-холинорецепторов [72, 105, 128, 207]. В проксимальных отделах мочевого пузыря преобладают β -адренорецепторы, а по направлению к шейке их плотность уменьшается при возрастании концентрации α -адренорецепторов, что свидетельствует о важной роли выходного отдела мочевого пузыря в изгнании мочи. В сокращении детрузора основную роль играют М3-холинорецепторы [100, 112], а М2-рецепторы тормозят его симпатически-опосредованное расслабление. Таким образом, М2 и М3-рецепторы действуют содружественно, способствуя опорожнению мочевого пузыря [132].

В отношении участия вегетативной нервной системы в регуляции функции предстательной железы установлено, что парасимпатическая иннервация регулирует преимущественно секреторную функцию простатических желез. Множество ацетилхолинэстеразо-позитивных нервных структур обнаружено у основания железистых ацинусов простаты. Холинэргическая стимуляция усиливает секреторную функцию органа. Адренэргические нервные структуры обнаруживаются преимущественно вблизи гладкомышечных клеток капсулы и стромы простаты, что согласуется с концепцией об участии адренорецепторов в регуляции тонуса органа [154, 185]. Агонист адренорецепторов норадреналин вызывает сокращение гладкомышечных клеток простаты и этот эффект блокируется ингибитором α -адренорецепторов фентоламином [95].

Таким образом, в нормальных условиях скоординированная нейрогенная вегетативная регуляция мочевого пузыря и предстательной железы может быть важным механизмом удержания мочи в фазу накопления, в связи с тем, что активация адренорецепторов способствует расслаблению мочевого пузыря при повышении тонуса простаты, то есть повышению сопротивления уретры. Однако, в последнее время роль $\alpha 1$ -адренорецепторов предстательной железы пересматривается. Если раньше они рассматривались только в качестве медиатора повышения тонуса выходного отдела мочевого пузыря (шейки и простаты), то по данным, приведенным в обзоре M. Hennenberg et al. (2014), их функция не

ограничивается только регуляцией сократимости, но за счет взаимодействия с другими регуляторными факторами (гормоны, факторы роста) они участвуют в регуляции не сократительных функций, в том числе секреторной функции и пролиферации клеток простаты. Холинэргическая денервация простаты путем двустороннего пересечения тазового нерва ведет к атрофии простаты, в большей степени, выраженной в железистом компоненте [90]. Кроме того, имеются публикации, свидетельствующие об участии М-холинорецепторов в регуляции тонуса простаты и об их функциональном взаимодействии с α -адренорецепторами [185, 190].

В патологических условиях (ДГПЖ, ИВО, хронический простатит) нормальное взаимодействие этих нейрогенных регуляторных механизмов нарушается, что в значительной степени является причиной формирования симптомов нижних мочевых путей. В первую очередь это касается ослабления расслабляющего эффекта β -адренорецепторов с возрастанием функциональной значимости α -адренорецепторов, отвечающих за усиление контрактильности мочевого пузыря [17, 154, 178, 181].

Найдено уменьшение расслабляющего влияния симпатомиметиков норэпинефрина и изопротеренола на гипертрофированный детрузор. В присутствии пропранолола (β -адреноблокатор) норэпинефрин вызывал сокращение полосок декомпенсированного детрузора, чего не наблюдалось в норме, и это свидетельствовало об увеличении активности $\alpha 1$ -адренорецепторов [166].

В отношении холинэргической иннервации мочевого пузыря в условиях ИВО выявляли снижение реакции гипертрофированного мочевого пузыря на парасимпатическую стимуляцию, тогда как чувствительность детрузора к действию ацетилхолина возрастала [122, 204].

Такие функциональные изменения многие авторы связывали с «функциональной денервацией» мочевого пузыря, обусловленной дегенеративными изменениями нервных структур в условиях хронической

гипоксии [146, 183, 220]. Доказательства частичной денервации гипертрофированного мочевого пузыря при ИВО приводятся в публикации Y. Zhou et al. (1999). Эти авторы выявили выраженную дегенерацию нейронов интрамуральных ганглиев мочевого пузыря морских свинок уже через 24 часа парциальной обструкции с усилением этого процесса через 48 часов. Аналогичные данные были получены R.K. Pandita et al. (2000) при иммуногистологическом исследовании биоптатов из гипертрофированного детрузора человека. Ими были выявлены значительные нарушения распределения нервных терминалей, содержащих ацетилхолин, с отдельными участками, где они полностью отсутствовали. Возможно, с этим может быть связано снижение способности к расслаблению гипертрофированного мочевого пузыря и повышение его возбудимости.

В этих условиях спонтанные или вызванные сокращения отдельных миоцитов детрузора могут спровоцировать синхронное сокращение большого количества мышечных клеток, что вызывает непроизвольное сокращение мочевого пузыря в фазу наполнения [88]. В изменении функции проводимости миоцитов детрузора может играть роль перераспределение функциональной значимости рецепторного аппарата клеток, отвечающих за регуляцию сократительной активности мочевого пузыря, в том числе с возрастанием значимости пуринаргических рецепторов и NO-рецепторов [152, 162].

Развивающиеся спонтанные сокращения вызывали циклически повторяющиеся эпизоды ишемии стенки мочевого пузыря с усилением генерации свободных радикалов кислорода и оксида азота, что приводило к повреждению митохондрий в виде отека и локальных разрывов их мембран, а также к очаговым разрывам базальной мембраны слизистой оболочки, извитости и вакуолизации гладкомышечных клеток и выраженной нейродегенерации и демиелинизации нервных волокон [77, 192], которая сопровождалась сначала увеличением, а позднее - снижением экспрессии фактора роста нервов [80], увеличением экспрессии рецепторов нейрокина-2 и интрамуральных сенсорных нервов,

содержащих тахикинин [78]. По мнению авторов, именно активация продукции активных радикалов ведет к дегенеративным изменениям в нейронах и лейомиоцитах мочевого пузыря, что и является основной формирования его дисфункции.

В экспериментах на свиньях с ИВО G.N. Sibley (1984) установил, что реакция гипертрофированного мочевого пузыря на стимуляцию нервов снижалась, тогда как чувствительность детрузора к ацетилхолину повышалась. Аналогичные данные получены и при обследовании больных с ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем [122]. Эти данные также подтверждают ослабление холинэргических воздействий на гипертрофированный мочевой пузырь.

Однако, имеются работы, в которых не подтверждается роль «денервации» мочевого пузыря при ИВО в развитии его гиперактивности. M. Riehmman et al. (1998) в опытах на собаках показали, что пересечение нижних ветвей тазового сплетения, идущих к простате и мочевому пузырю, без формирования ИВО не ведет к гиперактивности мочевого пузыря, а у собак с обструкцией и денервацией развитие гиперактивности детрузора было таким же, как и в опытах с формированием частичной обструкции без денервации [146].

Представленные в этом разделе данные литературы свидетельствуют об участии вегетативной нервной системы в координации функциональной активности мочевого пузыря и предстательной железы, как в норме, так и при развитии патологических состояний.

1.4.5. Влияние медикаментозных препаратов, используемых для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, на функциональное состояние мочевого пузыря

Важным доказательством тесных функциональных взаимосвязей между мочевым пузырем и предстательной железой являются выявленные факты

уменьшения выраженности дисфункции мочевого пузыря под действием фармакологических препаратов, направленных на лечение заболеваний предстательной железы. В настоящее время в арсенале урологов имеется целый ряд препаратов с различным механизмом действия, позволяющий подобрать оптимальный препарат для каждого конкретного пациента, а также при необходимости использовать комбинированную терапию препаратами с разным механизмом действия [55, 102, 108, 140, 216].

Препаратами первой линии в консервативном лечении больных ДГПЖ, являются α -адреноблокаторы. При этом их терапевтическое действие традиционно рассматривают с позиций их ингибирующего влияния на рецепторный аппарат предстательной железы и приводящего к расслаблению гладкомышечных клеток и уменьшению симптомов обструкции [7, 13, 32, 52, 74, 157]. Однако, в литературе последних лет появились данные, свидетельствующие о том, что действие α -адреноблокаторов может быть более сложным. Так, в работе Н. Mizuno et al. (2010) методом видеокапилляроскопии слизистой мочевого пузыря показано, что при перерастяжении мочевого пузыря крысы скорость прохождения эритроцитов по капиллярам подслизистого слоя резко замедляется вплоть до полной остановки, а после опорожнения кровотока частично восстанавливается, но остается сниженным по сравнению с исходными значениями. Предварительное введение крысам тамсулозина в течение 1 недели приводит к быстрому и полному восстановлению кровотока в ранее перерастянтом и опорожненном мочевом пузыре. Н. Okutsu et al. (2010), S. Matsumoto et al. (2008) также выявили, что тамсулозин, вводимый в течение 2 недель крысам с ИВО, наряду с сохранением функции мочеиспускания нормализует кровоток в стенке мочевого пузыря. При этом Н. Okutsu et al. (2010) выявили высокую экспрессию $\alpha 1$ -адренорецепторов в мочепузырной артерии, что дало авторам основание полагать, что терапевтический эффект тамсулозина реализуется путем воздействия на $\alpha 1$ -адренорецепторы мочепузырной артерии, увеличивая кровоток по ней.

В клинических условиях также было показано, что празозин повышает гемоперфузию в стенке мочевого пузыря и задней уретре у больных ДГПЖ, поступивших на оперативное лечение, практически в 2 раза [8, 33]. Примерно так же увеличивал кровоток и более селективный $\alpha 1A$ -адреноблокатор – доксазозин [9, 16].

В то же время M. Yono et al. (2008) не выявили существенного эффекта селективного ингибитора α -1(A/D)-адренорецепторов нафтопидила на состояние кровотока в простате, мочевом пузыре и половом члене у спонтанно гипертензивных крыс, у которых он был исходно снижен и сопровождался дисфункцией детрузора, тогда как неселективный α -адреноблокатор празозин достоверно увеличивал исходно сниженный кровоток в этих органах. Такой эффект авторы объясняют тем, что в подвздошной артерии у спонтанно гипертензивных крыс на фоне повышенной по сравнению с нормотензивными крысами Wistar-Kyoto общей экспрессии α -адренорецепторов преобладал В-подтип рецепторов. У человека в сосудистом русле нижних мочевых путей также преобладают $\alpha 1B$ -адренорецепторы, тогда как в шейно-уретральном отделе преобладают $\alpha 1A$ -адренорецепторы, а в основной массе мочевого пузыря широко представлены также $\alpha 1D$ -адренорецепторы [32, 35, 152]. Это может объяснять более выраженное влияние неселективных адреноблокаторов на интрамуральный кровоток.

Если эффективная терапия α -адреноблокаторами сопровождается улучшением кровоснабжения и уменьшением признаков гипоксии мочевого пузыря, то при неэффективной терапии не находили изменений степени гипоксии. Так, в клиническом исследовании G. Koritsiadis et al. (2010) выявили, что у больных с ИВО, нуждающихся в оперативном лечении из-за выраженности обструктивных симптомов, терапия альфа-адреноблокаторами не уменьшает экспрессии индуцируемого фактора гипоксии-1 альфа.

Другой группой препаратов, эффективность которых у больных ДГПЖ в настоящее время начала широко изучаться, являются ингибиторы

фосфодиэстеразы 5 типа (5-ФДЭ). Имеются клинические публикации о достоверном уменьшении выраженности ирритативной симптоматики по IPSS при терапии силденафилом, варденафилом и тадалафилом как у больных ДГПЖ с сопутствующей эректильной дисфункцией, так и без нарушения сексуальной функции [121, 161, 169, 195, 197, 206, 218]. Основное действие препаратов этой группы связывают с их расслабляющим влиянием на гладкую мускулатуру мочевого пузыря и предстательной железы путем повышения концентрации оксида азота вследствие ингибирования фермента, его разрушающего (ФДЭ) [116]. Однако, учитывая многофакторность патогенеза дисфункции мочевого пузыря при ДГПЖ с важной ролью нарушения кровоснабжения тазовых органов вследствие атеросклероза с поражением их сосудов [53, 144], нельзя ограничиться только этой теорией. В работе A. Morelli et al. (2010) установлено прямое влияние ингибитора 5-ФДЭ варденафила на выраженность гипоксии мочевого пузыря. Введение варденафила крысам со спонтанно развившейся артериальной гипертонией уменьшает выраженность гипоксических изменений в стенке мочевого пузыря и уменьшает экспрессию маркеров гипоксии (фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов эндотелина-1 типа В), которые были исходно выше по сравнению с нормотензивными крысам линии Kyoto. В опытах *in vitro* эти авторы также установили, что моделирование гипоксии в культуре клеток мочевого пузыря увеличивает экспрессию гипоксических маркеров, а добавление варденафила в культуральную среду устраняет этот эффект гипоксии [167].

У больных ДГПЖ с большим объемом предстательной железы, как правило, назначают ингибитора 5 α -редуктазы (финастерид, дутастерид) и при этом отмечают улучшение состояния мочеиспускания, особенно при комбинации с α -адреноблокаторами [55, 74].

Данные литературы этого раздела обзора свидетельствуют о возможности коррекции дисфункции мочевого пузыря при патологии простаты (ДГПЖ) путем уменьшения метаболических последствий его хронической гипоксии и улучшения

его кровоснабжения, что подтверждает общность механизмов функциональной регуляции этих органов.

1.5. Заключение

Анализ литературы позволяет сделать обоснованный вывод о наличии тесных функциональных взаимосвязей между мочевым пузырем и предстательной железой. В патологических условиях при заболеваниях предстательной железы эти связи могут играть негативную роль, индуцируя гемодинамические и метаболические изменения, ведущие к функциональным расстройствам мочевого пузыря. Накоплено много данных о важной роли состояния кровоснабжения мочевого пузыря для обеспечения его функциональной полноценности и взаимосвязи нарушения кровоснабжения при заболевании простаты с развитием дисфункции детрузора. Кроме того, показано, что в патологически измененной предстательной железе кровоток также ухудшается, что позволяет предполагать важную патогенетическую роль этого фактора как при заболеваниях мочевого пузыря, так и при заболеваниях предстательной железы. Учитывая общность этих изменений, а также то, что оба этих органа кровоснабжаются из одного источника и их кровоснабжение регулируется из сообщающихся вегетативных нервных сплетений, важным является вопрос о роли общности кровоснабжения в сочетанном развитии простаты и мочевого пузыря и возможной индукции патологических изменений в одном из органов на состояние другого органа. Однако, как показал анализ литературы, этот вопрос оказался практически не исследованным. Малоизученным также остался вопрос о характере взаимоотношений нейрогенной вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы в норме и при заболеваниях нижних мочевых путей.

Этот факт послужил основанием для проведения прицельных исследований этих вопросов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на половозрелых самцах белых беспородных крыс ($n=45$) массой 320-470 г и беспородных собаках ($n=19$) массой 15-33 кг.

Были проведены следующие серии исследований:

1-я серия - анатомические исследования кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у разных видов животных (8 собак, 10 крыс).

2-я серия - изучение состояния кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы у разных видов животных в норме в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря (7 собак в возрасте от 1,5 до 6 лет и 15 крыс 9-18 месяцев).

3-я серия - изучение состояния кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы при патологических состояниях: доброкачественная гиперплазия предстательной железы - 4 собаки (в возрасте 9-13 лет), 8 крыс (более 2,5 лет) и острая задержка мочи - 12 крыс (возраст 10-18 месяцев).

Все лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария на рационе, предусмотренном правилами их содержания. В процессе проведения исследований соблюдали правила гуманного обращения с животными, изложенными в "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях" (Страсбург, 18.03.1986) и действующий в России приказ СССР №742 от 13.11.1984 г., утвердивший "Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных" с его дополнениями разных лет. Опыты обязательно проводились в условиях общего обезболивания (для крыс - ингаляция паров эфира или внутрибрюшинное введение тиопентала натрия в дозе 45-50 мг/кг; для собак - премедикация 4-6 мл кетамина, 4-6 мл дроперидола и 4 мл реланиума внутримышечно и внутривенное введение через 15-20 минут тиопентала натрия в дозе 40-45 мг/кг). После проведения биоимпедансометрии извлекали электроды и послойно ушивали операционную рану у здоровых животных. Эвтаназия

животных производилась больным собакам и крысам избыточным введением наркотического вещества (эфир или тиопентал натрия в зависимости от условий эксперимента).

2.1. Методы исследования

В работе были использованы следующие методы исследования:

- анатомическая препаровка сосудов, кровоснабжающих мочевой пузырь и предстательную железу в условиях наливки артериального русла цветной рентгенконтрастной массой;
- гармонический анализ биоимпеданса предстательной железы и мочевого пузыря;
- инфузионная цистометрия мочевого пузыря;
- рентгенологические и ультразвуковое исследования;
- гистологическое исследование ткани мочевого пузыря и предстательной железы;
- статистическая обработка цифровых данных.

2.1.1. Методика заполнения сосудистого русла цветной рентгеноконтрастной массой и препаровки сосудов, кровоснабжающих мочевой пузырь и предстательную железу

Методика наливки сосудистого русла для исследования особенностей кровоснабжения органов известна давно, и имеется множество вариантов составов для окраски и контрастирования сосудов [5, 34, 59, 64, 68]. Уже в 17 веке анатомы начали применять инъекцию кровеносной системы подкрашенными жидкостями. Глиссон инъецировал сосуды печени чернилами, Виллизий применял для артерий мозга шафрановую воду (*aqua crocata*), Бартолин производил инъекции сосудов гуммигутом и раствором индиго. Анатомами XIX-

XX веков для наливки сосудов наиболее широко использовалась масса Герота, являющейся смесью масляной краски определенного цвета и хлороформа, а также ряд ее модификаций с заменой хлороформа бензином или эфиром (массы Акиловой А.Т., Дербенева О.А., Сушко А.А. и др.) [5, 68]. Для приготовления этих масс требовалось много времени, поскольку для экстракции красителя из масляной краски растворителем (хлороформ, бензин, эфир), требовалась выдержка в течение нескольких дней, а после наливки сосудов также требовалось выдерживать препарат до тех пор, пока растворитель не испарится. Кроме того, все эти растворители обладают выраженной токсичностью и при длительном контакте с ними могут нанести вред здоровью исследователя.

Учитывая эти недостатки были предложены массы на основе гипса (смеси гипса, талька или мела и красителя с добавлением формалина или без него), не требующие использования органических растворителей. Однако, эти варианты имели свои недостатки – быстро застывали, имели высокую вязкость, препятствующие заполнению мелких артерий [34, 64].

Более физиологичными являлись предложенные позднее смеси на основе желатина, включающие в себя помимо этого компонента и красителя мел, зубной порошок (Масса Герлиха-Гойера), йодистый калий (масса Пандлера) или формалин (масса Ломинского Ф.И.) [5, 64, 68]. Однако, и эти варианты не полностью отвечают современным требованиям изучения архитектоники сосудов, так как не являются рентгеноконтрастными.

В связи с этим, в наших исследованиях для изучения ангиоархитектоники мочевого пузыря и предстательной железы мы использовали разработанную нами застывающую рентгеноконтрастную массу на основе сульфата бария, красителя и желатина, на которую был получен патент (№2548769 от 24.03.20015 "Рентгенконтрастная цветная масса для наливки сосудов и способ ее приготовления для анатомических исследований"). Разработанная нами контрастная масса может быть применена для макро- и микропрепарирования сосудов и их рентгенографии. Цветная масса обладает высокой проницаемостью в

тонкие сосуды, яркость (наглядностью), быстрой застываемостью, эластичностью и не вытекает при повреждении сосуда при препарировании. Готовится быстро из нетоксичных, доступных и дешевых материалов.

Для приготовления контрастной массы необходимы следующие компоненты в соотношении: сульфат бария – 1,5 части, глицерина – 1 часть, акриловая краска – 0,1 часть, водного раствора желатина – 7,5 частей. Например, для приготовления 200 мл массы необходимо взять 30 г сульфата бария, 20 мл глицерина, 2 мл акриловой краски подходящего цвета и 150 мл водного раствора желатина, подогретого до 60⁰-80⁰С (рис. 1).



Рис. 1. Компоненты для приготовления контрастной массы для заполнения сосудов: 1 – протертый порошок сульфата бария; 2 – глицерин; 3 – акриловая краска; 4 – водный раствор желатина.

Обычно для контрастирования артерий в соответствии с принятой в анатомии условной окраской используется красный цвет, а для вен – синий. С нашей точки зрения и опыта с целью изучения аргиоархитектоноки, а не демонстрации в учебных целях, лучше использовать зеленые красители, т.к. они четко выявляются на фоне мышечной ткани, как поперечнополосатой, так и гладкой, а также в паренхиматозных органах.

Приготовление массы осуществляется следующим образом. Порошок сульфата бария тщательно растирается в ступке до мелкодисперсного состояния. К растертому порошку добавляют глицерин и тщательно перемешивают, после чего добавляют краску до получения насыщенного цвета и также тщательно перемешивают. Водный раствор желатина готовят по инструкции: 10 г пищевого

желатина заливают 150 мл теплой (около 40⁰С) водой и оставляют на 10-15 минут для набухания, периодически перемешивая. Набухший желатин ставили на водяную баню и выдерживали при постоянном перемешивании до образования однородного прозрачного раствора, после чего вливали в смесь сульфата бария, глицерина и краски и также тщательно перемешивали. Полученную массу для наливки сосудов необходимо использовать подогретую до 60⁰-80⁰С. Для этого необходимо заранее произвести катетеризацию левого желудочка сердца для мелких объектов исследования (крыс) или артерий, кровоснабжающих исследуемую область (в наших экспериментах инфраренальный отдел брюшной аорты) - для собак. Введенная через катетер горячая контрастная масса заполняет сосудистое русло вплоть до мелких артериальных ветвей, окрашивая их, и после естественного охлаждения при комнатной температуре через 30-40 минут можно приступать к препарированию. Окрашенные таким образом сосуды хорошо визуализируются, а застывшая масса не вытекает и не крошится при пересечении сосудов, что создает оптимальные условия для их препарирования и не приводит к появлению артефактов при рентгенографическом исследовании.

Для катетеризации брюшной аорты у собак вскрывали брюшную полость по срединной линии, кишечник смещали до обнажения инфраренального отдела брюшной аорты и каудальной (нижней) полой вены. Париетальную брюшину над сосудами разрезали и тупым путем выделяли участок аорты на протяжении 1-1,5 см, отделяя его от полой вены. Под выделенный участок подводили лигатуру. После этого аорту пунктировали внутривенным катетером диаметром 1,1 или 1,3 мм, в зависимости от массы животного. Завязывали лигатуру вокруг катетера (рис. 2. А). В опытах на крысах выполняли срединную торакотомию с выведением сердца для открытого доступа и пунктировали левый желудочек катетером диаметром 0,9 мм и фиксировали сосудистой клипсой. После введения контрастной массы лигатуру, заранее заведенную под дугу аорты, завязывали (рис. 2.Б). Шприц, заполненный теплой контрастной массой, соединяли с катетером и под умеренным давлением осуществляли инъекцию массы в

сосудистое русло. Введение массы прекращали при обнаружении прокрашивания периферических мелких артерий, а также при повышении сопротивления поршня шприца. Сразу после наливки сосудов выполняли серию общих и/или прицельных снимков в разных проекциях (рис. 3) и после констатации затвердевания введенной контрастной массы начинали препарирование артерий (рис. 4). Обычно это осуществляли без использования оптического увеличения, но в опытах на крысах в отдельных случаях для улучшения видимости использовали налобную лупу с 2-кратным увеличением.

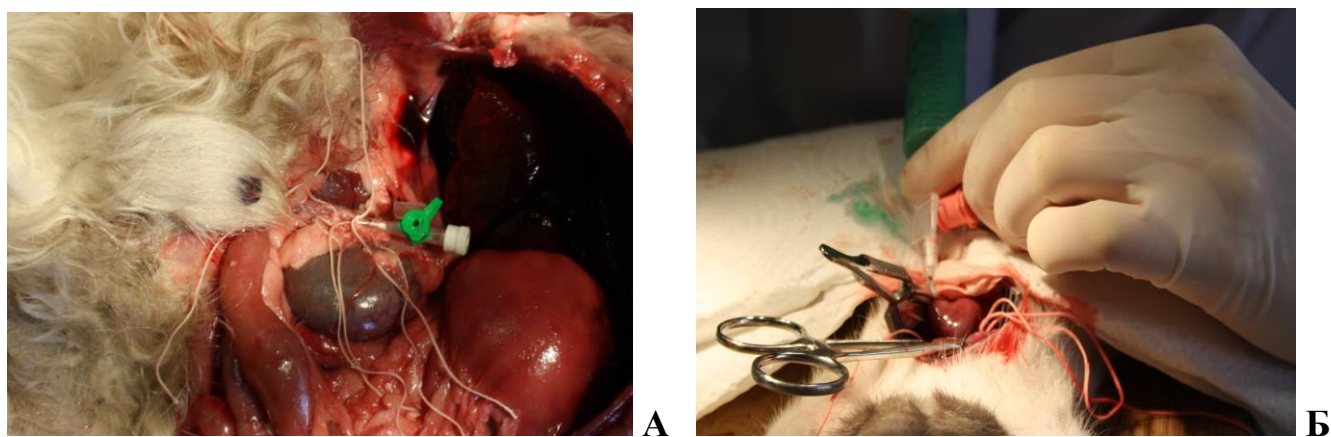


Рис. 2. А. Постановка внутривенного катетера в инфраренальный отдел брюшной аорты для наливки артерий органов тазовой полости у собаки; Б. Введение контрастной массы в левый желудочек сердца крысе.

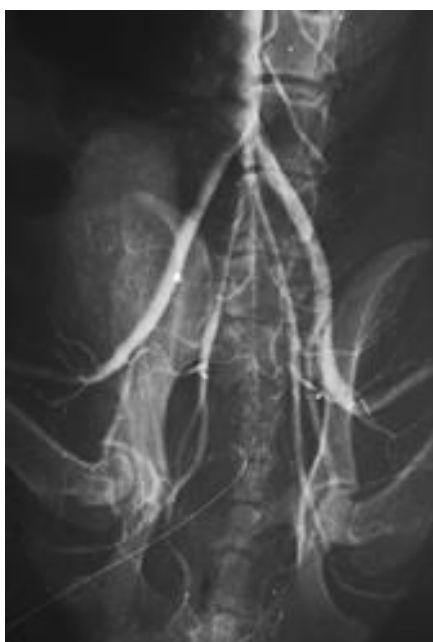


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма с ангиографией сосудов тазовой полости собаки в дорсо-вентральной проекции.

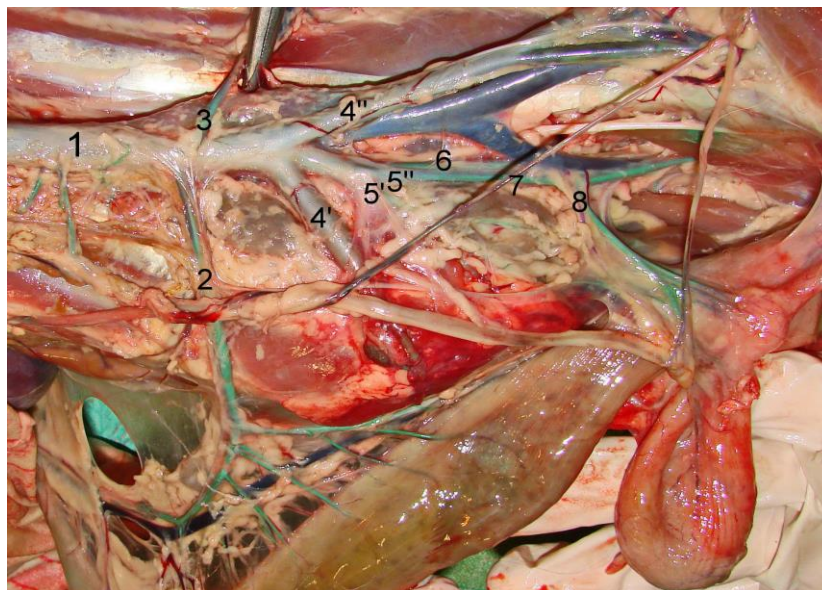


Рис. 4. Инфраренальные сосуды брюшной аорты собаки после их наливки контрастной массой и препаровки. 1 – брюшная аорта; 2 – каудальная брыжеечная а.; 3 – глубокая окружная подвздошная а.; правая (4') и левая (4'') наружные подвздошные аа.; правая (5') и левая (5'') внутренние подвздошные аа.; 6 - средняя крестцовая а.; 7 - внутренняя срамная а.; 8 - предстательная артерия.

2.1.2. Методика определения и анализа гармонических колебаний импеданса мочевого пузыря и предстательной железы

Реографический (импедансный) метод исследования появился в начале XX века и стал надежным информативным и развивающимся неинвазивным методом изучения кровоснабжения органов, тканей и участков тела, путем измерения колебаний полного (емкостного и активного) электрического сопротивления с помощью высокочастотного зондирующего тока. Направление реографии, связанное с выявлением и изучением периодических колебаний биоимпеданса называется гармоническим (спектральным) анализом импеданса. Цифровая обработка длинных по времени записей (эпох), с помощью преобразования Фурье, называется мультициклическим гармоническим анализом биоимпеданса, который позволяет расширить изучаемый частотный диапазон в сторону низких частот (от 0,004 Гц) [44, 49].

Для исследования взаимосвязи состояния кровоснабжения и нейрогенной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы использовали методику

мультициклического спектрального (гармонического) анализа биоимпеданса по Фурье с помощью комплекса аппаратуры и компьютерных программ (рис. 5), разработанных в НПФ «Биола» (Россия) совместно с НИИ урологии, способны регистрировать полный биоимпеданс и его микроколебания с разрешающей способностью по каналам полного и переменного импеданса 50 мОм (диапазон 0–1000 Ом) и 250 мкОм (диапазон ± 4 Ом), соответственно [18, 36, 40, 44]. Микроколебания биоимпеданса отражают изменения электрического сопротивления тканевых структур, высокочастотному зондирующему току (100 кГц), связанные с пульсовыми изменениями кровенаполнения интраорганных сосудов и нейрогенной активности [19, 38, 42]. Регистрацию биоимпеданса проводили одновременно с регистрацией ЭКГ и внутрипузырного давления (рис. 5. Б).

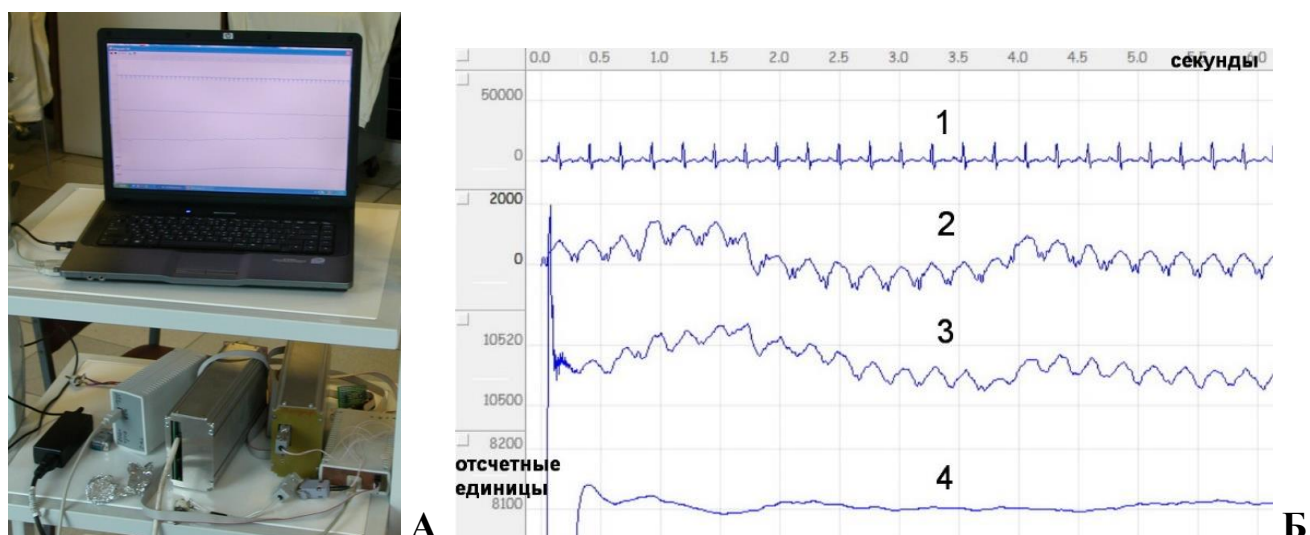


Рис. 5. А. Комплекс аппаратуры для проведения гармонического анализа биоимпеданса органов мочеполовой системы; Б. Пример компьютерной одновременной записи ЭКГ (1), колебаний переменного (2) и базового (3) импеданса мочевого пузыря и внутрипузырного давления (4).

Для регистрации колебаний биоимпеданса к вершущке и шейке мочевого пузыря, а также к боковым долям предстательной железы подшивали хлорсеребряные электроды, соединенные с реографом высокого разрешения, а для регистрации внутрипузырного давления мочевой пузырь пунктировали в области вершущки полихлорвиниловым катетером (рис. 6. А, Б).

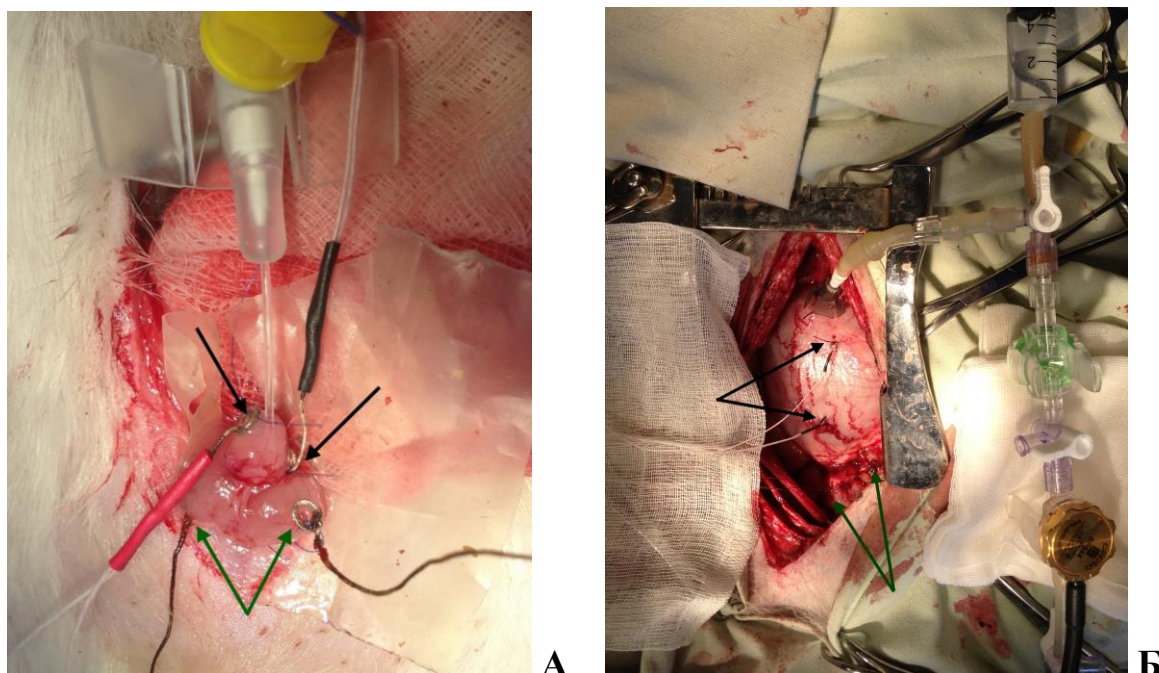


Рис. 6. Диагностические электроды подшиты к мочевому пузырю (черные стрелки) и предстательной железе (зеленые стрелки) крысы (А) и собаки (Б).

