

УДК 612.73+612.468

Сравнительный анализ электрофизиологических свойств органов мочевого тракта при воздействии гистамина

Р.Г. Чибухчян

*Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА,
лаборатория физиологии гладкой мускулатуры
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: мочеточники, мочевого пузыря, уретра, спонтанная активность, потенциал действия, показатель активности, гистамин

Основная функция мочевого тракта заключается в обеспечении возникновения распространяющейся возбудительной волны вдоль мочевых органов: мочеточники, мочевого пузыря, уретра [5,9]. Данная электрическая активность, в свою очередь, лежит в основе сократительной деятельности и представлена в каждом из этих органов в виде миогенных по своей природе потенциалов действия [3,4,6,7]. В то же время, исходя из наличия различных физиологических функций, присущих каждому из этих органов, наблюдаются определенные различия в характеристиках их спонтанных автоматизмов [4,6].

Из всего многообразия различных типов медиаторов, способных регулировать пейсмекерную активность гладкомышечной ткани как мочеточников, так и мочевого пузыря с уретрой, определенным интерес вызывает гистамин. Специфичная роль гистамина в регуляции контрактурной и электрической активности ткани обусловлена присутствием в ней большого количества тучных клеток. Последние находятся в тесной взаимосвязи с гладкомышечными клетками и при активации способны выделять гистамин [8,10,11,13]. Данный гормон, изолированный из различных тканей, действует посредством трех типов гистаминных рецепторов: H1, H2, H3.

Еще в ранних исследованиях было показано стимулирующее действие гистамина, проявляющееся в увеличении частоты контрактуры и базального тонуса. Известно также, что данный медиатор вызывает контрактуру в детрузор посредством H1 рецепторов, а не высвобождением нейромедиаторов [1,2]. Исходя из вышеизложенного, нельзя исключить возможного наличия способности гистамина содействовать процессам,

обеспечивающим интегративную деятельность всех органов мочевого тракта.

Целью настоящей работы является изучение роли гистамина в процессе возбуждения спонтанного автоматизма каждого из комплексно функционирующих органов.

Материал и методы

Работа выполнена в условиях *in situ* на крысах массой 250-300 г, наркотизированных внутривенно нембуталом (45-50 мг/кг). Мочеточник денервировался путем перерезки корешков чревного и тазового нервов. Денервация мочевого пузыря осуществлялась перерезкой корешков тазового нерва, а также срамного и подчревного нерва [12]. Регистрация активности проводилась одновременно с поверхности проксимальных отделов (околопочечные области) обоих мочеточников, из мочевого пузыря и уретры. Спайковые разряды мочеточников отводили биполярными электродами (расстояние между воспринимающими кончиками – 2 мм). Активность мочевого пузыря регистрировалась с внутренней поверхности проксимальной зоны органа. С этой целью предварительно проводился небольшой надрез в дистальном отделе этого органа, через который вводился электрод и осуществлялся отток остаточной мочи. Электрическая активность уретры также регистрировалась из ее среднего отдела путем введения электрода через нижний сфинктер органа.

Использовался гистамин (Sigma-Aldrich, Германия). Исходный раствор готовили в дистиллированной воде, последующие разведения проводились в изотоническом растворе хлористого натрия. Препарат вводили в бедренную вену (по 0,2 мл в виде раствора в концентрации 10^{-4} моль/л). В каждом эксперименте использовалось одно введение.

Все эксперименты были острыми и после завершения регистраций животные умерщвлялись введением дополнительного количества нембутала.

Анализ электрофизиологических регистраций проводился путем определения значений следующих параметров спонтанных потенциалов действия: частота (F), амплитуда (A), скорость нарастания амплитуды (V), продолжительность нарастания (продолжительность увеличения амплитуды потенциала действия до максимального значения при фазе нарастания) (T/2), половина ширины (время, за которое формируется верхняя часть пика начиная с уровня мембранной поляризации, соответствующей половине амплитуды потенциала действия при фазе нарастания, до этого же уровня потенциала при фазе падения) (t).

