

УДК 57.054

DOI: 10.18413/2409-0298-2016-2-3-21-25

Лычкова А. Э.¹
Фентисов В. В.²
Пузиков А. М.³

СЕРОТОНИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОЧЕТОЧНИКА

- 1) заведующая научно-исследовательским отделом по патентной и изобретательской работе, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр Департамента здравоохранения города Москвы»
Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, 111123, Россия, *E-mail: lychkova@mail.ru*
- 2) ассистент кафедры анатомии человека медицинского института, кандидат медицинских наук
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, *E-mail: lihuss@yandex.ru.*
- 3) сотрудник лаборатории клинической физиологии, ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр Департамента здравоохранения города Москвы», Шоссе Энтузиастов, 86, г. Москва, 111123, Россия, *E-mail: lychkova@mail.ru*

Аннотация

В статье представлены результаты экспериментальной работы по изучению влияния серотонинэргической регуляции на мочеточник кролика. В четырех сериях опытов оценена электромоторная активность правого и левого мочеточников при изолированном и совместном раздражении блуждающего нерва и симпатического ствола в условиях блокады серотониновых рецепторов гладкомышечных клеток. Сравнение фоновой электромоторной активности мочеточников показало, что частота медленных волн электромоторной активности правого мочеточника превышает электромоторную активность левого мочеточника на 38-40%. Величина исследуемого эффекта на органах мочевого выведения соответственно составляла: правый мочеточник – 68%, левый мочеточник – 49,5%. Таким образом, электромоторная активность мочеточников реализуется посредством активации преганглионарных серотонинэргических волокон, которые проходят в составе симпатического ствола и передают возбуждение на серотонинэргические ганглионарные нейроны, а те, в свою очередь, активируют 5-HT₁₂-рецепторы эффекторных тканей.

Ключевые слова: серотонин; серотонинэргическая регуляция; мочеточник; электромоторная активность мочеточника

Lychkova A.E.¹
Fentisov V.V.²
Puzikov A. M.³

SEROTONIN REGULATION OF URETER

- 1) Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Department of Patent and Inventive Work, Moscow's Clinical Research Practical Center, 86 Enthusiasts Highroad, Moscow, 111123, Russia, *E-mail: lychkova@mail.ru*
- 2) PhD in Medical Sciences, Assistant Professor of Human Anatomy Department of Medical Institute Belgorod National Research University, 85 Pobeda Str., Belgorod, 308015, Russia, *E-mail: lihuss@yandex.ru*
- 3) Researcher of the Laboratory of Clinical Physiology, Moscow's Clinical Research Practical Center, 86 Enthusiastov Rte., Moscow, 111123, Russia, *E-mail: lychkova@mail.ru*

Abstract

The article presents the results of experimental work on the study of serotonergic regulation on the rabbit ureter. In four series of the experiments the electromotive activity of the right and left ureters were estimated at the isolated and joint irritation of the vagus nerve and sympathetic trunk in the blockade of serotonin receptors in smooth muscle cells. A comparison of the background electrical activity of the ureters showed that the frequency of slow waves of electromotor activity of the right ureter exceeded the electromotive activity of the left ureter by 38-40%. The magnitude of the investigated effect on the organs of rochevilaine, respectively, were: right ureter – 68%, the left ureter 49,5%. Thus, electrical activity of the ureter is realized through activation of serotonergic preganglionic fibers, passing in part of sympathetic trunk and transmit the excitation to serotonergic ganglionic neurons that in turn activate 5-HT₁₂ receptors of effector tissues.

Keywords: serotonin; serotonergic regulation; the ureter; electromotive activity of the ureter

Мочеточники обладают автономной иннервацией, на которую накладываются нейрогуморальные влияния [2]. Единого мнения относительно стимулирующих нервных влияний на моторику гладкомышечных органов мочевыделительной системы не сложилось [1]. Электрофизиологические исследования позволили выявить в начальном (околопочечном) отделе мочеточника специализированную ритмогенную пейсмекерную зону, которая по функции аналогична сердечному синусу [2]. Установлено, что спонтанные ритмичные медленноволновые её процессы лежат в основе перистальтической деятельности мочеточника, определяя уровень его ритмичной деятельности. Фиксируемые локальные спонтанные колебания мембранного потенциала гладкомышечных клеток мочеточника, обусловлены низкоамплитудными медленными волнами пейсмекера. У разных видов животных они отличаются по частоте и продолжительности. Так, их частота составляет: у собаки – 13-15 мин⁻¹; у кошки – 23-25 мин⁻¹; у крысы 14-16 мин⁻¹; у кролика и морской свинки – 1,5-3 мин⁻¹ [3, 4, 5].