Для регистрации ЭКГ использовали игольчатые электроды, введенные в подкожную клетчатку правой и левой половин краниального отдела грудной клетки, нейтральный электрод помещался в каудальной области животного. Для изоляции электродов от окружающих органов и тканей использовали пленку Parafinum. Осуществляли непрерывную запись колебаний биоимпеданса, внутрипузырного давления и ЭКГ от 4 до 10 и более минут в зависимости от задач исследования (рис. 7. А). С помощью специально разработанных компьютерных программ осуществляли автоматическую обработку регистрируемых сигналов, в том числе с проведением спектрального анализа малых колебаний импеданса с использованием быстрого преобразования Фурье (гармонический анализ биоимпеданса).

Гармонический анализ переменного биоимпеданса позволил получать амплитудный спектр микроколебаний, содержащий пик Майера M1 на низкой частоте - low frequency - LF (в диапазоне 0,05-0,43 Гц у крыс и 0,05-0,25 у собак), респираторный пик R1 на высокой частоте - high frequency (HF), соответствующий ритму дыхания (у крыс - 0,7-1,8 Гц; у собак - 0,3-0,6 Гц), кардиальный пик C1 на частоте сердцебиения (у крыс - 3,8-7,0 Гц; собак - 1,6-2,4

Гц), а также последующие гармоники этих пиков меньшей амплитуды. Аналогичный гармонический анализ ЭКГ выполняли для выявления и подтверждения пика С в разложении переменного импеданса мочевого пузыря и предстательной железы по частотам (рис. 7. Б). Выявляемый на спектре пик ритмичной активности, соответствующий частоте сердечным сокращениям, позволяет характеризовать кровоснабжение в органе [19]. Так в опыте И.С. Мудрой и др. (2010) с пережатием сосудов, обеспечивающих кровоснабжение мочевого пузыря на спектрограмме его импеданса было резкое угнетение до полного отсутствия сердечного пика. В работе А.В. Нестерова (2010) также на спектре биоимпеданса пальца человека после пережатия сосудов руки выявлено значительное уменьшение пика С1. По изменению величины сердечного пика в спектрограмме импеданса полового члена мужчин, диагностируют васкулогенную эректильную дисфункцию [36].

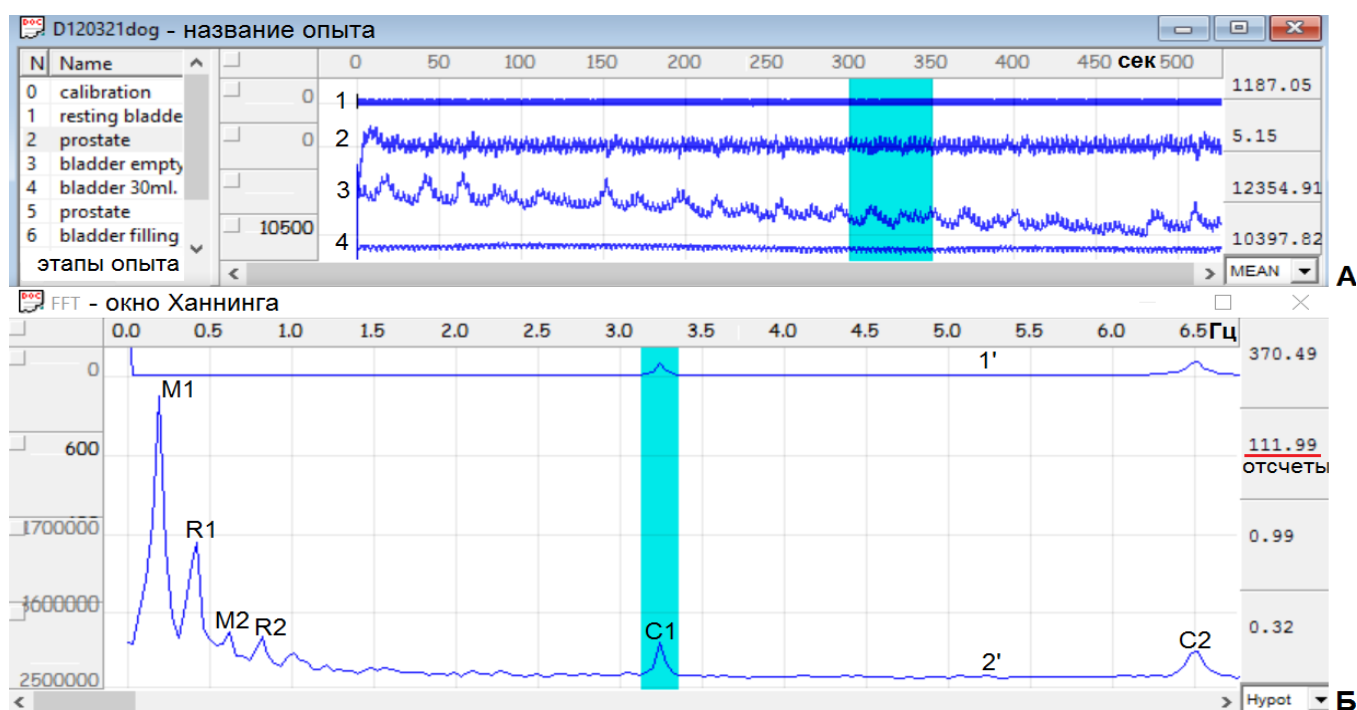


Рис. 7. Пример общей записи исследования (А) и Фурье-анализ в окне Ханнинга с 300 по 350 секунду записи (Б) предстательной железы собаки, где: 1 - запись ЭКГ, 1' - спектральный анализ ЭКГ; 2 - переменный импеданс, 2' - разложение переменного импеданса по частотам, на котором выявляются пики: М1 – пик Майера, М2 - вторая его гармоника; R1, R2 – респираторные пики и С1, С2 – кардиальные пики; 3 - базовый импеданс; 4 - внутрипузырное давление.

Известно, что автономная нервная система обеспечивает иннервацию всех висцеральных органов, а также оказывает модулирующее действие на сердечный ритм и тонус сосудов [46]. S. Mayer в 1876 году открыл медленные (низкочастотные, LF) волны в колебаниях уровня артериального давления на частоте 0,1-0,15 Гц у анестезированных кроликов и получивших название "волны Майера (Мейера)" [21, 82]. Данные колебания связаны с симпатическими вазомоторными влияниями, которые синхронно влияют на сосудистый тонус в разных участках тела и органов, поэтому их используют, как косвенный индикатор активности симпатической нервной системы. В качестве определения и точной оценки вегетативной активности также используют показатели вариабельности сердечного ритма [21, 24, 66, 135, 138, 182, 186]. Так при спектральном анализе записи электрокардиограммы у человека выделяют три основных компонента: высокочастотные (high frequency - HF, дыхательные, респираторные) волны на частоте 0,15-0,4 Гц; низкочастотные (low frequency - LF, медленные) в диапазоне 0,04-0,15 Гц, являющиеся вазомоторными волнами Майера и очень низкочастотные (very low frequency - LF, очень медленные) на частоте 0,003-0,04 Гц [21, 82].

Диапазон высокочастотных волн у разных видов животных четко не определен (от 0,6 до 3,5 Гц), но существует значительное количество исследований, доказывающих, что дыхательные волны отражают парасимпатическую активность [24, 66, 182, 133, 135, 196]. И.С. Мудрой и др. (2011) при исследовании вегетативной регуляции мочевого пузыря с помощью импедансометрии, установлено угнетение респираторной гармоник при внутрипузырном введении атропина, а также ботулотоксина, что указывает на взаимосвязь парасимпатической нервной активности с высокочастотным дыхательным пиком.

В нашем исследовании дыхательные колебания выявляли по осцилляциям постоянного и переменного импеданса, изучаемого органа, а также во время записи отмечали звездочками вдох у животного. Так дыхательный пик R1

регистрировали на частоте порядка 0,4 Гц у собак и 1 Гц у крыс, что соответствует ≈ 25 дыханий в минуту у собак и ≈ 60 дыханий в минуту у крыс (рис. 8).

В настоящее время существуют разные мнения относительно о вовлечении симпатической составляющей в генез волн Майера, а также их частотного диапазона у разных видов животных. Частота волн Майера считается устойчивой, так у собак, как и у людей около 0,1 Гц [21, 186], у крыс диапазон низких частот четко не определен и находится в пределах от 0,005 до 1 Гц [24, 66, 133, 138, 182]. Исследования В.И. Кирпатовского и др. (2012, 2016) и И.С. Мудрой и др. (2010, 2011), доказывают, что выявляемый пик на частоте порядка 0,1 Гц на импедансограмме мочевого пузыря крыс, отражает симпатическую нейрогенную активность, основываясь на реципрокном отношении с дыхательным пиком в разные фазы наполнения пузыря и эвакуации мочи, а также соответствующих изменениях при фармпробах и патологиях.

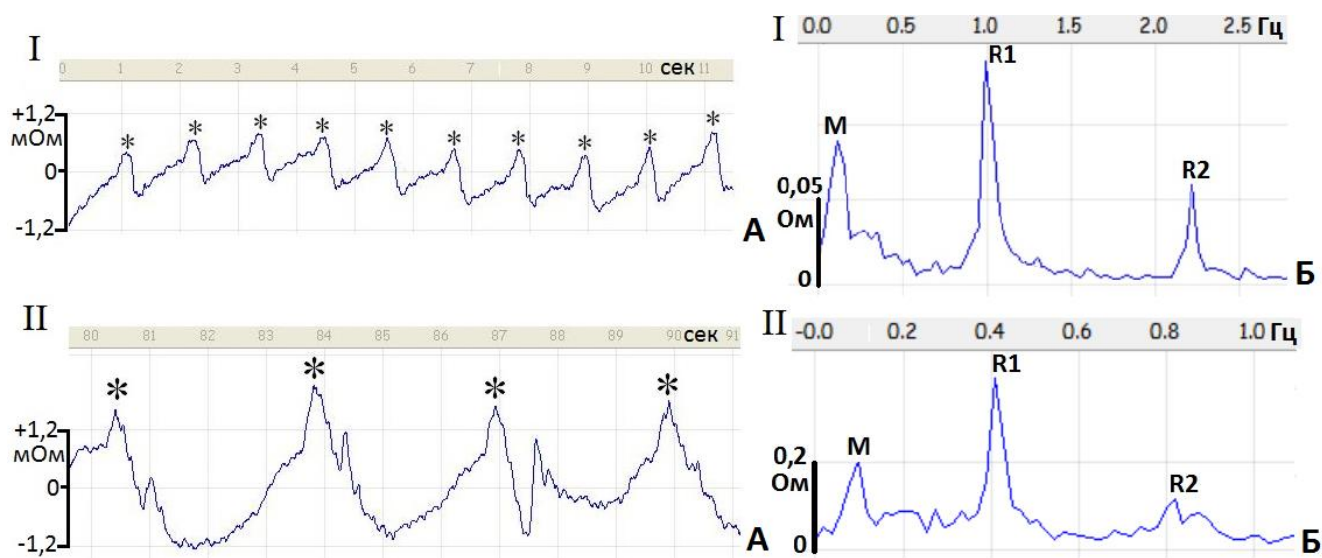


Рис. 8. Примеры записи переменной составляющей импеданса в мОм (А) мочевого пузыря у крысы (I) и собаки (II). Звездочками отмечены респираторные колебания. Б - Компоненты спектра переменного импеданса крысы (I) и собаки (II), где выявляются гармоники: М - Майера, R1 - респираторная, соответствующая частоте дыхания у животного.

Исходя из ранее изложенного, при спектральном анализе записи считаем, что пики М1 и R1 отражают уровень активности регионарных симпатических и

парасимпатических влияний соответственно, а пик C1 - состояние кровообращения в исследуемом органе. Гармоники основных пиков (M1, R1, C1), регистрируемые на кратных частотах (M2,3..., R2,3... C2,3 ...), в нашем исследовании не анализировали.

С помощью разработанной программы а5_100914 проводили количественную оценку пиков путем измерения их площади по гипотенузе [38]. Как видно на рисунке 7. Б в окне Ханнинга голубым выделен сердечный пик (C1) и автоматически получено значение 111,99 в единицах отсчета, которые затем умножали на 0,24 (поправочный коэффициент для канала переменного импеданса) и получали значение в мОм. Так эффективное сопротивление или мощность сердечного пика (C1) в анализируемом участке записи эксперимента (с 300 по 350 секунду) равна 26,88 мОм. В последней версии программы а5_150415 измерение пиков происходит сразу в мОм.

Динамическую регистрацию импеданса проводили как на фоне опорожненного мочевого пузыря, так и в условиях естественного наполнения и инфузионной цистометрии.

2.1.3. Методика инфузионной цистометрии

Для проведения инфузионной цистометрии производили пункцию мочевого пузыря в области верхушки укороченным внутривенным катетером диаметром 1,1 мм для крыс и 1,3 мм - для собак. Катетер соединяли с через 3-ходовой кран с датчиком давления и системой для внутрипузырного введения физ. раствора (рис. 9. А, Б). Используемый электроманометр ТА-2 разработан и произведен в НПФ "Биола" (Россия).

Катетер фиксировали швами к адвентиции мочевого пузыря. Герметизацию места пункции катетера осуществляли наложением кисетного шва.

Постепенное наполнение мочевого пузыря осуществляли введением теплого физ. раствора через капельницу со скоростью 0,4-0,5 мл/мин у крыс и 10 мл/мин у собак. Вовремя цистометрии регистрировали базальное внутрипузырное

давление, динамику повышения и амплитуду его колебаний в процессе постепенного наполнения мочевого пузыря, а также давление, при котором начиналось мочеиспускание или пассивное подтекание мочи по уретре.

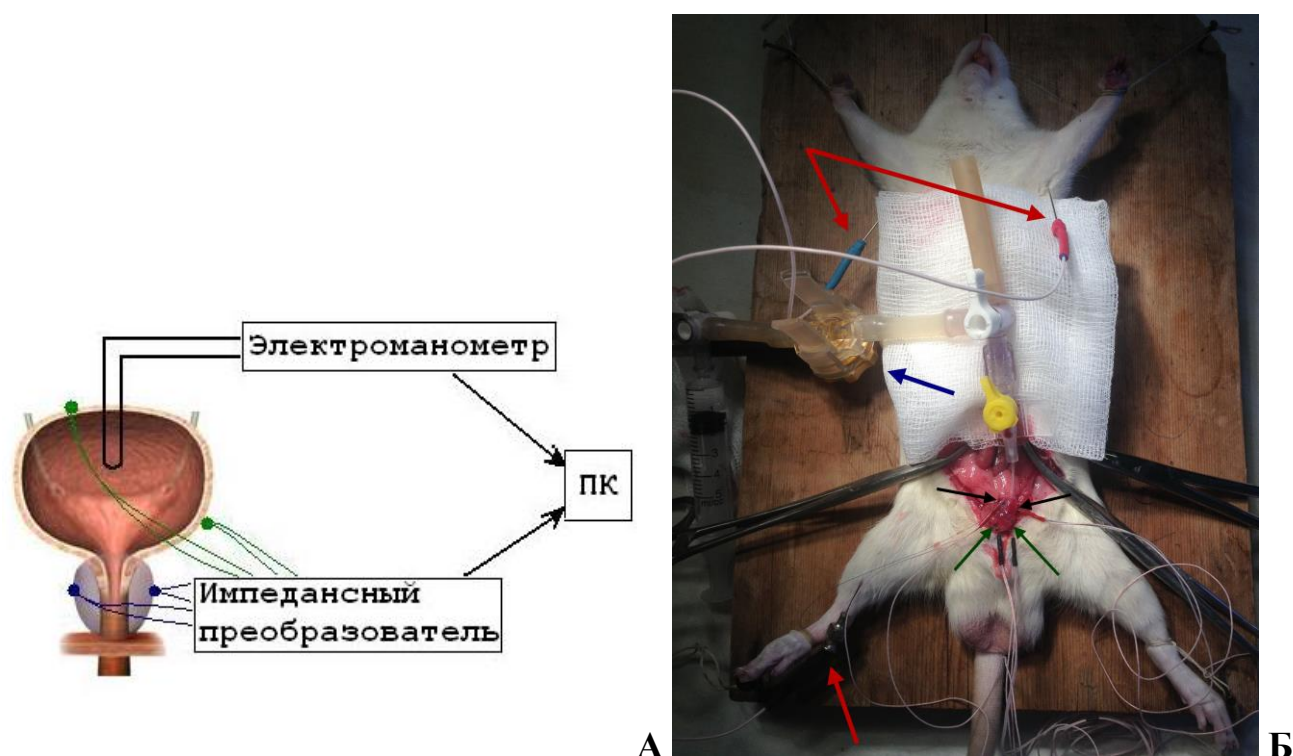


Рис. 9. А. Схема исследования функции мочевого пузыря и предстательной железы в эксперименте, ПК – персональный компьютер; Б. Внешний вид крысы, подготовленной к измерению импеданса предстательной железы (зеленые стрелки указывают на электроды) и мочевого пузыря (черные стрелки) с регистрацией внутрипузырного давления (синяя стрелка указывает на электроманометр) и ЭКГ (красные стрелки).

В наших экспериментах внутрипузырное давление соответствовало детрузорному давлению, поскольку все измерения проводились при открытой брюшной полости, что исключало вклад внутрибрюшного давления в регистрируемые значения.

2.1.4. Рентгенологические и ультразвуковое исследования

Рентгенологическое исследование животных проводили на аппарате СД-РА (Россия). Выполняли обзорные и прицельные снимки в разных проекциях, а также

цистоуретрографию с использованием 76% верографина. Рентгенологические параметры для собак составляли: 60mA, 40kV, 0,06сек; для крыс: 60mA, 20kV, 0,04сек.

Ультразвуковое исследование органов тазовой полости у самцов выполняли на аппарате Mindrey секторным датчиком с частотами сканирования 5 и 7,5 МГц и сохранением снимков на цифровой носитель.

2.1.5. Морфологические исследования

Состояние мочевого пузыря и предстательной железы оценивали макро- и микроскопически. Макроскопически отмечали размеры органов, степень переполнения мочевого пузыря. После удаления мочевого пузыря и предстательной железы определяли их массу взвешиванием на электронных весах фирмы «Acculab» (США).

Для гистологического исследования образцы ткани фиксировали в нейтральном 9% формалине с последующей стандартной обработкой в батарее спирта восходящей концентрации и заливкой в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином согласно руководству Д. С. Саркисова (1996).

2.1.6. Методика статистической обработки

Полученные цифровые данные подвергали статистической обработке с помощью компьютерных программ «Excel 2007» и «Statistica 8.0». Усредненные значения показателей в исследуемых группах выражали в виде средней арифметической $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность различий между группами определяли с использованием критерия t Стьюдента, Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.2. Методы моделирования патологических состояний

Помимо исследований функциональных взаимоотношений мочевого пузыря и предстательной железы в норме у интактных животных мы проводили аналогичные эксперименты у животных, у которых предварительно моделировали или выявляли возрастные различные патологические состояния этих органов.

Для исследования функциональных взаимоотношений мочевого пузыря и простаты у животных с **доброкачественной гиперплазией предстательной железы** использовали крыс и собак с этой патологией. Для этого исследовали крыс в возрасте более 2,5 лет, у которых в этом возрасте, как правило, имеются возрастные изменения в простате, соответствующие доброкачественной гиперплазии, а также собак в возрасте 9 - 13 лет, у которых были признаки данной патологии по данным ультразвукового и рентгенографического исследований (рис. 10, 11). При рентгенологическом обследовании выявляли увеличение предстательной железы более чем $\frac{2}{3}$ ширины входа в таз с неоднородной рентгенплотностью, а контрастной уретроцистографии, отмечали сужение простатического отдела уретры (рис. 10. А, Б).

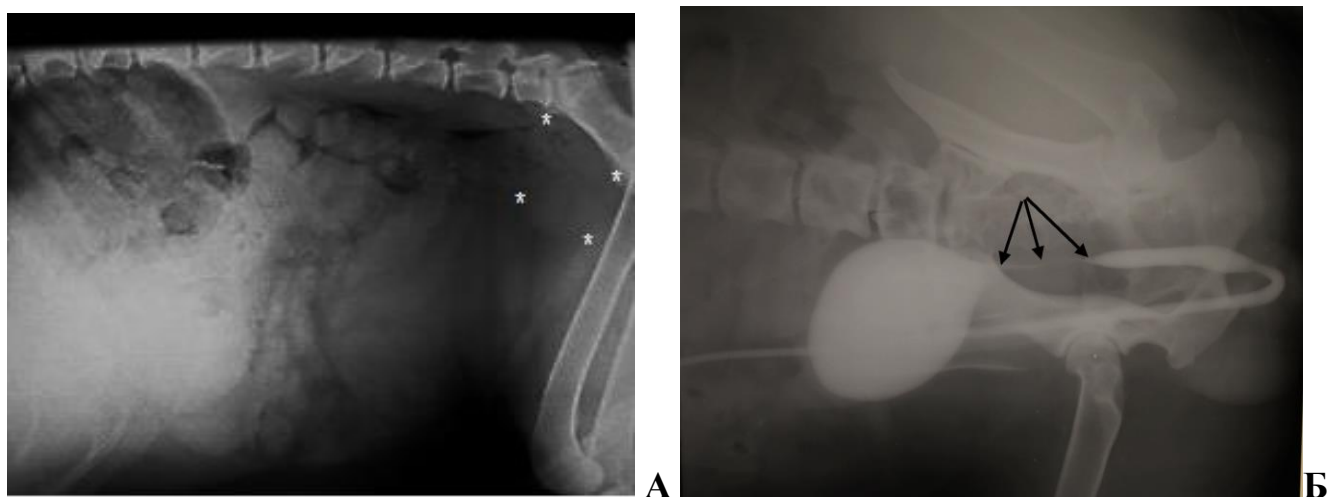


Рис. 10. А. Рентенограмма брюшной и тазовой полостей собаки в боковой проекции, увеличенная тень предстательной железы обозначена звездочками; Б. Уроцистограмма собаки, черные стрелки указывают на сужение простатического отдела уретры.

При ультразвуковой диагностики доброкачественной гиперплазии простаты определяли увеличенный размер железы, с неровными контурами, в паренхиме выявляли участки повышенной эхогенности (рис. 11).



Рис. 11. Эхограмма предстательной железы (ПЖ) собаки (01, 02 - продольный и поперечный размер в мм), с ультразвуковыми признаками доброкачественной гиперплазии, подтвержденная гистологией; МП - мочевого пузыря.

Острое перерастяжение мочевого пузыря вызывали быстрым введением в него физиологического раствора в объеме, превышающим его функциональную емкость, индикатором чего являлось подтекание мочи вводимой жидкости по уретре. Такое состояние у собак обычно достигалось после введения 90-260 мл физ. раствора, в зависимости от изначальной наполненности пузыря мочой и физиологической его емкости.

Моделирование **острой задержки мочи** проводили на молодых половозрелых самцах крыс, в возрасте 10-18 месяцев. Для этого подводили лигатуру под мочеполовой канал каудальнее предстательной железы, тупо препарировав от окружающих сосудов и тканей, и затем затягивали (рис. 12). Через 4 часа лигатуру распускали, восстанавливая отток мочи. До, в течении и после невозможности мочеиспускания проводили запись постоянного и

переменного биоимпедансов мочевого пузыря и предстательной железы, ЭКГ и внутривузырного давления *in situ*.

При изучении влияния обструкции на изучаемые органы через сутки, у другой группы крыс, накладывали внешний кровеносный зажим на половой член или прошивали и затягивали лигатуру, без возможности мочеиспускания 4 часа, далее зажим (лигатуру) снимали, далее снимали зажим (лигатуру) и на следующий день проводили исследование.

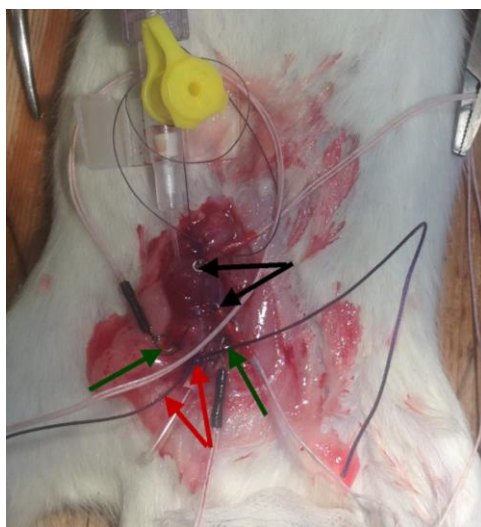


Рис. 12. Наложение лигатуры (красные стрелки) каудальнее простатического отдела уретры крысе. Черные стрелки указывают на электроды, подшитые к мочевому пузырю, зеленые - на электроды предстательной железы.

ГЛАВА 3. АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАНТНОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хотя анатомия артериального кровоснабжения тазовых органов у экспериментальных животных в целом изучена достаточно подробно, однако, имеются определенные разногласия в терминологии и вариантах архитектоники артерий, кровоснабжающих мочевой пузырь и предстательную железу.

Известно, что основным источником кровоснабжения как мочевого пузыря, так и предстательной железы является нижняя мочепузырная артерия (*a. vesicales inferiores*), которая у человека и многих млекопитающих отходит с каждой стороны от внутренней подвздошной артерии (*a. iliacae internae*). Лишь верхушка мочевого пузыря может кровоснабжаться через верхние мочепузырные артерии, отходящие от необлитерированного участка пупочной артерии [91, 163]. Однако, по данным J. Frewein, B. Vollmerhaus (1994), H.S. Evans et al. (2013) и Г.А. Хонина (2002), у изучаемых животных пупочная артерия, как правило, полностью облитерируется и превращается в боковую связку мочевого пузыря, так что весь мочевой пузырь получает артериальное кровоснабжение исключительно из нижних мочепузырных артерий. В то же время другие авторы выявляли у крыс и собак функционирующие верхние мочепузырные артерии, отходящие от общей или внутренней подвздошных артерий [45, 127], а по данным А.И. Акаевского (1984) и Б.М. Хромова (1972), нижние мочепузырные артерии могут являться ветвями верхних мочепузырных артерий.

Кровоснабжение большей части предстательной железы у мужчин осуществляется простатическими артериями, отходящими от нижних мочепузырных артерий и лишь небольшая часть может кровоснабжаться от средних прямокишечных артерий. У экспериментальных животных в целом наблюдается аналогичная ангиоархитектоника, но также имеются определенные разногласия в отношении вариантов отхождения артерий, а также их

обозначений. В связи с горизонтальным положением оси тела, у животных термины «верхняя» и «нижняя» заменяются на «краниальную» и «каудальную», так что правильно верхнюю и нижнюю мочепузырные артерии называть краниальная и каудальная мочепузырные артерии (aa. vesicalis cranialis et caudalis). Некоторые авторы называют нижнюю (каудальную) артерию предстательно-пузырной [23, 212], средней прямокишечной [43], мочеполовой [42]. Согласно последней редакции Ветеринарной анатомической номенклатуры N.A.V. (2005) основной ствол, отходящий от внутренней подвздошной артерии принято называть предстательной артерией, которая отдает каудальную мочепузырную артерию к мочевому пузырю, а ее продолжение кровоснабжает предстательную железу [37]. В связи с этим, мы в дальнейшем будем придерживаться рекомендаций Ветеринарной анатомической номенклатуры.

Имеющиеся в литературе разногласия послужили основанием для проведения собственных исследований вариантов кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у собак и крыс, используя метод наливки артериального русла разработанной рентгеноконтрастной смесью с последующим препарированием и рентгенографией. Нам было важно подтвердить общность источников кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у обоих видов использованных нами лабораторных животных, как анатомической основы для общности регуляции кровоснабжения и функции этих органов, что является признаком единой анатомо-функциональной системы. Кроме того, важной задачей было подтверждение общности принципа организации этой системы у животных разных видов, что подтвердило бы общебиологический характер этих взаимодействий.

Анатомические исследования были проведены нами на 8 собаках и 10 крысах.

3.1. Исследование артериального кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у собак

У 6 собак мочевой пузырь кровоснабжался исключительно нижними (каудальными) мочепузырными артериями, отходящими от предстательных артерий, которые отходили от внутренней срамной артерии (7 случаев). Внутренняя срамная артерия являлась продолжением внутренней подвздошной артерии после отхождения каудальной ягодичной и пупочной артерий. Правая и левая каудальные мочепузырные артерии подходили к мочевому пузырю в области его шейки и дальше проходили в адвентициальной оболочке органа до его верхушки, отдавая боковые интрамуральные ветви (рис. 13, 14).

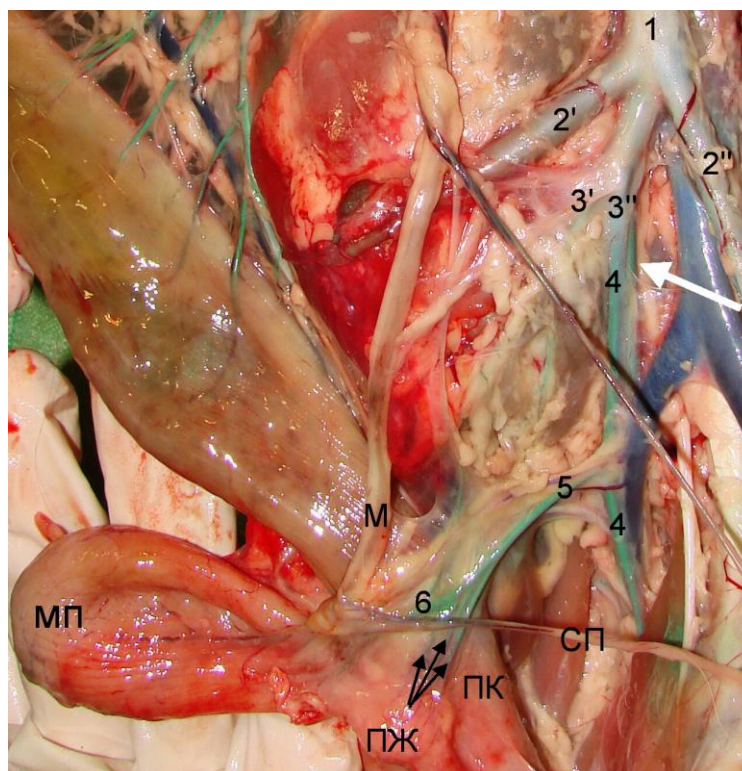


Рис. 13. Вариант кровоснабжения органов тазовой полости с отхождением предстательной артерии от внутренней срамной артерии. МП - мочевой пузырь; ПЖ - предстательная железа; ПК - прямая кишка; М - мочеточник; СП - семявыносящий проток; 1 - брюшная аорта; правая (2') и левая (2'') наружные подвздошные а.; правая (3') и левая (3'') внутренние подвздошные артерии. Белая стрелка указывает на каудальную ягодичную артерию. 4 - внутренняя срамная а.; 5 - предстательная артерия, черными стрелками указано несколько ветвей к предстательной железе; 6 - каудальная мочепузырная артерия.

У 1 собаки предстательная артерия, отходила непосредственно от внутренней подвздошной артерии, каудальная ягодичная артерия ответвлялась после (рис. 13, рис. 16).

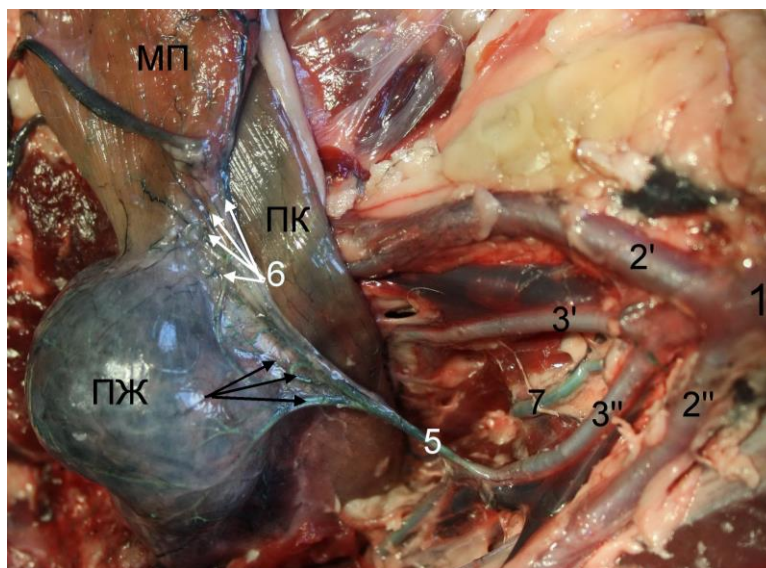


Рис. 14. Вариант отхождения предстательной артерии от внутренней подвздошной артерии. МП - мочевой пузырь; ПЖ - предстательная железа; ПК - прямая кишка; М - мочеточник; СП - семяпровод; 1 - брюшная аорта; правая (2') и левая (2'') наружные подвздошные артерии; правая (3') и левая (3'') внутренние подвздошные артерии; 4 - внутренняя срамная а.; 5 - предстательная а., черными стрелками указано несколько ветвей к предстательной железе; 6 - каудальная мочепузырная артерия и ее ветви к семявыносящему протоку, мочеточнику и уретре (указаны белыми стрелками); 7 - средняя крестцовая а.

Верхняя (краниальная) мочепузырная артерия у всех собак отсутствовала и была представлена боковой связкой мочевого пузыря.

Независимо от места отхождения предстательной артерии после отхождения каудальной мочепузырной артерии ее основной ствол является основным источником кровоснабжения предстательной железы (рис. 12, 13). При этом она делится на несколько ветвей, идущих к разным отделам органа. Количество ветвей варьировало (2-4 ветви) не только у разных животных, но и у одного и того животного с правой и с левой сторон. Помимо этого, артерия отдает ветви к нижнему отделу мочеточника и предпузырному и простатическому отделам уретры, а также анастомозирует с артерией семявыносящего протока (рис. 15).

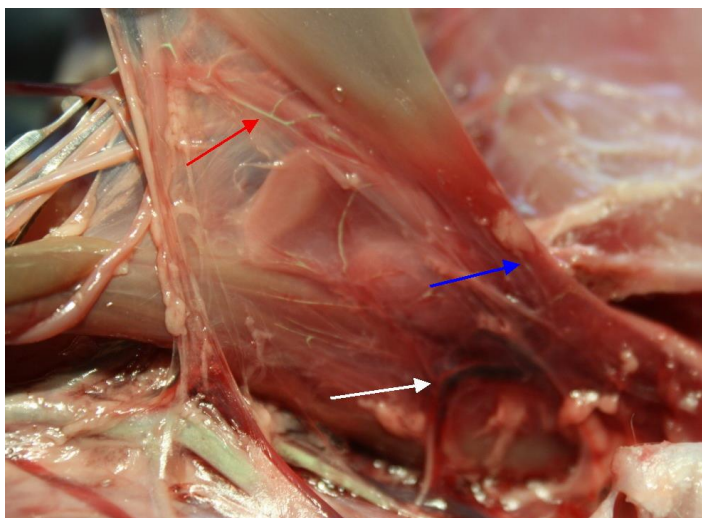


Рис. 15. Налитые контрастной смесью артерии мочеточника (белая стрелка) и мочеиспускательного канала (синяя стрелка). Красная стрелка – семявыносящий проток с артерией семявыносящего протока.

В 2 наблюдениях мы обнаружили наличие ветви глубокой артерии бедра, идущей к шейке мочевого пузыря и предстательной железе (рис. 16). Эта артерия была описана, как вариант кровоснабжения этих органов у кошек [60] и лисиц [62] и получила название средней мочепузырной артерии.

