

А. И. Яцина¹, А. В. Паршиков², Р. С. Вастьянов¹,
Ф. И. Костев¹, И. В. Данова²

Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс

¹Одесский национальный медицинский университет
Министерства здравоохранения Украины

²Государственное учреждение «Институт фармакологии и токсикологии
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Ключевые слова: гиперактивный мочевого пузыря, эстрадиол, тестостерон, сократительная активность детрузора

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) является распространенным хроническим заболеванием у людей пожилого возраста, возникающим в результате дисфункции нижних отделов уrogenитального тракта. Возрастное снижение уровня эстрогенов и андрогенов у женщин чаще, чем у мужчин приводит к структурным изменениям и нарушениям функции мочевого пузыря (МП), с чем связано увеличение частоты мочеиспускания, недержание и nocturia [1–3].

Эстрогены оказывают трофическое действие на различные ткани и используются для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) цистоуретальной и вагинальной атрофии у женщин в пери- и постменопаузе [4, 5]. Многолетняя клиническая практика свидетельствует, что в отличие от природных фитоэстрогенов, системное применение экзогенных гормонов (эстрогена/прогестина) для компенсации изменений гормонального статуса не дает однозначных результатов в лечении ГМП и имеет противопоказания, особенно в долгосрочной перспективе [6, 7].

В настоящее время изучение патогенетической роли возрастного дефицита андрогенов и влияния комплексной заместительной терапии на симптоматику ГМП у женщин становится перспективным направлением исследований [8–10]. Известно, что физиологиче-

ские эффекты андрогенов проявляются непосредственно в результате взаимодействия с андрогенными рецепторами (геномными и негеномными), а также опосредованно, путем тканевой трансформации в эстрогены при участии ароматазы (Cyp19a1) и активации пула эстрогенных рецепторов [11]. Андрогены способны вызывать однотипные с эстрогенами изменения в тканях МП, что затрудняет анализ результатов ЗГТ. Как показано в экспериментах на крысах, введение тестостерона стимулирует восстановление рефлекторных путей автономной нервной регуляции, ответственных за накопление мочи в МП, а эстрадиол усиливает кровоснабжение уrogenитального тракта [12–15]. Тогда как в клинической практике отмечено релаксирующее действие тестостерона на кровеносные сосуды уrogenитального тракта у женщин в постменопаузе, что предотвращает развитие ишемической гипоксии, как возможной причины возрастных нарушений мочеиспускания [16]. Последствия совместного влияния эстрогенов и андрогенов на регуляцию сократительной деятельности МП в условиях сохранения естественного гормонального фона окончательно не установлены.

Цель исследования – изучение миогенных и нейрогенных реакций детрузора крыс с экспериментальной моделью ГМП до и после курсового введения низких доз эстрадиола, тестостерона и их комбинации.

Материалы и методы. Исследование проводили на 30 взрослых крысах самках популяции Вистар массой 250–300 г,

которых содержали в условиях вивария. Животных распределяли на группы: 1 – контрольные животные (К); 2 – животные с экспериментальной моделью ГМП (ГМП); 3 – животные с ГМП, которым ежедневно на протяжении 2 недель вводили 17β-эстрадиол в трансдермальной форме (Divigel, Orion Corporation, Финляндия) в дозе 1 мг/кг (Е); 4 – животные с ГМП, которым ежедневно на протяжении 2 недель вводили тестостерона пропионат (Фармак, Украина), внутримышечно в дозе 2 мг/кг (Т); 5 – животные с ГМП, которым на протяжении 2 недель вводили эстрадиол в комбинации с тестостероном, ежедневно в соответствующих дозах (1 и 2 мг/кг, Е/Т). Экспериментальную модель ГМП у крыс воспроизводили путем внутрибрюшинного введения препарата Хомвиотензин (Маурман-Арцнайmittel КГ, Германия) ежедневно в течение 2 недель в дозе 0,45 мг/кг в расчете на действующее вещество резерпин. Как известно, длительное введение резерпина вызывает опустошение депо катехоламинов и снижение уровня норадреналина в крови, что приводит к нарушению рефлекторного контроля сократительной деятельности МП, опосредованного участием α1-адренорецепторов парасимпатических нервных окончаний и β3-адренорецепторов гладких мышц [21].

Этаназию животных проводили под тиопенталовым наркозом на 30 сут. эксперимента. Все процедуры с животными выполняли в соответствии с правилами проведения экспериментальных исследований [17].

