

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 611.61.61.617.621

К. В. Казарян, В. Ц. Ванцян, С. В. Фанарджян, А. С. Тираян, Р. Р. Акопян

Воздействие димедрола на активацию гистаминных рецепторов мочеочника кошки

(Представлено академиком НАН Армении В.В.Фанарджяном 10/VIII 1998)

Известно, что гладкомышечная ткань находится под воздействием высоко-специфичных рецепторных молекул, способных регулировать ионные каналы и таким образом контролировать их функции (1,2).

Гистамин относится к группе физиологически активных соединений, способных не только регулировать спонтанную активность, но и непосредственно создавать медленноволновую пейсмекерную активность (3). В частности, для клеток мочеочника под воздействием гистамина специфически увеличивается проводимость мембраны к ионам Na^+ через медленные потенциалчувствительные каналы генеза спонтанной активности (4,5). Специфичная роль гистамина в регуляции электрической активности мочеочника, возможно, обусловлена присутствием в тканях этого органа большого количества mast-клеток, способных выделять гистамин (6,7).

Анализ имеющихся на сегодняшний день литературных данных свидетельствует о наличии трех типов гистаминных рецепторов: H1, H2, H3 и реже H3 в зависимости от воздействия на них специфических блокаторов (8,9). Обнаружение димедрола как блокатора H1-рецептора послужило основой для выяснения вопроса о влиянии данного ингибитора на гистаминную регуляцию как медленноволновой, так и быстрой спайковой пейсмекерной активностей мочеочника.

В условиях *in situ* работа выполнена на кошках массой 3-4 кг, наркотизированных нембуталом (50-60 мг/кг). Путем перерезки корешков чревного и тазового нервов мочеочник денервировался. Внутриартериальную перфузию почек проводили введением стеклянных канюль в почечную артерию и почечную вену соответственно для подачи и оттока растворов. Скорость перфузирующих растворов была постоянной и равнялась 20-25 мл/мин. Температура растворов поддерживалась около 36-37°C.

Активность пейсмекерной области мочеточника регистрировали с помощью монополярного шарикового серебряного электрода, погруженного в участок пиелоретерального соустья. Распространяющиеся спайковые разряды отводили биполярными электродами из средних отделов мочеточника.

Известно, что пейсмекерная активность гладкомышечных клеток мочеточника представляет собой ритмичные медленноволновые и спайковые изменения мембранного потенциала. Медленные колебания потенциала (рис.1,1 – верхняя кривая) зарождаются в истинной пейсмекерной зоне органа, расположенной в участке пиелоретерального соустья, на фоне которых возникают спайковые распространяющиеся разряды (¹⁰) (рис.1,1 – средняя и нижняя кривые). При переключении на перфузию раствором Кребса отмечается урежение ритмики (до 3,5-5 раз) и увеличение амплитуды колебаний (от $1,5 \pm 0,2$ до $2,1 \pm 0,2$ мВ) и более четко проявляется двухфазная структура волны сравнительно с кровотоком. Наблюдается заметное ухудшение проводимости (соответственно показателей спайковых разрядов) (рис.1,2).