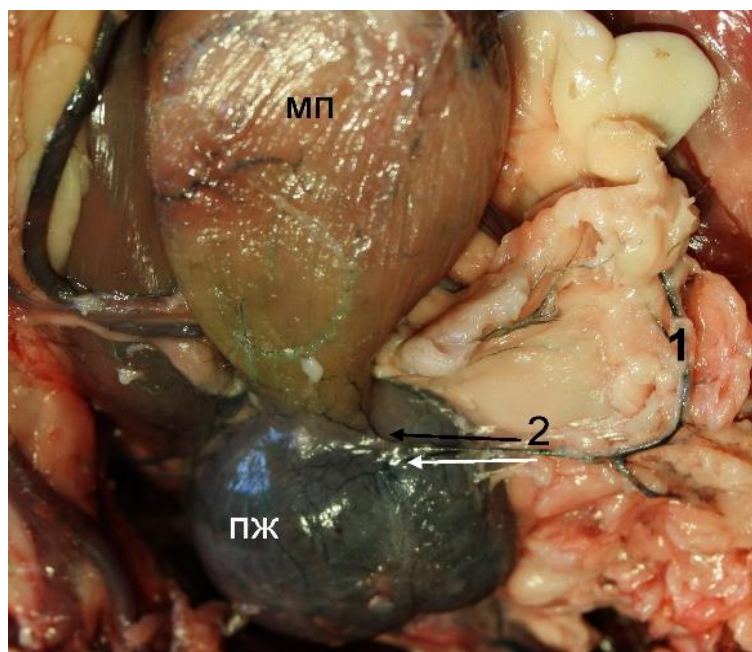


Рис. 16. Глубокая артерия бедра (1) собаки, отдающая ветви (2) к мочевому пузырю (черная стрелка) и предстательной железе (белая стрелка). МП - мочевой пузырь, ПЖ - предстательная железа.

В 6 случаях после наливки сосудистого русла выполняли рентгенографию тазовой области, которая показала, что разработанная нами рентгеноконтрастная масса для наливки артерий позволяет визуализировать артерии даже мелкого калибра, к которым относятся каудальная мочепузырная артерия и артерия предстательной железы (рис. 17).

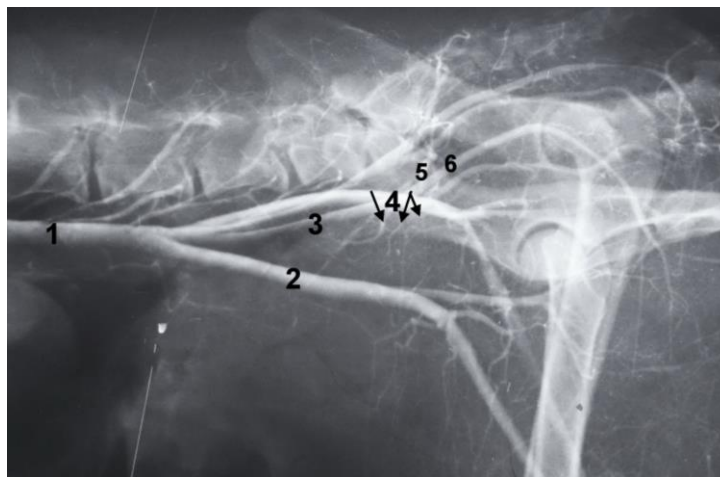


Рис. 17. Ангиография тазовой полости и таза собаки: 1 - брюшная аорта; 2 - наружная подвздошная артерия; 3 - внутренняя подвздошная; 4 - артерия предстательной железы; черными стрелками указаны отходящие сосуды (каудальная мочепузырная а., предстательные ветви, средняя прямокишечная а.); 5 - каудальная ягодичная а.; 6 - внутренняя срамная а.

Рентгенография подтвердила, что артерии, питающие мочевой пузырь и предстательную железу отходят общим стволом от внутренней срамной или непосредственно от внутренней подвздошной артерии (предстательная артерия) и затем делятся на ветви, идущие к мочевому пузырю (каудальная мочепузырная артерия) и предстательной железе.

3.2. Исследование артериального кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у крыс

Анатомическое исследование артериального кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы проведено у 10 животных.

У всех животных (10 опытов) основным источником кровоснабжения мочевого пузыря и добавочных половых желез у крыс была краниальная

мочепузырная артерия, которая отходила от общей внутренней подвздошной близ бифуркации ее на наружную и внутреннюю артерии. Затем делилась на ветви, идущие к мочевому пузырю, ко всем долям предстательной железы, к семенным пузырькам, свертывающим и ампулярным железам и к дистальной части мочеточников (рис. 18).

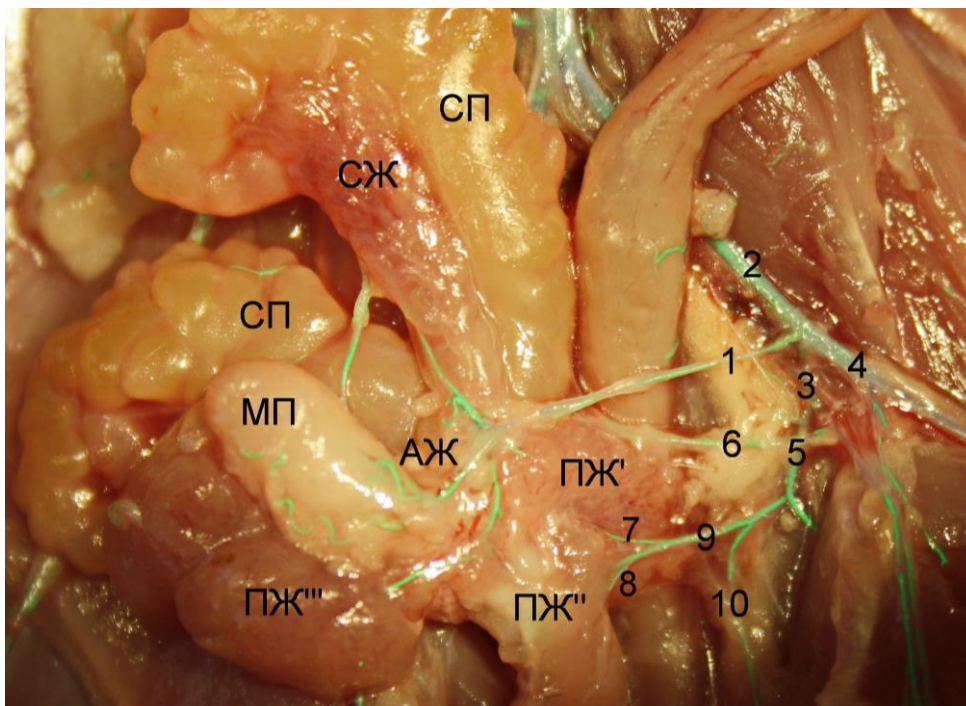


Рис. 18. Артериальные сосуды (зеленые) тазовой полости самца крысы. МП - мочевого пузырь; ПЖ' - дорсальная доля, ПЖ'' - боковая доля, ПЖ''' - вентральная доля предстательной железы; СП - семенные пузырьки; СЖ - свертывающие железы; АЖ - ампулярные железы; 1 - краниальная мочепузырная а.; 2 - общая подвздошная а.; 3 - внутренняя подвздошная а.; 4 - наружная подвздошная а.; 5 - внутренняя срамная а.; 6 - артериальная ветвь к дорсальной доле простаты; 7 - каудальная мочепузырная а.; 8 - уретральная ветвь артерии предстательной железы; 9 - артерия предстательной железы; 10 - средняя прямокишечная а.

Ветви краниальной мочепузырной артерии анастомозировали также с артерией семявыносящего протока и с ветвями артерии предстательной железы (рис. 19).

Предстательная артерия у крыс отходила от внутренней срамной артерии (8 опытов) или от внутренней подвздошной артерии (2 опыта) (рис. 20). Артерия предстательной железы отдавала ветви к дорсальным и боковым долям предстательной железы, шейке мочевого пузыря - каудальная мочепузырная

артерия, а также к уретре. В 2 случаях ветви к дорсальным долям предстательной железы отходили самостоятельно от внутренней срамной артерии (рис. 18).

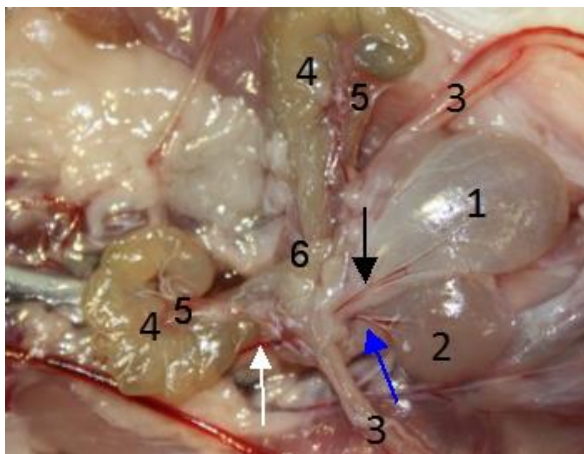


Рис. 19. Артериальные сосуды тазовой полости самца крысы. 1 - мочевого пузыря; 2 - предстательная железа; 3 - семявыносящие протоки; 4 - семенные пузырьки; 5 - свертывающие железы; 6 - ампулярные железы. Белая стрелка - предстательная а., черная стрелка - каудальная мочепузырная а., синяя стрелка - предстательная ветвь.

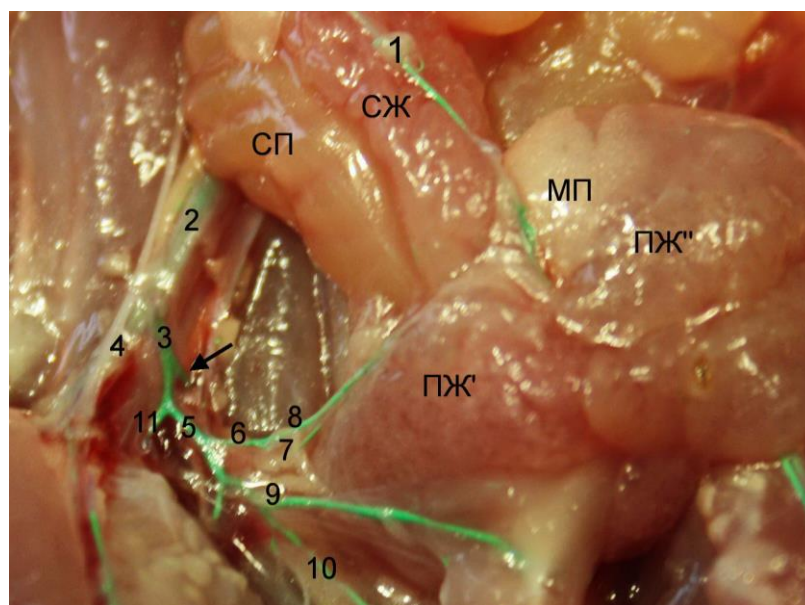


Рис. 20. Артериальные сосуды (зеленые) органов тазовой полости самца крысы. МП - мочевого пузыря; ПЖ' - дорсальная доля, ПЖ'' - боковая доля, ПЖ''' - вентральная доля предстательной железы; СП - семенные пузырьки; СЖ - свертывающие железы; АЖ - ампулярные железы; 1 - краниальная мочепузырная а., смещена; 2 - общая подвздошная а.; 3 - внутренняя подвздошная а.; 4 - наружная подвздошная а.; 5 - внутренняя срамная а.; 6 - а. предстательной железы; 7 - простатическая ветвь; 8 - каудальная мочепузырная а.; 9 - уретральная ветвь; 10 - средняя прямокишечная а.; 11 - внутренняя срамная а. Белая стрелка указывает на отхождение каудальной ягодичной артерии.

Проведение рентгенографии после наливки артериального русла крыс, к сожалению, оказалось малоинформативным в связи с контрастированием большого количества окружающих сосудов мелкого диаметра, не позволяющих оценить ангиоархитектонику интересующих нас органов (рис. 21 А, Б).

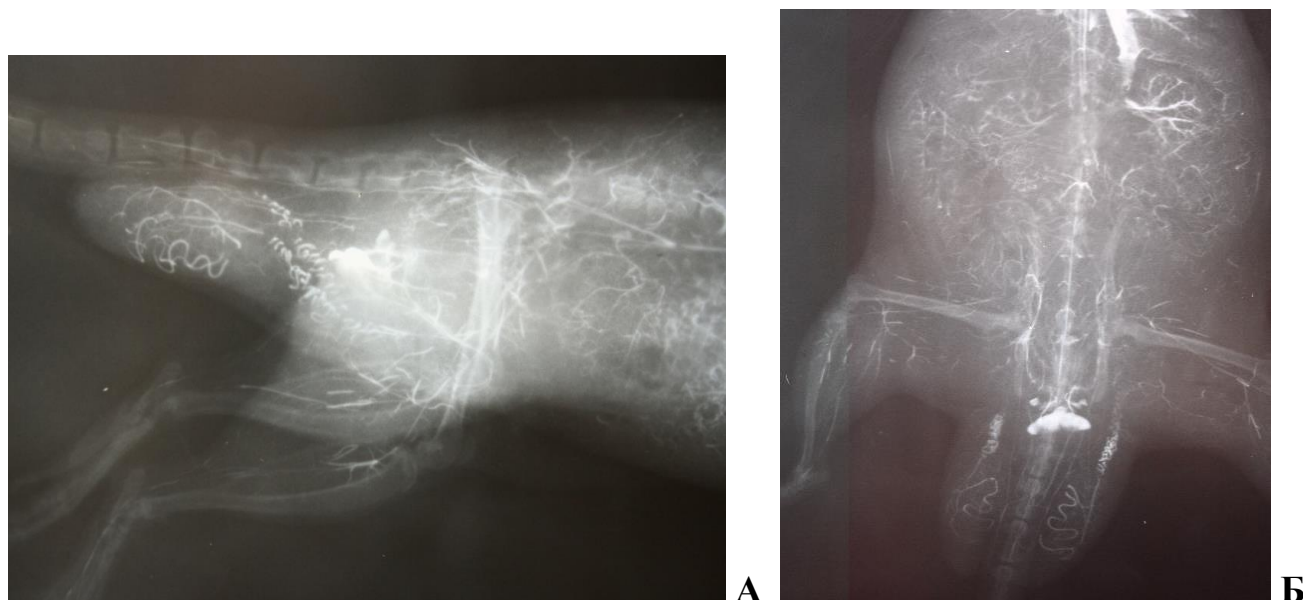


Рис. 21. Ангиография каудальной части туловища самца крысы: А – боковая проекция; Б – дорсо-вентральная проекция.

Результаты проведенных исследований показали универсальность принципа кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у разных видов лабораторных животных. В большинстве случаев, как и у собак, так и у крыс артерии, питающие эти органы, отходили от одного источника – внутренней срамной артерии или общей, или внутренней подвздошных артерий. Индивидуальная вариабельность ангиоархитектоники не нарушала общего принципа – общности кровоснабжения, что подразумевает и общность ее регуляции, обеспечивая координацию функциональной активности этих органов.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С НЕЙГОГЕННОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

4.1. Корреляция изменения кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря

Созданная реографическая система высокого разрешения позволяет детально изучить тонкую структуру реограмм мочевого пузыря и предстательной железы, в том числе, связанную с особенностями кровоснабжения органов. Причем длительная регистрация давления в мочевом пузыре и импеданса мочевого пузыря и предстательной железы в течение постепенного наполнения мочевого пузыря в процессе инфузионной цистометрии позволила выявить зависимость кровоснабжения обоих органов от функционального состояния мочевого пузыря (накопление или изгнание мочи).

Для анализа вариаций импеданса мочевого пузыря и предстательной железы использовали Фурье-преобразование в диапазоне частот от 0,05 Гц до 15,0 Гц. Частота дискретизации составляла 160 Гц. Для анализа выбирали фрагменты длиной 12,8 или 25,6 секунд и соответствующие определенному функциональному состоянию. Выбираемые фрагменты не включали артефакты, вызванные непредвиденными движениями.

Кардиальный пик C1 при Фурье-анализе переменного импеданса мочевого пузыря и предстательной железы регистрируется на частоте сердечных сокращений (3,8-7,0 Гц у крыс и 1,6-2,4 Гц у собак). Гемодинамическое происхождение пика и его зависимость от кровенаполнения сосудов органа была продемонстрирована и изучена в отдельных экспериментах с пережатием магистральных сосудов [36, 40, 44]. Выявляемый сердечный пик C1 позволял судить о состоянии кровоснабжения в изучаемых органах по его выраженности,

которую измеряли с помощью программы в отсчетных единицах (что соответствовало площади под кривой пика) и затем переводили в мОм путем умножения на расчетный коэффициент.

4.1.1. Изменение параметров кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы собак в процессе инфузионной цистометрии

При анализе данных, полученных в ходе инфузионной цистометрии мы выделили 3 периода, а именно фазу опорожненного мочевого пузыря и начала накопления мочи, резервуарную фазу, в которую происходило некоторое повышение внутрипузырного давления (P_{det}) и его стабилизация на этих значениях и эвакуаторную фазу, в которой происходил резкий подъем P_{det} с последующим мочеиспусканием и снижением внутрипузырного давления. В фазу постепенного наполнения мочевого пузыря интенсивность колебаний импеданса возрастала по сравнению с опорожненным органом, а в начале мочеиспускания отмечался резкий скачок активности (рис. 22).

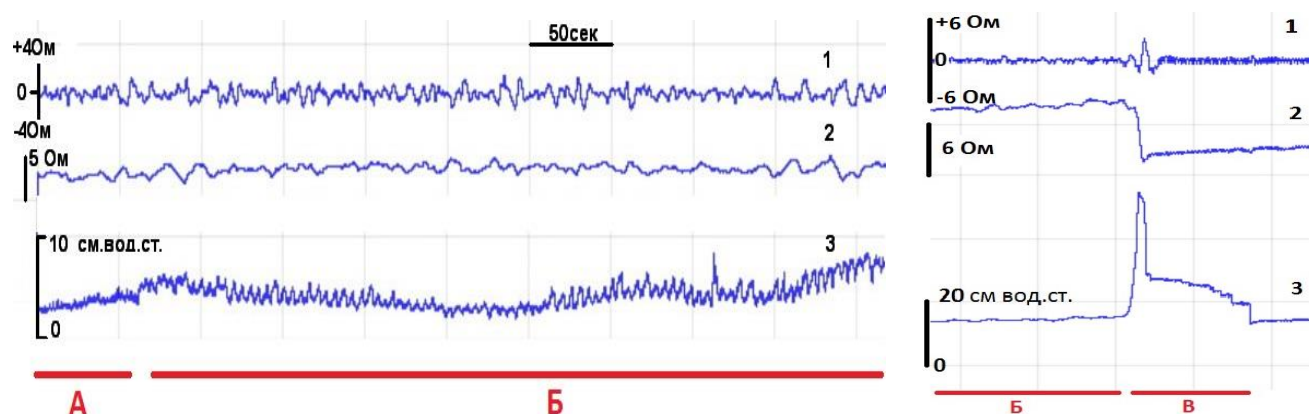


Рис. 22. Запись регистрации переменного (1) и базового (2) импеданса мочевого пузыря, а также внутрипузырного давления (3), в разные функциональные фазы мочевого пузыря: отрезок А - опустошенный мочевой пузырь, Б - резервуарная фаза, В - эвакуаторная фаза (мочеиспускание).

Оценка состояния кровоснабжения мочевого пузыря в эти периоды различной функциональной активности показала, что по мере наполнения органа его кровообращение интенсифицируется. Значения пика $C1$ в резервуарную фазу оказались примерно в 3 раза выше, чем в опорожненном мочевом пузыре, а перед

мочеиспусканием кровотоков в органе еще больше возрастал (в 5 раз по сравнению с опорожненным мочевым пузырем (рис. 23, табл. 1). В фазу эвакуации мочи кровотоков резко падал, поэтому на спектрограммах пик С1 был слабо различим и чаще не дифференцировался, как видно на рисунке 23. Г.

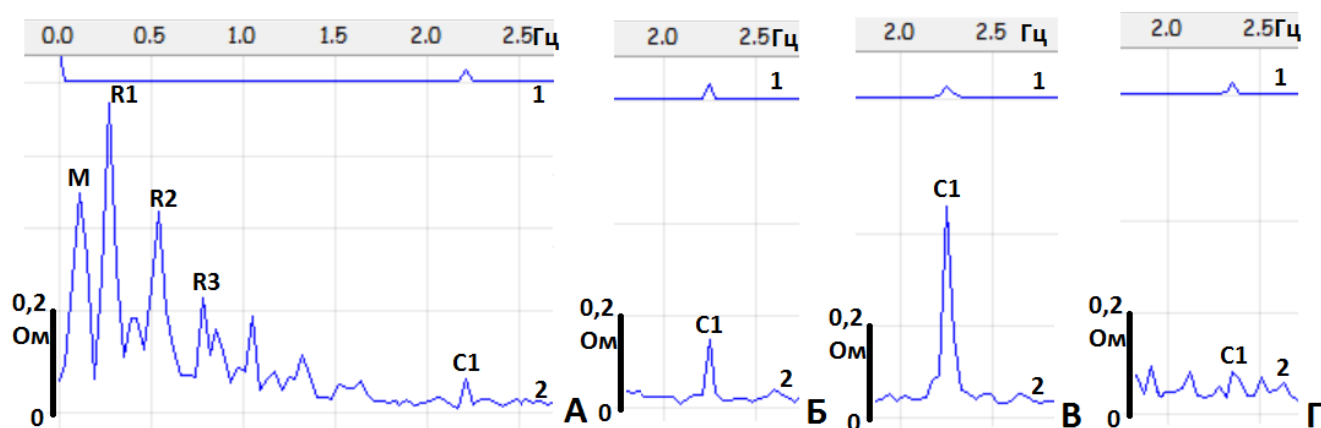


Рис. 23. Типичная спектрограмма ЭКГ (1) и переменного составляющего импеданса (2) опорожненного мочевого пузыря собаки (А), в фазу накопления мочи (Б), перед мочеиспусканием (В) и во время изгнания мочи (Г).

При этом внутрипузырное давление в резервуарную фазу возрастало умеренно (примерно в 2 раза), а в начале фазы изгнания мочи резко увеличивалось (до 45-55 см вод. ст.) (табл. 1).

Таблица 1

Внутрипузырное давление и мощность кардиального пика (С1) в разные фазы активности мочевого пузыря (МП) собак.

Фаза активности мочевого пузыря	Внутрипузырное давление, см вод. ст.	С1 МП, мОм
Пустой	2,7±0,9	10,08±2,88
Накопление мочи	7,5±3,3	30,48±8,16*
Перед мочеиспусканием	50,4±4,8	49,92±6,01**

Достоверность различий: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Эти данные свидетельствуют, что в физиологических условиях имеется взаимосвязь между величиной внутрипузырного давления и интенсивностью кровоснабжения мочевого пузыря. Полученные нами результаты согласуются с

данными других авторов, показавших, что переполнение мочевого пузыря кроликов в начальный период сопровождается усилением его кровоснабжения [200, 201].

Учитывая общность кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы, мы оценили также влияния изменения внутрипузырного давления на кровоснабжение простаты и выявили принципиально такие же закономерности, как и в отношении кровоснабжения мочевого пузыря. Изменение степени наполнения мочевого пузыря существенно отражалось на колебаниях импеданса мочевого пузыря. Как и в мочевом пузыре в период, предшествующей мочеиспусканию и в ранней его фазе зарегистрировано возрастание частоты и амплитуды колебаний базового импеданса предстательной железы (рис. 24).

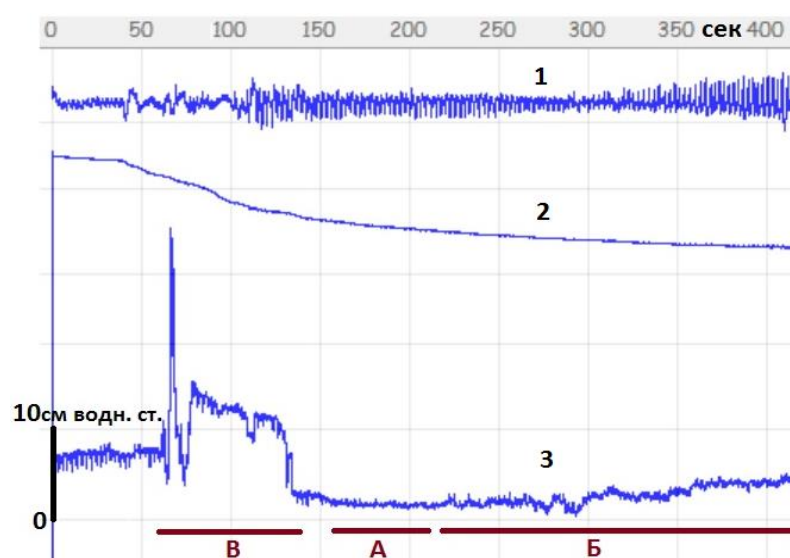


Рис. 24. Одновременная запись ЭКГ (1), базового (2) импеданса предстательной железы и внутрипузырного давления (3) собаки в фазу опорожненного мочевого пузыря (А), резервуарную фазу (Б) и в момент мочеиспускания (В).

Спектральный анализ этих колебаний показал, что значения кардиального пика С1 при мочеиспускании оказались меньшими, чем в фазу накопления мочи в мочевом пузыре, а особенно при максимальном его наполнении (рис. 25).

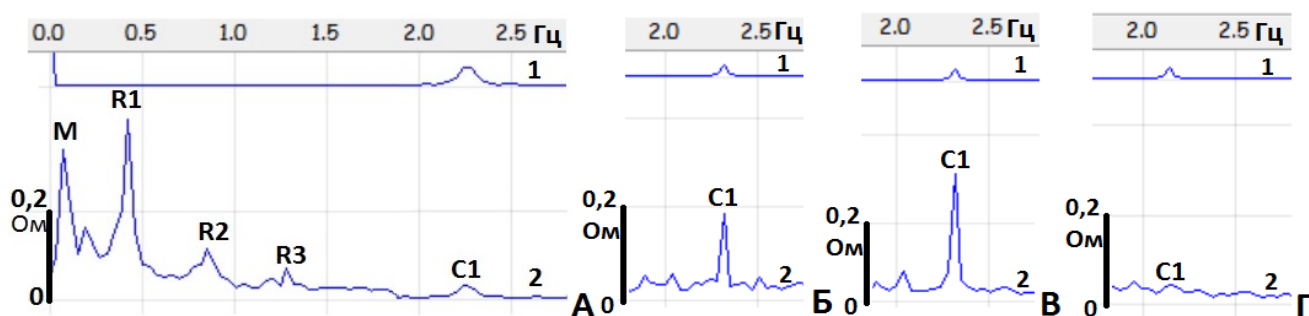


Рис. 25. Спектрограмма ЭКГ (1) и переменного импеданса (2) предстательной железы собаки при опорожненном мочевом пузыре (А), в фазу накопления мочи (Б), при максимальном его наполнении (В) и в фазу мочеиспускания (Г).

Средние значения этого показателя в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря представлены в таблице 2. В фазу наполнения мочевого пузыря пик С1 возрастал примерно в 2,5 раза, перед мочеиспусканием – почти в 3 раза.

Таблица 2

Значения кардиального пика (С1) предстательной железы (ПЖ) в разные фазы наполнения мочевого пузыря у собак

Фаза активности мочевого пузыря	С1 ПЖ, мОм
Пустой МП	14,64±6,96
Накопление мочи	36,24±10,32*
Перед мочеиспусканием	41,76±7,2*

Достоверность различий: * - $p < 0,05$

Таким образом, изменение внутрипузырного давления влияет на состояние кровоснабжения не только мочевого пузыря, но и предстательной железы. Синхронность изменений состояния кровоснабжения этих органов иллюстрирует рисунок 26.

Наполнение мочевого пузыря приводило к интенсификации интраорганной гемодинамики (увеличение кардиального пика С1) не только в мочевом пузыре, но и в предстательной железе собак. Корреляционный анализ выявил высокодостоверную положительную корреляцию между этими показателями. Коэффициент корреляции Пирсона составил $r=0,814$, достоверность корреляции $p < 0,001$.

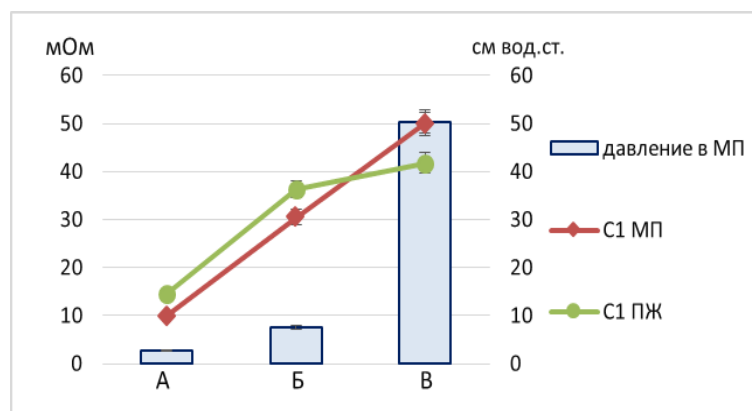


Рис. 26. Синхронное изменение параметров гемодинамики (значение пика C1) мочевого пузыря (МП) и предстательной железы (ПЖ) собак в сопоставлении со значениями внутрипузырного давления в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря: А - пустой, Б - резервуарная фаза, В - максимальное наполнение.

4.1.2. Изменение параметров кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы крыс в процессе инфузионной цистометрии

Эксперименты, проведенные на молодых половозрелых крысах в возраст 6-12 мес. (n=15), выявили принципиально те же закономерности, что и в опытах на собаках с некоторыми особенностями. Они заключались в том, что с началом капельной инфузионной цистометрии активность колебаний импеданса мочевого пузыря снижалась, но по мере его наполнения амплитуда колебаний возрастала, а при начале мочеиспускания наблюдался комплекс высокоамплитудных колебаний импеданса. После эвакуации мочи колебания импеданса некоторое время оставались сниженными (рис. 27). Фаза опустошенного мочевого пузыря у крыс краткосрочная и слабо дифференцируемая, поэтому в измерения входила начальная стадия наполнения пузыря мочой. При этом в условиях тиопенталового наркоза у крыс не происходило полноценного акта мочеиспускания, а при максимальном наполнении пузыря начиналось подтекание мочи по уретре. В связи с этим, полученные данные в фазу пустого мочевого пузыря могут иметь определенный коэффициент погрешности, а для их уточнения необходимы иные условия эксперимента.

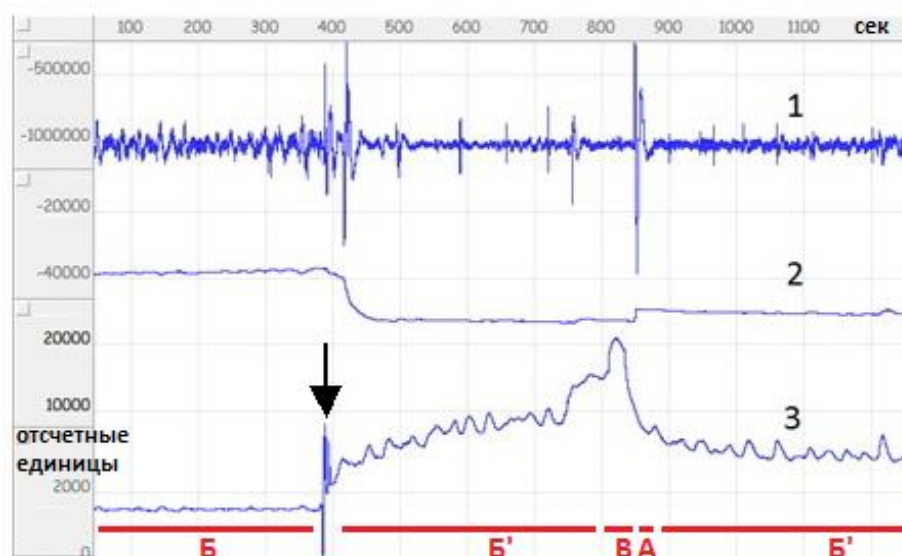


Рис. 27. Запись переменного (1) и базового (2) импеданса мочевого пузыря крысы и динамики внутрипузырного давления при инфузионной цистометрии (3). Черная стрелка – начало инфузионной цистометрии. Красными отрезками обозначены фазы наполнения мочевого пузыря: А - после эвакуации мочи, отрезок Б - резервуарная фаза до инфузии, Б' - фаза накопления мочи с инфузией физраствора, В - эвакуаторная фаза (мочеиспускание).

Спектральный анализ этих колебаний с определением мощности кардиального пика С1 выявил, что, как и у собак, по мере наполнения мочевого пузыря интенсивность кровоснабжения органа возрастает, особенно перед началом мочеиспускания (рис. 28).

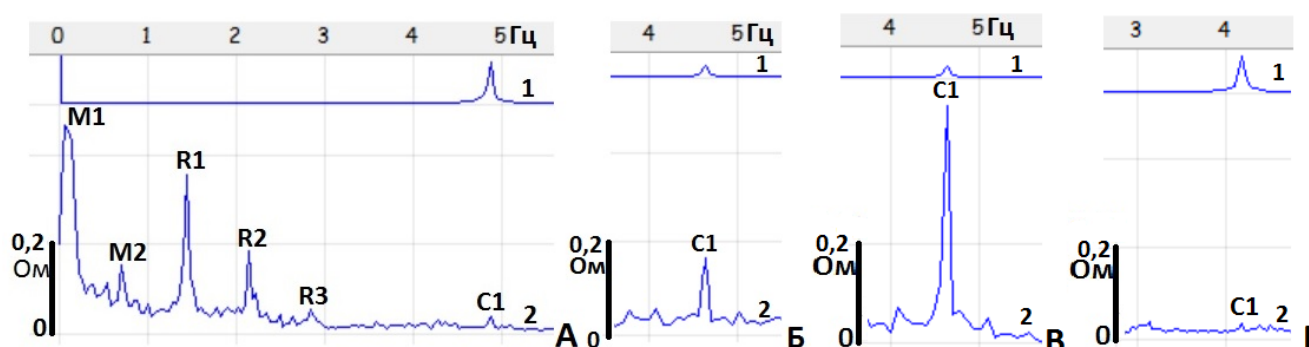


Рис. 28. Спектрограммы ЭКГ (1) и переменного составляющего импеданса (2) мочевого пузыря крысы после опорожнения (А), в фазу накопления мочи (Б), при максимальном его наполнении (В) и во время эвакуация мочи (Г).

Средние значения этого показателя в фазу наполнения мочевого пузыря увеличивались почти в 3 раза по сравнению с опорожненным мочевым пузырем, а при начале мочеиспускания – примерно в 5,5 раз (табл. 3).

Таблица 3

Изменение кардиального пика С1 в зависимости от фазы функциональной активности мочевого пузыря (МП) и внутрипузырного давления у крыс

Фаза активности МП	Внутрипузырное давление, см вод. ст.	С1 МП, мОм
Пустой мочевой пузырь	4,6±1,4	12,96±4,08
Накопление мочи	8,2±3,7	45,36±6,24**
Перед мочеиспусканием	38,7±4,5	70,56±7,92***

Достоверность различий: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Во время эвакуации мочи сердечный пик (С1) значительно снижался, потому был слабо различим на спектрограммах, а его значения были ничтожно малы при подсчетах (менее 0,03 Ом).

В предстательной железе крыс при наполнении мочевого пузыря кровообращение также интенсифицировалось (рис. 29).

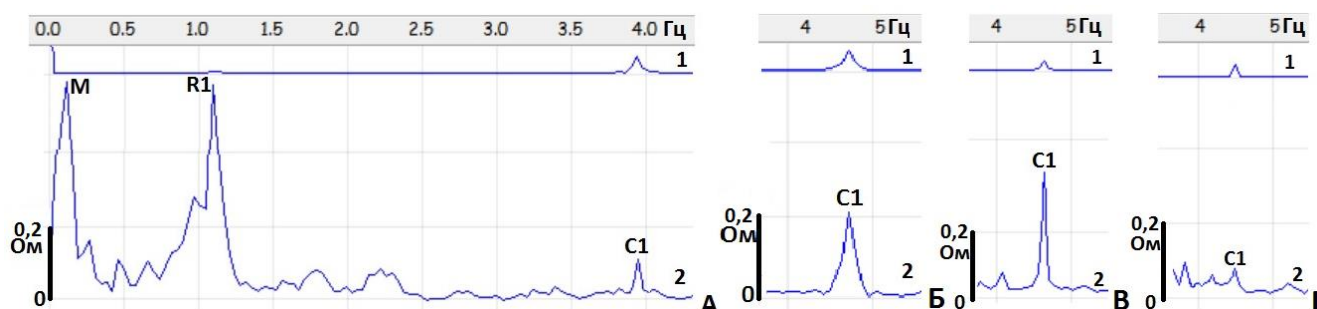


Рис. 29. Спектрограмма ЭКГ (1) и переменного импеданса (2) предстательной железы крысы при опорожненном мочевом пузыре (А), в фазу накопления мочи (Б), перед мочеиспусканием (В) и в период мочеиспускания (Г).