На рисунках как единичные потенциалы действия, так и наложенные друг на друга для сравнения потенциалы действия представляют собой типичные формы усредненных потенциалов действия. Усреднение

форм потенциалов действия проводилось как в пределах каждого эксперимента, так и по всем экспериментам.

Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU).

Результаты и обсуждение

Регистрация электрической активности проводилась одновременно из областей каждого мочеточника, мочевого пузыря и уретры (рис.1, А). Строго ритмичная спонтанная электрическая активность из областей мочеточников, близлежащих к пиелоретеральному соустью, представляет собой волну возбудимости, распространяющейся дистально до мочевого пузыря (рис.1,Б, 1,2) Регистрируемая «базовая» спонтанная активность мочевого пузыря представлена в виде локальных нераспространяющихся потенциалов действия. В отличие от строго ритмичных потенциалов действия ритмогенез мочевого пузыря представляет собой более низкоамплитудные спайки с присущей ему ритмикой, которая менее чем в 10% случаев может быть не строго регулярной. При этом не исключается также возможность генеза сгруппированных в виде вспышек потенциалов действия. Согласно рис. 1,Б,4, активность уретры более ритмична по сравнению с мочевым пузырем и возникает на фоне частых медленно-волновых изменений мембранного потенциала.

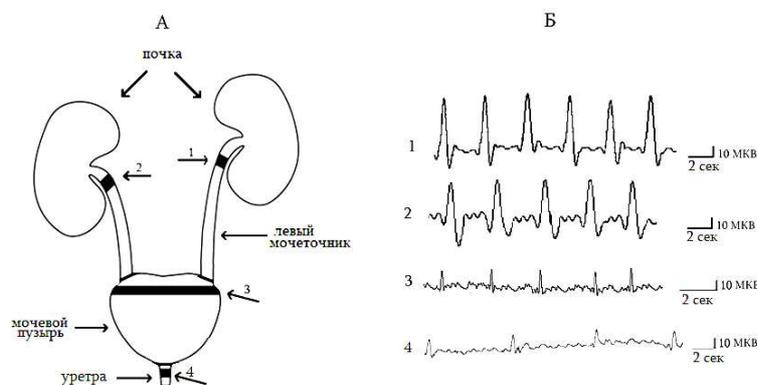


Рис. 1. А. Схематическое изображение мочеточников, мочевого пузыря и уретры; 1,2,3,4 – соответственно области регистрации активности. Б. Типы спонтанных активностей, зарегистрированных из областей 1,2,3,4

Изучение влияния гистамина на спонтанную активность исследуемых органов проводилось при введении гистамина в концентрации 10^{-4} моль/л (оптимальная доза для возбуждения мочевых органов). Сравнение между собой значений исследуемых характеристик потенциалов

действия мочеточников как друг с другом, так и с мочевым пузырем и уретрой при воздействии гистамина выявило определенные различия. Для наглядности сравнительный анализ значений характеристик активности каждого из органов при введении гистамина проводился в процентах по отношению к норме (значения показателя принимаются за 100% до введения гистамина).

Согласно рис. 2, гистамин способствует увеличению амплитуды потенциалов действия (на 31.2%), почти на подобную величину скорости ее нарастания (37.7%), а также параметра частоты ритмогенеза (на 25%), оставляя без изменения продолжительность нарастания пика и половину ширины. Аналогично левому мочеточнику введение гистамина способствует значительному резкому возрастанию значений таких показателей активности правого мочеточника, как амплитуда, скорость ее нарастания и частота ритмогенеза, соответственно на 42%, 39.23% и 32.5% (рис.2). Таким образом, наблюдается резкое повышение амплитуды спайков обоих мочеточников, хотя в отношении правого мочеточника отмечены большие значения этих изменений.

