

РЕГУЛЯЦИЯ ГИСТАМИНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКОВ С МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ

Казарян К.В.¹, Даниелян М.А.², Чибухчян Р.Г.³, Мкртчян Э.Х.⁴

Email: Kazaryan17126@scientifictext.ru

¹Казарян Кнарик Вагановна – доктор биологических наук;

²Даниелян Маргарита Арутюновна – кандидат биологических наук;

³Чибухчян Роза Гарушевна – аспирант;

⁴Мкртчян Эрмине Хачиковна – бакалавр,
лаборатория физиологии гладкой мускулатуры,
Институт физиологии им. Л.А. Орбели

Национальная академия наук Республики Армения,
г. Ереван, Республика Армения

Аннотация: изучено воздействие гистамина на характеристики пейсмекерной активности мочеточников и мочевого пузыря в условиях их комплексной взаимосвязи, а также при изоляции друг от друга. Проведен сравнительный анализ характеристик автоматизма органов как в норме, так и при воздействии гистамина. Введение гистамина способствует значительному повышению возбудимости всех трех органов. Поступенчатое отсечение от мочевого пузыря левого мочеточника, потом правого мочеточника сопровождается в основном активацией второго из них. В отношении же ритмогенеза мочевого пузыря выявлено подавление активности опять же после отсечения правого мочеточника. Морфогистохимическими исследованиями показано полное соответствие полученных данных электрофизиологическим результатам. Таким образом, хотя мочеточники являются парными органами, один из них, возможно, обладает большими резервными возможностями.

Ключевые слова: мочеточник, мочевой пузырь, гистамин, спонтанная активность, потенциал действия.

REGULATION OF THE INTERACTION OF ELECTRICAL ACTIVITY OF THE URETERS WITH THE BLADDER WITH HISTAMINE

Kazaryan K.V.¹, Danielyan M.A.², Chibukhchyan R.G.³, Mkrtchyan E.Kh.⁴

¹Kazaryan Knarik Vaganovna – Doctor of Biological Sciences;

²Danielyan Margarita Arutyunovna – Candidate of Biological Sciences;

³Chibukhchyan Roza Garushevna – Postgraduate Student;

⁴Mkrtchyan Ermine Khachikovna – Bachelor,
LABORATORY OF SMOOTH MUSCLE PHYSIOLOGY,
L.A. ORBELI INSTITUTE OF PHYSIOLOGY

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA,
YEREVAN, REPUBLIC OF ARMENIA

Abstract: the effect of histamine on the characteristics of pacemaker activity of the ureters and bladder under conditions of complex interrelation of organs to each other as well as in the isolation of organs from each other was studied. A comparative analysis of the characteristics of automatism of the organs both in norm and upon exposure to histamine (10^{-4} mol/l) was conducted. Histamine contributes a significant increase in the excitability of all three organs. Stepwise clipping from the bladder of the left ureter, then the right ureter is accompanied mainly by the activation of the second one. In relation to the rhythmogenesis of the bladder, the suppression of activity was revealed again after the clipping of the right ureter. Morphohistochemical studies showed complete compliance of the results with electrophysiological results. Thus, although the ureters are paired organs, one of them may have a large reserve capacity.

Keywords: ureter, bladder, histamine, spontaneous activity, action potential.

УДК612.73+612.468

Мочевой тракт представляет собой систему, состоящую из почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. Основная физиологическая функция мочеточников заключается в проведении мочи из почечной лоханки к мочевому пузырю, в резервуаре которого она кумулируется до последующего опорожнения. Миогенная по своей природе электрическая пейсмекерная активность данных органов обеспечивает активный процесс – сокращение мышц [1, 2].

В возникновении данного стабильного ритмогенеза важную роль играют обнаруженные недавно интерстициальные клетки Кахала [1, 3, 4]. Последние, обеспечивая пейсмекерную активность и будучи по своей природе вариабельными в пределах ткани, соответствуют индивидуальным характеристикам каждого из вышеназванных органов [5, 6]. К числу важных физиологических соединений, стимулирующих

контрактуру мышц мочевого пузыря, относится гистамин. Последний, высвобождаясь из активированных тучных клеток, способствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция [7, 8].

Целью настоящей работы является изучение влияния гистамина на спонтанную электрическую активность мочеточников и мочевого пузыря в условиях как комплексной их взаимосвязи, так и при изоляции друг от друга.