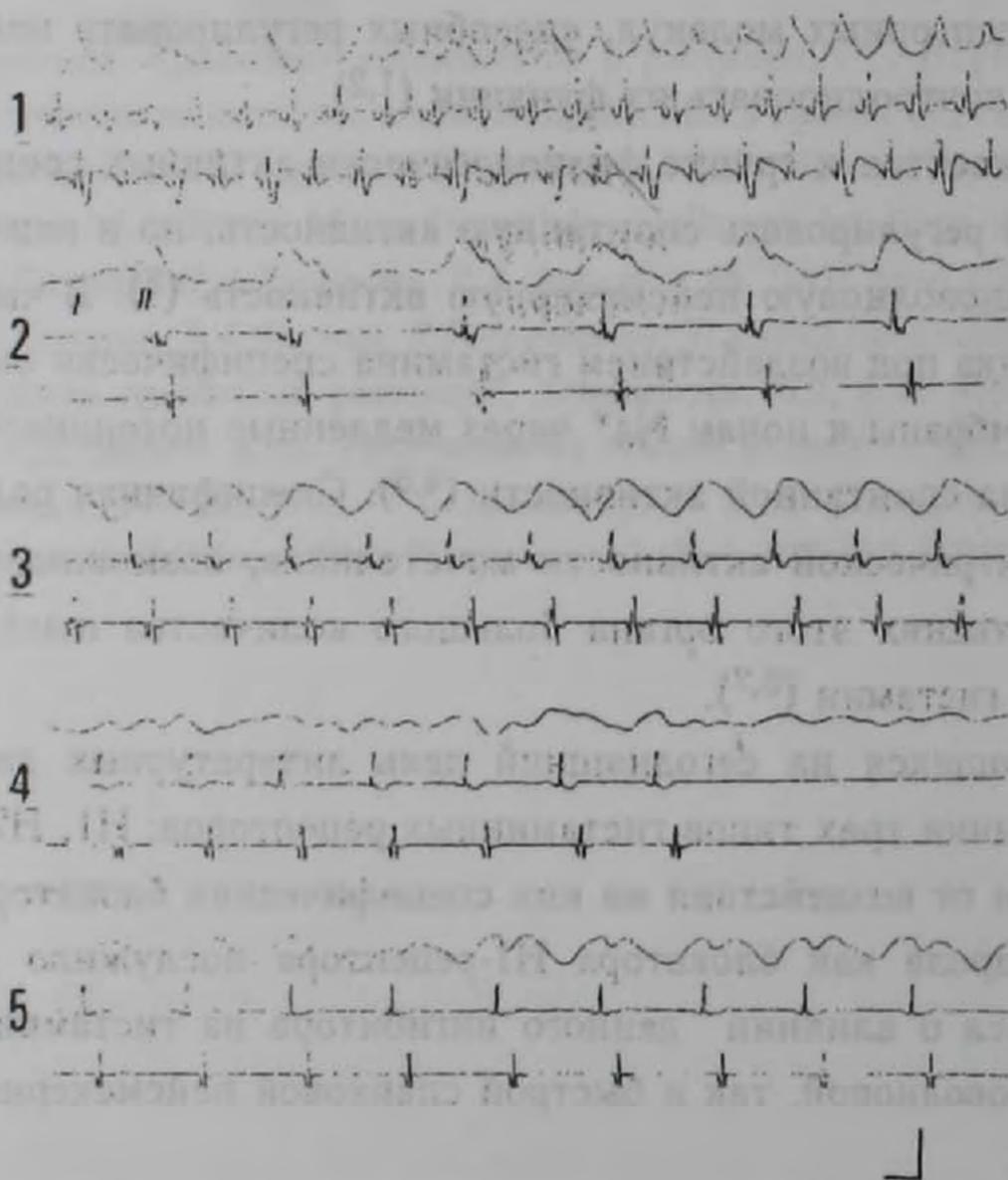


Рис.1. Влияние димедрола на спонтанную активность мочеточника кошки.

Верхняя кривая – пейсмекерная, средняя и нижняя кривые соответственно средняя и околопузырная области мочеточника. 1 – спонтанная активность при кровотоке; 2,3 – перфузия раствором Кребса и введение гистамина;

4 – последующее введение димедрола (10^{-4} моль/л); 5 – восстановление активности в нормальном растворе Кребса. I и II – соответственно первая и вторая фазы волны. Калибровка: 2 с, 2 мВ.

Введение гистамина (10^{-7} - 10^{-4} моль/л) в перфузирующий раствор приближает картину активности к наблюдаемой при кровотоке. При этом отмечается

также выраженная концентрационная зависимость наблюдаемой активации ритмогенеза. На рис.1,3 показаны изменения активности при концентрации гистамина 10^{-5} моль/л. Ритмика электрических волн возрастает в 2,5-3,5 раза по сравнению с раствором Кребса до введения гистамина и несколько урежается (в 0,5-0,7 раза) сравнительно с кровотоком. В дальнейших сериях экспериментов использовалась указанная концентрация гистамина, при которой наблюдается наиболее оптимальная картина регуляции активности.

Выявление роли H1-гистаминного рецептора в модуляции спонтанной активности мочеточника проводили при последующем введении в гистаминный раствор димедрола. Исходя из данных литературы (11,12) в работе использованы концентрации димедрола 10^{-6} - 10^{-4} моль/л. Введение 10^{-6} моль/л димедрола практически не повлияло на регуляцию активности гистамином (рисунок не приводится).

Использование более высокой концентрации димедрола (10^{-4} моль/л) минуты через 2-3 приводит к полному ингибированию как медленноволновой активности, так и проходящих спайков (рис.1,4). Последующая отмывка препарата чистым раствором Кребса обратимо восстанавливала активность мочеточника.