Средние значения пика С1 предстательной железы в фазу накопления мочи превышали исходные значения (во время и после опорожнения мочевого пузыря) примерно в 1,5 раза, а перед мочеиспусканием – в 2,5 раза (табл. 4).

Таким образом, у крыс, как и у собак происходят синхронные изменения кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от степени наполнения мочевого пузыря и фазы его функциональной активности

(накопление мочи или мочеиспускание). Иллюстрацией этих взаимоотношений является рисунок 30.

Таблица 4

Изменение пика С1 предстательной железы (ПЖ) в зависимости от фазы функциональной активности мочевого пузыря у крыс

Фаза активности мочевого пузыря	С1 ПЖ, мОм
Пустой мочевой пузырь	19,68±3,36
Накопление мочи	30,96±7,68*
Перед мочеиспусканием	49,55±8,83*

Достоверность различий: * - $p < 0,05$

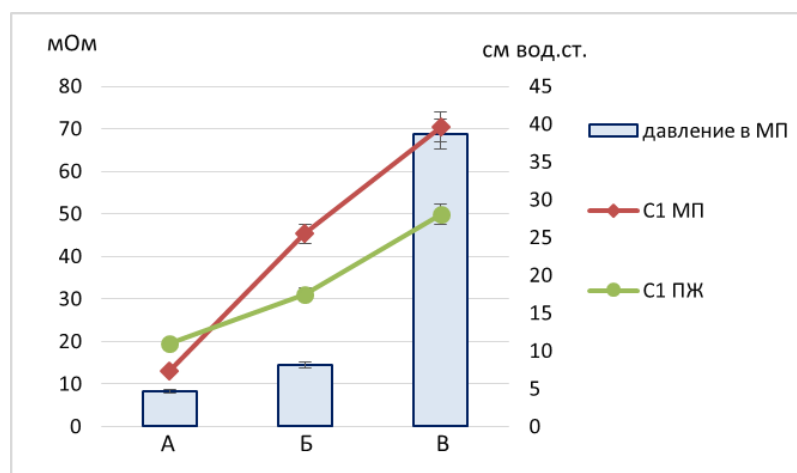


Рис. 30. Синхронное изменение параметров гемодинамики (пик С1) мочевого пузыря (МП) и предстательной железы (ПЖ) у крыс в зависимости от внутрипузырного давления в разные фазы активности мочевого пузыря: А - пустой мочевой пузырь, Б - резервуарная фаза, В - максимальное наполнение мочевого пузыря.

Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между изменением значений пика С1 в мочевом пузыре и предстательной железе крыс в зависимости фазы функциональной активности мочевого пузыря. Коэффициент корреляции Пирсона составил $r=0,867$, при степени достоверности $p < 0,001$.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что выявленная взаимосвязь между изменением кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от функционального состояния мочевого

пузыря носит общебиологический характер, проявляясь у разных видов лабораторных животных. Известно, что в резервуарную фазу сохранения низкого внутрипузырного давления при увеличивающемся объеме мочи достигается расслаблением детрузора. Возможно, что регуляторные молекулы, вызывающие расслабление гладкомышечных клеток детрузора (например, оксид азота - NO) [150] оказывают аналогичное действие на гладкомышечные клетки интраорганных артерий, приводя к их вазодилатации и интенсификации кровотока. Весьма вероятно участие в этом нейрогенной вегетативной регуляции, поскольку в мочевом пузыре присутствуют NO-содержащие нервные окончания [72]. Аналогичный механизм действия может реализовываться для предстательной железы, но при этом более вероятна значимость нейрогенных влияний.

В доступной нам литературе мы не обнаружили данных, характеризующих изменения кровоснабжения нормального мочевого пузыря в динамике в процессе его постепенного наполнения мочой. Также мы не нашли данных о состоянии кровоснабжения предстательной железы в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря. В то же время имеются данные ряда авторов, что непосредственно в период мочеиспускания происходит уменьшение кровотока в сосудах мочевого пузыря как в экспериментальных исследованиях на интактных животных [118], так и при обследовании людей-добровольцев [141], что связывается со сдавлением интраорганных сосудов сократившимся детрузором. После прекращения мочеиспускания кровотоки в органе полностью восстанавливались или даже возникала реактивная гиперемия [141]. При этом парциальное напряжение кислорода в ткани мочевого пузыря снижалось только на период активного мочеиспускания, а до и после него оставалось на нормальном уровне [199]. То есть, период тканевой гипоксии был кратковременным, затрагивал только фазу активного мочеиспускания и не приводил к негативным последствиям.

В наших исследованиях мы также выявили резкое ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря в фазу мочеиспускания, что проявлялось в уменьшении размеров кардиального пика C1 на спектрограмме.

Выявленная синхронность изменений кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы подразумевает, с одной стороны, общность регуляции кровоснабжения этих органов, а с другой стороны – их функциональное взаимодействие, в том числе в механизме удержания мочи и ее изгнания. Изучению этих вопросов были посвящены дальнейшие исследования.

4.2. Изучение взаимосвязи состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы с нейрогенной регуляцией функции этих органов в различные фазы функциональной активности мочевого пузыря

Известно, что нейрогенная регуляция является важнейшим фактором, обеспечивающим функцию эвакуации мочи. Нарушение нервных связей с тазовыми органами в результате травмы или заболеваний центральной нервной системы ведет к разнообразным нарушениям функции мочеиспускания в виде атонии мочевого пузыря, сфинктерно-детрузорной диссинергии, гиперактивности, сморщивания мочевого пузыря, что объединяется понятием нейрогенный мочевой пузырь. Существенную роль в формировании этих нарушений может играть дисрегуляция кровоснабжения тазовых органов. Для уточнения роли нейрогенных воздействий в обеспечении адекватного кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы важно изучить характер взаимоотношений вегетативной нейрогенной регуляции с состоянием кровоснабжения этих органов в различные фазы функциональной активности нормального мочевого пузыря.

Эту возможность дает использованный нами метод высокочувствительной импедансометрии мочевого пузыря и предстательной железы с проведением мультициклического спектрального анализа малых колебаний импеданса по Фурье (гармонический анализ биоимпеданса), что позволяет оценивать состояние

кровообращения органа по величине кардиального пика С1 одновременно с регистрацией активности симпатических и парасимпатических воздействий по величине низкочастотного Майеровского пика М1 и высокочастотного респираторного пика R1, выявляемого на частоте дыхания [19, 21, 39, 40, 138, 186 и др.]. Пик М1 регистрировали на низких частотах (low frequency - LF) у крыс в диапазоне 0,05-0,43 Гц, у собак - 0,05-0,25 Гц). Пик R1 определяли на частоте дыхания на высоких частотах (high frequency - HF) порядка 0,4 Гц у собак и 1 Гц у крыс (около 25 и 60 дыханий в минуту соответственно).

Исходя из поставленных нами задач, мы измеряли симпатическую и парасимпатическую активности мочевого пузыря и предстательной железы у собак и крыс в разные фазы наполнения мочой пузыря с помощью гармонического анализа биоимпеданса.

4.2.1. Взаимоотношения нейрогенной активности и состояния кровообращения мочевого пузыря и предстательной железы у собак

Известно, что в фазу накопления мочи происходит усиление симпатической активности, что обеспечивает расслабление мочевого пузыря. Во время мочеиспускания активность симпатической нервной системы угнетается, а усиливается активность парасимпатического звена, отвечающей за сокращение детрузора [11, 25, 46, 176, 212]. Проведенные нами исследования активности симпатического и парасимпатического звена нейрогенной регуляции мочевого пузыря собак при различной степени его наполнения показали, что при умеренном наполнении мочевого пузыря (резервуарная фаза) происходит возрастание нейрогенных воздействий на орган, причем степень увеличения активности симпатических влияний преобладает над усилением парасимпатической активности (рис. 31). Непосредственно перед мочеиспусканием происходит резкое возрастание парасимпатической активности при снижении симпатических влияний на мочевой пузырь, что инициирует акт мочеиспускания.

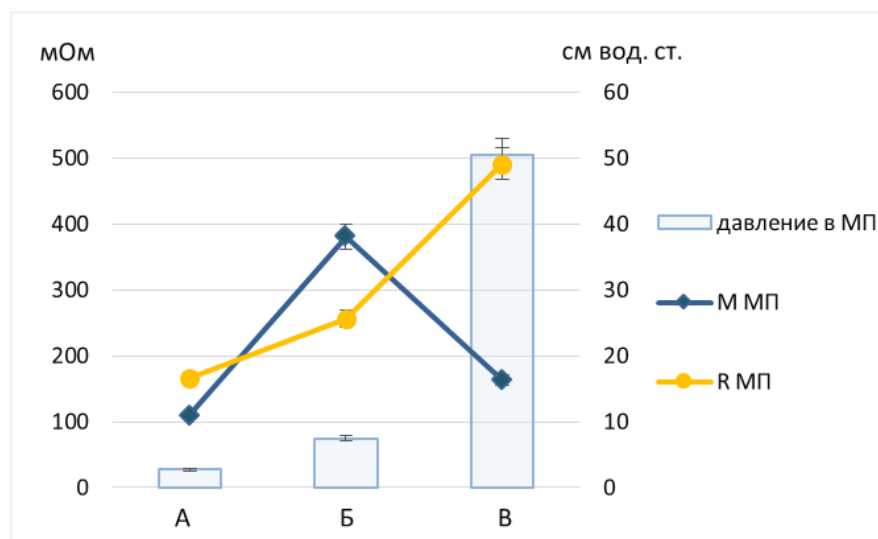


Рис. 31. Активность симпатических (М) и парасимпатических (R) влияний на мочевой пузырь (МП) собак в разные фазы активности мочевого пузыря: А - опорожненный МП, Б - накопление мочи, В - мочеиспускание.

Наблюдаемые противоположные изменения спектральных М- и R-пиков демонстрируют реципрокные отношения симпатического и парасимпатического отдела автономной нервной системы: активизация симпатической активности в фазу накопления мочи, способствующей снижению тонуса и поддержанию низкого внутрипузырного давления, и активизация парасимпатической нервной активности в фазу изгнания мочи, ответственной за сократительную функцию детрузора, что соответствует современному пониманию особенностей функционирования нижних мочевых путей.

В предстательной железе собак также происходили изменения в активности нейрогенных воздействий на орган в зависимости от фазы активности мочевого пузыря. Однако, эти изменения были противоположны тем изменениям, которые зарегистрированы в мочевом пузыре. В фазу наполнения мочевого пузыря активность симпатических воздействий на предстательную железу снижалась, тогда как парасимпатическая стимуляция возрастала, а в фазу изгнания мочи, наоборот, симпатическая активность увеличивалась на фоне снижения парасимпатической стимуляции (рис. 32).

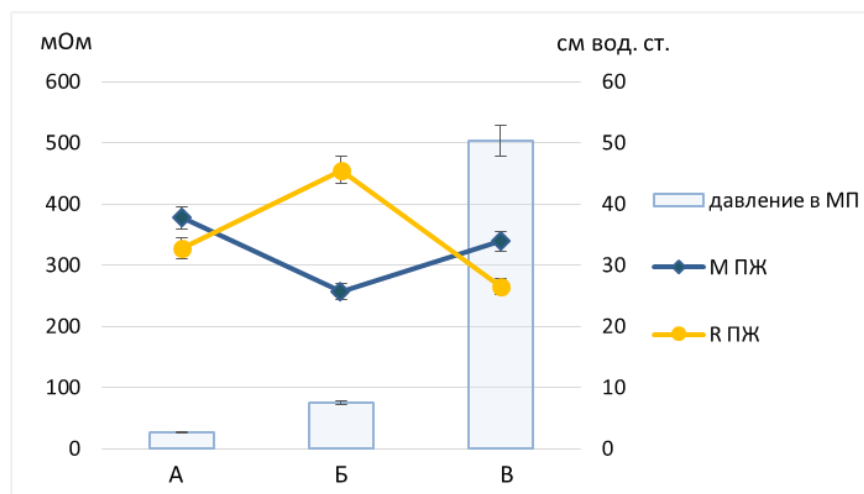


Рис. 32. Активность симпатических (М) и парасимпатических (R) влияний на предстательную железу (ПЖ) собак в разные фазы активности мочевого пузыря: А - пустой мочевой пузырь, Б - накопление мочи, В - мочеиспускание.

Средние значения параметров нейрогенной активности представлены в таблице 5.

Таблица 5

Параметры нейрогенной активности мочевого пузыря (МП) и предстательной железы (ПЖ) собак в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря

Фаза активности мочевого пузыря	M1 МП, МОм	R1 МП, МОм	M1 ПЖ, МОм	R1 ПЖ, МОм
Пустой МП	110±48	167±18	377±88	327±39
Накопление мочи	380±50	256±79	256±79	455±49
Перед мочеиспусканием	163±39	491±57	338±53	265±48

Учитывая, что симпатическая (адренэргическая) стимуляция способствует расслаблению гладкомышечных клеток мочевого пузыря, а парасимпатические (холинэргические) воздействия вызывают их сокращение, можно сделать вывод, что в фазу накопления мочи нейрогенные влияния направлены на расслабление мочевого пузыря и повышение тонуса предстательной железы, что должно способствовать удержанию мочи. В эвакуаторную фазу изменения нейрогенной вегетативной регуляции должны способствовать сокращению мочевого пузыря при снижении тонуса предстательной железы, то есть, облегчать процесс эвакуации мочи.

Полученные результаты мы сопоставили с изменением параметров кровоснабжения изучаемых органов. Так по мере наполнения мочевого пузыря и усиления симпатических влияний на орган происходило усиление его кровоснабжения. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную зависимость между значениями этих параметров. Коэффициент корреляции Пирсона составил $r=0,875$ (достоверность взаимосвязи - $p<0,001$). В предстательной железе выявили обратную зависимость – интенсификация кровоснабжения предстательной железы происходила на фоне ослабления симпатических влияний на орган. Коэффициент корреляции Пирсона составил $r=0,689$ (достоверность взаимосвязи $p<0,01$). В фазу изгнания мочи мы не имели возможности определить параметры кровотока в органах в связи с тем, что для этого необходим более длительный период регистрации, чем длилась фаза мочеиспускания. Но в сопоставлении с данными литературы (приведены выше) можно заключить, что в эту фазу уменьшение симпатических и увеличение парасимпатических влияний сопровождается ухудшением кровоснабжения мочевого пузыря. В отношении предстательной железы данных литературы мы не обнаружили.

То есть, можно предположить, что изменения кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря в значительной степени опосредуются нейрогенными влияниями на эти органы и эти влияния взаимосвязаны.

Для дальнейшего уточнения нейрогенных влияний на изучаемые органы мы изучили их изменения в сопоставлении с изменением параметров кровоснабжения при спонтанных колебаний тонуса мочевого пузыря в фазу накопления мочи. Установлено, что в накопительную фазу тонус мочевого пузыря периодически меняется, что приводит к колебаниям внутрипузырного давления, причем, с увеличением степени наполнения мочевого пузыря амплитуда этих колебаний возрастает [11]. В наших опытах мы зарегистрировали эти колебания, как в отношении тонуса, так и внутрипузырного давления. Отражением спонтанных

колебаний тонуса стенки мочевого пузыря являлись колебания значений базового импеданса органа, поскольку уплотнение стенки органа ведет к повышению его импеданса. В мочевом пузыре повышение тонуса стенки сопровождалось увеличением внутрипузырного давления и, наоборот, уменьшению тонуса соответствовало снижение внутрипузырного давления (рис. 33. А).

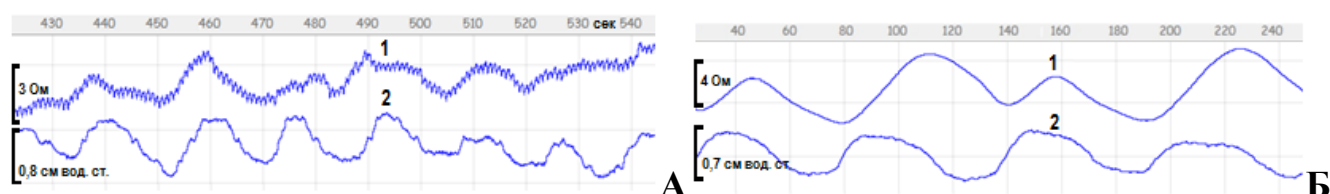


Рис. 33. Синхронные колебания базового импеданса (1) и внутрипузырного давления (2) мочевого пузыря (А) и предстательной железы (Б) в резервуарную фазу функциональной активности мочевого пузыря.

В предстательной железе также зарегистрированы циклические колебания тонуса (базового импеданса), однако, эти колебания несколько запаздывали по отношению к колебаниям внутрипузырного давления. Рост тонуса простаты происходит позднее пика внутрипузырного давления (рис. 33. Б).

Таким образом, спонтанные колебания тонуса мочевого пузыря, приводящие к временному повышению внутрипузырного давления, через небольшой промежуток времени сопровождаются повышением тонуса предстательной железы, что должно приводить к повышению сопротивления уретры и может рассматриваться как проявление участия предстательной железы в механизме удержания мочи.

Мы также зарегистрировали реципрокные взаимоотношения нейрогенной симпатической и парасимпатической активности в циклических колебаниях тонуса мочевого пузыря и предстательной железы. В мочевом пузыре в фазу повышения напряжения стенки мочевого пузыря преобладала парасимпатическая (холинэргическая) стимуляция (пик R1 преобладал над пиком M1), стимулирующая сокращение гладкомышечных клеток, а в фазу расслабления стенки наблюдалась обратная картина — преобладание симпатических

(адренэргических) воздействий, снижающих тонус сократительных элементов (рис. 34). В предстательной железе, наоборот, в фазу повышения тонуса зарегистрировано преобладание симпатических воздействий (пика M1), тогда как в фазу расслабления – преобладала парасимпатическая активность (пик R1) (рис. 35).

В соответствии с изменением нейрогенных влияний мы зарегистрировали колебания состояния кровоснабжения в стенке мочевого пузыря. При сопоставлении колебаний кровоснабжения органа (значения кардиального пика C1) с колебаниями нейрогенной активности выявили, что повышение симпатической (адренэргической) активности (пик M1), как правило сопровождалось уменьшением кровотока, тогда как при активизации парасимпатических (холинэргических) влияний (пик R1) кровотоки синхронно возрастал (рис. 36).

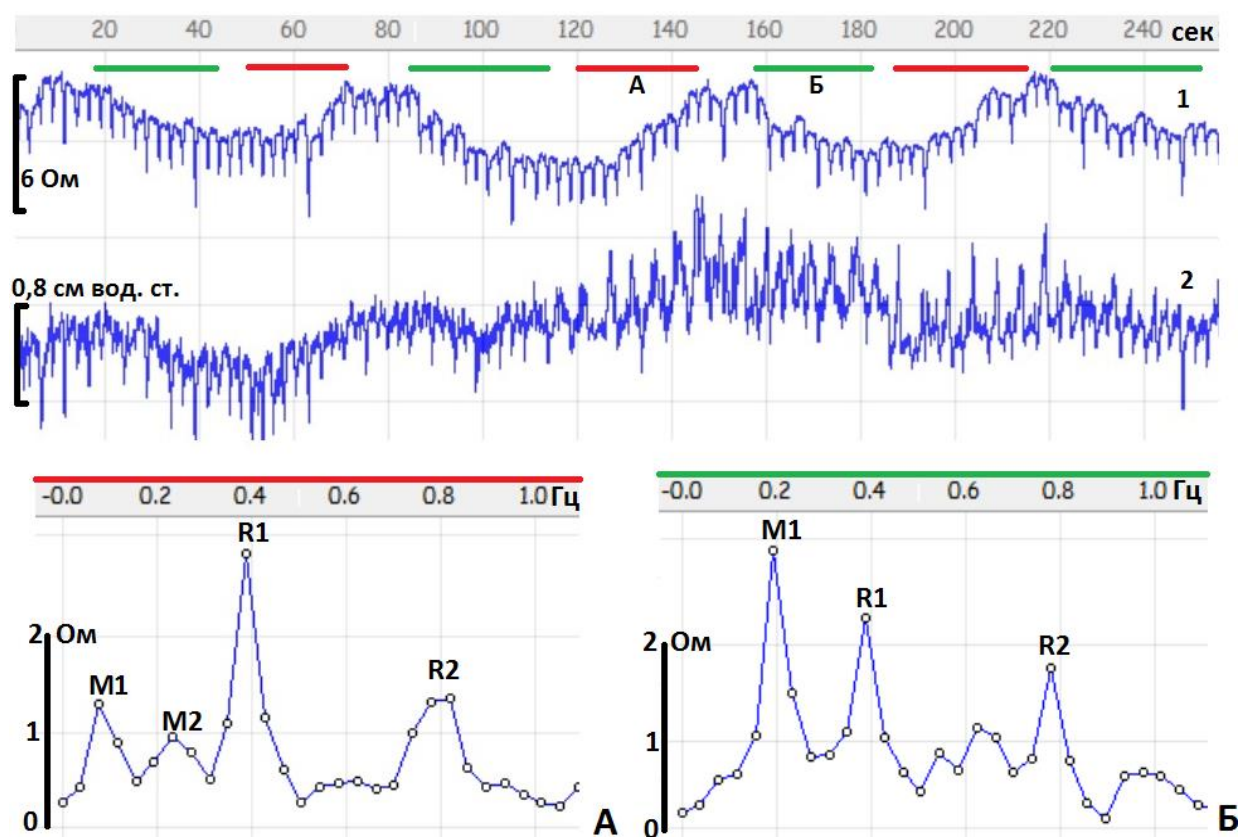


Рис. 34. I. Колебание за записи мочевого пузыря собаки базового импеданса (1) и внутрипузырного давления. II. Соотношение пиков M1 и R1 в спектре переменного биоимпеданса записи при увеличении (красные участки) и снижении (зеленые отрезки) тонуса (А – повышение тонуса, Б – расслабление стенки).

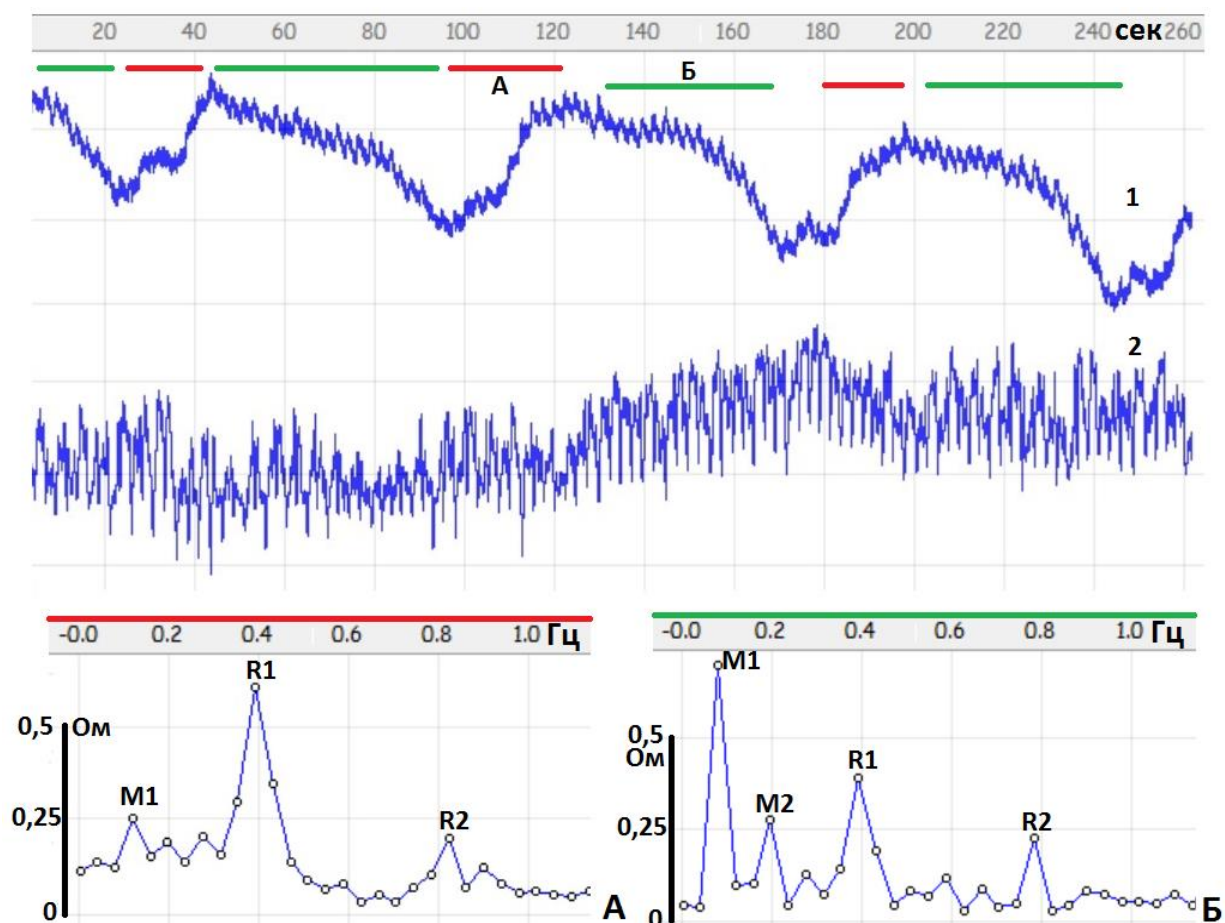


Рис. 35. I. Колебание за записи предстательной железы собаки базового импеданса (1) и внутрипузырного давления. II. Соотношение пиков M1 и R1 в спектре переменного импеданса в разные фазы колебаний ее тонуса (обозначения те же).

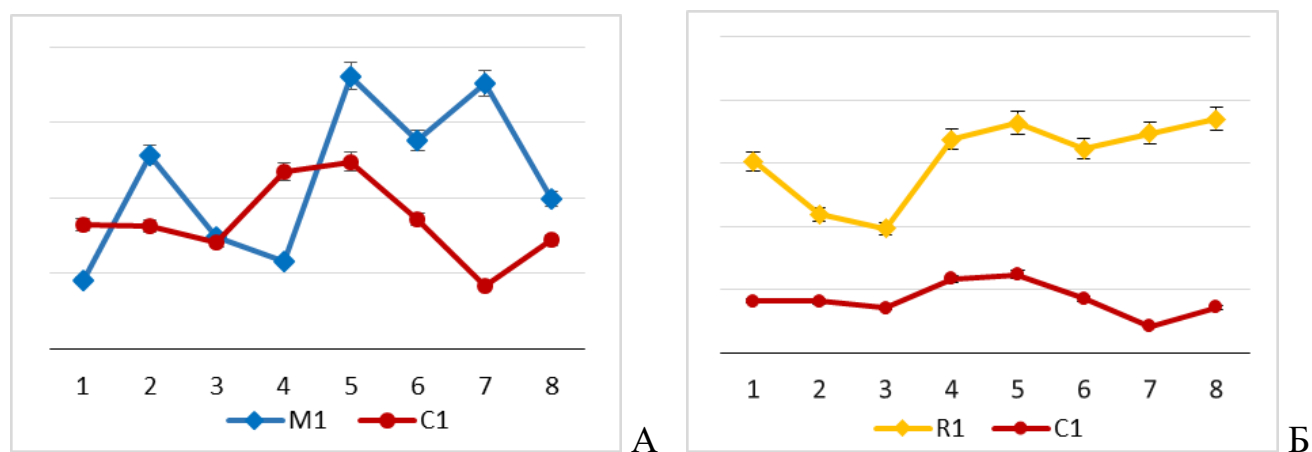


Рис. 36. Корреляция уровня кровотока и активности симпатических (А) и парасимпатических (Б) влияний в мочевом пузыре в разные фазы колебаний его тонуса.

Эти данные еще раз подтверждают нейрогенную природу регуляции состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы не только в связи с накоплением и изгнанием мочи, но и в более тонких механизмах обеспечения функции мочевыведения.

4.2.2. Взаимоотношения нейрогенной активности и состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у крыс

Выявленные взаимосвязи нейрогенной активности и состояния кровоснабжения изучаемых органов у собак мы подтвердили в экспериментах на крысах. Как и у собак при повышении внутрипузырного давления в фазу накопления мочи происходила активизация нейрогенной активности, причем симпатическая стимуляция возрастала более значительно, чем парасимпатическая. При максимальном наполнении мочевого пузыря и в начале мочеиспускания происходило резкое уменьшение симпатической активности при значительном росте парасимпатической стимуляции (рис. 37).

Таким образом, у крыс, как и у собак противоположные изменения спектральных М- и R- пиков демонстрируют реципрокные отношения симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, обеспечивающих функцию накопления и последующего изгнания мочи.

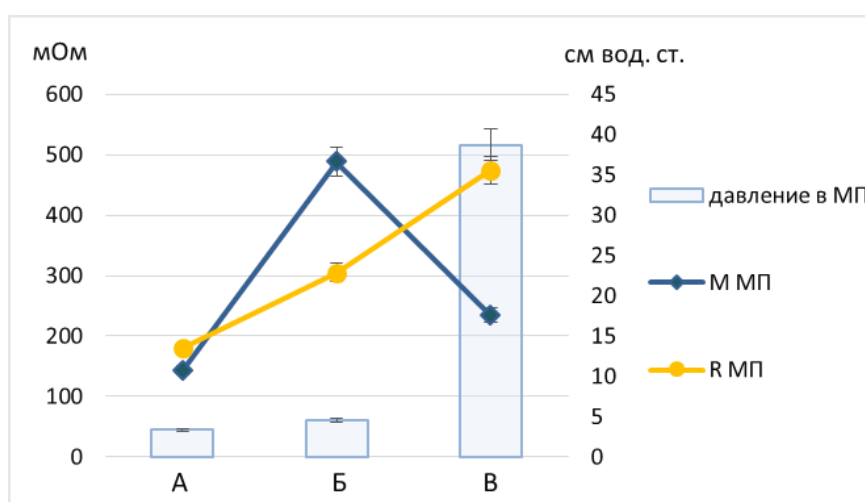


Рис. 37. Взаимосвязь внутрипузырного давления и нейрогенной активности мочевого пузыря (МП) крыс при инфузионной цистометрии.

В предстательной железе изменения соотношения симпато-парасимпатической активности в зависимости от функционального состояния мочевого пузыря носили обратный характер: в тот период резервуарной фазы, когда внутрипузырное давление держится на умеренно повышенных значениях, зарегистрировано выраженное снижение симпатической стимуляции при возрастании парасимпатической активности, тогда как при максимальном наполнении мочевого пузыря и начале мочеиспускания симпатическая активность возрастает и парасимпатическая, наоборот, уменьшается (рис. 38).

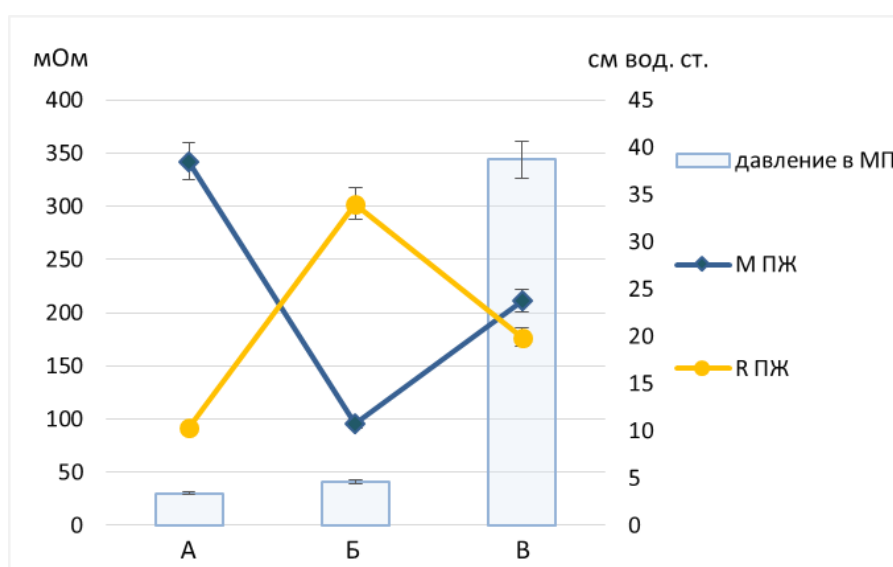


Рис. 38. Взаимосвязь внутрипузырного давления и нейрогенной активности предстательной железы (ПЖ) при разной степени наполнения мочевого пузыря в процессе инфузионной цистометрии.

Сопоставление динамики симпато-парасимпатических взаимодействий в мочевом пузыре и предстательной железе крыс в зависимости от фазы функциональной активности мочевого пузыря представлена в таблице 6. Из этих данных видно, что в каждую из фаз изменения пика М1 в изученных органах носят разнонаправленный характер: увеличение М1 в мочевом пузыре сопровождается его уменьшением в предстательной железе, и наоборот, уменьшение этого пика в мочевом пузыре соответствует его увеличению в предстательной железе. В отношении пика R1 выявлены несколько другие

взаимоотношения: в фазу накопления мочи значения пика в обоих органах возрастают, но в большей степени в предстательной железе, тогда как в фазу изгнания дальнейший рост пика R1 в мочевом пузыре сопровождается почти двукратным его снижением в предстательной железе.

Таблица 6

Взаимоотношения пиков M1 и R1 в мочевом пузыре (МП) и предстательной железе (ПЖ) крыс

Фаза активности мочевого пузыря	M1 МП, мОм	R1 МП, мОм	M1 ПЖ, мОм	R1 ПЖ, мОм
Пустой МП	143±26	179±34	342±21	91±19
Накопление мочи	488±172	304±90	95±12	302±81
Перед мочеиспусканием	234±86	473±41	211±30	176±27

Такие взаимоотношения косвенно свидетельствуют о том, что в фазу накопления мочи нейрогенные воздействия направлены на повышение тонуса предстательной железы, что вносит свой вклад в механизм удержания мочи, тогда как в фазу изгнания нейрогенные воздействия способствуют снижению тонуса органа, и, следовательно, облегчению мочеиспускания. Это изменения полностью соответствуют тем, которые были выявлены в экспериментах на собаках.

Сопоставление симпато-парасимпатического баланса с состоянием кровотока в изучаемых органах показало, что интенсификация кровоснабжения мочевого пузыря при его переполнении происходила пропорционально возрастанию парасимпатической активности в органе, тогда как в предстательной железе зависимость была не линейной. В начальную резервуарную фазу интенсификация кровоснабжения также сопровождалась возрастанием парасимпатической активности, однако, при максимальном наполнении мочевого пузыря кровоток оставался высоким, несмотря на значительное уменьшение парасимпатической активности. Эти данные свидетельствуют о наличии модулирующих факторов нейрогенной регуляции кровотока в тазовых органах.

4.3. Заключение

Проведенные исследования на интактных животных (собаки, крысы) выявили общебиологические закономерности взаимосвязанности функции мочевого пузыря и предстательной железы в обеспечении накопления и эвакуации мочи. Была выявлена синхронность изменения кровоснабжения обоих органов в зависимости от фазы функциональной активности мочевого пузыря и реципрокный характер изменений симпато-парасимпатической нейрогенной регуляции функции этих органов. Расслабление мочевого пузыря в фазу накопления мочи с поддержанием низкого внутрипузырного давления за счет активации симпатической стимуляции сопровождается повышением тонуса предстательной железы, опосредуемого парасимпатическими влияниями. В то же время при эвакуации мочи при сокращении мочевого пузыря происходит снижение тонуса предстательной железы, приводя к уменьшению сопротивления уретры и облегчению мочеиспускания. Координированные взаимоотношения выявлены также при спонтанных колебаниях тонуса мочевого пузыря в фазу накопления мочи: рост тонуса детрузора сопровождается небольшой задержкой повышением тонуса предстательной железы.

Эти данные подтверждают участие предстательной железы в механизме удержания мочи и ее эвакуации.