У крыс сразу после этаназии выделяли МП и помещали в охлажденный раствор Кребса следующего состава (ммоль/л): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH₂PO₄, 1,0 MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 25 NaHCO₃, 6,5 глюкозы, pH 7,4 поддерживали с помощью газовой смеси 5 % CO₂/95 % O₂. Изолированный МП разрезали на фрагменты (полоски толщиной до 2 мм). Полоски размещали в проточной камере (1 мл) в растворе Кребса (35 °С) и растягивали на металлических крючках с предварительной нагрузкой 1 г (10 mN). Для регистра-

ции силы мышечных сокращений детрузора в изометрическом режиме использовали тензометрические датчики (ФТК-0.1, Украина), адаптер LabTrax 4-CDA (WPI, США), программное обеспечение DataTrax 2 (WPI, США). Максимальную амплитуду сокращений полосок в гиперкалиевом растворе Кребса (100 ммоль/л KCl) принимали за 100 % при расчетах относительного уровня сократительной активности (% KCl).

Нейрогенные реакции детрузора изучали с использованием двух протоколов трансмуральной стимуляции электрическим полем (СЭП). Во-первых, регистрировали фазные сокращения полосок при СЭП с частотой 20 Hz (стимуляция 10 с с интервалом 2 мин, длительность импульса 0,25 мс, 40 V). Изменения реакции полосок до (А) и после (В) блокирования М-холинорецепторов атропином рассчитывали в % (В/А · 100) [18]. Во-вторых, изучали изменения амплитуды фазных сокращений полосок в зависимости от частоты СЭП 1-50 Hz (частотно-зависимый эффект, стимуляция 5 с с интервалом 2 мин., длительность импульса 0,4 мс, 60 V). Вклад холинергического компонента в регуляцию нейрогенных реакций детрузора оценивали на основании расчетов максимальной амплитуды СЭП-сокращений полосок (E_{max}, % KCl) до и после добавления атропина [19]. Миогенные реакции детрузора изучали при стимуляции тонических сокращений под действием карбахолина [20].

В работе использовали соли квалификации х. ч. отечественного производства, карбахолин (КХ) и атропин (АТ) производства Sigma-Aldrich (США). Достоверность результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при p ≤ 0,05. Статистический анализ результатов проводили с помощью OriginPro 8.1 (OriginLab Co, США) и Exel (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение. Функциональная нестабильность МП у крыс, вызванная угнетением адренергических механизмов нейрогенной и миогенной регуляции, характеризуется повышением базального тонуса, возбудимости и амплитуды сокращений

детрузора [22]. Предполагается, что использование этой экспериментальной модели при изучении комплексных эффектов эстрогенов и андрогенов поможет определить, каким образом изменения гормонального статуса влияют на сократительную активность детрузора ГМП.

Исследование сократительных реакций детрузора под действием высокой концентрации КСI (100 ммоль/л, mN) показало, что амплитуда ответов полосок из группы E ($26,8 \pm 2,6$) mN значительно выше, чем у полосок из групп K ($18,1 \pm 2,1$) mN), ГМП ($17,0 \pm 2,4$) mN), T ($18,4 \pm 1,8$) mN) и E/T ($20,0 \pm 1,5$) mN). Также наблюдали разнонаправленные изменения амплитуды сокращений детрузора (E_{\max} , % КСI) под действием КХ (10^{-5} моль/л) у группы ГМП ($209,9 \pm 9,8$ %) и E ($144,9 \pm 4,0$ %) в сравнении с контролем ($180,4 \pm 10,5$ %), T ($161,7 \pm 9,1$ %) и E/T ($177,9 \pm 10,2$ %).

Исследование сократительных реакций детрузора (E_{\max} , % КСI) при стимуляции электрическим полем с постоянной нагрузкой (СЭП, 20 Hz) показало, что амплитуда нейрогенных ответов полосок из группы ГМП ($160,7 \pm 4,3$ %) значительно выше, чем у полосок контроля ($104,7 \pm 11,3$ %), E ($102,5 \pm 8,1$ %), T ($101,4 \pm 13,3$ %) и E/T ($98,1 \pm 10,8$ %) (рис. 1).

После блокирования холинергического компонента СЭП-сокращений детрузора в присутствии АТ (10^{-6} моль/л) наблюдали повышенную АТ-резистентную сократительную активность у полосок из группы E ($60,1 \pm 3,1$ %) в сравнении с показателями полосок из групп K ($49,3 \pm 2,7$ %), ГМП ($46,5 \pm 3,9$ %), T ($52,1 \pm 1,8$ %) и E/T ($48,1 \pm 2,2$ %).