Представлялось интересным исследовать возможный механизм однонаправленного стимулирующего влияния отделов вегетативной нервной системы на моторику вышеуказанных органов и систем. При этом рассматривались следующие возможные механизмы осуществления эффекта усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции моторики гладкомышечных органов:

- участие пуринергических нейронов,
- участие интрамуральных нейронов,
- участие серотонинергических нервных элементов.

Цель работы – выяснение возможной роли серотонина в регуляции моторной активности мочеточника.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на 24 кроликах-шиншиллах весом 3,5-4 кг с использованием нембуталового наркоза (40 мг/кг в/м) с соблюдением правил гуманного обращения с животными соответственно «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, Франция, 1986) и директивы Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986. Электромоторную активность (ЭМА) гладкомышечных органов мочевыделительной системы записывали с помощью биполярных серебряных электродов

площадью контактной поверхности 1,5-2 мм² и межполюсным расстоянием 1,5 мм. Раздражали нервы электрическими импульсами длительностью 2 мс, амплитудой 1,5-15 В, частотой 10 Гц. Регистрировали и оценивали медленные волны на кривой электромиограммы, измеряя их амплитуду (мВ) и частоту, спайковую активность, выражая её количеством спайков на 100 медленных волн ЭМА.

Экспериментально проведены 4 серии опытов.

В первой серии опытов после записи фоновой ЭМА изучаемых органов осуществляли контрольное раздражение периферического отрезка правого блуждающего нерва на шее животного, подбирая такие оптимальные параметры («вагусный оптимум») электрического раздражения, при которых величина стимуляции ЭМА не превышала бы более чем втрое величину фоновой ЭМА и при продолжительном (до 1-1,5 мин) раздражении блуждающего нерва не вызывала нарастания частоты медленных волн и спайковой активности. Далее проводили контрольное раздражение периферического отрезка левого симпатического ствола на шее. Затем раздражали блуждающий нерв и подключали к нему раздражение симпатического ствола.

Во второй серии опытов изучали возможное участие пуринергических нейронов в механизме усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции ЭМА гладкомышечных органов с помощью блокатора Р_{1,2}-рецепторов теofilлина в дозе 20-80 мг/кг.

В третьей серии изучали возможное участие ганглионарных серотониновых рецепторов (5-НТ_{3,4}) и пре- и постганглионарных волокон в механизме осуществления однонаправленного влияния симпатического и парасимпатического нервов на ЭМА эффекторных органов с помощью дроперидола (0,5-1,0 мг/кг).

В заключительной (четвертой) серии экспериментов анализировали возможное участие 5-НТ_{1,2}-рецепторов эффекторных клеток в механизме осуществления исследуемого эффекта с помощью блокатора суматриптана (0,5-1,0 мг/кг).

В контрольной серии экспериментов было показано, что раздражение периферического отрезка блуждающего нерва приводит к активации медленных волн ЭМА мочеточника.

Результаты исследования и их обсуждение

Фоновая частота медленных волн ЭМА правого мочеточника составляла 17,5 ± 1,6 мин⁻¹, амплитуда – 0,14 ± 0,04 мВ; при раздражении

блуждающего нерва частота медленных волн ЭМА возрастала до $24,0 \pm 1,9$ мин⁻¹ (27%, $p > 0,05$), амплитуда – до $0,18 \pm 0,05$ мВ (22,2 %, $p > 0,05$). Раздражение периферического отрезка левого симпатического нерва у кроликов массой 3,5-4 кг не приводило к самостоятельному стимуляторному эффекту. Дальнейшее подключение раздражения симпатикуса к стимуляции правого блуждающего нерва приводило к увеличению моторики правого мочеточника: частота медленных волн возрастает до $40,5 \pm 3,8$ мин⁻¹ (56,8% , $p < 0,05$), а амплитуда до $0,18 \pm 0,03$ мВ (22,2%; $p > 0,05$), левого блуждающего нерва приводило к увеличению моторики левого мочеточника: частота медленных волн возрастала до $28,4 \pm 2,3$ мин⁻¹ (54,9% , $p < 0,05$), а амплитуда – до $0,21 \pm 0,05$ мВ (14,3%; $p > 0,05$).

Таким образом, условиями выявления эффекта усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции ЭМА органов мочевого выведения являлись:

- раздражение правого блуждающего нерва и левого симпатического ствола на шее;
- тщательный подбор параметров раздражения блуждающего нерва – «вагусный оптимум»;
- исследуемый феномен выявлялся при интактных α - и β -адренорецепторах, следовательно, катехоламины в его реализации не участвуют.