Дальнейшие исследования были посвящены изучению выявленных взаимодействий при патологических состояниях – острой задержке мочи и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Для оценки взаимосвязи состояния кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы при нарушении мочеиспускания, вызванном заболеваниями нижних мочевых путей, мы провели исследования на животных с возрастной доброкачественной гиперплазией предстательной железы с хроническим затруднением мочеиспускания и без нее, а также при экспериментально вызванной острой задержке мочи, как осложнения данного патологического состояния. При выборе этих экспериментальных условий мы исходили из того, что в опытах с возрастной гиперплазией предстательной железы изменения, выявляемые в мочевом пузыре будут вторичны по отношению к патологическим изменениям в железе, тогда как при моделировании острой задержки мочи первичное патологическое звено связано с мочевым пузырем, а выявляемые изменения в предстательной железе являются вторичными. По нашему мнению, такой подход должен был позволить нам выявить функциональные взаимоотношения изучаемых органов при их патологических состояниях.

5.1. Роль нарушений кровоснабжения и вегетативной регуляции в развитии дисфункции мочевого пузыря при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Эти исследования были проведены на 4 старых собаках (ориентировочный возраст – 9-13 лет) и 8 старых крысах (возраст 2,5-3,5 года), у которых по данным предварительного обследования была выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

У собак при ректальном исследовании пальпировалась увеличенная, уплотненная предстательная железа со сглаженной междолевой бороздкой. У 2 собак определялись очаговые уплотнения ткани железы. При рентгенологическом

исследовании (контрастная уретроцистография) выявляли увеличенный мочевой пузырь и сужение простатического отдела уретры, что являлось признаком инфравезикальной обструкции (рис. 39. А). Симптоматическим проявлением этого было то, что эти собаки мочились более длительно, чем в норме при ослабленном напоре струи мочи.

Ультразвуковое обследование выявило увеличение параметров простаты, неровность контуров и гетерогенность паренхимы с участками повышенной эхоплотности (рис. 39. Б).

Совокупность этих данных позволила нам подтвердить наличие у этих собак доброкачественной гиперплазии предстательной железы, вызвавшей затруднение мочеиспускания.

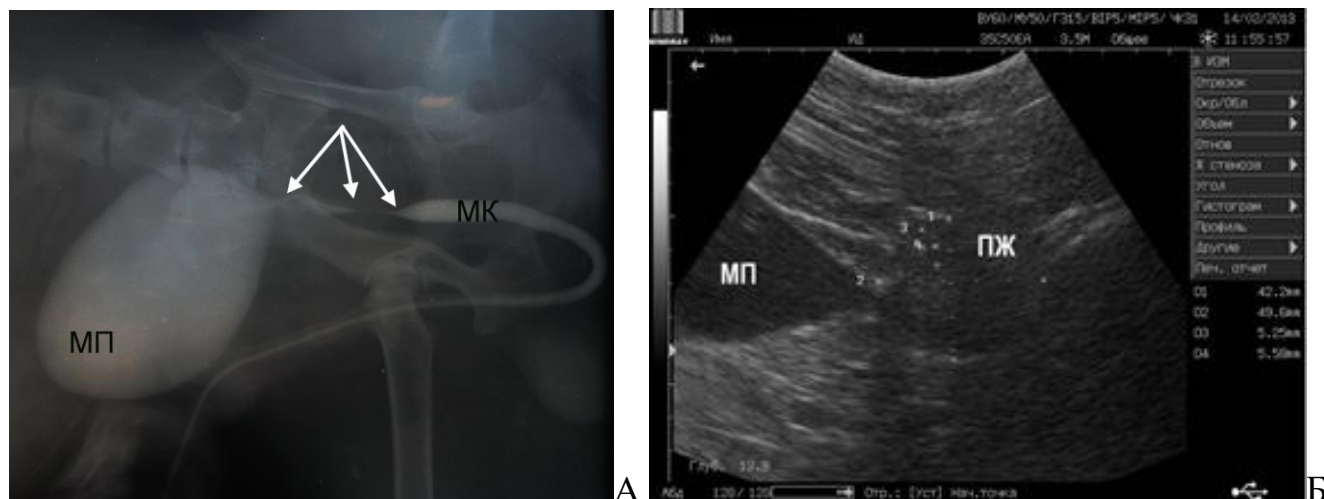


Рис. 39. А. Уроцистограмма собаки, белыми стрелками указано сужение простатического отдела уретры; Б. Эхограмма предстательной железы собаки (массой тела 27 кг); МП - мочевой пузырь, ПЖ - предстательная железа, МК - мочеполовой канал.

5.1.1. Исследование состояния кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы у собак с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Отобранных собак обследовали методом инфузионной цистометрии в сочетании с гармоническим анализом колебаний биоимпеданса. Полученные данные выявили существенные различия параметров кровоснабжения мочевого

пузыря и предстательной железы, а также их нейрогенной регуляции по сравнению со здоровыми собаками.

Особенностями реакции мочевого пузыря у собак с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на внутрипузырную инфузию физиологического раствора было то, что даже при введении большого объема жидкости внутрипузырное давление возрастало на незначительную величину. При наполнении мочевого пузыря со 100 до 400 мл внутрипузырное давление возрастало лишь на 1-2 см. вод. ст. (рис. 40).

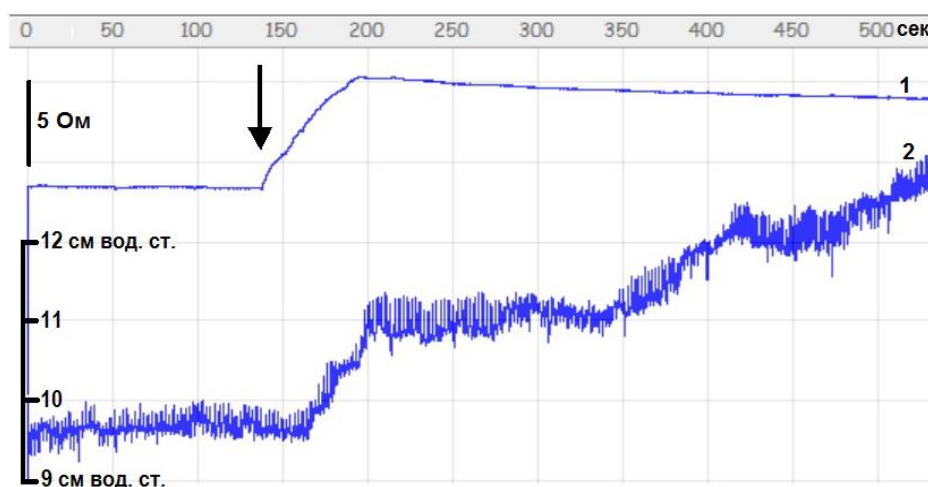


Рис. 40. Динамика постоянного импеданса (1) мочевого пузыря и внутрипузырного давления (2) при инфузионной цистометрии у собак с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Начало инфузии обозначено черной стрелкой.

При быстром введении в мочевой пузырь через катетер 50 мл физ. раствора внутрипузырное давление сначала значительно возрастает, а затем снижается до значений, близких к исходным (рис. 41).

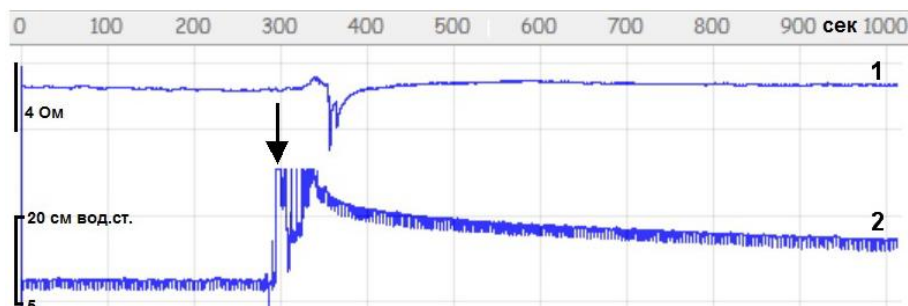


Рис. 41. Реакция внутрипузырного давления (2) и базового импеданса (1) на болюсное введение 50 мл физиологического раствора (черная стрелка - начало инфузии).

Такая динамика внутрипузырного давления может свидетельствовать, с одной стороны, об увеличенной функциональной емкости мочевого пузыря у этих животных, а с другой – о более выраженной способности к расслаблению детрузора для сохранения низкого внутрипузырного давления даже при большом объеме наполнения органа. Эти изменения являются адаптационными, направленными на поддержание функции мочевого пузыря в условиях обструкции нижних мочевых путей.

Исследование состояния органной гемодинамики мочевого пузыря и предстательной железы выявило достоверное ухудшение их кровоснабжения. В полностью опорожненном мочевом пузыре собак с гиперплазией простаты значения пика C1 составили $25,2 \pm 2,5$ мОм, что оказалось выше, чем в норме у интактных собак ($10,1 \pm 2,9$ мОм, $p < 0,05$), однако, в резервуарную фазу эти значения у них мало изменились $27,0 \pm 2,2$ мОм, тогда как в норме значения этого показателя возрастали составляя $30,5 \pm 8,2$ мОм, а при переполнении мочевого пузыря кровоснабжение мочевого пузыря собак с гиперплазией простаты пик C1 уменьшался до $10,5 \pm 0,5$ мОм, тогда как у интактных собак он продолжал возрастать до $49,9 \pm 6,0$ мОм (различия высокодостоверны при $p < 0,001$) (рис. 42).

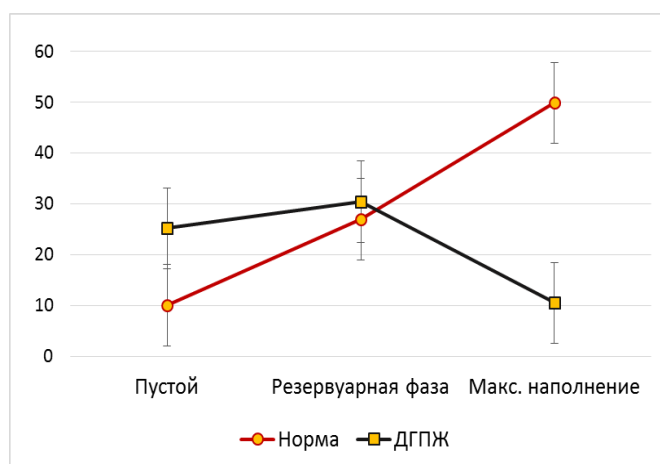


Рис. 42. Динамика пика C1 в мочевом пузыре у интактных собак (норма) и старых животных, с признаками доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) при инфузионной цистометрии (мОм).

Таким образом, увеличение массы мочевого пузыря у собак с гиперплазией простаты сопровождалось интенсификацией его кровоснабжения, но при

увеличении функциональной нагрузки не происходило адекватных изменений гемодинамики: вместо ее интенсификации она ухудшалась, что указывает на практически полное отсутствие функциональных резервов сосудистого русла.

В гиперплазированной предстательной железе происходили еще более выраженные нарушения органной гемодинамики. При опорожненном мочевом пузыре значения пика C1 в простате составляли лишь $4,2 \pm 0,3$ мОм, в резервуарную фазу кровоснабжение простаты интенсифицировалось: пик C1 возрастал до $26,6 \pm 2,9$ мОм, а при максимальном наполнении мочевого пузыря оно резко ухудшалось: пик C1 уменьшался до $1,0 \pm 0,1$ мОм. Такая динамика отличалась от изменений кровотока в предстательной железе интактных собак, у которых значения пика C1 в аналогичных ситуациях составили $14,6 \pm 6,9$, $36,2 \pm 10,3$ и $41,8 \pm 7,2$ мОм соответственно (рис. 43).

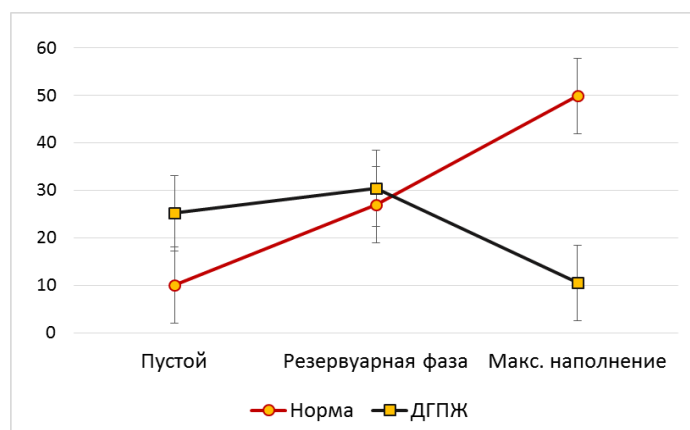


Рис. 43. Динамика пика C1 в предстательной железе у интактных молодых собак (норма) и старых животных, с признаками доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) при инфузионной цистометрии (мОм).

То есть, переполнение мочевого пузыря ухудшало не только его кровоснабжение, но и кровоснабжение предстательной железы, что свидетельствовало о выраженных нарушениях в системе регуляции кровоснабжения и функции этих органов.

Изучение состояния нейрогенной активности мочевого пузыря показало, что в опорожненном состоянии активность симпатической и парасимпатической системы оказались выше, чем в норме (пик M1 составил 161 ± 12 мОм по сравнению с 110 ± 48 мОм в норме, а пик R1 - 328 ± 32 мОм по сравнению с 167 ± 18

мОм в норме). В процессе наполнения мочевого пузыря раствором у собак с гиперплазией предстательной железы пик M1 (симпатическая активность) возрастал незначительно – до 187 ± 13 мОм, а при его переполнении снижался до $140 \pm$ мОм, тогда как в норме в резервуарную фазу он увеличивался более чем в 3 раза (до 380 ± 50 мОм), а при переполнении также снижался до 163 ± 39 мОм. Пик R1 (парасимпатическая активность) в фазу накопления мочи у собак с гиперплазированной простатой практически не менялся (353 ± 24 мОм), а при переполнении органа – снижался до 146 ± 18 мОм, тогда как в норме отмечался его прогрессивный рост до 256 ± 79 мОм в резервуарную фазу и до 491 ± 57 мОм при переполнении мочевого пузыря (перед мочеиспусканием) (рис. 44).

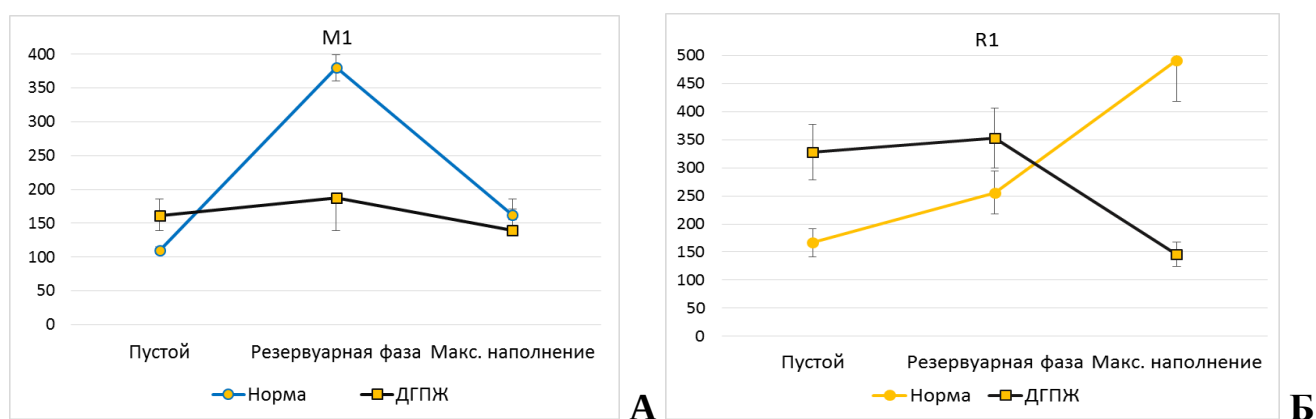


Рис. 44. Динамика пиков M1 и R1 в спектрограмме импеданса мочевого пузыря у интактных молодых собак (норма) и старых животных, с признаками доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) при инфузионной цистометрии (мОм).

Обращает на себя внимание корреляция изменений нейрогенной активности мочевого пузыря с изменениями его органной гемодинамики – уменьшение всех показателей при переполнении мочевого пузыря.

При анализе состояния симпато-парасимпатического баланса (соотношение пиков M1 и R1) оказалось, что, если в норме при переполнении мочевого пузыря происходят разнонаправленные изменения симпатической и парасимпатической стимуляции органа (снижение симпатической активности при росте парасимпатической активности), то у собак с гиперплазией предстательной железы при переполнении мочевого пузыря происходит угнетение как симпатической, так и парасимпатической активности (рис. 45).

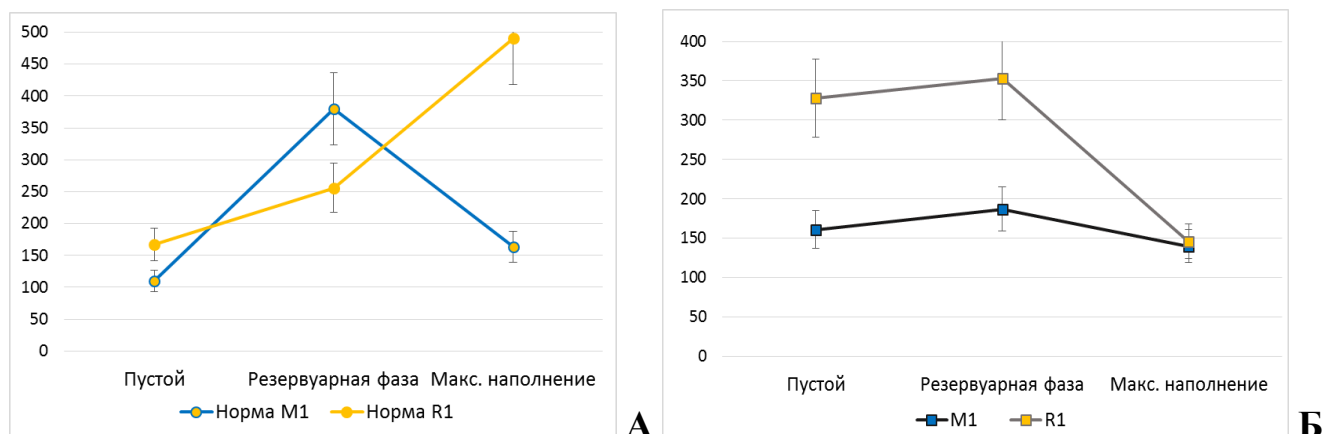


Рис. 45. Соотношение симпатической и парасимпатической активностей (пиков M1 и R1) в мочевом пузыре при инфузионной цистометрии в норме (А) и у собак с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (Б) (мОм).

В предстательной железе при опорожненном мочевом пузыре отмечалась крайне низкая симпатическая активность - пик M1 составлял 55 ± 2 мОм, в фазу наполнения мочевого пузыря она резко возрастала до 502 ± 61 мОм, а при его максимальной емкости снижалась ниже исходных значений – до 16 ± 1 мОм. Эта динамика носила обратный характер по отношению изменений пика M1 в предстательной железе интактных собак: 377 ± 88 , 256 ± 79 и 338 ± 53 мОм соответственно (рис. 46. А).

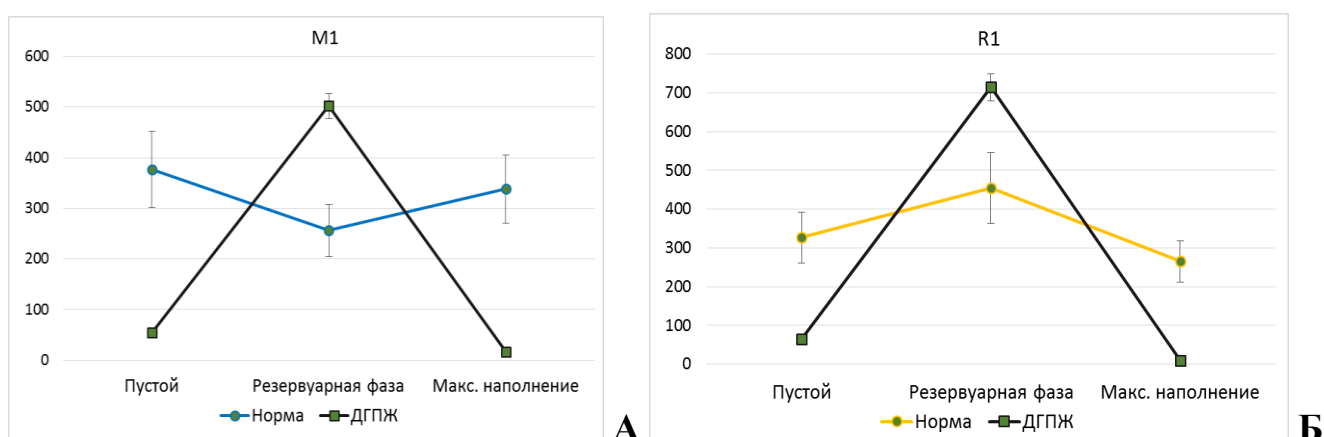


Рис. 46. Динамика пиков M1 и R1 в предстательной железе собак в норме (А) и при доброкачественной гиперплазии простаты (Б) при разной степени наполнения мочевого пузыря (мОм).

Парасимпатическая активность в гиперплазированной предстательной железе при опорожненном мочевом пузыре также была очень низкой - 65 ± 6 мОм. При наполнении мочевого пузыря она резко возрастала до 714 ± 81 мОм, а при его переполнении снижалась до 9 ± 1 мОм. В неизменной предстательной железе была принципиально та же динамика, но с менее выраженными колебаниями (рис. 46. Б).

Таким образом, в гиперплазированной простате, как и в мочевом пузыре животных этой группы при наполнении мочевого пузыря происходят такие же изменения состояния вегетативной нейрогенной регуляции, как и в мочевом пузыре: при физиологическом наполнении происходит активизация как симпатической, так и парасимпатической стимуляции, а при его максимальном наполнении нейрогенная активность резко угнетается.

При оценке состояния симпато-парасимпатического баланса, в отличие от реципрокных взаимоотношений динамики пиков M1 и R1 в процессе наполнения мочевого пузыря, наблюдаемых в норме (рис. 47. А), в гиперплазированной предстательной железе происходили однонаправленные изменения активности симпатического и парасимпатического звеньев нейрогенной стимуляции органа (рис. 47. Б).

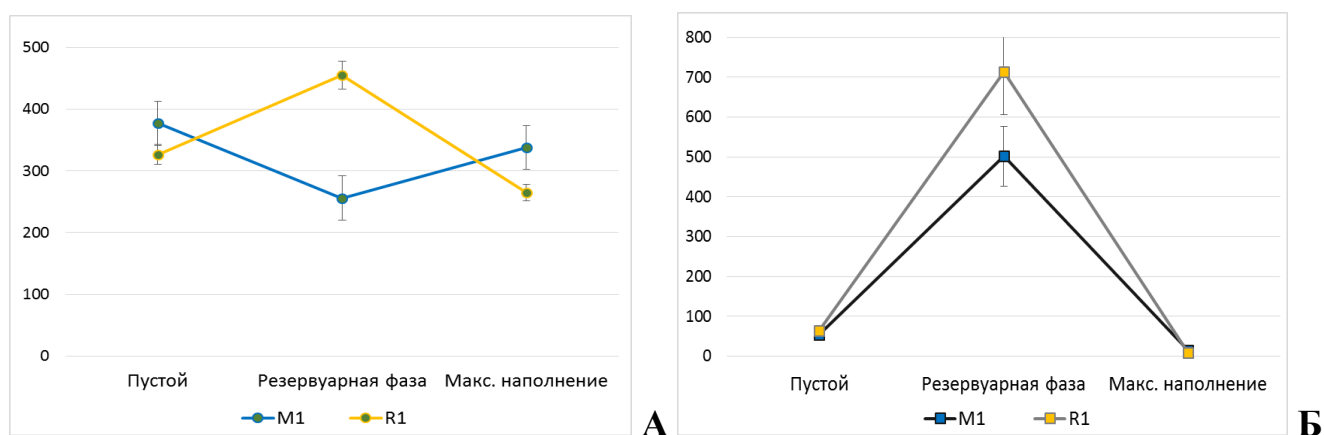


Рис. 47. Динамика пиков M1 и R1 (в мОм) в спектрограмме колебаний импеданса предстательной железы в норме (А) и у собак с ее гиперплазией (Б).

Таким образом, резкое ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря и гиперплазированной предстательной железы при переполнении мочевого пузыря сопровождается соответствующим угнетением нейрогенной активности, то есть, происходит как бы «отключение» этих органов от регулирующих влияний нервной системы.

5.1.2. Исследование состояния кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы у крыс с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Для исследования на крысах отобрали 8 старых животных в возрасте 2,5-3,5 лет, у которых выявили признаки доброкачественной гиперплазии простаты. Железа у них визуально была увеличена в объеме (рис. 48).

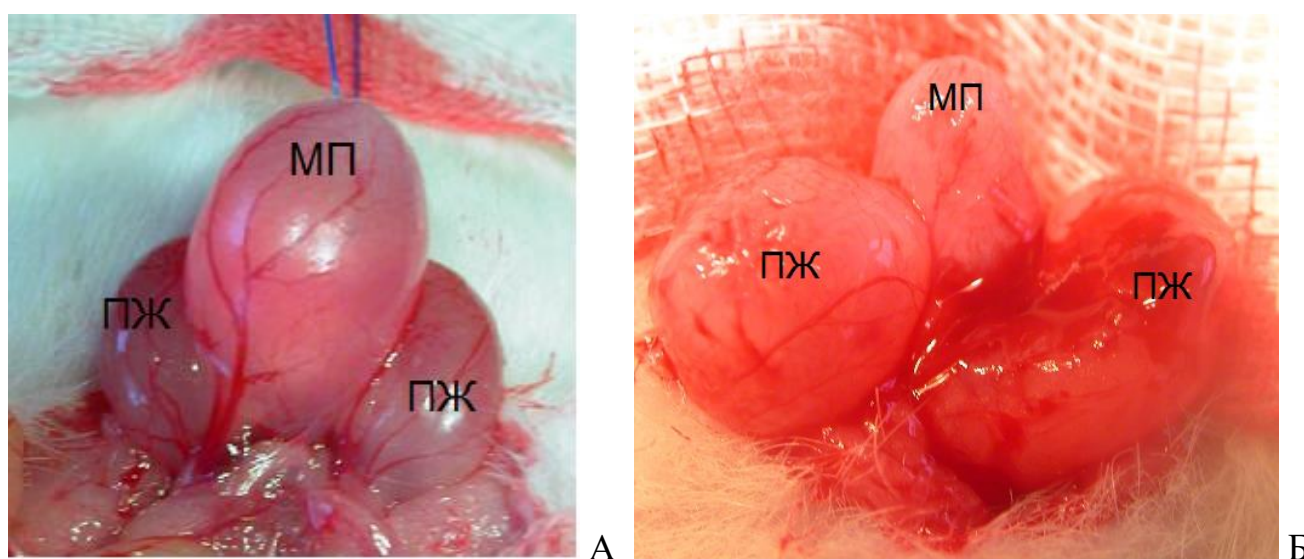


Рис. 48. Мочевой пузырь (МП) и боковые доли предстательной железы (ПЖ) в норме (А) и у старых крыс с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (Б).

Увеличение массы железы подтвердилось при ее взвешивании после удаления. Вес простаты старых крыс составил $1,69 \pm 0,07$ г, что было достоверно больше, чем у более молодых крыс без заболевания железы ($0,82 \pm 0,04$) ($p < 0,001$). Так как старые крысы весили больше, чем молодые (440-470 г и 320-400 г соответственно, $p < 0,001$), то для большей достоверности результаты определили

относительную массу предстательной железы в сопоставлении с массой тела животного. При этом расчете также оказалась, что у старых животных предстательная железа гиперплазирована. Ее масса составляла $0,41 \pm 0,02\%$ от массы тела животного, тогда как у молодых крыс - $0,27 \pm 0,01\%$. Различия оказались статистически высокодостоверны ($p < 0,001$).

Окончательным подтверждением наличия доброкачественной гиперплазии предстательной железы у отобранных для исследования крыс было гистологическое исследование, при котором выявили типичные изменения, характерные для этого заболевания, заключающиеся в увеличении количества и размеров ацинусов с гиперплазированным эпителием, клетки которого содержали полиморфные гиперхромные ядра, расположенные в несколько рядов и образующие сосочковые структуры, вдающиеся в просвет ацинусов (рис. 49).

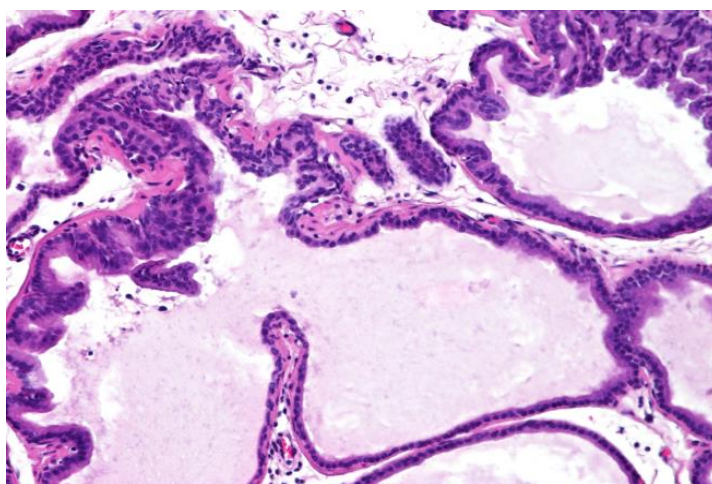


Рис. 49. Гистологическая картина доброкачественной гиперплазии простаты у старых крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200×.

При определении массы мочевого пузыря оказалось, что у 5 из 8 крыс выявилась его гипертрофия – масса составила $0,23 \pm 0,04$ г, что было достоверно больше, чем у молодых крыс без гиперплазии простаты ($0,08 \pm 0,01$ г, $p < 0,01$). При гистологическом исследовании у этих животных выявили признаки умеренной гипертрофии детрузора, проявляющиеся в утолщении мышечной оболочки с более массивными пучками гладкомышечных волокон. Между пучками

леймиоцитов появлялись выраженные прослойки соединительной ткани. У остальных 3 крыс масса мочевого пузыря и гистологическая картина не отличалась от нормы, выявляемой у молодых крыс (рис. 50). Эти результаты свидетельствуют, что у 5 из 8 отобранных для исследования крыс увеличенная предстательная железа привела к затруднению мочеиспускания (развитие инфравезикальной обструкции), тогда как у остальных 3 животных гиперплазия простаты не влияла на эффективность мочеиспускания.

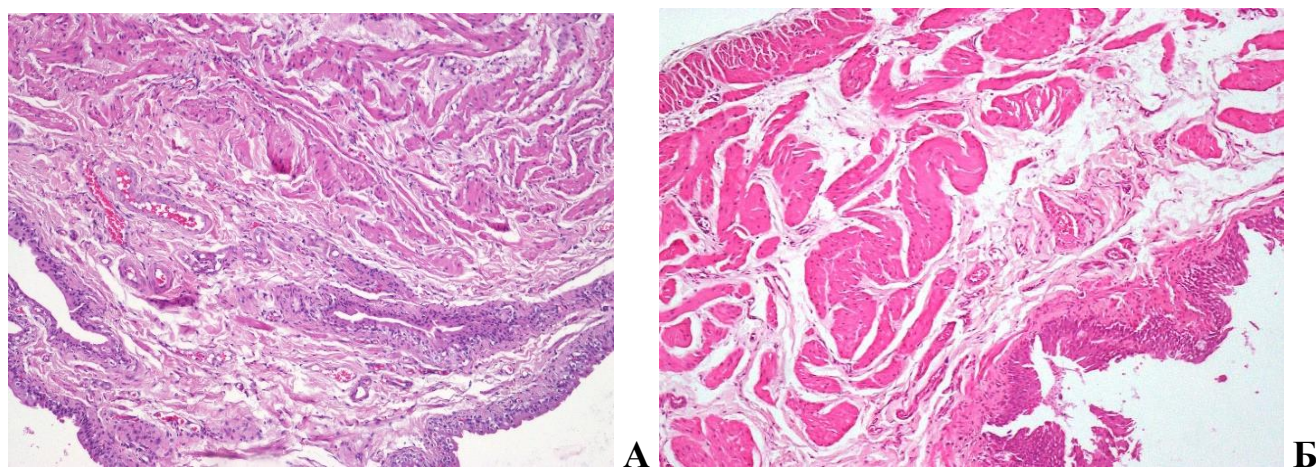


Рис. 50. Гистологическая картина мочевого пузыря у молодых крыс (А) и старых крыс с доброкачественной гиперплазией мочевого пузыря (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100×

Проведение инфузионной цистометрии подтвердило это. Результаты цистометрии показали, что в фазу накопления мочи исходное внутрипузырное давление у старых крыс с гиперплазией простаты составило $11,7 \pm 1,4$ см вод. ст., что превышало нормальное значение на 31%. При наполнении мочевого пузыря начало мочеиспускания у 5 из 8 старых крыс происходило при более высоком внутрипузырном давлении ($48,5 \pm 4,6$ и $39,1 \pm 2,6$ см вод. ст. соответственно), что отражало повышение сопротивления уретры току мочи (рис. 51). У трех других старых крыс детрузорное давление в начале мочеиспускания не отличалось от нормы, что свидетельствовало о незатрудненном мочеиспускании.

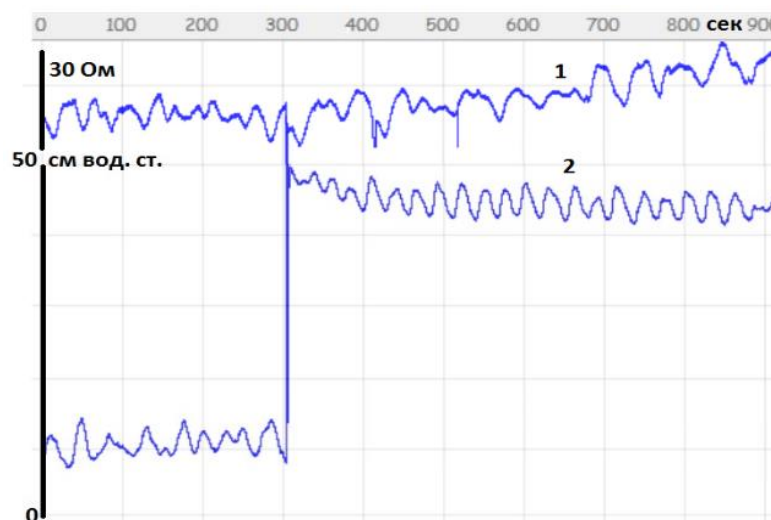


Рис. 51. Запись внутрипузырного давления (2) и базового импеданса (1) старой крысе, где резкий подъем давления обозначает начало инфузии.

У всех крыс как в резервуарную фазу, так и при максимальном наполнении мочевого пузыря выявляли спонтанные колебания внутрипузырного давления, сочетающиеся с соответствующими колебаниями импеданса мочевого пузыря, что является отражением колебаний тонуса детрузора. Амплитуда спонтанных колебаний мочевого пузыря у крыс с гиперплазией предстательной железы была достоверно выше как в резервуарную фазу, так и при максимальном наполнении мочевого пузыря ($11,8 \pm 0,4$ и $8,2 \pm 0,6$ см вод. ст., соответственно) по сравнению со значениями, обычно выявляемыми в норме (от $2,1 \pm 0,3$ до $4,6 \pm 0,3$ см вод. ст.), независимо от наличия или отсутствия признаков повышения сопротивления уретры и гипертрофии детрузора.

Увеличение амплитуды спонтанных колебаний тонуса мочевого пузыря у животных этой группы свидетельствует о развитии гиперактивности детрузора, причем она развивалась независимо от наличия или отсутствия инфравезикальной обструкции. Для выявления причин развития этой дисфункции мочевого пузыря изучили изменение состояния кровоснабжения и нейрогенной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы методом гармонического анализа колебаний биоимпеданса.