Известно, что наряду с основным возбуждающим сокращение нейромедиатором ацетилхолином (холинергическим компонентом) и сопутствующим нейромедиатором АТФ (пуринергическим компонентом), которые высвобождаются при стимуляции парасимпатических нервных окончаний, в поддержании нормального цикла наполнения/опорожнения МП участвуют различные сигнальные системы (катехола-

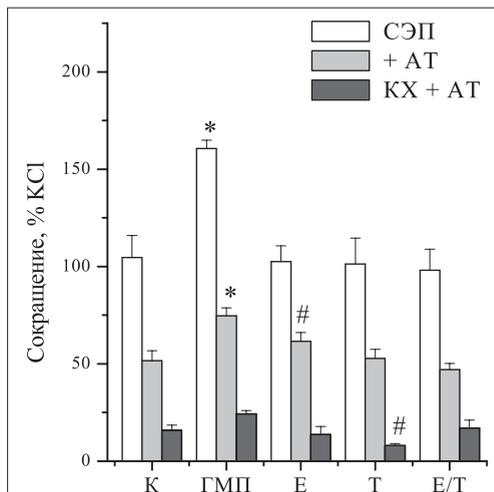


Рис. 1. Сократительные реакции детрузора крысы в ответ на стимуляцию электрическим полем (СЭП, 20 Hz); после добавления 10^{-6} моль/л атропина (+АТ); после добавления 10^{-5} моль/л карбахолина и 10^{-6} моль/л атропина (КХ + АТ). Полоски МП, изолированные у животных контроля (K), группы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), групп, получавших эстрадиол (E), тестостерон (T) и комбинации эстрадиола и тестостерона (E/T)

Примечание. * $P \leq 0,05$ по отношению к контролю, # $P \leq 0,05$ по отношению к контролю и ГМП, $n = 10-14$.

мины, простаноиды, нейропептиды, NO) [3, 24]. Взаимодействие медиаторных механизмов в регуляции фазных сокращений детрузора может происходить по принципу отрицательной обратной связи, как это показано в случае нейрогенной активации холинергического, пуринергического и других вспомогательных компонентов [19].

Участие холинергического компонента в модуляции СЭП-сокращений детрузора оценивали после кратковременной инкубации (до 5 мин) полосок с КХ (10^{-5} моль/л) перед добавлением АТ. Установлено, что дополнительная активация М-холинорецепторов на фоне СЭП приводит к снижению амплитуды АТ-резистентных ответов у всех исследованных полосок (рис. 1). При этом угнетение сократительных ответов выражено в большей степени у полосок T ($7,9 \pm 1,2$ %) в сравнении с полосками из группы контроля ($15,1 \pm 2,6$ %), ГМП ($15,2 \pm 1,7$ %), E ($13,6 \pm 4,2$ %) и E/T ($17,0 \pm 4,1$ %).

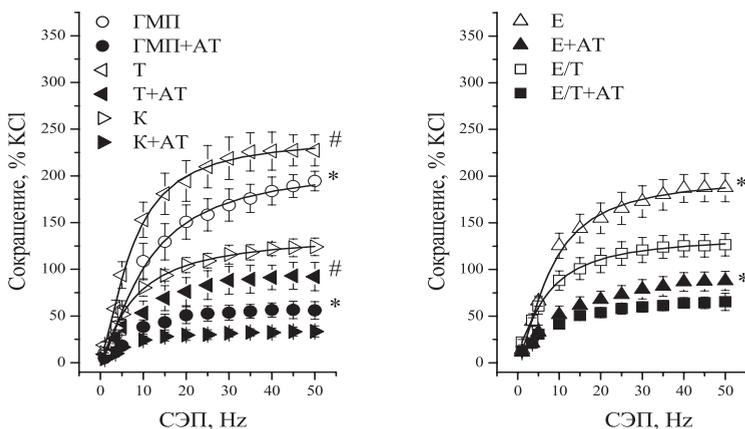


Рис. 2. Сократительные реакции детрузора крысы в ответ на стимуляцию электрическим полем переменной частоты (СЭП, 1–50 Hz) до и после добавления 10^{-6} моль/л атропина (+АТ). Полоски, изолированные у животных контроля (К), группы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), групп, получавших эстрадиол (Е), тестостерон (Т) и комбинацию эстрадиола и тестостерона (Е/Т)

Примечание. * $P \leq 0,05$ по отношению к контролю, # $P \leq 0,05$ по отношению к контролю и ГМП, $n = 8-10$.