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 помимотазового нерва также и срамного нерва и подчревного нерва [9]. Спайковые разряды мочеточников отводили биполярными электродами (расстояние между воспринимающими кончиками – 2 мм). Активность мочевого пузыря регистрировалась с внутренней поверхности проксимальной зоны органа. Исключение взаимосвязи между органами осуществлялось путем перерезки мочеточников от мочевого пузыря.

Использовался гистамин (Sigma-Aldrich, Германия). Исходный раствор готовили в дистиллированной воде, последующее разведение проводилось в изотоническом растворе хлористого натрия. 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). Морфогистохимические исследования проводили методом выявления активности Ca²⁺-зависимой кислой фосфатазы [10].

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

Регистрация электрической активности проводилась из областей мочеточников расположенных несколько дистальнее зоны их непосредственного соединения с почечной лоханкой и из проксимального отдела мочевого пузыря. Влияние гистамина на спонтанную активность каждого из органов проводилось при введении в бедренную вену препарата в концентрации 10⁻⁴ М [11].

На рис. 1 А, Б представлены результаты сравнительного анализа значений показателей активности как левого, так и правого мочеточников при введении гистамина до и после отсечения от мочевого пузыря. Надо отметить также, что правый мочеточник изолировался лишь после перерезки левого мочеточника. Для наглядности все анализы проводились в процентах по отношению к норме (Рис. 1).

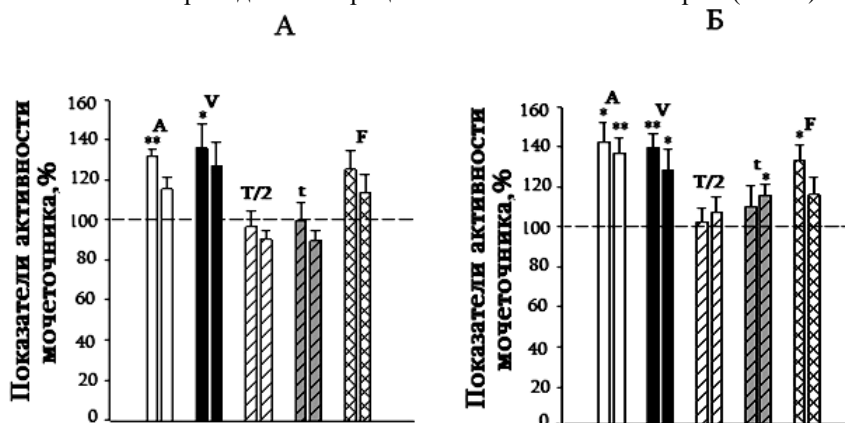


Рис. 1. Процентное соотношение показателей потенциалов действия левого (А) и правого (Б) мочеточников после введения гистамина и последующей перерезки по отношению к норме. Первые столбики соответствуют воздействию гистамина, вторые столбики – перерезке. Штриховая линия соответствует норме.
*** P<0.001, **P<0.01, *P<0.05. n = 14

Данный гормон способствует возрастанию значений таких показателей активности как амплитуда, скорость ее нарастания и частота ритмогенеза для того и другого мочеточников соответственно: для левого – на 31.2%, 37.7%, 25%; для правого – на 42%, 39.3%, 32.5%. Интересен тот факт, что выявленное нами повышение возбудимости правого мочеточника в этих условиях, возможно, связано с данными, свидетельствующими о более низких значениях характеристик активности в норме именно для правого мочеточника [12]. При изоляции же левого мочеточника от мочевого пузыря регистрируется небольшое уменьшение амплитуды его потенциалов действия. Последующая же изоляция правого мочеточника,

подобно левому мочеточнику, также уменьшает амплитуду потенциалов действия на небольшую величину. Таким образом, выявленное нами повышение возбудимости правого мочеточника по сравнению с левым как при воздействии гистамина, так и после изоляции свидетельствует об определенном влиянии на него активности левого мочеточника.

Анализ значений характеристик мочевого пузыря проводился как в условиях комплексного функционирования всех трех органов, так и при их изоляции друг от друга. Введение гистамина проявляется значительным аналогичным увеличением амплитуды потенциалов действия и частоты ритмогенеза (на 49.27% и 49% соответственно). Изоляция от мочевого пузыря левого мочеточника незначительно влияет на изменения параметров. Вместе с тем, отсечение от мочевого пузыря правого мочеточника сопровождается определенным уменьшением значений показателей активности мочевого пузыря (рис. 2).