Результаты исследования показали, что у крыс с гиперплазией простаты мощность кардиального пика C1 в мочевом пузыре, характеризующего состояния

кровоснабжения, при его физиологическом наполнении составил $38,8 \pm 2,9$ мОм, что было несколько ниже, чем в норме, а при его переполнении лишь незначительно увеличился (до $42,1 \pm 4,1$ мОм), в отличие от данных, полученных у интактных крыс, у которых при переполнении мочевого пузыря его кровоснабжение интенсифицировалось. Кровоснабжение гиперплазированной предстательной железы у крыс оказалось достоверно сниженным, как в фазу физиологического наполнения мочевого пузыря, так и при его переполнении ($18,9 \pm 1,5$ мОм и $10,2 \pm 1,4$ мОм), причем, если в норме при наполнении мочевого пузыря кровоснабжение простаты интенсифицировалось, то у крыс с гиперплазией предстательной железы оно еще больше ухудшалось (рис. 52).

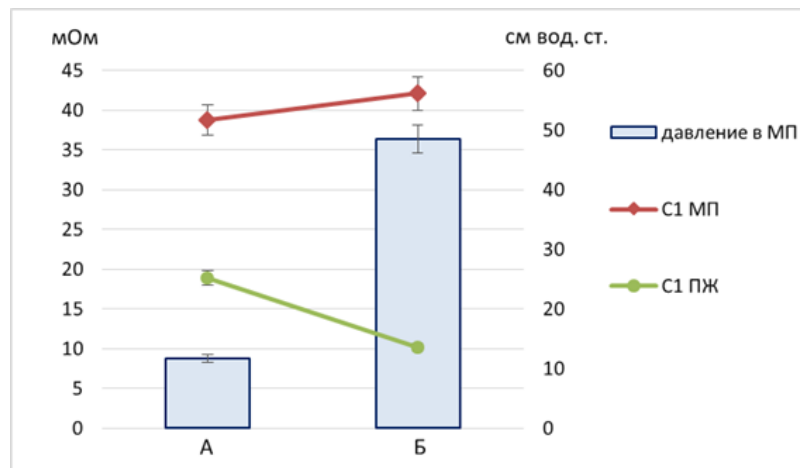


Рис. 52. Изменение параметров гемодинамики (C1) мочевого пузыря (МП) и предстательной железы (ПЖ) у крыс с гиперплазией предстательной железы в зависимости от внутрипузырного давления до начала инфузии (А) и при максимальном наполнении мочевого пузыря (Б).

Таким образом, увеличение функциональной нагрузки, связанной с эвакуацией мочи, у старых крыс не сопровождалось интенсификацией кровообращения в предстательной железе и мочевом пузыре, наблюдаемой в норме, а наоборот, вызывало его ухудшение, что указывало на существенные возрастные изменения вегетативной регуляции тонуса сосудов этих органов.

Проведенный анализ состояния вегетативной регуляции изучаемых органов выявил значительное снижение общей нейрогенной активности, затрагивающее

как симпатическое, так и парасимпатическое звенья регуляции. При этом не наблюдалось интенсификации нейрогенных воздействий на мочевой пузырь и предстательную железу при переполнении мочевого пузыря, наблюдаемой в норме у интактных крыс (табл. 7).

Таблица 7

Взаимоотношения пиков M1 и R1 в мочевом пузыре (МП) и предстательной железе (ПЖ) у старых крыс в сравнении с номой, у здоровых крыс.

Фаза активности МП	M1 МП, мОм	R1 МП, мОм	M1 ПЖ, мОм	R1 ПЖ, мОм
Норма у здоровых крыс	380±50	256±79	256±79	455±49
Естественное накопление мочи у старых крыс	292±31	215±40	60±4	87±6
Инфузионное наполнение МП у старых крыс	202±19	163±22	67±8	76±10

Соотношение симпатической (пик M1) и парасимпатической (пик R1) активности указывало на уменьшение функционально значимой парасимпатической активности у старых крыс при инфузионном наполнении мочевого пузыря. Во время эвакуаторной фазы преимущество симпатических влияний сохранялось и даже преобладало над парасимпатическим. Эти данные косвенно свидетельствуют в пользу мнения ряда авторов о частичной функциональной денервации мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции, вызванной доброкачественной гиперплазией простаты [189, 205].

Проведенные исследования показали, что формирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы сопровождается выраженными регионарными изменениями нейрогенной и сосудистой регуляции. Если в норме при переполнении мочевого пузыря и инициации мочеиспускания наблюдали интенсификацию кровообращения в мочевом пузыре и предстательной железе, то у крыс с гиперплазией простаты этого не происходило. Эти изменения сопровождалось ослаблением нейрогенной вегетативной активности у крыс с гиперплазией, как в отношении простаты, так и мочевого пузыря. При этом в предстательной железе наблюдалось относительное

преобладание парасимпатических влияний над симпатическими, а в мочевом пузыре крыс с гиперплазией простаты преобладала симпатическая активность как в фазу функционального покоя, так и в фазу инициации мочеиспускания, тогда как в норме при инициации мочеиспускания соотношение адрено-холинэргических влияний сдвигалось в сторону парасимпатических воздействий. Функциональная значимость выявленных различий состоит в том, что сократительная активность выходного отдела мочевого пузыря и предстательной железы опосредуется активацией парасимпатического отдела автономной нервной системы, реализуемой через МЗ-холинорецепторы [190, 213], в связи с чем преобладание холинэргических влияний на гиперплазированную предстательную железу может инициировать повышение ее тонуса, увеличивая сопротивление уретры току мочи, что мы зарегистрировали у части крыс в виде повышения внутрипузырного давления при инициации мочеиспускания. Отсутствие усиления парасимпатической стимуляции мочевого пузыря при мочеиспускании у крыс с доброкачественной гиперплазией простаты может свидетельствовать об ослаблении эвакуаторной функции детрузора.

Развитие гиперактивности детрузора при гиперплазии предстательной железы, проявляющейся в наших опытах усилением спонтанных колебаний внутрипузырного давления, по нашим данным может быть связано с изменениями в системе регуляции кровоснабжения мочевого пузыря. Это подтверждается данными литературы, свидетельствующими, что ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря в экспериментах на животных с моделированием хронической инфравезикальной обструкции, имитирующим уродинамические расстройства при гиперплазии простаты, сопровождается развитием гиперактивности детрузора [86, 87, 107, 147]. Таким образом, изменения вегетативной регуляции мочевого пузыря и нарушение его кровоснабжения при развитии гиперплазии простаты могут быть факторами патогенеза дисфункции детрузора, проявляющейся у больных с этим заболеванием в виде симптомов нижних мочевых путей.

В этих экспериментах, как и при исследованиях на интактных животных, выявилась также тесная функциональная взаимосвязь в отношении регуляции кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы. Ухудшение кровоснабжения переполненного мочевого пузыря у крыс с гиперплазированной предстательной железой сочеталось с ухудшением кровоснабжения железы. Полученные данные могут указывать на патогенетическую роль ухудшения кровоснабжения мочевого пузыря в развитии его дисфункции у крыс с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а ухудшение кровоснабжения простаты - в развитии ее гиперплазии, однако, последнее положение требует дополнительных исследований.

При сопоставлении результатов, полученных у собак и крыс с гиперплазией предстательной железы, оказалось, что изменения кровоснабжения и вегетативной регуляции у крыс выражены в меньшей степени, чем у собак, тогда как в предстательной железе отклонения этих параметров от нормы были сопоставимы. Менее выраженные нарушения со стороны мочевого пузыря крыс мы объясняем тем, что выраженность инфравезикальной обструкции, вызванная увеличенной предстательной железой у крыс значительно меньше, а у ряда животных вообще не выявили затруднений мочеиспускания. У собак затруднение мочеиспускания по данным предварительного обследования было значительным, что привело к выраженной гипертрофии детрузора, что и обусловило более выраженные нарушения гомеостаза.

5.2. Состояние кровоснабжения и вегетативной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы при острой задержке мочи

Другим патологическим состоянием, при котором изучали состояние кровоснабжения и нейрогенной регуляции мочевого пузыря и предстательной железы была острая задержка мочи, являющаяся нередким осложнением доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Однако, в наших опытах

предстательная железа была не изменена. Если в предыдущей серии опытов мы изучали как заболевание предстательной железы влияет на функциональное состояние мочевого пузыря, то моделирование условий острой задержки мочи при неизменной предстательной железе должно было позволить нам изучить влияние нарушения функции мочевого пузыря на состояние предстательной железы.

Моделирование острой 4-часовой задержки мочи проводили в 12 экспериментах на молодых крысах в возрасте 10-18 мес. На собаках аналогичных экспериментов не проводили в связи с анатомическими трудностями выполнения данной манипуляции. Предстательная железа собаки, как и у человека непосредственно прилежит к шейке мочевого пузыря, окружая предпузырный отдел уретры. Дистальнее предстательной железы уретру трудно выделить из-за узкого тазового кольца. Венозное тазовое сплетение, окружающее простату и инфрапростатическую часть уретры, в этих условиях создает опасность развития трудно контролируемого кровотечения. В связи с этим мы посчитали нецелесообразным проведения этих опытов, учитывая легкое воспроизведение острой задержки мочи у крыс. Кроме того, результаты исследований по переполнению мочевого пузыря собак с гиперплазией простаты, изложенные в предыдущем разделе, на наш взгляд в значительной степени отражают ситуацию, имеющую место при острой задержке мочи (то есть, тоже переполнение мочевого пузыря без мочеиспускания).

Проведенные эксперименты показали, что у всех 12 крыс 4-часовая задержка мочеиспускания приводила к повышению внутрипузырного давления, которое длительное время не приходило в норму. Сразу после снятия зажима с уретры и восстановления возможности мочеиспускания базальное внутрипузырное давление снижалось, но все же достоверно превышало норму, даже на следующие сутки после ликвидации обструкции (табл. 8).

Повышенные значения внутрипузырного давления свидетельствуют о выраженном ухудшении эвакуаторной функции мочевого пузыря и, по всей

видимости, наличия остаточной мочи, не эвакуированной при каждом мочеиспускании.

Таблица 8

Изменение внутрипузырного давления при моделировании острой задержки мочи (ОЗМ) и после ее ликвидации

Этапы исследования	Внутрипузырное давление, см вод. ст.
Норма	$3,4 \pm 1,4$
Острая задержка мочи (ОЗМ)	$28,2 \pm 2,2^{***}$
Ликвидация ОЗМ	$6,2 \pm 0,7^*$
Через сутки после ликвидации ОЗМ	$14,6 \pm 3,9^*$

Достоверность различий: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$

Ухудшение функционального состояния мочевого пузыря проявлялось также в формировании гиперактивности детрузора, о чем свидетельствовало достоверное возрастание спонтанных колебаний внутрипузырного давления и постоянного импеданса мочевого пузыря в резервуарную фазу (рис. 53). Усредненные значения амплитуды спонтанных колебаний базового импеданса после острой задержки мочи составили $8,7 \pm 0,5$ мОм, тогда как в интактном мочевом пузыре они составляли $2,1 \pm 0,3$ мОм ($p < 0,001$).

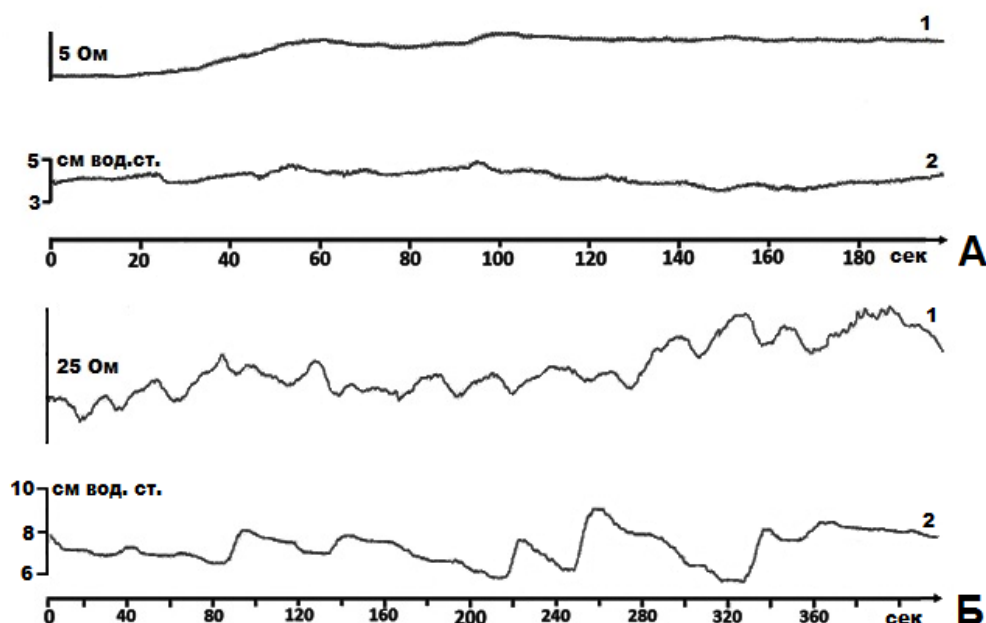


Рис. 53. Пример записи постоянного импеданса мочевого пузыря (1) и внутрипузырного давления (2) в резервуарную фазу в норме (А) и после 4-часовой задержки мочи (Б).

Ухудшение функционального состояния мочевого пузыря после периода полной обструкции сопровождалось изменением его интраорганной гемодинамики. В ранние сроки обструкции происходила интенсификация кровоснабжения органа (увеличение значений пика C1) на 58%, несмотря на выраженное повышение внутрипузырного давления, что соответствовало нашим наблюдениям при физиологическом наполнении мочевого пузыря. Однако, после 3 часов обструкции наблюдалась тенденция к уменьшению значений этого показателя, а после ликвидации обструкции происходило резкое ухудшение параметров гемодинамики (рис. 54). Значения пика C1 оказались достоверно ниже исходного уровня ($29,8 \pm 2,3$ по сравнению с $61,3 \pm 5,1$ мОм, $p < 0,001$).

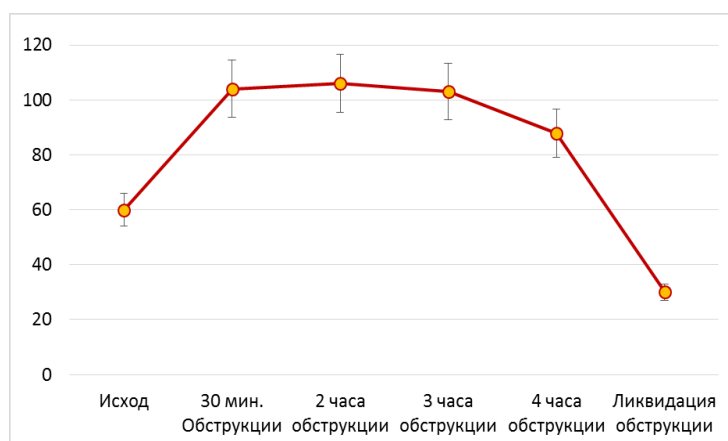


Рис. 54. Динамика значений пика C1 (мОм) в мочевом пузыре разные сроки острой задержки мочи и после ее ликвидации.

При регистрации состояния кровоснабжения предстательной железы в этих опытах мы обнаружили в целом синхронные изменения с динамикой, выявленной в обструктивном мочевом пузыре, но с определенной временной задержкой. В первые 30 минут обструкции значения пика C1 в предстательной железе достоверно не менялись, но, начиная с 1 часа обструкции пик C1 прогрессивно возрастал на 67%, свидетельствуя об интенсификации кровоснабжения органа. Однако, после ликвидации обструкции кровоснабжение предстательной железы резко ухудшалось, как и в мочевом пузыре (рис. 55).

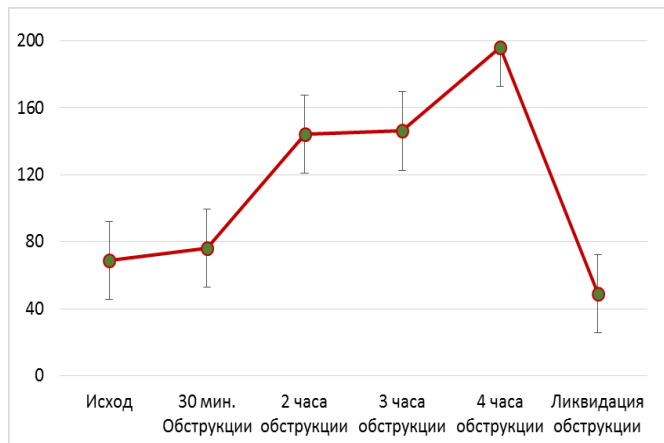


Рис. 55. Динамика пика C1 (мОм) в предстательной железе в разные сроки острой задержки мочи и после ее ликвидации.

Значения пика C1 после восстановления мочеиспускания также оказались достоверно ниже по сравнению с исходными параметрами – $49,2 \pm 1,3$ мОм по сравнению с $76,4 \pm 2,9$ ($p < 0,001$).

Наряду с гемодинамическими изменениями в мочевом пузыре и предстательной железе крыс после острой задержки мочи менялись нормальные симпато-парасимпатические взаимоотношения.

В мочевом пузыре в первые 30 минут задержки мочи симпатическая активность (значения пика M1) возрастали, но при увеличении длительности обструкции ее активность прогрессивно снижалась, и это снижение продолжалось и после ликвидации обструкции, достигая значений ниже исходных (рис. 56).

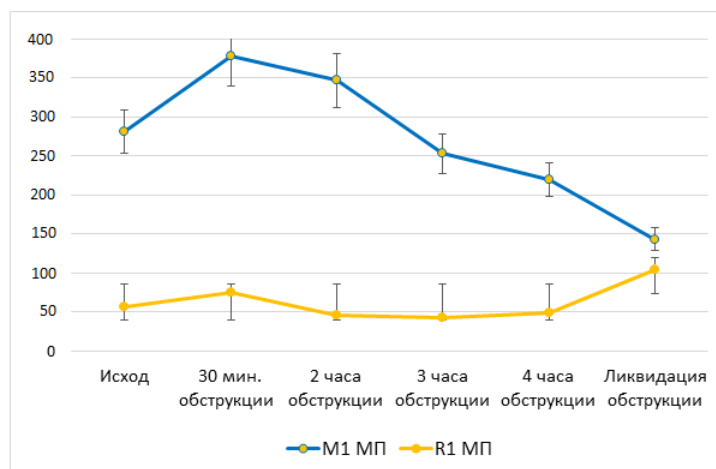


Рис. 56. Динамика пиков M1 и R1 (мОм) в мочевом пузыре при острой задержке мочи и после ее ликвидации.

Парасимпатическая активность (пик R1) при этом весь период обструкции оставалась приблизительно на одном и том же уровне, однако, после ликвидации задержки мочи значения пика R1 достоверно возрастали в 2 раза, превышая исходные значения. Эти изменения можно интерпретировать, как активизацию нейрогенных воздействий, направленных на расслабление мочевого пузыря в ранний период обструкции (30 минут), но с их истощением при длительных сроках задержки мочи (4 часа). Активизация парасимпатической активности после ликвидации обструкции может быть причиной возрастания тонуса детрузора и развития его гиперактивности, выявленные как в наших опытах, так и в других исследованиях [17, 18, 20].

В предстательной железе выявлена иная динамика изучаемых показателей. В начальном периоде обструкции мочевых путей (30 минут) происходило уменьшение пика M1 (симпатической стимуляции) при росте пика R1 (парасимпатической активности). При увеличении длительности обструкции наблюдалось возрастание нейрогенной активности (как симпатической, так и парасимпатической) с преимущественным ростом парасимпатической стимуляции. После ликвидации обструкции нейрогенная активность резко снижалась, затрагивая оба ее компонента (рис. 57).

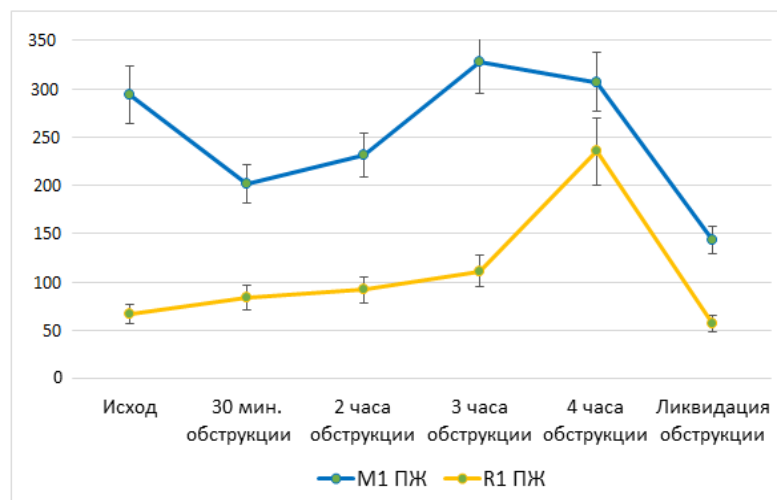


Рис. 57. Динамика пиков M1 и R1 (мОм) в мочевом пузыре (А) в предстательной железе (Б) при острой задержке мочи и после ее ликвидации.

Таким образом, если в начальный период обструкции сохранялся реципрокный характер нейрогенной регуляции предстательной железы — уменьшение пика M1 сопровождалось возрастанием пика R1, то в дальнейшем происходили синхронные изменения активности обоих звеньев регуляции.

Сопоставляя динамику симпато-парасимпатического баланса (отношение пиков M1 и R1) в мочевом пузыре и предстательной железе при острой задержке мочи и после ее ликвидации отмечают прогрессивное уменьшение показателя M1/R1 в обоих органах после 2 часов обструкции (рис. 58), что соответствует возрастанию относительной значимости парасимпатических воздействий на оба органа, ведущих к гиперактивности детрузора и повышению тонуса предстательной железы.

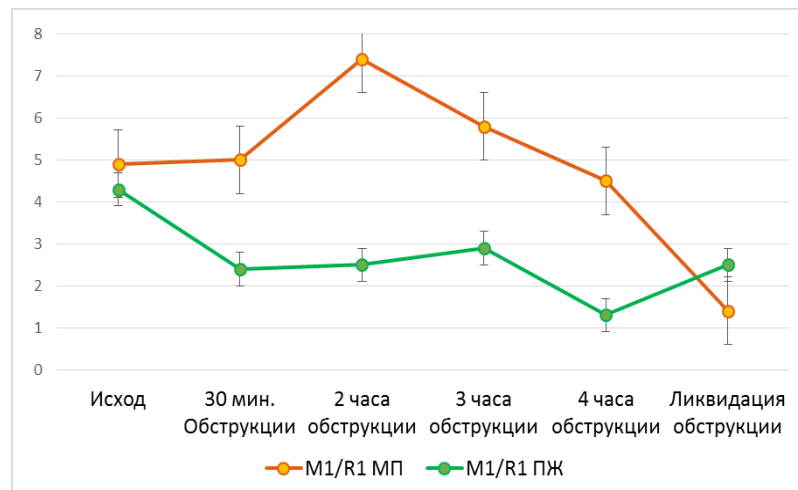


Рис. 58. Динамика соотношения M1/R1 в мочевом пузыре и предстательной железе крыс при острой задержке мочи и после ее ликвидации.

После ликвидации обструкции абсолютная и относительная интенсивность парасимпатических влияний снижается, что может быть направлено на снижение тонуса простаты и уменьшения сопротивления уретры току мочи.

Нарушение нейрогенной регуляции мочевого пузыря сохранялись даже через 1 сутки после ликвидации острой задержки мочи, что проявлялось в исчезновении реципрокных соотношений Майеровского и респираторного пиков (возрастание M1 и уменьшение R1 в фазу наполнения мочевого пузыря и уменьшение M1 с возрастанием R1 в фазу опорожнения). Пик M1 в фазу

наполнения имел значения, близкие к норме, но в фазу опорожнения практически не менялся, тогда как респираторный пик возрастал, даже больше, чем в норме (рис. 59).

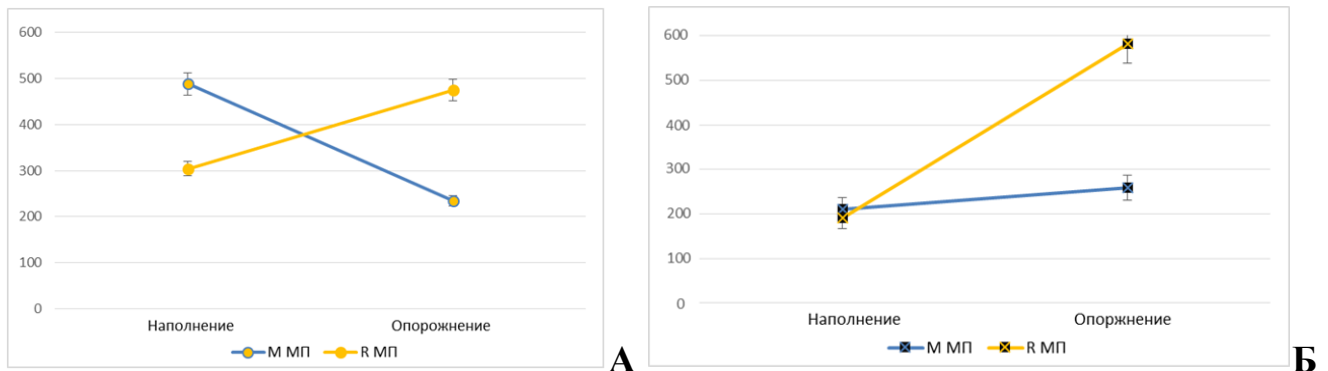


Рис. 59. Изменение Майеровского (M1) и респираторного (R1) пиков спектрограммы интактного мочевого пузыря крыс (А) и через сутки после 4-часовой ОЗМ (Б) (мОм).

Эти данные могут свидетельствовать об уменьшении расслабляющего эффекта адренэргической стимуляции в фазу накопления мочи, что может быть ответственным за уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря и развитие гиперактивности детрузора.

У 5 из 12 крыс, перенесших острую задержку мочи, при постоянной регистрации импеданса и внутрипузырного давления наблюдали медленные их колебания с периодами подъема и снижения внутрипузырного давления более 200 сек. (цикл колебаний примерно 400-600 сек) и амплитудой в пределах 6-8 см вод. ст. с мелкими осциляциями кривой. При этом базовый импеданс менялся противоположно детрузорному давлению (рис. 60).

У других 7 крыс периоды колебаний давления и импеданса были значительно короче (порядка 30-50 сек) при меньшей амплитуде изменения внутрипузырного давления (2-5 см вод. ст.).

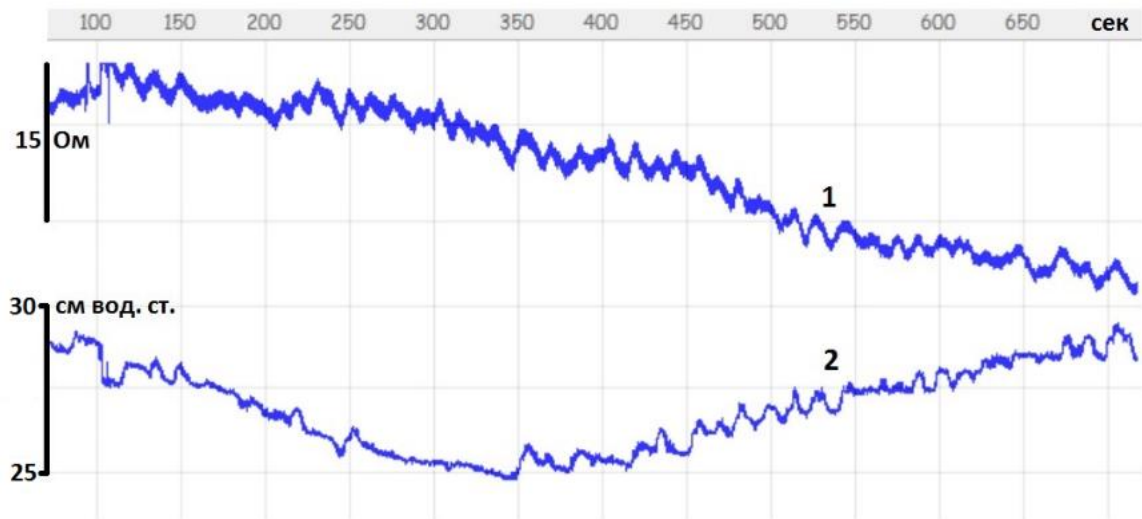


Рис. 60. Пример записи колебаний базового импеданса мочевого пузыря (1) и внутрипузырного давления (2) (А) у крысы после 4-часовой задержки мочи.

При обоих вариантах изменений возрастание давления в мочевом пузыре сопровождалось значительным преобладанием парасимпатической стимуляции мочевого пузыря (пик R1 значительно превышал пик M1), тогда как расслабление детрузора и снижение давления сопровождалось увеличением активности симпатической иннервации, однако, при этом пик R1 по-прежнему превышал пик M1 (рис. 61. А и Б), что свидетельствовало о сохраняющемся преобладании парасимпатической стимуляции органа, в отличие от нормальных показателей интактного мочевого пузыря, где в фазу расслабления преобладала симпатическая активность.

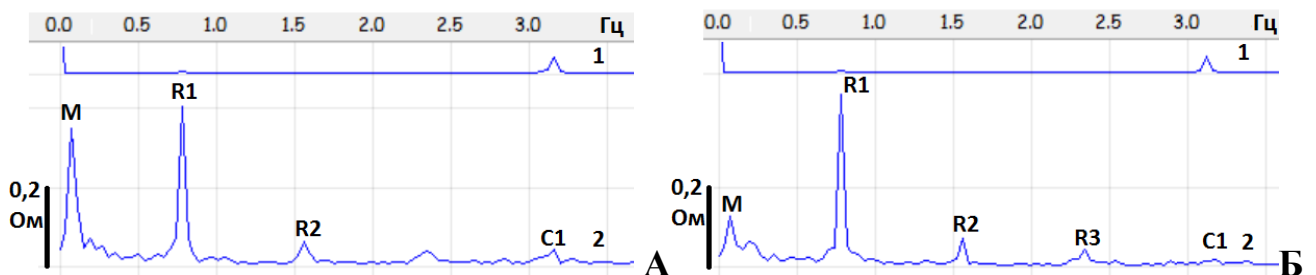


Рис. 61. Гармонический анализ колебаний импеданса мочевого пузыря во время снижения (А) и подъема (Б) внутрипузырного давления, где обозначены пики: М – пик Майера, R1 - респираторный пик и его гармоники (R2, R3) и C1 - сердечный пик.

Таким образом, острая задержка мочи приводит к изменению кровоснабжения и связанных с ним нарушений функции и нейрогенной регуляции не только мочевого пузыря, но и предстательной железы, что подтверждает их функциональные взаимосвязи и рефлекторный характер индуцируемых расстройств.

5.3. Заключение

Проведенные исследования показали, что функциональные взаимосвязи между мочевым пузырем и предстательной железой, выявленные в норме, сохраняются и в условиях патологических изменений в одном из органов. При этом нарушения, развивающиеся в одном из органов, индуцируют патологические расстройства в другом. Эти изменения носят рефлекторный характер, реализуемый через нейрогенную регуляцию органов, направленную на синхронизацию их реакции в ответ на действие патологического фактора. Выявлены взаимосвязанные изменения кровоснабжения, а также нейрогенной симпатической и парасимпатической активности в мочевом пузыре и предстательной железе как при исходном заболевании предстательной железы (ее доброкачественная гиперплазия), так и при исходном нарушении функции мочевого пузыря (острая задержка мочи). Изначально имея компенсаторно-приспособительную природу, пузырно-простатические взаимоотношения при длительном и сильно выраженном действии патологического фактора могут индуцировать развитие дисфункции или даже заболевания этих органов.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочевой пузырь и предстательная железа являются органами, относящимися к мочеполовому аппарату, причем мочевой пузырь по анатомической номенклатуре относят к нижним мочевым путям, а предстательную железу – к половым органам. Однако, предстательная железа, помимо половой функции (формирование спермы и оптимальной среды для сперматозоидов) участвует в механизмах удержания и эвакуации мочи за счет изменения тонуса гладкомышечных клеток стромы, влияя за счет этого на интрауретральное давление [89, 151]. Заболевания предстательной железы (доброкачественная гиперплазия, хронический простатит) в большинстве случаев сопровождаются расстройствами мочеиспускания. Наряду с общностью источника их развития (урогенитальный синус), источников кровоснабжения и иннервации эти данные позволяют рассматривать мочевой пузырь и предстательную железу как единую анатомо-функциональную систему.

Это положение явилось основополагающим в планировании наших исследований, целью которого было изучение роли кровоснабжения и нейрогенной регуляции в обеспечении функциональных взаимоотношений мочевого пузыря и предстательной железы в норме и при патологических состояниях (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острая задержка мочи). При этом среди поставленных задач были: изучение анатомии артериальных сосудов мочевого пузыря и предстательной железы, изменение кровоснабжения этих органов в физиологических условиях во время накопления мочи в мочевом пузыре и в фазу ее изгнания, связь этих изменений с активностью симпатической и парасимпатической регуляции органов, а также их взаимоотношений в условиях развития патологии, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и инфравезикальной обструкцией.

С этой целью было проведено 45 экспериментов на крысах и 19 экспериментов на собаках.

Анатомические исследования подтвердили общность артериального кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы как у собак, так и у крыс. У собак, как правило, простатическая артерия отходила от внутренней срамной артерий, которая отдавала ветвь к мочевому пузырю (каудальная мочепузырная артерия), а ее продолжающиеся ветви кровоснабжали предстательную железу. Лишь у 1 собаки простатическая артерия отходила от внутренней подвздошной артерии, но и в этом случае она кровоснабжала как мочевой пузырь, так и простату. У крыс в большинстве случаев (в 8 из 10 опытов) выявили такую же ангиоархитектонику, как и у собак: от внутренней подвздошной или внутренней срамной артерий отходила простатическая артерия, кровоснабжающая мочевой пузырь (через отходящие каудальные мочепузырные артерии) и предстательную железу. В 2 случаях каудальная мочепузырная артерия и простатическая артерия отходили отдельными стволами от внутренней подвздошной артерии или (в 1 опыте) артерия предстательной железы начиналась от внутренней срамной артерии.

Полученные данные подтвердили общность кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы независимо от вида животного, что предполагает координацию регуляции кровотока в питающих эти органы артериях, обеспечивающую согласованность их функционирования.

Этот вопрос мы изучили в дальнейших физиологических исследованиях.

Исследуя состояние кровоснабжения мочевого пузыря при разной степени его наполнения, выявили, как у собак, так и у крыс, что при возрастании внутрипузырного давления кровоснабжение мочевого пузыря интенсифицируется. Даже при максимальном наполнении мочевого пузыря кровоток его стенки оказался лучше, чем в опорожненном состоянии и лишь в фазу мочеиспускания кровоток в сосудах мочевого пузыря существенно уменьшался. По-видимому, в фазу накопления мочи интраорганные сосуды мочевого пузыря подвергаются дилатации, несмотря на повышенное внутрипузырное давление, которое потенциально могло бы вызвать сдавление

сосудов. Лишь активное сокращение детрузора вызывает механическое сдавление интраорганных сосудов и временное уменьшение кровотока.

Однако, при более выраженном перерастяжении мочевого пузыря его кровоснабжение быстро ухудшается. Так, при наполнении мочевого пузыря собак, превышающем его функциональную емкость, уже через 1 минуту кровоснабжение органа значительно ухудшается и гипоперфузия с некоторым улучшением сохраняется в течение 15 минут и даже после опорожнения мочевого пузыря.

Выявление однотипных изменений у собак и крыс подтверждает общебиологический характер выявленных закономерностей во взаимосвязи состояния кровоснабжения мочевого пузыря и его функционального состояния.