Во второй серии экспериментов было показано, что пуринаргические нейроны не участвуют в реализации исследуемого эффекта. Подключение раздражения симпатического ствола к раздражению блуждающего нерва до введения теofilлина приводило к дополнительному усилению электромоторной активности мочеточника. На фоне действия теofilлина подключение раздражения симпатического ствола к раздражению блуждающего нерва также выявляло наличие исследуемого стимуляторного феномена. Суммарные результаты экспериментов показали, что выраженность исследуемого эффекта в правом мочеточнике после введения пуриноблокатора несколько уменьшилась с 68 до 52 %. В левом мочеточнике величина исследуемого эффекта до и после введения теofilлина оставалась стабильной – 49,5 % до введения Р_{1,2}-пуриноблокатора и 54,1 % – на фоне действия теofilлина. Таким образом, выключение пуринаргических нейронов не препятствует выявлению исследуемого эффекта, следовательно, пуринаргические структуры в его реализации не участвуют.

В третьей серии экспериментов было изучено возможное участие серотонинергических нейронов, несущих на поверхностных мембранах 5-НТ_{3,4}-рецепторы, в механизме осуществления исследуемого эффекта (табл. 1).

Таблица 1

Электромоторная активность органов мочевого выведения при изолированном и совместном раздражении блуждающего нерва и симпатического ствола в условиях блокады серотонинергических нейронов, частота (мин⁻¹), амплитуда (мВ)

Table 1

Electromotive activity of the organs of rochevilaine in the isolated and joint irritation of the vagus nerve and sympathetic trunk in the blockade of serotonergic neurons, the frequency (min⁻¹), amplitude (mV)

Орган	Фоновая ЭМА		Раздражение блуждающего нерва		Совместная стимуляция симпатического ствола и блуждающего нерва	
	Частота	Амплитуда	Частота	Амплитуда	Частота	Амплитуда
До введения дроперидола						
Мочеточник правый	18,0 ± 0,9	0,10 ± 0,03	25,0 ± 2,3 *	0,14 ± 0,04	34,5 ± 2,5 #	0,16 ± 0,04
Мочеточник левый	13,0 ± 0,9	0,13 ± 0,03	18,3 ± 1,7 *	0,12 ± 0,03	30,3 ± 1,0 #	0,15 ± 0,05
На фоне действия дроперидола						
Мочеточник правый	17,3 ± 1,0	0,13 ± 0,04	28,3 ± 2,1 *	0,17 ± 0,04	25,5 ± 1,5 #	0,17 ± 0,04
Мочеточник левый	15,0 ± 1,8	0,14 ± 0,1	20,9 ± 1,5 *	0,16 ± 0,05	19,5 ± 2,2 #	0,19 ± 0,05

Примечание: * – значимость достоверности различий в сравнении с фоновой ЭМА ($p < 0,05$); # – значимость достоверности различий в сравнении с раздражением блуждающего нерва ($p < 0,05$)

Из табл. 1 следует, что введение дроперидола блокирует изучаемый эффект в исследованных органах мочевого выделения, следовательно, серотонинергические ганглионарные нейроны с 5-НТ_{3,4}-рецепторами участвуют в его реализации. То есть, в осуществлении исследуемого эффекта участвуют преганглионарные серотонинергические волокна, передающие возбуждение на 5-НТ_{3,4}-рецепторы ганглионарных нейронов.

В четвертой серии экспериментов выясняли возможное участие 5-НТ_{1,2}-рецепторов гладкомышечных клеток в реализации исследуемого эффекта с помощью блокатора 5-НТ_{1,2}-рецепторов суматриптана (имиграна).

На фоне действия суматриптана частота и амплитуда медленных волн ЭМА мочеточников сохранялись на исходном уровне. Раздражение блуждающего нерва приводит к увеличению

частоты медленных волн до $31,0 \pm 2,6 \text{ мин}^{-1}$ (41,9%, $p < 0,05$) правого мочеточника и $18,6 \pm 1,2 \text{ мин}^{-1}$ (44,4%, $p < 0,05$) левого мочеточника. Дальнейшее подключение стимуляции симпатического ствола к раздражению вагуса не изменяет частоту медленных волн ЭМА ($29,7 \pm 3,3 \text{ мин}^{-1}$ и $15,4 \pm 2,2 \text{ мин}^{-1}$) при незначительном снижении амплитуды медленных волн ЭМА ($0,12 \pm 0,02 \text{ мВ}$ и $0,11 \pm 0,04 \text{ мВ}$; 1%, $p > 0,1$). То есть, введение суматриптана исключает выявление исследуемого феномена.