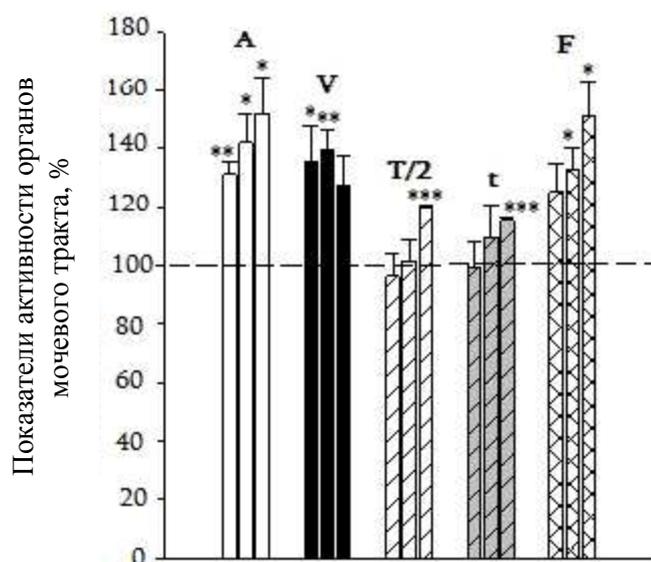


Рис. 2. Процентное соотношение показателей потенциалов действия соответственно для левого мочеточника (первый столбик), правого мочеточника (второй столбик) и мочевого пузыря (третий столбик) после введения гистамина. Штриховой линией показана норма; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$, $n = 16$

В следующей серии экспериментов изучены изменения величин параметров потенциалов действия мочевого пузыря в условии воздействия гистамина. Введение данного медиатора проявляется аналогичным зна-

чительным увеличением амплитуды потенциалов действия и частоты их электрогенеза на 51.9% и 51.3% соответственно (рис. 2). Скорость же нарастания пика потенциалов действия мочевого пузыря увеличивается лишь на 27% в отличие от мочеточников. По сравнению с мочевым пузырем влияние гистамина на возбудимость уретры не приводит к определенным изменениям показателей активности.

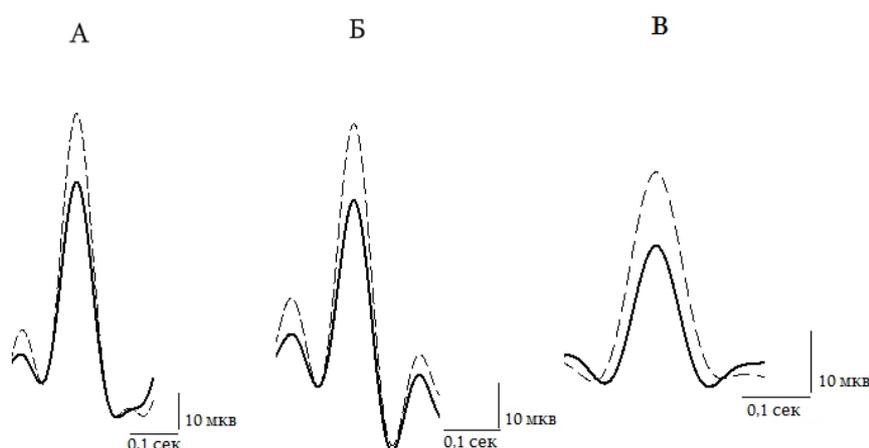


Рис. 3. А, Б, В – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия соответственно левого мочеточника, правого мочеточника, мочевого пузыря в норме (сплошной контур) и после введения гистамина (штриховой контур)

На рис.3,А,Б,В для наглядности представлены суперпозиции усредненных форм единичных потенциалов действия, составляющих спонтанную активность соответственно левого и правого мочеточников, а также мочевого пузыря. Уретра не представлена в связи с полным соответствием усредненной формы ее потенциалов действия таковой при воздействии гистамина

Таким образом, согласно полученным результатам, введение в вену животного гистамина способствует значительной активации как обоих мочеточников, так и мочевого пузыря. В результате данных изменений показано увеличение также параметра активности, определяющей скорость формирования контура верхушки потенциала действия. Если полученные величины для трех исследуемых органов соотносятся как 109:97:39, то в присутствии гистамина данные характеристики соотносятся как 147:125:50. Вышеизложенное позволяет сделать заключение о возможности гистамина способствовать формированию быстрых остроконечных потенциалов действия.