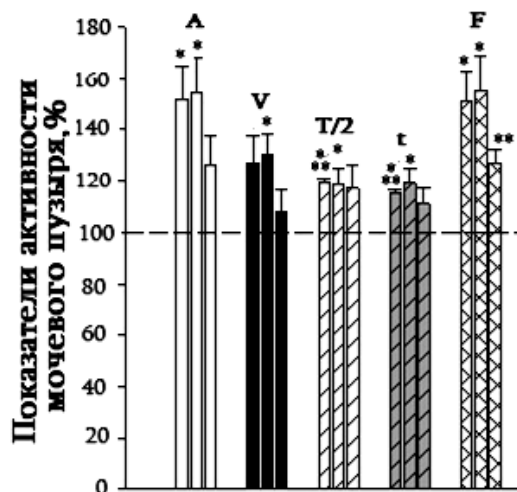


Рис. 2. Процентное соотношение показателей потенциалов действия мочевого пузыря после введения гистамина (первые столбики соответственно для каждого показателя); перерезки левого мочеточника (вторые столбики соответственно для каждого показателя); перерезки правого мочеточника (третьи столбики соответственно для каждого показателя). Штриховой линией показана норма.

*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$. $n = 14$

Согласно вышеизложенным результатам, если в условиях воздействия гистамина изоляция левого мочеточника незначительно влияет на активность мочевого пузыря, то последующее отсечение правого мочеточника влечет за собой значительное уменьшение его активности. Таким образом, возможно, правый мочеточник характеризуется некой электрофизиологической особенностью, содействующей компенсации функциональной активности левого мочеточника.

Проведен морфологический анализ характеристики воздействия гистамина. Выявлено интенсивное окрашивание клеточных элементов мышечной оболочки в отделах околопочечного участка мочеточника и краниального отдела мочевого пузыря, свидетельствующее о высоком функциональном состоянии указанных областей.

При воздействии гистамина во всех исследуемых нами отделах мочеточника и в мочевом пузыре однозначно наблюдается усиление активности выявления кислой фосфатазы. Наибольшей интенсивностью окрашивания выделяются миогенные структуры околопочечного отдела мочеточника и краниального отдела мочевого пузыря. Таким образом, вышеприведенные морфогистохимические результаты полностью подтверждают данные электрофизиологических исследований по воздействию гистамина на пейсмекерную активность комплексно взаимосвязанных друг с другом мочеточников и мочевого пузыря.

Список литературы / References

1. *McHale N.G., Hollywood M.A., Sergeant G.P., Shafei M., Thornbury K.T., Ward S.M.* Organization and function of ICC in the urinary tract. // *J Physiol*, 2006. № 576 (Pt 3). P. 689-94.
2. *Казарян К.В., Унанян Н.Г. Саваян А.А., Пилипосян Т.А., Мкртчян А.В., Манукян А.М.* Идентификация характеристик спонтанной электрической активности ритмогенных областей миометрия крысы. // *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 2015. № 51 (5). С. 340-346.
3. *Hashitani H., Fukuta H., Takano H., Klemm M.F., Suzuki H.* Origin and propagation of spontaneous excitation in smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder. // *J. Physiol.*, 2001. V. 530 (2). P. 273-286.

4. Davidson R.A., McCloskey K.D. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons. // J. Urol., 2005. 173 (4). P. 1385-90.
5. Andersson K.E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. // Physiol Rev., 2004. V. 84 (3). P. 935-86.
6. McCloskey K.D. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. // HandbExpPharmacol., 2011. (202). P. 233-54.
7. Soll A.H.I, Toomey M., Culp D., Shanahan F., Beaven M.A. Modulation of histamine release from canine fundic mucosal mast cells. // Am J Physiol., 1988. Jan. 254 (1 Pt 1). G. 40-8.
8. Neuhaus J., Weimann A., Stolzenburg J.U., Dawood W., Schwalenberg T., Dorschner W. 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. Moore K., Agur A. Essential Clinical anatomy. third edition. // Philadelphia. Lippincot Williams and Wilkins., 2007. Pp. 227-228.
10. Meliksetyan I. The revealing of Ca²⁺-dependent activity of acid phosphatase in cell structures of rat brain // Morfologia., 2007. V. 131. P. 77–80.
11. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Симонян Л.Г. Роль гистамина в регуляции спонтанной электрической активности мочеочника крысы и приграничной к нему зоны мочевого пузыря. // Российский физиологический журнал, 2011. № 12. С. 1319-1326.
12. Казарян К.В., Чибухчян Р.Г., Мкртчян Э.Х. Электрическая активность мочевого пузыря после изоляции. // Проблемы современной науки и образования, 2017. № 15 (97). С. 13-17.