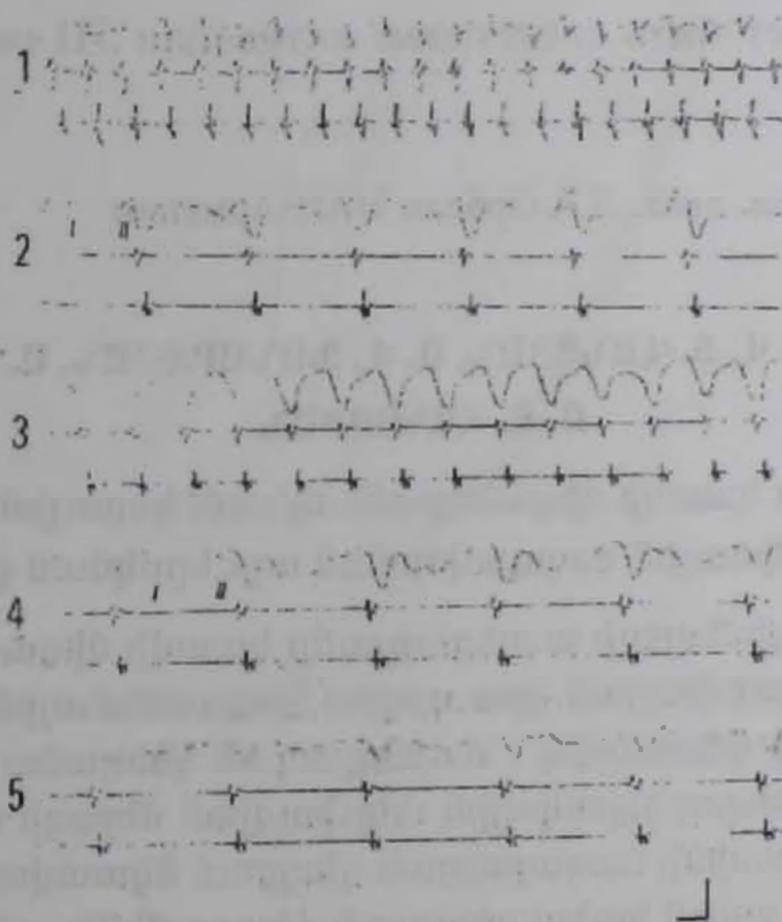


Рис.2. Влияние димедрола на спонтанную активность мочеточника кошки. Верхняя кривая — пейсмекерная, средняя и нижняя кривые соответственно средняя и околопузырная области мочеточника. 1 — спонтанная активность при кровотоке; 2,3 — перфузия раствором Кребса и введение гистамина; 4 — последующее введение димедрола ($0,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л); 5 — восстановление активности в нормальном растворе Кребса. I и II — соответственно первая и вторая фазы волны. Калибровка: 2 с, 2 мВ.

Приведенные результаты свидетельствуют о концентрационной зависимости ингибиторного влияния димедрола на регуляторную роль гистаминных рецепторов. В связи с этим в последующей серии экспериментов мы попыта-

лись выявить условия, при которых возможно подавление возбуждающего действия гистамина.

Исследование концентрационной зависимости пейсмекерной активности от наличия димедрола в перфузирующем растворе показало, что $0,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л димедрола способно нейтрализовать гистаминную активацию медленноволновой активности мочеточника кошки (рис.2). Как видно из сравнения кривых (рис.2,2 и рис.2,4), наблюдается обратимое возвращение активности к отмеченной ранее.

Анализ имеющихся на сегодняшний день литературных данных показал, что H1-гистаминные рецепторы способны значительно увеличивать внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{++} на ряде гладкомышечных образований, и в том числе в культуре клеток мочевого пузыря (¹³). Вместе с тем известно, что спонтанная активность мочеточника является результатом взаимодействия нескольких электрогенных ионных механизмов, обеспечивающих цикл перемещения ионов Ca^{++} , Na^{+} и K^{+} между клеткой и средой (¹⁴). В таком случае увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{++} может привести к стимуляции данного цикла (^{15,16}) и, как следствие, учащению ритмогенеза. Описанная в работе регуляция медленноволновой пейсмекерной активности мочеточника кошки может быть следствием активации H1-гистаминных рецепторов.