Исследование динамики изменения амплитуды сокращений полосок в зависимости от частоты СЭП (1–50 Hz) до и после добавления АТ позволило оценить участие холинергического компонента и пула нехолинергических компонентов в нейрогенных реакциях детрузора при достижении пороговой интенсивности электростимуляции (рис. 2). В этих условиях эксперимента максимальные амплитуды СЭП-сокращений (E_{\max} , % КСl) полосок из групп ГМП ($212,7 \pm 9,9$ %), Е ($198,9 \pm 5,7$ %) и Т ($241,4 \pm 4,4$ %) превосходили показатели полосок Е/Т ($136,0 \pm 2,0$ %) и контроля ($138,4 \pm 2,1$ %). При этом АТ-резистентные ответы ($E_{\max+AT}$, % КСl) у полосок Е ($104,0 \pm 6,3$ %), Т ($111,1 \pm 8,0$ %) и Е/Т ($69,1 \pm 2,4$ %) значительно выше, чем у полосок из групп ГМП ($57,7 \pm 0,9$ %) и контроля ($34,1 \pm 0,8$ %).

Данные, полученные при изучении резерпиновой модели ГМП у крыс, свидетельствуют, что повышение амплитуды нейрогенных ответов детрузора обусловлено активацией холинергического и пуринергического компонентов при участии простагландинов [25–28]. Прирост амплитуды СЭП-сокращений у полосок Е и Т был связан исключительно с активацией нехолинергических механизмов, тогда как активность холинергического компонента оставалась на

уровне контроля или снижалась, как у полосок из группы Е/Т.

Таким образом, установлено, что введение эстрадиола животным с ГМП вызывало значительные изменения в регуляции сократительной деятельности детрузора, а именно, повышение чувствительности к K^+ -деполяризации, снижение миогенных ответов на КХ и нейрогенных реакций на СЭП с постоянной частотой 20 Hz (средней интенсивности). Подобные изменения обычно наблюдаются в связи с развитием обструктивных и/или ишемических нарушений функции МП [1–4, 23, 25]. Нестабильность детрузора проявлялась также в повышении амплитуды АТ-резистентных нейрогенных реакций на СЭП с переменной частотой 1–50 Hz (возрастающей интенсивности). В этих условиях отмечено усиление нейрогенных реакций детрузора у животных, получавших тестостерон, а у животных, получавших комбинацию эстрадиола и тестостерона, амплитуда сокращений детрузора соответствовала уровню контрольной группы.

Известно, что гормональное истощение у самок крыс (старение, овариэктомия) ведет к увеличению частоты мочеиспускания, структурным изменениям в МП (атрофии), повышению чувствительности детрузора к пуринергической стимуляции, снижению чувствительности детрузора к холино- и адре-

номиметикам. Эстрадиол и тестостерон могут препятствовать развитию морфологических и функциональных нарушений в МП [12, 29, 30]. Результаты исследований на самках крыс с экспериментальным ГМП свидетельствуют, что искусственный дисбаланс стероидов, вызванный введением эстрадиола или тестостерона по отдельности, потенцировал гиперактивный ответ детрузора. Тогда как введение комбинации эстрадиола и тестостерона способствовало снижению сократительной активности детрузора. Аналогичные данные получены при исследовании влияния стероидных гормонов на морфологические изменения и экспрессию NO-синтазы в тканях ГМП у самок крыс, связанные с избыточной продукцией NO. В частности, только введение комбинации эстрадиола и тестостерона повышало соотношение маркеров конститутивных изоформ (eNOS, pNOS) и

идуцибельной NO-синтазы (iNOS), что оказывало положительный эффект на восстановление регуляции NO-эргической системы в стенке ГМП [31].

Комбинированное применение стероидных гормонов позволит повысить безопасность и эффективность ГЗТ при симптоматическом лечении органов уrogenитального тракта.

Выводы

1. Введение эстрадиола (1 мг/кг) и тестостерона пропионата (2 мг/кг) в монорежиме на протяжении 2 недель самкам крыс с экспериментальной моделью ГМП усиливало нестабильность детрузора.
2. Введение самкам крыс с ГМП комбинации эстрадиола и тестостерона пропионата способствовало нормализации нейрогенных сокращений детрузора за счет снижения активности холинергического компонента.