Поступила 18.05.18

Հիստամինի ազդեցության ներքո միզատար համակարգի օրգանների էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկությունների համեմատական վերլուծությունը

Ռ. Գ. Չիբուխչյան

Հիստամինի ազդեցության պայմաններում անցկացվել է միզատար համակարգի օրգանների (միզաձորաններ, միզապարկ, միզուկ) ինքնաբուխ ռիթմոգենեզի էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկությունների վերլուծություն: Համաձայն ստացված տվյալների կենդանու երակի մեջ հիստամինի ներարկումը նպաստում է ինչպես երկու միզաձորանների, այնպես էլ միզապարկի զգալի ակտիվացմանը: Ի տարբերություն միզապարկի, հիստամինի ազդեցությունը միզուկի դրդունակության վրա չի բերում ակտիվության ցուցանիշների նկատելի փոփոխությունների:

Comparative analysis of electrophysiological properties of urinary tract organs under histamine exposure

R. G. Chibukhchyan

Under conditions of histamine exposure, an analysis of electrophysiological properties of spontaneous rhythmogenesis of the urinary tract organs (ureters, bladder, urethra) was conducted. According to the obtained results an injection of histamine in the vein of animal promotes significant activation of both the ureters and the bladder. The influence of histamine on the excitability of the urethra, unlike the bladder, does not lead to definite changes of the parameters of activity.

Литература

1. Bertaccini G., Zappia L., Bezzi E., Potmezoni D. Histamine receptors in the human ureter. *Pharmac. Res. Commun.*, 1983, v. 15, p. 157-166.
2. Bicer F., Altuntas C.Z., Izgi K. et al. Chronic pelvic allodynia is mediated by CCL2 through mast cells in an experimental autoimmune cystitis model. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2015, V. 15, 2, p. 103-113.
3. Bortoff A. Myogenic control of intestinal motility. *Physiol. Rev.*, 1976, 56, p. 418-434.
4. Drake M. J., Harvey I. J., Gillespie J. I. Autonomous activity in the isolated guinea pig bladder. *Exp. Physiology*, 2003, 88, p.19-30.
5. Hammad F.T. Electrical propagation in the renal pelvis, ureter and bladder. *Acta Physiol. (Oxf)*, 2015, 213(2), p. 371-83.

6. *Lang R.J., Davidson M.E., Exintaris B.* Pyeloureteral motility and ureteral peristalsis: essential role of sensory nerves and endogenous prostaglandins. *Exp. Physiol.*, 2002, 87, p. 129–146.
7. *McHale N., Hollywood M., Sergeant G., Thornbury K.* Origin of spontaneous rhythmicity in smooth muscle. *J. Physiol.*, 2006, 570(Pt 1), p. 23-8.
8. *Neuhaus J., Weimann A., Stolzenburg J.U. et al.* Histamine receptors in human detrusor smooth muscle cells: physiological properties and immunohistochemical representation of subtypes. *World J. Urol.*, 2006 Jun, 24(2), p. 202-9.
9. *Osman F., Romics I., Nyírády P., Monos E., Nádasy G.L.* Ureteral motility. *Acta Physiol. Hung.*, 2009, 96 (4), p. 407-26.
10. *Soll A.H., Toomey M., Culp D. et al.* Modulation of histamine release from canine fundic mucosal mast cells. *Am. J. Physiol.*, 1988 Jan, 254(1 Pt 1), p. G40-8.
11. *Ugaily-Thulesius L., Thulesius O., Angelo-Khattar M. et al.* Mast cells and histamine responses of the ureter, ultrastructural features of cell-to-cell associations and functional implications. *Urol. Res.*, 1988, 16(4), p. 287-93.
12. *Weiss R. M.* Physiological organization of function with reference to a pacemaker. *Urodynamics*. Ed. S. Boyarsky. N. Y. Acad. Press., 1971, p. 399-410.
13. *Yilmaz E., Batislam E., Deniz T., Yuvanc E.* Histamine1 receptor antagonist in symptomatic treatment of renal colic accompanied by nausea: two birds with one stone. *Urology Journ.*, 2009, v. 73, 1, p. 32-6.