Результаты экспериментов, проведенных на правом и левом мочеточнике по исследованию феномена усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции ЭМА до и после введения 5-НТ_{1,2} серотонинолитика суматриптана, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Электромоторная активность правого и левого мочеточников при изолированном и совместном раздражении блуждающего нерва и симпатического ствола в условиях блокады серотониновых рецепторов гладкомышечных клеток, частота (мин⁻¹), амплитуда (мВ)

Table 2

Electromotive activity of the right and left ureters at the isolated and joint irritation of the vagus nerve and sympathetic trunk in the blockade of serotonin receptors in smooth muscle cells, frequency (min⁻¹), amplitude (mV)

Орган	Фоновая ЭМА		Раздражение блуждающего нерва		Совместная стимуляция симпатического ствола и блуждающего нерва	
	Частота	Амплитуда	Частота	Амплитуда	Частота	Амплитуда
До введения суматриптана						
Мочеточник правый	$16,7 \pm 0,2$	$0,13 \pm 0,03$	$23,7 \pm 1,2$ *	$0,13 \pm 0,02$	$32,5 \pm 2,2$ #	$0,14 \pm 0,04$
Мочеточник левый	$10,4 \pm 0,7$	$0,15 \pm 0,05$	$19,3 \pm 1,8$ *	$0,17 \pm 0,06$	$31,5 \pm 3,3$ #	$0,22 \pm 0,07$
На фоне действия суматриптана						
Мочеточник правый	$18,0 \pm 1,1$	$0,12 \pm 0,02$	$31,0 \pm 2,6$ *	$0,12 \pm 0,02$	$29,7 \pm 3,3$ #	$0,12 \pm 0,02$
Мочеточник левый	$10,9 \pm 1,6$	$0,13 \pm 0,02$	$18,6 \pm 1,2$ *	$0,15 \pm 0,04$	$15,4 \pm 2,2$ #	$0,11 \pm 0,04$

Примечание: * – значимость достоверности различий в сравнении с фоновой ЭМА – ($p < 0,05$); # – статистически незначимые различия в сравнении с раздражением блуждающего нерва ($p > 0,1$)

Из табл. 2 следует, что до введения суматриптана величина исследуемого эффекта в правом мочеточнике составляет 32,9 %, а в левом – 59 %. Введение суматриптана блокирует исследуемый эффект как в правом, так и в левом мочеточниках. Следовательно, в реализации исследуемого феномена участвуют 5-НТ_{1,2}-рецепторы эффекторных клеток.

Заключение

Таким образом, усиление симпатическим нервом вагусной стимуляции ЭМА органов мочевого выделения реализуется посредством

активации преганглионарных серотонинергических волокон, проходящих в составе симпатического ствола и передающих возбуждение на серотонинергические ганглионарные нейроны, которые, в свою очередь, активируют 5-НТ_{1,2}-рецепторы эффекторных тканей.

Список литературы

1. Andersson K.E. Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract // *Handb Exp Pharmacol*. 2011. V. 202. Pp. 319-44.
2. Canda A.E., Turna B., Cinar G.M., Nazli O. *Physiology and pharmacology of the human ureter: basis*

for current and future treatments // Urol Int. 2007. V. 78(4). Pp. 289-98.

3. Hernández M., Barahona M.V., Simonsen U., Recio P., Rivera L, Martínez A.C., García-Sacristán A., Orensanz L.M., Prieto D. Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in the pig isolated intravesical ureter // Br J Pharmacol. 2003. V. 138. Pp. 137-144.

4. Lychkova A.E., Pavone L.M. Role of serotonin receptors in regulation of contractile activity of urinary bladder in rabbits // Urology. 2013. V. 81(3). Pp. 696.e13-8.

5. Roshani H., Weltings S., Dabhoiwala N.F., Lamers W.H. Pharmacological modulation of ureteric peristalsis in a chronically instrumented conscious pig model: effect of adrenergic and nitrenergic modulation // World J Urol. 2016. V. 34 (5). Pp. 747-754.

References

1. Andersson K.E. Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract // Handb Exp Pharmacol.

2011. V. 202. Pp. 319-44.

2. Canda A.E., Turna B., Cinar G.M., Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments // Urol Int. 2007. V. 78(4). Pp. 289-98.

3. Hernández M., Barahona M.V., Simonsen U., Recio P., Rivera L, Martínez A.C., García-Sacristán A., Orensanz L.M., Prieto D. Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in the pig isolated intravesical ureter // Br J Pharmacol. 2003. V. 138. Pp. 137-144.

4. Lychkova A.E., Pavone L.M. Role of serotonin receptors in regulation of contractile activity of urinary bladder in rabbits // Urology. 2013. V. 81(3). Pp. 696.e13-8.

5. Roshani H., Weltings S., Dabhoiwala N.F., Lamers W.H. Pharmacological modulation of ureteric peristalsis in a chronically instrumented conscious pig model: effect of adrenergic and nitrenergic modulation // World J Urol. 2016. V. 34 (5). Pp. 747-754.