Институт физиологии им. акад. Л.А.Орбели НАН Армении

**Ք. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Վ. Ց. ՎԱՆՅՅԱՆ, Ս. Վ. ՖԱՆԱՐՁՅԱՆ, Ա. Ս. ՏԻՐԱՅԱՆ,
Ռ. Ռ. ՀԱԿՈՔՅԱՆ**

**Դիմեդրոլի դերը կատվի միզածորանի պեյսմեկերային ակտիվության
հիստամինային կարգավորման արգելակման գործում**

Ուսումնասիրվել է դիմեդրոլի ազդեցությունը կատվի միզածորանի դանդաղալիքային ինքնաբուխ ակտիվության վրա որպես հիստամինային H1-ռեցեպտորի արգելակիչ: Աշխատանքը կատարվել է ամբողջական կենդանու վրա Կրեբսի նորմալ լուծույթով երիկամի ներզարկերակային պերֆուզիոն մեթոդի օգնությամբ: Պերֆուզիոն լուծույթում հիստամինի առկայության դեպքում նկատվում է ռիթմոգենեզի ակտիվության կոնցենտրացիոն կախվածություն: Հիստամինի օգնությամբ ձևի և ռիթմի փոփոխությունը, լուծույթում դիմեդրոլի ավելացումից հետո, նույնպես կախված է արգելակիչի կոնցենտրացիայից (10^{-7} - 10^{-4} մոլ/լ): Այդ դեպքում նկատվում է ինչպես ակտիվության անփոփոխելիության պահպանում, այնպես էլ ալիքի, և համապատասխանաբար, սպայկային ալիքի լրիվ անհետացում: Բացահայտվել է դիմեդրոլի որոշակի կոնցենտրացիա ($0,5 \cdot 10^{-6}$ մոլ/լ), որը չեզոքացնում է դանդաղալիքային ակտիվության հիստամինային կարգավորումը: Ցույց է տրվել, որ հիստամինային մոդուլացիայի, ինչպես նաև կատվի միզածորանի պեյսմեկերային ակտիվության, դանդաղալիքային նատրիումի գենեզի մեխանիզմների գործում ընդգրկված են H1-ռեցեպտորները:

ЛИТЕРАТУРА – ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ М.Ф.Шуба, Физиол.журн. АН УССР, т.27 (6), с.533-541 (1981). ² T.V.Bolton, *Physiol.Rev.*, v.59 (3), p.606-718 (1979). ³ C.T.Kirkpatrick, *J.Physiol. (L.)*, v.244, p.263-286 (1975). ⁴ M.F.Shuba, *J.Physiol. (L.)*, v.264 (3), p.853-864 (1977). ⁵ К.В.Казарян, В.Ц.Ванцян, А.С.Тираян и др., Физиол.журн. им. И.М.Сеченова, т.83 (8), с.121-126 (1997). ⁶ A.Soll, M.Toomey, D.Gulp e.a., *Am.J.Physiol.*, v.254: p.G.40-47 (1988). ⁷ L.Ugaily-Thuoesius, O.Thuoesius, M.Angelo-Khattar e.a., *Urol.Res.*, v.16, p.287-293 (1988). ⁸ T.Takeda, Y.Yamashita, S.Shimazaki e.a., *J.Cell.Sci.*, v.101 (pt4), p.745-750 (1992). ⁹ M.Oike, K.Kitamura, H.Kuriyama, *J.Physiol. (L.)*, v.448, p.133-152 (1992). ¹⁰ С.А.Бакунц, Вопросы физиологии мочеточников, Л., 1970. ¹¹ L.Atzori, G.Bannenberg, A.M.Corrada e.a., *Respiration*, v.59 (5), p.272-278 (1992). ¹² R.Seifert, A.Hoer, J.Schwaneer e.a., *Mol.Pharmacol.*, v.42 (2), p.235-242 (1992). ¹³ P.Chambers, D.E.Neal, J.I.Gillespie, *Exp.Physiol.*, v.81 (4), p.553-564 (1996). ¹⁴ K.V.Kazarian, S.M.Martirosou, N.I.Markevich, *BEBO*, v.22, p.175-186 (1989). ¹⁵ T.Ashida, M.Blaustein, *J.Physiol. (L.)*, v.392, p.617-635 (1987). ¹⁶ J.B.Smith, L. Smith, *J.Biological Chemistry*, v.262 (36), p.17455-17460 (1987).