Полученные нами данные совпадают с данными литературы о фазном изменении кровоснабжения мочевого пузыря при его переполнении. J.R. Scheepe et al. (2010) было показано, что при максимальном наполнении интактного мочевого пузыря кровоснабжение и оксигенация его стенки снижается незначительно (до 90% от исходных значений), и лишь при мочеиспускании кровоток и парциальное давление кислорода в стенке мочевого пузыря уменьшается до 80% при быстрой нормализации после окончания мочеиспускания. Аналогичные данные об интенсификации кровоснабжения мочевого пузыря в резервуарную фазу и ухудшении его кровоснабжения в фазу мочеиспускания, определяемых по изменению процентного содержания оксигемоглобина в сосудах мочевого пузыря методом оптической спектроскопии, выявили A.J. Macnab et al. Относительное содержания оксигемоглобина возрастало при наполнении мочевого пузыря и резко снижалось при мочеиспускании. Ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря при его переполнении выше физиологической емкости через 30-60 минут выявляли S. Shimizu et al. (2009), Z. Bajory et al. (2009), F. Ohmasa et al. (2010). Влияние более короткой длительности перерастяжения мочевого пузыря эти авторы не изучали, но наши данные свидетельствуют о раннем развитии нарушений в этих условиях.

Исследование состояния кровоснабжения предстательной железы в условиях разного наполнения мочевого пузыря выявило синхронность изменений с мочевым пузырем, как у собак, так и у крыс. При постепенном наполнении мочевого пузыря в физиологических условиях кровоснабжение предстательной железы интенсифицировалось, что свидетельствовало об общности регуляции кровотока в этих органах.

Данных литературы о состоянии кровоснабжения простаты при различной степени наполнения мочевого пузыря в доступных нам источниках информации мы не обнаружили.

Полученные в ходе этих исследований результаты свидетельствуют, что выявленная взаимосвязь между изменением кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от функционального состояния мочевого пузыря носит общебиологический характер, проявляясь у разных видов лабораторных животных. Синхронные ее изменения могут реализовываться через нейрогенные регуляторные воздействия, в частности симпатические (адренэргические) и парасимпатические (холинэргические). Известно, что стимуляция β -адренорецепторов приводит к вазодилатации и расслаблению гладкой мускулатуры, в том числе детрузора, тогда как стимуляция М-холинорецепторов сопровождается повышением тонуса сосудов и лейомиоцитов [11, 46, 212].

В связи с этим мы изучили взаимосвязь изменений гемодинамики с активностью симпатических и парасимпатических воздействий на мочевой пузырь и предстательную железу в разные фазы функциональной активности мочевого пузыря, используя методику спектрального анализа малых колебаний импеданса изучаемых органов.

Исследования показали, что, как у собак, так и у крыс наполнение мочевого пузыря сопровождается преобладанием симпатической нейрогенной активности, обеспечивающей расслабление детрузора для поддержания низкого внутрипузырного давления, тогда как в фазу мочеиспускания симпатическая

активность резко снижается, при возрастании парасимпатической стимуляции, обеспечивая сокращение детрузора и изгнание мочи.

В предстательной железе наблюдается обратная картина: в резервуарную фазу преобладает парасимпатическая активность, тогда как в фазу изгнания мочи происходит резкое усиление симпатической стимуляции при ослаблении парасимпатической активности. Эти изменения были идентичны у собак и крыс.

Реципрокность нейрогенных воздействий на мочевой пузырь и предстательную железу подтверждает данные об участии простаты в регуляции сопротивления уретры, как механизма удержания мочи и облегчения ее изгнания. В резервуарную фазу преобладание парасимпатических воздействий способствует повышению тонуса простаты с увеличением сопротивления уретры, что способствует механизму удержания мочи, а в фазу изгнания усиление симпатической активности ведет к расслаблению гладких мышц простаты и снижению уретрального сопротивления, облегчая мочеиспускание.

Однотипность выявленных закономерностей у крыс и собак подтверждает общебиологический их характер.

Реципрокность симпато-парасимпатических воздействий на мочевой пузырь и простату проявляется не только в цикле «накопление мочи / мочеиспускание», но и при колебаниях внутрипузырного давления в резервуарную фазу, соответствующие циклическим колебаниям тонуса детрузора. Электрофизиологические исследования ряда авторов показали, что мочевой пузырь многих млекопитающих (мыши, крысы, кролики, морские свинки), включая человека, не является пассивным эластичным резервуаром, а представляет собой активный мышечный орган, обладающий спонтанной сократительной активностью, которая выявляется в фазу наполнения [115, 139, 159]. Амплитуда этих ритмических сокращений ниже, чем амплитуда сокращений, инициирующих мочеиспускание, составляя 5-12% от них [193]. Наши исследования показали, что, хотя амплитуда этих колебаний в норме невелика (2-5 см вод. ст.), тем не менее, фаза повышения тонуса детрузора и

внутрипузырного давления сопровождается относительным повышением и преобладанием симпатической стимуляции.

В предстательной железе также наблюдали циклические колебания тонуса, координированные с колебаниями тонуса мочевого пузыря, но немного запаздывающие. Наличие циклических колебаний тонуса предстательной железы, обусловленные изменением тонуса гладкомышечных клеток стромы органа, регистрировали многие авторы [110, 130, 149, 172], однако ни в одной из этих публикаций не исследовали их взаимосвязь с аналогичными колебаниями тонуса мочевого пузыря при разной степени его наполнения. В наших исследованиях выявлена четкая взаимосвязь и координированность колебаний тонуса обоих органов. Соотношение пиков симпатической и парасимпатической активности при колебаниях тонуса предстательной железы были принципиально таким же, как и в мочевом пузыре: в фазу подъема внутрипузырного давления возрастала активность парасимпатического звена регуляции, а в фазу снижения давления – преобладала симпатическая активность на фоне уменьшения интенсивности парасимпатической стимуляции.

Поскольку циклические колебания тонуса мочевого пузыря в резервуарную фазу возрастают по мере его наполнения и рассматриваются как механизм «мониторинга» степени его растяжения [11, 115, 148], синхронное участие в этом процессе предстательной железы еще раз подтверждает тесную функциональную взаимосвязь этих органов.

Таким образом, проведенные исследования на интактных животных выявили наличие координированности функционирования мочевого пузыря и предстательной железы в физиологических условиях и важную роль в ее обеспечении регуляции кровоснабжения этих органов и их нейрогенной регуляции.

Дальнейшие исследования были направлены на изучение вопроса, меняются ли функциональные взаимоотношения мочевого пузыря и предстательной железы в патологических условиях, а если меняются, то каким образом. При этом в

качестве экспериментальных моделей мы выбрали 2 варианта – доброкачественную гиперплазию предстательной железы и острую задержку мочи, учитывая, что в первом варианте патологический процесс первично затрагивает предстательную железу, а нарушении функции мочевого пузыря происходит вторично, тогда как при втором варианте первично поражается мочевой пузырь (поскольку задержку мочи вызывали на исходно нормальном органе), а изменения состояния предстательной железы (если они происходят) развиваются вторично.

У всех собак с гиперплазией простаты выявляли определенные затруднения мочеиспускания, проявляющиеся в ослаблении напора мочи и удлинении акта мочеиспускания. У крыс лишь у 2/3 животных этой серии выявили признаки затруднения мочеиспускания, выражающиеся в увеличении внутрипузырного давления, при котором мочеиспускание начиналось, хотя выраженное увеличение массы простаты определялось у всех животных. Отсутствие сдавления уретры увеличенной предстательной железой у ряда крыс обусловлено анатомическими особенностями этого вида лабораторных животных. Предстательная железа у них имеет ярко выраженное долевое строение, и лишь центральная доля окружает уретру, тогда как боковые доли соединяются с центральной лишь перешейком. Поскольку гиперплазии подвергаются преимущественно боковые доли, не связанные с уретрой, даже при значительном увеличении они могут не вызывать сдавления мочеиспускательного канала. Лишь гиперплазия центральной доли может приводить к формированию обструкции. По всей видимости, разная степень гиперплазии центральной зоны у крыс этой серии обусловила наличие или отсутствие формирования у них инфравезикальной обструкции. Специально этот вопрос мы не исследовали.

Проведенные эксперименты показали, что у животных с гиперплазией предстательной железы (как у собак, так и у крыс) наряду с нарушением функции мочевого пузыря резко меняются параметры регуляции кровоснабжения и вегетативной регуляции этих органов.

У этих подопытных животных этой серии исходные значения пика С1, характеризующие состояние кровоснабжения органов, оказались ниже, чем у интактных животных. В опытах на собаках при наполнении мочевого пузыря до физиологического объема происходило выраженное ухудшение кровоснабжения как самого пузыря, так и предстательной железы, а в опытах на крысах – кровоток мочевого пузыря практически не менялся, тогда как в предстательной железе существенно уменьшался. То есть, вместо интенсификации кровоснабжения этих органов при наполнении мочевого пузыря происходило его ухудшение или оно не менялось (в мочевом пузыре крыс). Поскольку именно состояние кровоснабжения обеспечивает реализацию функциональных резервов органов при необходимости увеличения их функциональной активности, то можно полагать, что у животных с гиперплазией простаты резервные возможности мочевого пузыря по эвакуации мочи в условиях повышенного сопротивления уретры существенно снижены.

У крыс это сопровождалось появлением признаков гиперактивности детрузора, о чем свидетельствовало практически двукратное увеличение амплитуды колебаний тонуса детрузора и внутрипузырного давления. По данным литературы к этому состоянию приводит хроническая ишемия мочевого пузыря, вызываемая как поражением крупных тазовых сосудов [18, 76, 67, 79, 215], так и рефлекторными нарушениями тазовой гемодинамики при доброкачественной гиперплазии тазовых органов и инфравезикальной обструкции [78, 80, 97, 107, 147]. Более того, хроническая ишемия предстательной железы может быть одним из важных патогенетических факторов формирования ее гиперплазии с последующим формированием расстройств мочеиспускания [17, 18, 19].

При этом важно отметить, что выявляемые изменения в органной гемодинамике изучаемых органов и функциональном состоянии мочевого пузыря были однотипными у животных, у которых гиперплазия простаты сопровождалась развитием инфравезикальной обструкции, и у животных без существенной обструкции мочевых путей. Хотя ряд авторов считает, что именно инфравезикальная обструкция является причиной развития гиперактивности

детрузора [97, 143, 147], полученные нами данные подтверждают точку зрения других авторов, считающих, что инфравезикальная обструкция лишь ускоряет и усиливает развитие дисфункции мочевого пузыря при развитии гиперплазии предстательной железы, но не является ее первопричиной, а основную роль играет ухудшение кровоснабжения органа [77, 78, 80].

Ухудшение кровоснабжения тазовых органов у животных с гиперплазией предстательной железы сопровождалось снижением регуляторных возможностей с со стороны нервной системы. Нейрогенная активность в мочевом пузыре и предстательной железе, как симпатическая, так и парасимпатическая, значительно снижалась, свидетельствуя, как и ухудшение кровоснабжения, об уменьшении возможностей активации функциональных резервов органов, что может способствовать прогрессированию функциональных расстройств.

Нарушения со стороны нейрогенной регуляции мочевого пузыря при его дисфункции выявляли многие авторы, используя как физиологические, так и морфологические методы исследования. В частности, при гистологическом и гистохимическом исследовании выявляли дегенерацию нервных волокон и их терминалей в стенке обструктивного мочевого пузыря, а также нейронов интрамуральных ганглиев с нарушением распределения нейромедиаторов в нервных окончаниях [77, 78, 183, 220]. Уменьшалась чувствительность детрузора к действию нейромедиаторов, регулирующих сокращения гладкомышечных клеток [122, 204].

В отношении нейрогенной регуляции предстательной железы также имеются данные о нарушении вегетативной иннервации этого органа при развитии гиперплазии железы [94, 188, 214], однако без сопоставления с аналогичными нарушениями в обструктивном мочевом пузыре.

Наши исследования выявили не только общее уменьшение нейрогенной активности в регуляции мочевого пузыря и предстательной железы, но и изменения в симпато-парасимпатическом балансе. Исходно, при незначительном наполнении мочевого пузыря его симпатическая активность была снижена в

большей степени, чем парасимпатическая активность, то есть имело место относительное преобладание парасимпатических влияний, тогда как в интактном мочевом пузыре при этих условиях преобладала симпатическая активность. В фазу мочеиспускания, в отличие от нормы, не происходило выраженной активации парасимпатической активности в мочевом пузыре и симпатической активности в предстательной железе. Все параметры нейрогенной активности в обоих органах при переходе от фазы накопления мочи к фазе ее изгнания менялись незначительно. Эти данные еще раз подтверждают выраженное снижение регуляторных нейрогенных возможностей в отношении кровоснабжения и функционального состояния органов.

Таким образом, развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы индуцирует патологические изменения в мочевом пузыре, опосредуемые ухудшением его кровоснабжения и нарушением нейрогенной вегетативной регуляции.

Другой моделью развития патологических изменений в изучаемых органах была острая задержка мочи. Эксперименты показали, что у животных с моделированием этой ситуации происходили фазные изменения кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы с его интенсификацией в ранней фазе обструкции и с выраженным ухудшением кровоснабжения после ликвидации обструкции мочевых путей и опорожнения мочевого пузыря. В мочевом пузыре после периода обструкции кровоснабжение ухудшалось более резко, чем в предстательной железе – значения пика C_1 уменьшались до 30 мОм, тогда как в предстательной железе лишь до 50 мОм.

При этом важно, что у животных этой серии предстательная железа была не изменена, и тем не менее, переполнение мочевого пузыря вызвало в ней такие же гемодинамические расстройства, как и у животных с гиперплазией простаты. Это указывает на рефлекторный характер сужения простатических кровеносных сосудов. О рефлекторной причине ухудшения кровоснабжения мочевого пузыря

свидетельствует то, что после ликвидации обструкции и опорожнения органа его кровоснабжение не восстанавливалось, а оставалось стойко сниженным.

Ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря при искусственно вызванной острой задержке мочи и у больных с инфравезикальной обструкцией, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы, отмечено рядом авторов [81, 164, 179], однако, в их публикациях отмечен только сам факт ухудшения органной гемодинамики без попыток выяснения причины его развития, предполагая, что она связана с длительным и выраженным увеличением внутрипузырного давления. Другие авторы отмечали ухудшение кровоснабжения гиперплазированной предстательной железы, связывая выраженность органной гемодинамики с вероятностью развития острой задержки мочи [69, 84, 143], но также не изучали его причины. Наши эксперименты показали, что ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы при задержке мочеиспускания в значительной степени носит нейрогенный рефлекторный характер. Привязанность снижения кровотока в сосудах мочевого пузыря к высокому внутрипузырному давлению, исходя из данных наших исследований, весьма проблематична. Особенно показательны данные об ухудшении кровоснабжения неизменной предстательной железы при патологии мочевого пузыря, четко указывающие на нейрорефлекторный его характер.

Подтверждение этим положения мы получили при изучении нейрогенной активности мочевого пузыря и предстательной железы в условиях острой задержки мочи.

Проведение спектрального анализа колебаний импеданса мочевого пузыря выявило, что после периода острой задержки мочи нейрогенная регуляция этого органа смещается в сторону преобладания парасимпатической активности. Значения пика R1, характеризующие парасимпатическую активность, даже в фазу накопления мочи были равны или превышали значения пика M1, характеризующего симпатическую нейрогенную активность. В фазу опорожнения мочевого пузыря, парасимпатическая активность значительно возрастала,

превышая степень активации, наблюдаемую в норме, тогда как симпатическая активность практически не менялась.

Как и у интактных крыс, в фазу накопления мочи мы наблюдали спонтанные колебания тонуса детрузора, приводящие к ритмическим изменениям внутрипузырного давления. Эти колебания, как и в норме были опосредованы изменениями симпато-парасимпатических влияний на мочевой пузырь, но с более выраженной относительной значимостью парасимпатических (холинэргических воздействий). Так, в фазу повышения тонуса детрузора и роста внутрипузырного давления отмечали значительное преобладание пика R1 над пиком M1, как и в норме, но в фазу расслабления пик R1 практически не уменьшался, а пик M1, хоть и возрастал, но оставался ниже пика R1, свидетельствуя о сохранении преобладания холинэргических влияний.

Нарушения кровоснабжения и нейрогенной регуляции мочевого пузыря вели к формированию функциональных расстройств. После ликвидации обструкции и восстановления возможности мочеиспускания базальное внутрипузырное давление оставалось достоверно повышенным, даже через 1 сутки после деблокирования мочевого пузыря, что являлось признаком ухудшения сократимости гладкомышечных клеток детрузора и его эвакуаторной функции, а также косвенным признаком стойкого повышения тонуса детрузора и наличия остаточной мочи. Аналогичные функциональные изменения описаны в работе В.И. Кирпатовского и др. (2013), в которой методом измерения тонуса и амплитуды сокращений фрагментов мочевого пузыря, перенесшего острую задержку мочи, в стендовой установке, также установлено возрастание тонуса мышечной оболочки и снижение ее способности к сокращениям, что сочеталось с нарушениями нейрогенной регуляции, в частности, с ослаблением адренэргических влияний.

Кроме того, менялись характеристики циклических колебаний тонуса мочевого пузыря в резервуарную фазу его функциональной активности. Их продолжительность достоверно возрастала: у ряда животных умеренно – с 20-30

сек до 30-50 сек при небольшой амплитуде колебаний (менее 5 см вод. ст.), а у остальных выявлялись длительные (порядка 400-600 сек) колебания повышенной амплитуды (5-8 см вод. ст.). Поскольку ритмические колебания тонуса детрузора рассматриваются как механизм обратной связи между мочевым пузырем и центральной нервной системой (сигнализация через механорецепторы и сенсорные нервные волокна о степени наполнения мочевого пузыря) отклонение этого параметра от нормальных значений также может рассматриваться как показатель нарушения нейрогенной регуляции функции органа.

В предстательной железе при острой задержке мочи также происходили изменения нейрогенной регуляции этого органа с преобладанием парасимпатических влияний. При этом динамика активности симпатических воздействий на железу носила обратный характер по отношению к симпатическим влияниям на мочевой пузырь (уменьшение в предстательной железе при увеличении в мочевом пузыре в ранние сроки обструкции – до 2 часов,- и возрастание в простате при снижении в мочевом пузыре при увеличении длительности обструкции от 2 до 4 часов). В отношении парасимпатической нейрогенной активности динамика в мочевом пузыре и предстательной железе была несколько другой – прогрессивное возрастание в простате при относительной стабильности в мочевом пузыре.

Важным моментом является реакция автономной нервной системы изученных органов на ликвидацию обструкции мочевых путей. В мочевом пузыре происходило дальнейшее угнетение симпатической активности при возрастании парасимпатических влияний, тогда как в предстательной железе происходило резкое угнетение активности обоих звеньев нейрогенных воздействий. В результате симпато-парасимпатический баланс в мочевом пузыре смещался в сторону возрастания роли нейрогенной стимуляции сократительной активности (рост относительной значимости парасимпатических влияний), а в предстательной железе – в сторону стимуляции снижения тонуса гладкомышечных клеток стромы органа и уменьшения сопротивления уретры

(относительный рост влияния симпатической стимуляции). Эти результаты еще раз подтверждают координированность регуляции мочевого пузыря и предстательной железы в условиях дисфункции одного из органов, в данном случае направленной на улучшение условий эвакуации мочи.

Таким образом, проведенное исследование позволяет считать мочевой пузырь и предстательную железу как единую функциональную систему, участвующую в обеспечении функции удержания и эвакуации мочи и имеющую скоординированную нейрорегуляцию как в норме, так и при патологических состояниях.

ВЫВОДЫ

1. Артериальное кровоснабжение мочевого пузыря и предстательной железы у лабораторных животных разных видов (собак, крыс) осуществляется из одного источника. У всех изученных собак, простатическая артерия, отдавала каудальную мочепузырную артерию к мочевому пузырю, а ее продолжающиеся ветви шли к предстательной железе. У крыс основным источником кровоснабжения мочевого пузыря и добавочных половых желез была краниальная мочепузырная артерия и простатическая артерия, оба сосуда отдавали ветви к мочевому пузырю и предстательной железе.

2. При наполнении мочевого пузыря в физиологических пределах у собак и у крыс, происходит интенсификация кровоснабжения, как мочевого пузыря, так и предстательной железы, при его уменьшении в фазу мочеиспускания. Это отражается в величине пика С (кардиального) на спектре мощности импедансограммы.

3. Изменение степени наполнения мочевого пузыря у здоровых животных сопровождается реципрокными изменениями нейрогенной активности в мочевом пузыре и предстательной железе. В резервуарную фазу в мочевом пузыре преобладает симпатическая активность (пик М на спектре импедансограммы), а в предстательной железе – парасимпатическая активность (пик R), тогда как в фазу мочеиспускания, наоборот: в мочевом пузыре значительно возрастает парасимпатическая активность, а в предстательной железе – симпатическая активность.

4. У животных (собак и крыс) с доброкачественной гиперплазией предстательной железы наполнение мочевого пузыря приводит к ухудшению кровоснабжения как гиперплазированной простаты, так и мочевого пузыря, что сопровождается развитием дисфункции мочеиспускания.

5. Длительное перерастяжение мочевого пузыря у крыс, вызванное 4-часовой задержкой мочи у крыс, также сопровождается синхронным изменением

состояния кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы с его выраженным ухудшением после ликвидации обструкции.

6. У животных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и при острой задержке мочи отмечается нарушение реципрокности вегетативной иннервации, с возрастанием парасимпатической активности, что является одним из факторов развития расстройств мочеиспускания при этих патологических состояниях.

7. Синхронность изменений физиологических параметров состояния мочевого пузыря и предстательной железы в норме и в условиях изученных патологий свидетельствует о тесных функциональных взаимосвязях этих органов, а однотипность этих изменений у собак и крыс указывает на общебиологический характер этих взаимоотношений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Запатентованный метод контрастирования сосудов позволяет изучить ангиоархитектонику изучаемых органов и тканей при препарировании и рентгенографии, может быть рекомендован для анатомического изучения сердечно-сосудистой системы *post mortem*.

2. Методика гармонического анализа биоимпеданса позволяет одновременно изучать состояние кровоснабжения и активности нейрогенной регуляции изучаемых органов, как в физиологических условиях, так и при моделировании заболеваний, в том числе органов мочеполовой системы, и может быть использована для изучения патогенеза этих заболеваний и методов их лечения.

3. Мочевой пузырь и предстательную железу следует рассматривать как единую анатомо-функциональную систему, участвующую в обеспечении функции выведения мочи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акаевский, А.И. Анатомия домашних животных / под ред. Акаевского А.И. // А.И. Акаевский, Ю.Ф. Юдичев, Н.В. Михайлов, И.В. Хрусталева. - 4-е изд. - М.: Колос, 1984. - 465 с.
2. Аль-Шукри, С.Х. Значение комбинированного уродинамического обследования больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения аденомы предстательной железы / С.Х. Аль-Шукри, Р.Э. Амдий // Урология. - 2006. - № 4. - С. 11-13.
3. Андреев, М.В. Рост артерий тазовой области плодов симментальского скота / М.В. Андреев // Скотоводство Забайкалья и Амурской области. - Благовещенск, 1984. - С. 80-85.
4. Антонова, И. Периферическая нервная система / И. Антонова // Сб. науч. тр. / Белорус. НИИ неврологии и физиотерапии. - Минск: Наука и техника, 1989. - Вып. 12. - С. 208.
5. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Бакулев А.Н. // М.: Советская энциклопедия, 1960. - Т. 14. - С. 408-457.
6. Бурачинский, М.Т. Артерии мочевого пузыря и предстательной железы в условиях коллатерального кровообращения / М.Т. Бурачинский // Арх.АГЭ. - 1960. - Том 38, №4. - С. 11-13.
7. Винаров, А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы. Фундаментальные исследования в уронефрологии / А.З. Винаров // Мат. Российской научн. конф. - Саратов, 2009. - С. 63-70.
8. Вишневский, А.Е. Нарушение энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование их медикаментозного лечения: дис. ...д-ра мед. наук 14.00.40 / Алексей Евгеньевич Вишневский. - М., 2007. - 244 с.
9. Вишневский, А.Е. Сосудистые эффекты альфа1-адреноблокаторов и их клиническое значение у больных доброкачественной гиперплазией простаты /

А.Е. Вишневский, Н.А. Степанова, Е.В. Михайлова // Клиническая фармакология и терапия. - 2004. - №4. - С. 90.

10. Вишневский, Е.Л. Обструктивная ноктурия / Е.Л. Вишневский, О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкарь, С.Б. Петров. - М.: АНМИ, 2007. - 162 с.

11. Гайтон, А. К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл / пер. с англ.; под ред. В.И. Кобрина. - М.: Логосфера, 2008. - 1296 с.

12. Голуб, Д.М. Материалы к строению симпатической нервной системы в эмбриогенезе млекопитающих / Д.М. Голуб // Арх. анатомии. - 1963. - Том 44, №1. - С. 34-42.

13. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н.А. Лопаткина. - М., 1999. - 216 с.

14. Ершов, Е.В. Допплерографическая оценка кровообращения предстательной железы у больных хроническим простатитом (диагностические и лечебные аспекты): автореф. ...канд. мед. наук 14.00.40 / Евгений Владимирович Ершов. - СПб, 2008. - 18 с.

15. Кирпатовский, И.Д. Клиническая анатомия. В 2 кн./ И.Д. Кирпатовский, Э.Д. Смирнова. - М.: МИА, 2003. - 737 с.

16. Кирпатовский, В.И. Влияние доксазозина на вегетативную регуляцию и уродинамику мочевого пузыря крыс при моделировании инфравезикальной обструкции / В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, С.В. Ревенко, А.Ю. Баблюмян [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Том 161, № 5. - С.596-602.

17. Кирпатовский, В.И. Гетерогенность морфологических и функциональных изменений разных отделов мочевого пузыря крыс при инфравезикальной обструкции мочевых путей / В.И. Кирпатовский, Ю.В. Кудрявцев, И.С. Мудрая [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - Том, 147, № 1. - С. 108-112.

18. Кирпатовский, В.И. Ишемия мочевого пузыря, как причина его дисфункции после острой задержки мочи / В.И. Кирпатовский, Е.Ю. Плотников,

И.С. Мудрая [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2012. - №3. - С. 9-14.

19. Кирпатовский, В.И. Оценка интрамурального кровотока и нейрогенной регуляции в интактном и гипертрофированном мочевом пузыре крыс с помощью гармонического анализа биоимпеданса / В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, С.В. Ревенко, А.В. Нестеров, И.Ю. Гаврилов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Том 153, № 4. - С. 422-426.

20. Кирпатовский, В.И. Роль окислительного стресса и митохондрий в развитии дисфункции мочевого пузыря при острой задержке мочи / В.И. Кирпатовский, Е.Ю. Плотников, И.С. Мудрая [и др.] // Биохимия. - 2013. - Том 78, № 5. - С. 706-713.

21. Киселев, А.Р. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (обзор) / А.Р. Киселев, В.И. Гриднев // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Том 7, № 1. - С. 34-39.

22. Климов, А.Ф. Анатомия домашних животных / А.Ф. Климов, А.И. Акаевский. - 7-е изд. - СПб.: Лань, 2003. - 1040 с.

23. Коган, М.И. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите / М.И. Коган, И.И. Белоусов, А.С. Болотсков // Урология. - 2011. - №3. - С. 22-28.

24. Королев, И.Б. Сравнительная оценка состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при повышенном уровне артериального давления у крыс / И.Б. Королев, В.Н. Котельников, И.О. Осипов // Наука и мир. Междунар. науч. журнал. - 2014. - Том 7, №3. - С. 122–127.

25. Котельников, С.А. Механизмы формирования вызванных вегетативных потенциалов / С.А. Котельников, А.А. Михайленко, М.М. Одинак [и др.] // VII Всерос. съезд неврологов. – Нижний Новгород, 1995. - № 444. - С. 22-26.

26. Кузнецов, П.Ф. Комплексное изучение мочеточниково-пузырного сегмента / П.Ф. Кузнецов // Тезисы докладов. - Минск: Наука и техника, 1981. - С. 222-223.
27. Кульчавеня, Е.В. Гиперактивный мочевого пузырь, как маска хронического простатита / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Бризатюк, А.А. Бреусов // Урология. - 2012. - № 6. - С. 43-46.
28. Куреный, Н.В. Микроциркуляторные механизмы мочеполювого венозного сплетения / Н.В. Куреный // Функциональная и прикладная анатомия венозной системы. - М., 1969. - С. 177-180.
29. Лебедев, В.Л. Типы строения тазового сплетения соболя и американской норки / В.Л. Лебедев // Материалы Всероссийской научно-методической конференции патологоанатомов ветеринарной медицины (20-22 сентября 2000 г.): Сб. науч. тр. ИВМ ОмГАУ. - Омск, 2000. - С. 344-345.
30. Летецкий, В.А. Морфологический и гистохимический анализ изменений нейронов спинномозговых узлов после перерезки подчревных нервов / В.А. Летецкий // Тезисы докладов Третьей зоологической конференции БССР: Сб. науч. тр. - Минск, 1968. - С.280-284.
31. Лобко, П.И. Вегетативная нервная система: Атлас / П.И. Лобко, Е.П. Мельман. - Минск: Высш. шк., 1988. - 270 с.
32. Лопаткин, Н.А., Клинический опыт лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы альфа1-адреноблокатором альфузозином / Н.А. Лопаткин, Т.С. Перепанова // Урология и нефрология. - 1997. - С. 5-14.
33. Лоран, О.Б. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты $\alpha 1$ -адреноблокаторами / О.Б. Лоран, Е.Л. Вишневский, А.Е. Вишневский. - М., 1998. - 124 с.
34. Мажуга, П.М. Функциональная морфология кровеносных сосудов конечностей человека и животных / П. М. Мажуга. - Киев: Наукова думка, 1966. - 238 с.

35. Мазо, Е. Б. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии простаты / Е.Б. Мазо // *Consilium medicum*. - Том 5, № 7. - С. 292.
36. Маркосян, Т.Г. Ритмические колебания пенильного биоимпеданса человека в норме и при васкулогенной эректильной дисфункции / Т.Г. Маркосян, Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 2011. - Т.151, №4. - С. 385-390.
37. Международная ветеринарная анатомическая номенклатура на латинском и русском языках / под ред. Н.В. Зеленецкого. - СПб: Лань, 2013. - 400 с.
38. Минаков, А. А. Анатомо-эмбриологические аспекты возникновения доброкачественной узелковой гиперплазии ПЗ: дис. ... канд.мед.наук: 14.00.02 / Андрей Анатольевич Минаков. - Волгоград, 2005 г. - 198 с.
39. Мудрая, И.С. Влияние ботулинического токсина на вегетативную регуляцию нормального и обструктивного мочевого пузыря у крыс / И.С. Мудрая, А.Р. Ибрагимов, В.И. Кирпатовский [и др.] // *Экспериментальная и клиническая урология*. - 2011. - № 4. - С. 23-27.
40. Мудрая, И. С. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии / И.С. Мудрая, А.Р. Ибрагимов, В.И. Кирпатовский, С.В. Ревенко [и др.] // *Экспериментальная и клиническая урология*. - 2010. - № 3. - С. 21-26.
41. Мудрая, И.С. Функциональная оценка верхних мочевыводящих путей методами двухчастотной импедансометрии многоканальной импедансной уретерографии / И.С. Мудрая, В.И. Кирпатовский // *Урология и нефрология*. - 1993. - №5. - С. 61-67.
42. Мухамадиева, Н.Н. Анатомо-топографические особенности кровоснабжения мочевого пузыря у енотовидной собаки / Н.Н. Мухамадиева // *Экологические аспекты функциональной морфологии пушных зверей: Сб. науч. тр. ОмСХИ*. - Омск, 1988. - С. 64-67.

43. Мухтаров, А.М. К вопросу о кровоснабжении предстательной железы кролика / А.М. Мухтаров, С.К. Трианафилин // Ученые записки анатомов, гистологов и эмбриологов республик Средней Азии и Казахстана: Сб. науч. трудов. - Ташкент, 1966. - С. 17-18.
44. Нестеров, А.В. 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.
45. Ноздрачев, А.Д. Анатомия крысы / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков. - СПб.: Лань, 2001. - 464 с.
46. Ноздрачев, А.Д. Физиология вегетативной нервной системы / А.Д. Ноздрачев. - Л., 1983. - 296 с.
47. Полунин, А.А. Эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация у больных хроническим простатитом / А.А. Полунин, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, А.И. Полунин // Урология. - 2013. - № 4. - С. 52-54.
48. Привес, М.Г. Внутриорганные артерии предстательной железы /М.Г. Привес// Вести, венерологии и дерматологии. - 1953. - №3. - С. 43-46.
49. Ревенко, С.В. Гармонические перспективы реографии / С.В. Ревенко // Нервно-мышечные болезни. - 2012. - №4. - С. 8-19.
50. Роменский, О.Ю. Внутриорганные артерии предстательной железы человека / О.Ю. Роменский // Арх. АГЭ. - 1960. - Том 39, №7. - С. 74-79.
51. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника (руководство для врачей и лаборантов) / Д. С. Саркисов, Ю.Л. Перов. - М.: Медицина, 1996. - 544 с.
52. Сивков, А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.В. Сивков // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: под ред. Н.А. Лопаткина. - М.; 1999. - С. 91-116.
53. Сивков, А.В. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на симптомы нижних мочевых путей и эректильную функцию у больных ДГПЖ /

А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, Г.А. Ковченко // Экспериментальная и клиническая урология. - 2010. - №4. - С. 44-49.

54. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека / Р.Д. Синельников. - М., 1974. - Том 3. - С. 275-304.

55. Спивак, Л.Г. Обзор клинических исследований комбинированной терапии ингибиторами 5α -редуктазы и $\alpha 1$ -блокаторами больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Л.Г. Спивак, К.Л. Локшин, А.З. Винаров // Урология. - 2015. - № 4. - С. 125-133.

56. Теленков, В.Н. Сравнительная морфология предстательной железы у пушных зверей клеточного содержания : автореф. дис. ... канд. вет. наук.: 16.00.02 / Владимир Николаевич Теленков. - Омск, 2001. - 18 с.

57. Теленков, В.Н. Источники иннервации предстательной железы лисицы серебристо-черной / В.Н. Теленков // Диагностика, лечение и профилактика болезней животных: Сб. науч. тр. ИВМ ОмГАУ. - Омск, 1999. - С. 160-162.

58. Теленков, В.Н. Кровоснабжение и иннервация предстательной железы лисицы серебристо-черной и норки американской в сравнительно-анатомическом аспекте / В.Н. Теленков, В.Л. Лебедев // Актуальные проблемы ветеринарной медицины в современных условиях и пути их разрешения: Сб. науч. тр. РГВМ ОмГАУ. - Омск, 2000. - С. 159-161.

59. Ткаченко, Л.В. Цветная масса ТМК для наливки сосудистой системы / Л.В. Ткаченко, Ю.М. Малофеев, В.К. Коновалов [и др.] // Российский ветеринарный журнал. - 2010. - №2. - С.33-34.

60. Фольмерхаус, Р. Анатомия собаки и кошки / Р. Фольмерхаус, Й. Фревейн // пер. с нем. Е. Болдырева. - М.: Аквариум, 2003. - 580 с.

61. Чепуров, А.К., Школьников М.Е., Буланцев Д.Ю. Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных доброкачественной гиперплазией простаты. // Мат. 3 Всес. конф. «Мужское здоровье». - Москва, 2006. - с. 125-126.

62. Хонин, Г.А. Сравнительная морфология сосудов и нервов органов тазовой полости у пушных зверей клеточного содержания : дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.02 / Геннадий Алексеевич Хонин. - Омск, 2002. - 381 с.
63. Хромов, Б.М. Анатомия собаки / Б.М. Хромов. - СПб.: Наука, 1972. - С. 207-211.
64. Хрусталева, И.В. Техника изготовления и хранения анатомических препаратов с основами музейного дела: методическое указание / И.В. Хрусталева, Б.В. Криштофорова. - М.: МВА. - 1986. - 60 с.
65. Хрусталева, И.В. Анатомия домашних животных / И.В. Хрусталева, Н.В. Михайлов, Я.И. Шнейберг [и др.]; под ред. И.В. Хрусталевой. - М.: Колос, 1994. - 704 с.
66. Чиж, Н.А. Параметры спектрального анализа variability сердечного ритма у крыс / Н.А. Чиж // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2015. – Т. 25, №3. – С. 235–245.
67. Юдичев, Ю.Ф. Сравнительная анатомия сердечно-сосудистой системы пушных зверей / Ю.Ф. Юдичев, Г.А. Хонин. - Омск, 1985. - 52 с.
68. Ярославцев, Б.М. Анатомическая техника / Б.М. Ярославцев. - Фрунзе, 1961. - С. 229-299.
69. Abdelwahab, O. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia / O. Abdelwahab, E. El-Barky, M. M. Khalil, A. Kamar // Int. Braz. J. Urol. - 2012. - Vol. 38, N 2. - P. 250-255.
70. Akino, H. Bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia: relevance of cystometry as a prognostic indicator of the outcome after prostatectomy / H. Akino, M. Gohara, K. Okada // Int. J. Urol. - 1996. - Vol.3, N 6. - P. 441-447.
71. Andersen, J.T. Prostatism: III. Detrusor hyperreflexia and residual urine. Clinical and urodynamic aspects and the influence of surgery on the prostate / J.T. Andersen // Scand. J. Urol. Nephrol. -1982. - Vol.16. - P. 25-30.

72. Andersson, K-E. Urinary bladder contraction and relaxation / Andersson K-E., Arner A. // *Physiol. Rev.* - 2004. - Vol. 84. - P. 935-986.
73. Aryal, M. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia / M. Aryal, A. Pandeya, N. Gautam [et al.] // *Nepal Med. Coll. J.* - 2007. - Vol. 9, N 4. - P. 222-224.
74. Asseldonk, V.B. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review / B. Van Asseldonk, J. Barkin, D.S. Elterman // *Can. J. Urol.* - 2015. - Vol. 22, N 1. - P. 7-17.
75. Azadzoj, K.M. Effects of chronic ischemia on bladder structure and function / K.M. Azadzoj // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2003. - Vol. 539, Part A. - P. 271-280.
76. Azadzoj, K.M. Alteration of urothelial-mediated tone in the ischemic bladder: role of eicosanoids / K.M. Azadzoj, V.K. Heim, T. Tarcan, M.B. Siroku // *Neurourol. Urodyn.* - 2004. - Vol. 23, N 3. - P. 258-264.
77. Azadzoj, K.M. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder / K.M. Azadzoj, Z.M. Radisavkjevic, T. Golabek, S.V. Yalla, M.B. Siroku // *J. Urol.* - 2010. - Vol. 183, N 1. - P. 362-369.
78. Azadzoj, K.M. Effect of ischemia on tachykinin-containing nerves and neurokinin receptors in the rabbit bladder / K.M. Azadzoj, Z.M. Radisavkjevic, M.B. Siroku // *Urology.* - 2008. - Vol. 71, N 5. - P. 979-983.
79. Azadzoj, K.M. Increased leukotriene and prostaglandin release and overactivity in the chronically ischemic bladder / K.M. Azadzoj, V.M. Shinde, T. Tarcan, R. Kozlowski, M.B. Siroku // *J. Urol.* - 2003. - Vol. 169, N 5. - P. 1885-1891.
80. Azadzoj, K.M. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder / K.M. Azadzoj, S.V. Yalla, M.B. Siroku // *J. Urol.* - 2007. - Vol. 178, N 2. - P. 710-715.
81. Bajory, Z. Involvement of nitric oxide in microcirculatory reactions after ischemia-reperfusion of the rat urinary bladder / Z. Bajory, A. Szabli, I. Kirgily, L. Pajor, K. Messmer // *Eur. Surg. Res.* - 2009. - Vol.42, N 1. - P. 28-34.

82. Baselli, G. Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals / G. Baselli, S. Cerutti, S. Civardi, D. Liberant [et al.] // Biomedical research. - 1986. - Vol.19. - P. 520-534.
83. Bean, H. Comparative evaluation of antioxidant reactivity within obstructed and control rabbit urinary bladder tissue using FRAP and CUPRAC assays / H. Bean, F. Radu, E. De, C. Schuler, R.E. Leggett, R.M. Levin // Mol. Cell. Biochem. - 2009. - Vol.323, N 1-2. - P. 139-142.
84. Berger, A.P. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia / A.P. Berger, G. Bartsch, M. Deibl [et al.] // BJU Int. - 2006. - Vol. 98, N 5. - P. 1038-1042.
85. Berger, A.P. Vascular damage and a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction / A.P. Berger, M. Deibl, N. Leonhartsberger [et al.] // BJU Int. - 2005. - Vol. 96, N 7. - P. 1073-1078.
86. Berggren, T. Cystometrical evaluation of acute and chronic overdistension of the urinary bladder / T. Berggren, B. Uvelius // Urol. Res. - 1998. - Vol. 26, N 5. - P. 325-330.
87. Bernoulli, J. Urodynamic changes in a noble rat model for nonbacterial prostatic inflammation / J. Bernoulli, E. Yarkin, E.M. Talvitie, R. Santti, T. Streng // Prostate. - 2007. - Vol. 67, N 8. - P. 888-899.
88. Boone, T.P. Diagnosis and treatment of urge incontinence / T.P. Boone, C.K. Payne, C. Gormley // AUA News. - 2000. - Vol. 5, N 6. - P. 9-10.
89. Brading, A.F. A myogenic basis for the overactive bladder / A.F. Brading // Urol. - 1997. - Vol. 50. - P. 57-67.
90. Brading, A.F. Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function / A.F. Brading // J. Physiol. - 2006. - Vol. 570, N 1. - P. 13-22.
91. Braus, H. Anatomie des menschen (ein lehrbuch für studierende und arzte) / H. Braus // Berlin: Göttingen, Heidelberg, 1960. - Bd. III. - 545 p.

92. Bross, S. Bladder wall tension with physiological bladder emptying in patients with detrusor hyperactivity and infravesical obstruction / S. Bross, P.M. Braun, M.S. Michel [et al.] // *Aktuelle Urol.* - 2003. - Vol. 34, N 1. - P. 43-47.

93. Bridgewater, M. Regulation of tone in pig urethral smooth muscle / M. Bridgewater, H.F. MacNeil, A.F. Brading // *J. Urol.* - 1993. - Vol. 150, N 1. - P. 223-228.

94. Cai, J.L. Pathological changes of benign hyperplastic prostate after removal of innervation of cholinergic pelvic nerve: experiment with spontaneous hypertension rats / J.L. Cai, D.Q. Xin, Q. He, X.Q. Tang, Y.Q. Na // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* - 2008. - Vol. 88, N 18. - P. 1284-1288.

95. Caine, M. The importance of adrenergic receptors in disorders of micturition / M. Caine // *Eur. Urol.* - 2006. - Vol. 50, N 4. - P. 637-642.

96. Cellek, S. Microvascular dysfunction and efficacy of PDE5 inhibitors in BPH-LUTS / S. Cellek, N.E. Cameron, M.A. Cotter, C.H. Fry, D. Ilo // *Nat. Rev. Urol.* - 2014. - Vol. 11, N 4. - P. 231-241.

97. Chai, T.C. Persistently increased voiding frequency despite relief of bladder outlet obstruction / T.C. Chai, H. Gemalmaz, K.E. Andersson, J.B. Tuttle, W.D. Steers // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 161, N 5. - P. 1689-1693.

98. Chen, Y. Distribution of convergent afferents innervating bladder and prostate at dorsal root ganglia in rats / Y. Chen, X. Wu, J. Liu, W. Tang, T. Zhao, J. Zhang // *Urology.* - 2010. - Vol. 76, N 3. - P. 764 - 766.

99. Chichester, P. Vascular response of rabbit bladder to short term partial outlet obstruction / P. Chichester, J. Lieb, S.S. Levin [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* - 2000. - Vol. 208, N 1-2. - P. 19-26.

100. Choppin, A. Muscarinic receptors in isolated urinary bladder smooth muscle from different mouse strains / A. Choppin // *Br. J. Pharmacol.* - 2002. - Vol. 137. - P. 522–528.

101. Chuang, S.M. Effects of supraphysiological testosterone treatment and orchiectomy on ischemia/reperfusion-induced bladder dysfunction in male rabbits /

S.M. Chuang, K.M. Liu, Y.C. Lee, R.J. Lin [et al.] // J. Sex. Med. - 2013. - Vol. 10, N 5. - P. 1278-1290.

102. Cindolo, L. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? / L. Cindolo, L. Pirozzi, P. Sountoulides [et al.] // BMC Urol. - 2015. - Vol. 15, N 96.

103. Clegg, E.J. The arterial supply of the human prostate and seminal vesicles / E.J. Clegg // J. Anat. (Lond). - 1955. - Vol. 89. - P. 209-217.

104. D' Agostino, G. Involvement of β 3-adrenoceptors in the inhibitory control of cholinergic activity in human bladder: Direct evidence by [(3)H]-acetylcholine release experiments in the isolated detrusor / G. D' Agostino, A. M. Condino, P. Calvi // Eur J Pharmacol. - 2015. - Vol. 758. - P. 115-122.

105. Dahmani, L. Consequences of intravesical obstruction on detrusor muscle energy metabolism / L. Dahmani, F. Bruyère, F. Ouaki [et al.] // Prog. Urol. - 2002. - Vol. 12, N 4. - P. 569-574.

106. De Nunzio, C. The diagnosis of benign prostatic obstruction: Development of a clinical nomogram / C. De Nunzio, R. Autorino, A. Bachmann, A. Briganti [et al.] // Neurourol. Urodyn. - 2014. - P. 1-6.

107. Drake, M.G. Partial outlet obstruction enhances modular autonomic activity in the isolated rat bladder / M.G. Drake, P. Hedlund, I.J. Harvey, R.K. Pandita, K.E. Andersson, J.L. Gillespie // J. Urol. - 2003. - Vol. 170. - P. 276-279.

108. Drake, M.J. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin oral-controlled absorption system: results from the neptune study / M.J. Drake, R. Sokol, K. Coyne [et al.] // BJU Int. - 2016. - Vol. 117, N 1. - P. 165-172.

109. Evans, H.E. Miller's anatomy of the dog / H.E. Evans, A. Lahunta // 4-th ed. - Elsevier Health Sciences, 2013. - 872 p.

110. Exintaris, B. Spontaneous electrical activity in the prostate gland / B. Exintaris, D.T. Nguyen, A. Dey, R.J. Lang // *Auton. Neurosci.* - 2006. - Vol. 30, N 126-127. - P. 371-379.
111. Felsen, D. Inducible nitric oxide synthase promotes pathophysiological consequences of experimental bladder outlet obstruction / D. Felsen, K. Dardashti, M. Ostad [et al.] // *J. Urol.* - 2003. - Vol. 169, N 4. - P. 1569-1572.
112. Fetscher, C. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder / C. Fetscher, M. Fleischman, M. Schmidt [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* - 2002. - Vol.136. - P. 641–643.
113. Frewein, J. Anatomie von hund und katze / J. Frewein, B. Vollmerhaus. - Berlin, 1994. - 460 p.
114. Ghafar, M.A. Hypoxia and angiogenic response in the partially obstructed rat bladder / M.A. Ghafar, A.G. Anastasiadis, L.E. Olsson [et al.] // *Lab. Invest.* - 2002. - Vol.82, N 7. - P. 903-909.
115. Gillespie, J.L. The autonomous bladder: a view of the origin of bladder overactivity and sensory urge / J.L. Gillespie // *BJU Int.* - 2004. - Vol. 93. - P. 478-483.
116. Giuliano, F. Mechanism of action of PDE5 inhibitors in LUTS and ED: the NO-cGMP pathway / F. Giuliano // *Eur. Urol.* - 2009. - Vol. 55. - P. 49-51.
117. Gonzalez, R.R. Is there a role for urodynamics in chronic nonbacterial prostatitis? / R.R. Gonzalez, A.E. Te // *Curr. Urol. Rep.* - 2006. - Vol. 7, N 4. - P. 335-338.
118. Greenland, J.E. Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model / J.E. Greenland, A.F. Brading // *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* - 1999. - Vol. 201. - P. 25-31.
119. Gucchi, A. The development of detrusor instability in prostatic obstruction in relation to sequential changes in voiding dynamics / A. Gucchi // *J. Urol.* - 1994. - Vol. 15, N 5. - P. 1342-1344.

120. Gucchi, A. Detrusor instability as an energy-saving device in prostatic obstruction / A. Gucchi, M.P. Achilli, S. Ravasi, N. Arrigoni // J. Urol. - 1997. - Vol. 157, N 3. - P. 866-870.

121. Haddad, A. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for treating erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A comprehensive review / A. Haddad, M. Jabbour, M. Bulbul // Arab. J. Urol. - 2015. - Vol. 13, N 3. - P. 155-161.

122. Harrison, S.C. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction / S.C. Harrison, G.R. Hunnam, P. Farman [et al.] // Br. J. Urol. - 1987. - Vol. 60. - P. 519-522.

123. Hashitani, H. Interaction between interstitial cells and smooth muscles in the lower urinary tract and penis / H. Hashitani // J. Physiol. - 2006. - Vol. 576, N 3. - P. 707-714.

124. Hass, M.A. Fatty acid profiles in normal and obstructed rabbit bladder smooth muscle and mucosa / M.A. Hass, E. Leonova, R.M. Levin // Neurourol. Urodyn. - 1999. - Vol. 18, N 6. - P. 697-711.

125. Hayashi, N. Morphological and functional heterogeneity in the rat prostatic gland / N. Hayashi, Y. Sugimura, J. Kawamura [et al.] // Biology of reproduction. - 1991. - Vol. 45. - P. 308-321.

126. He, W. Chronic prostatitis presenting with dysfunctional voiding and effects of pelvic floor biofeedback treatment // W. He, M. Chen, X. Zu, Y. Li, K. Ning, L. Qi // BJU Int. - 2010. - Vol. 105, N 7. - P. 975-977.

127. Hebel, R. Anatomy and embryology of the laboratory rat / R. Hebel, M. W. Stromberg // Germany: BioMed, Wörthsee. - 1986. - 721 p.

128. Hennenberg, M. Pharmacology of the lower urinary tract / M. Hennenberg, C.G. Stief, C. Gratzke // Indian. J. Urol. - 2014. - Vol. 30, N 2. - P. 181-188.

129. Hossler, F.E. Evidence for a unique elastic sheath surrounding the vesicular arteries of the rabbit urinary bladder-Studies of the microvasculature with microscopy

and vascular corrosion casting / F.E. Hossler, F.C. Monson // The anatomical record. - 1998. - Vol. 252. - P. 472-476.

130. Huizinga, J.D. About the presence of interstitial cells of Cajal outside the musculature of the gastrointestinal tract / J.D. Huizinga, M.S. Faussone-Pellegrini // J. Cell Mol. Biol. - 2005. - Vol. 9, N 2. - P. 468-473.

131. Hwang, E.C. Men with hypertension are more likely to have severe lower urinary tract symptoms and large prostate volume / E.C. Hwang, S.O. Kim, D.H. Nam, H.S. Yu [et al.] // Low. Urin. Tract Symptoms. - 2015. - Vol.7, N1. - P. 32-6.

132. Igawa, Y. Discussion: functional role of M1, M2 and M3-muscarinic receptors in overactive bladder / Y. Igawa // Urology. - 2000. - Vol. 55, supp. 5A. - P. 47-49.

133. Ishii, K. Autonomic nervous function in mice and voles (*Microtus arvalis*): investigation by power spectral analysis of heart rate variability // K. Ishii, M. Kuwahara, H. Tsubone, S. Sugano // Laboratory Animals. - 1996. - Vol. 30. - P. 359-364.

134. Jang, H. Anthocyanin extracted from black soybean reduces prostate weight and promotes apoptosis in the prostatic hyperplasia-induced rat model / H. Jang, U.S. Ha, S.J. Kim, B.I. Yoon [et al.] // J. Agric. Food Chem. - 2010. - Vol. 58, N 24. - P. 12686-12691.

135. Janssen, B.J. Frequency-dependent modulation of renal blood flow by renal nerve activity in conscious rabbits / B.J. Janssen, S.C. Malpas, S.I. Burke, G.A. Head // Amer. J. Physiol. - 1997. - Vol. 273. - P. 597-608.

136. Jeong, S.J. Chronic lower urinary tract symptoms in young men without symptoms of chronic prostatitis: urodynamic analyses in 308 men aged 50 years or younger / S.J. Jeong, J.S. Yeon, J.K. Lee, J.W. Jeong [et al.] // Korean J. Urol. - 2014. - Vol. 55, N 5. - P. 341-348.

137. Juan, Y.S. Effect of ischemia/reperfusion on bladder nerve and detrusor cell damage / Y.S. Juan, S.M. Chuang, B.A. Kogan, A. Mannikarottu [et al.] // Int. Urol. Nephrol. - 2009. - Vol. 41, N 3. - P. 513-521.

138. Julien, C. The enigma of Mayer waves: Facts and models / C. Julien // *Cardiovasc. Res.* - 2006. - Vol. 70. № 1. - P. 12-21.
139. Kanai, A. Origin of spontaneous activity in neonatal and adult rat bladder and its enhancement by stretch and muscarinic agonists / A. Kanai, J. Roppolo, Y. Ikeda, I. Zabbarova, C. Tai [et al.] // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2007. - Vol. 292. - P. F1065-F1072.
140. Kaplan, S.A. Time course of incident adverse experiences associated with doxazosin, finasteride, and combination therapy in men with benign prostatic hyperplasia: the medical therapy of prostatic symptoms (MTOPS) Trial / S.A. Kaplan, J.Y. Lee, A.G. Meehan, J.W. Kusek // *J. Urol.* - 2015. - Vol. 15.
141. Kershen, R.T. Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder / R. T. Kershen, K.M. Azadzoi, M.B. Siroku // *J. Urol.* - 2002. - Vol. 168, N 1. - P. 121-125.
142. Kim, M. Factors influencing nonabsolute indications for surgery in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: analysis using causal bayesian networks / M. Kim, L. Ramirez, C. Yoo, M. Choo, J.S. Paick, S.J. Oh // *Int. Neurourol. J.* - 2014. - Vol. 18, N 4. - P. 198-205.
143. Knutson, T. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction – an everyday urological dilemma / T. Knutson, C. Edlund, M. Fall, C. Dahlstrand // *Neurourol. Urodyn.* - 2001. - Vol. 20, N 3. - P. 237-247.
144. Kohler, T.S. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors / T.S. Kohler, K.T. McVary // *Eur Urol.* - 2009. - Vol. 55. - P. 38-48.
145. Koritsiadis, G. The effect of alpha-blocker treatment on bladder hypoxia inducible factor-1 alpha regulation during lower urinary tract obstruction / G. Koritsiadis, S.I. Tyritzis, G. Koutalellis, A.C. Lazaris, K. Stravodimos // *Int. Braz. J. Urol.* - 2010. - Vol. 36, N 1. - P. 86-94.

146. Kudo, T. Function and nerve growth factor of the urinary bladder during urethral obstruction and its relief / T. Kudo, N. Shimoda, O. Nisizawa, T. Kato // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. - 1999. - Vol. 90, N 7. - P. 651-656.
147. Kwak, T.I. Inhibitory effects of propiverin, atropine and oxybutinin on bladder instability in rats with infravesical outlet obstruction / T.I. Kwak, J.G. Lee // *Brit. J. Urol.* - 1998. - Vol. 82, N 2. - P. 272-277.
148. Lagou, M. Interstitial cells and phasic activity in the isolated mouse bladder / M. Lagou, M.J. Drake, M. Markerink-Van Ittersum [et al.] // *BJU Int.* - 2006. - Vol. 98. - P. 643-650.
149. Lam, M. Spontaneous Ca²⁺ signaling of interstitial cells in the guinea pig prostate / M. Lam, Y. Shigemasa, B. Exintaris, R.J. Lang, H. Hashitani // *J. Urol.* - 2011. - Vol. 186, N 6. - P. 2478-2486.
150. Lemack, G.E. Altered response to partial outlet bladder obstruction in mice lacking inducible nitric oxide synthase / G.E. Lemack, P.E. Zimmern, D. Vazquez [et al.] // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 163, N 6. - P. 1981-1987.
151. Li, X.M. Muscular structure at the male bladder outlet examined with successive celloidin-embedded Slices / X.M. Li, H. Yang, D.Q. Li, P. Zhang, Q.T. Ma, L.D. Zhai // *Urology*. - 2015. - Vol. 85, N 3. - P. 629-635.
152. Liu, H.T. Presence of cleaved synaptosomal-associated protein-25 and decrease of purinergic receptors P2X3 in the bladder urothelium influence efficacy of botulinum toxin treatment for overactive bladder syndrome / H.T. Liu, S.H. Chen, M.B. Chancellor, H.C. Kuo // *PLoS One*. - 2015. - Vol. 10, N 8.
153. Macnab, A.J. Monitoring detrusor oxygenation and hemodynamics noninvasively during dysfunctional voiding / A.J. Macnab, L.S. Stothers, B. Shadgan // *Adv. Urol.* - 2012. - 8 p.
154. Martin, C.M. Potential role of α 1-adrenoceptors in the aetiology of LUTS / C.M. Martin // *Eur. Urol.* - 2002. - Vol.3, N 6. - P. 5-13.

155. Masuda, H. Reactive oxygen species mediate detrusor overactivity via sensitization of afferent pathway in the bladder of anaesthetized rats / H. Masuda, K. Kihara, K. Saito, Y. Matsuoka [et al.] // BJU Int. - 2008. - Vol. 101, N 6. - P. 775-780.

156. Mathias, S.D. Validation of the patient perception of intensity of urgency scale in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia / S.D. Mathias, R.D. Crosby, J. Nazir, M. Klaver [et al.] // Value Health. - 2014. - Vol. 17, N 8. - P. 823-829.

157. Matsukawa, Y. A slow stream is pathophysiologically related to a poor response to α 1-adrenoceptor therapy in the treatment of storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia / Y. Matsukawa, S. Takai, K. Asai [et al.] // Urology. - 2015. - Vol. 86, N 3. - P. 558-564.

158. Matsumoto, S. Examination of the mechanism of ameliorating effect of alpha 1-blocker on storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia / S. Matsumoto, H. Uemura // Hinyokika Kyo. - 2008. - Vol. 54, N 6. - P. 453-456.

159. McHale, N.G. 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, N 3. - P. 689-694.

160. McVary, K.T. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / K.T. McVary, A. Rademaker, G.L. Lloyd, P. Gann // J. Urol. - 2005. - Vol. 174. - P. 1327-1433.

161. McVary, K.T. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / K.T. McVary, C.G. Roehrborn, J.C. Kaminetsky // J. Urol. - 2007. - Vol. 177. - P. 1401-1407.

162. Meng, M. P2X2 and P2X5 receptors mediate bladder hyperesthesia in ICC in female overactive bladder / M. Meng, J. Zheng, J. Yan [et al.] // Cell Biochemistry and Biophysics. - 2015. - Vol. 72, N 2. - P. 375-383.

163. Miodonski, A.T. Microvascular architecture of the human urinary bladder wall: a corrosion casting study / A.T. Miodonski, J.A. Litwin // The anatomical record. - 1999. - Vol. 254. - P. 375-381.

164. Mitterberger, M. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder / M. Mitterberger, L. Pallwein, J. Gradl, F. Frauscher [et al.] // BJU Int. - 2007. - Vol. 99, N 4. - P. 831-835.

165. Mizuno, H. Effect of tamsulosin on bladder microcirculation in a rat ischemia-reperfusion model, evaluated by pencil lens charge-coupled device microscopy system / H. Mizuno, T. Yamamoto, H. Okutsu, A. Ohtake [et al.] // Urology. - 2010. - Vol. 76, N 5. - P. 1266.

166. Moore, C.K. Relationship of mass of obstructed rat bladders and responsiveness to adrenergic stimulation / C.K. Moore, M. Levendusky, P.A. Longhurst // J. Urol. - 2002. - Vol. 168, N 4, Pt. 1. - P. 1621-1625.

167. Morelli, A. Acute vardenafil administration improves bladder oxygenation in spontaneously hypertensive rats / A. Morelli, S. Filippi, P. Comeglio, E. Sarchielli [et al.] // J. Sex. Med. - 2010. - Vol. 7, N 1 - P. 107-120.

168. Morelli, A. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats / A. Morelli, E. Sarchielli, P. Comeglio, S. Filippi // J. Sex. Med. - 2011. - Vol. 8, N 10. - P. 2746-2760.

169. Mulhall, J.P. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction / J.P. Mulhall, P. Guhring, M. Parker, S. Hopps // J. Sex. Med. - 2006. - Vol. 3. - P. 662-667.

170. Nandeesha, H. Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors / H. Nandeesha // Int. Urol. Nephrol. - 2008. - Vol. 40, N 3. - P. 649-656.

171. Navarro-Dorado, J. Mechanism involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries / J. Navarro-Dorado, L.M. Orensanz, P. Recio [et al.] // Life Sci. - 2008. - Vol. 83, N 15-16. - P. 569-573.

172. Nguyen, D.T. Contractility and pacemaker cells in the prostatic glands / D.T. Nguyen, A. Dey, R.J. Lang, S. Ventura, B. Exintaris // J. Urol. - 2011. - Vol. 185, N 1. - P. 347-351.

173. Nomina Anatomica Veterinaria / 5-th ed. - Columbia, Hannover. - 2005. - 166p.
174. Nomiya, M. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: New pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms / M. Nomiya, K.E. Andersson, O. Yamaguchi // *Int. J. Urol.* - 2015. - Vol. 22, N 1. - P. 40-46.
175. Nordling, J. BPH treatment: urodynamic preoperative assessment and evaluation / J. Nordling, K. Nielsen // *Arch. Esp. Urol.* - 1994. - Vol. 47, N 9. - P. 838-846.
176. Ochodnický, P. Autonomic nervous control of the urinary bladder / P. Ochodnický, B. Uvelius, K.E. Andersson, M.C. Michel // *Acta Physiol (Oxf)*. - 2013. - Vol. 207, N 1. - P. 16-33.
177. O'Connor, L.J. Effect of partial outflow obstruction on the distribution of free fatty acids and phospholipids in the rabbit bladder / L.J. O'Connor, C.W. Goldner, S.T. Lau [et al.] // *World J. Int.* - 1999. - Vol.17, N 5. - P. 261-265.
178. Oelke, M. Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia / M. Oelke, E. Martinelli // *Urologe A.* - 2016. - Vol. 55, N 1. - P. 81-96.
179. Ohmasa, F. The role of ATP-sensitive potassium channel on acute urinary retention and subsequent catheterization in the rat / F. Ohmasa, M. Saito, S. Shimizu, S. Taniguchi [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* - 2010. - Vol. 635, N 1-3. - P. 194-197.
180. Okutsu, H. Effects of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in rats with bladder outlet obstruction / H. Okutsu, S. Matsumoto, T. Hanai, Y. Noguchi [et al.] // *Urology.* - 2010. - Vol. 75, N 1. - P. 235-240.
181. O'Reilly, B.A. A quantitative analysis of purinoceptor expression in the bladder of patients with symptomatic outlet obstruction / B.A. O'Reilly, A.H. Kosaka, T.K. Chang [et al.] // *BJU Int.* - 2001. - Vol. 87, N 7. - P. 617-622.
182. Ori, Z. Heart rate variability. Frequency domain analysis / Z. Ori, G. Monir, J. Weiss [et al.] // *Cardiol. Clin.* - 1992. - Vol.10, N 3. - P. 499-537.

183. Pandita, R.K. Cystometric evaluation of bladder function in non-anesthetized mice with and without bladder outlet osstruction / R.K. Pandita, M. Fujiwara, P. Alm, K.E. Andersson // J. Urol. - 2000. - Vol. 164, N 4. - P. 1385-1389.

184. Parsons, C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain / C.L. Parsons // BJU Int. - 2011. -Vol. 107, N 3. - P. 370-375.

185. Pennefather, J.N. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of armacological and histological studies / J.N. Pennefather, W.A. Lau, F. Mitchelson, S. Ventura // J. Auton. Pharmacol. - 2000. - Vol. 20, N 4. - P. 193-206.

186. Piccirillo, G. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure / G. Piccirillo, M. Ogawa, J. Song, V.J. Chong [et al.] // Heart Rhythm. - 2009. - Vol. 6, N 4. - P. 546-552.

187. Pinggera, G.M. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using color Doppler ultrasonography / G.M. Pinggera, M. Mitterberger, E. Steiner, L. Pallwein [et al.] // BJU Int. - 2008. - Vol. 102, N 4. - P. 470-474.

188. Podlasek, C.A. Nerve growth factor signaling following unilateral pelvic ganglionectomy in the rat ventral prostate is age dependent / C.A. Podlasek, R. Ghosh, O. O. Cakir, C. Bond [et al.] // Asian J. Androl. -2013. - Vol. 15, N 6. - P. 764-769.

189. Polyanska, M. Lactate dehydrogenase activity and isoform distribution in the rat urinary bladder: effect of outlet obstruction and its removal / M. Polyanska, A. Arner, U. Malmquist, B. Uvelous // J. Urol. - 1993. - Vol. 150, N 2, Pt 1. - P. 543-545.

190. Roosen, A. Clinical and experimental aspects of adreno-muscarinic synergy in the bladder base and prostate / A. Roosen, B.T. Blake-James, D. Wood, C.H. Fry // Neurourol. Urodyn. - 2009. - Vol. 28, N8. - P. 938-943.

191. Porru, D. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH / D. Porru, H. Jallous, V. Cavalli [et al.] // *Eur. Urol.* - 2002. - Vol. 41, N 3. - P. 246-249.
192. Ramchandren, S. Neurogenic bladder due to hypoxic-ischemic demyelination / S. Ramchandren, D.S. Liebeskind // *J. Neuroimaging.* - 2008. - Vol. 18, N 2. - P. 198-201.
193. Ratz, P.H. Length-dependent regulation of basal myosin phosphorylation and force in detrusor smooth muscle / P.H. Ratz, A.S. Miner // *Amer. J. Physiol., Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2003. - Vol. 284. - P. 1063-1070.
194. Riehmman, M. Dog model for studying detrusor instability secondary to acutely induced variable bladder outlet obstruction / M. Riehmman, C.R. Holder, R. Saban [et al.] // *Prostate.* - 1998. - Vol. 34, N 3. - P. 182-190.
195. Roehrborn, C.G. Tadalafil administrated once daily foe lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study / C.G. Roehrborn, K.T. McVary, A. Elion-Mboussa, L. Viktrup // *J. Urol.* - 2008. - Vol.180. - P. 1228-1234.
196. Rubini, R. Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats / R. Rubini, A. Porta, G. Baselii, S. Cerutti, M. Paro // *Autonomic Nervous System.* - 1993. - Vol.45, N 3. - P. 181-190.
197. Sairam, K. Sildenafil improves lower urinary tract symptoms / K. Sairam, E. Kulinskaya, T.A. McNicholas, G.B. Boustead, D.C. Hanbury // *BJU Int.* - 2002. - Vol. 90. - P. 836-839.
198. Saito, K. The impact of increased bladder blood flow on storage symptoms after holmium laser enucleation of the prostate / K. Saito, S. Hisasue, H. Ide, H. Aoki, S. Muto [et al.] // *PLoS One.* 2015. - Vol. 10, N6.
199. Scheepe, J.R. Changes in bladder wall perfusion in the overactive obstructed bladder / J.R. Scheepe, A. Amelink, K.P. Wolffenbuttel // *Eur. Urol. Suppl.* - 2010. - Vol. 9, N 2. - P. 114.

200. Schroder, A. Effect of bladder outlet obstruction on blood flow of the rabbit bladder / A. Schroder, P. Chichester, B.A. Kogan [et al.] // J. Urol. - 2001. - Vol. 165, N 2. - P. 640-646.
201. Shabsigh, A. Acute increase in blood flow to the rat bladder subsequent to partial bladder outlet obstruction / A. Shabsigh, O.R. Hayek, D. Weiner [et al.] // Neurourol. Urodyn. - 2000. - Vol. 19, N 2. - P. 195-206.
202. Shen, W. Effectiveness and significance of prostatic ischemia in rabbit / W. Shen, W. Zhang, Y. Bli [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2009. - Vol. 89, N 45. - P. 3224-3227.
203. Shimizu, S. Acute urinary retention and subsequent catheterization cause lipid peroxidation and oxidative DNA damage in the bladder: preventive effect of edaravone, a free-radical scavenger / S. Shimizu, M. Saito, Y. Kinoshita, E. Kazuyama [et al.] // BJU Int. - 2009. - Vol. 104, N 5. - P. 713-717.
204. Sibley, G.N. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit / G.N. Sibley // J. Physiol. - 1984. - Vol. 354. - P. 431-443.
205. Song, B. Newly found prostate-bladder neural reflex in rats - possible mechanism for voiding dysfunction associated with prostatitis/pelvic pain / B. Song, C. Jiang, Y. Wang, Y. Lu, L. Li // Urology. - 2009. - Vol. 74, N 6. - P. 1365-1369.
206. Stief, C.G. A randomized placebo-control study to assess the efficiency of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / C.G. Stief, H. Porst, D. Neuser, M. Beneke, E. Ulbisch // Eur. Urol. - 2008. - Vol. 53. - P. 1236-1244.
207. Suzuki, T. The expression of β_3 -adrenoceptors and their function in the human prostate / T. Suzuki, A. Otsuka, R. Matsumoto, H. Furuse [et al.] // Prostate. - 2016. - Vol. 76, N 2. - P. 163-171.
208. Thurmond, P. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia / P. Thurmond, J.-H. Yang, Y. Li, L.B. Lerner, K.M. Azadzi // Korean journal of urology. - 2015. - Vol. 56, N 3. - P. 187-196.

209. Vignozzi, L. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome / L. Vignozzi, M. Gacci, M. Maggi // *Nat. Rev. Urol.* - 2016.
210. Vuichoud, C. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation / C. Vuichoud, K.R. Loughlin // *Can. J. Urol.* - 2015. - Vol. 22, N 5. - P. 1-6.
211. Wada, N. Analysis of bladder vascular resistance before and after prostatic surgery in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction / N. Wada, M. Watanabe, M. Kita, S. Matsumoto, H. Kakizaki // *Neurourol. Urodyn.* - 2012. - Vol. 31, N 5. - P. 659-663.
212. Wein, A.J. *Campbell-Walsh Urology* / A. J. Wein, L.R. Kavoussi [et al.] // Philadelphia: Saunders, 2007. - 9th ed. Vol.1. - 1128 p.
213. White, C.W. Contractions of the mouse prostate elicited by acetylcholine are mediated by M(3) muscarinic receptors / C.W. White, J.L. Short, J.M. Haynes, M. Matsui, S. Ventura // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2011. - Vol. 339, N3. - P. 870-877.
214. Yamada, S. $\alpha(1)$ -Adrenoceptors in the urinary tract / S. Yamada, Y. Ito // *Handb. Exp. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 202. - P. 283-306.
215. Yamaguchi, O. Place of overactive bladder in male lower urinary tract symptoms / O. Yamaguchi, K. Aikawa, K. Shishido, M. Nomiya // *World J. Urol.* - 2009. - Vol.27, N 6. - P.723-728.
216. Yamaguchi, F. Beta-3 adrenergic receptors could be significant factors for overactive bladder-related symptoms / F. Yamaguchi, K. Shigemura, H.M. Behnsawy, M. Yamashita [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2015. - Vol. 8, N 9. - P. 11863-11870.
217. Yono, M. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats / M. Yono, Y. Yamamoto, A. Imanishi, M. Yoshida [et al.] // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* - 2008. - Vol. 28, N 4. - P. 403-412.
218. Zhang, W.H. Clinical and preclinical treatment of urologic diseases with phosphodiesterase isoenzymes 5 inhibitors: an update / W.H. Zhang, X.H. Zhang // *Asian Journal of Andrology.* - 2015. - Vol. 17.

219. Zhang, Y. Study on treatment of blood stasis syndrome of chronic prostatitis using prostatitis decoction and its extract capsule / Y. Zhang, Y. Liu // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. - 1998. - Vol. 18, N 9. - P. 534-536.

220. Zhou, Y. Nitric oxide syntase - Its distribution and alteration in the intramural ganglia of the urinary bladder in normal and urethra-obstructed guinea pigs / Y. Zhou, E.A. Ling // Ann. Acad. Med. Singapore. - 1999. - Vol. 28, N 1. - P. 49-61.