1. Steers W. D. Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence / W. D. Steers // Rev. Urol. – 2002. – V. 4 (Suppl 4). – P. S7– S18.
2. Patra P. B. Research Findings on Overactive Bladder / P. B. Patra, S. Patra // Curr Urol. – 2015. – V. 8 (1). – P. 1–21.
3. Patra P. B. Sex Differences in the Physiology and Pharmacology of the Lower Urinary Tract / P. B. Patra, S. Patra // Curr Urol. – 2013. – V. 6 (4). – P. 179–188.
4. Oestrogens and overactive bladder / D. Robinson, L. Cardozo, I. Milsom [et al.] // Neurourol Urodyn. – 2014. – V. 33 (7). – P. 1086–1091.
5. Quinn S. D. The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women / S. D. Quinn, C. Domoney // Climacteric. – 2009. – V. 12 (2). – P. 106–113.
6. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence / S. L. Hendrix, B. B. Cochrane, I. E. Nygaard [et al.] // JAMA. – 2005. – V. 293 (8). – P. 935–948.
7. Clinical Study: Effect of Supplementation with High Genistein Soybean Isoflavones and Pumpkin Standardized Extract on Urinary Incontinence in Western Perimenopausal Women / J. A. Maranon, C. Lozano, L. Martínez-Campesino [et al.] // J Gynecol Women's Health. – 2017. – V. 4 (1), 555627. DOI: 10.19080/JGWH.2017.04.555627.
8. Androgen in postmenopausal women / T. Yasui, S. Matsui, A. Tani [et al.] // J Med Invest. – 2012. – V. 59 (1–2). – P. 12–27.
9. Panzer C. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women / C. Panzer, A. Guay // J Sex Med. – 2009. – V. 6. – P. 8–18.
10. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy / S. L. Davison, R. Bell, S. Donath [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – V. 90. – P. 3847–3853.
11. Molecular Mechanisms of Bladder Outlet Obstruction in Transgenic Male Mice Overexpressing Aromatase (Cyp19a1) / W. Lin, N. A. Rahman, J. Lin [et al.] // Am J Pathol. – 2011. – V. 178 (3). – P. 1233–1244.
12. Testosterone supplementation's effects on age-related bladder remodeling – experimental study in rats / C. A. De Barros, F. Lorenzetti, V. Ortiz, M. Dambros // Aging Male. – 2013. – V. 16 (3). – P. 102–107.
13. Hall R. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder / R. Hall, P. L. Andrews, C.H. Hoyle // Eur J Pharmacol. – 2002. – V. 449 (3). – P. 301–309.
14. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity / M. A. Pessina, Jr. R. F. Hoyt, I. Goldstein, A. M. Traish // Endocrinol. – 2006. – V. 147 (1). – P. 61–69.
15. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina / A. M. Traish, S. W. Kim, M. Stancovic [et al.] // J Sex Med. – 2007. – V. 4. – P. 609–619.
16. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in postmenopausal women already receiving estrogen / S. Worboys, D. Kostopoulos, H. Teede [et al.] // J Clin Endocr Met. – 2001. – V. 86 (1). – P. 158–161.

17. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 990.
18. *Triguero D.* Changes in nerve-mediated contractility of the lower urinary tract in a mouse model of premature ageing / D. Triguero, A. Lafuente-Sanchis, A. Garsia-Pascual // *Brit J Pharmacol.* – 2014. – V. 171. – P. 1687–1705.
19. Plasticity of non-adrenergic non-cholinergic bladder contractions in rats after chronic spinal cord injury / H. H. Lai, A. Munoz, C. P. Smith [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2011. – V. 86 (1–2). – P. 91–96.
20. *Owen S. J.* Dietary phytoestrogens maintain contractile responses to carbachol with age in the female rat isolated bladder / S. J. Owen, R. B. Rose-Meyer, H. M. Massa // *Life Sci.* – 2011. – V. 89. – P. 213–220.
21. *Костев Ф. І.* Энерготропний ефект препарату кверцетин на гіперактивний сечовий міхур в експерименті / Ф. І. Костев, Р. В. Савчук // *Одеський медичний журнал.* – 2008. – № 5. – С. 33–35.
22. *Araklitis G.* Safety issues associated with using medication to treat overactive bladder / G. Cardozo // *Expert Opin Drug Saf.* – 2017. – V. 16 (11). – P. 1273–1280.
23. *Kullmann F. A.* Effects of β 3-Adrenergic Receptor Activation on Rat Urinary Bladder Hyperactivity Induced by Ovariectomy / F. A. Kullmann, B. J. Limberg, D. E. Artim [et al.] // *J Pharm Exp Ther.* – 2009. – V. 330 (3). – P. 704–717.
24. Reactivity of Urinary Bladder Smooth Muscle in Guinea Pigs to Acetylcholine and Carbachol: Participation of Acetylcholinesterase / J. Mokry, M. Jakubesova, J. Švihra [et al.] // *Physiol. Res.* – 2005. – V. 54. – P. 453–458.
25. *Andersson K. E.* Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology / K. E. Andersson, A. Arner // *Physiol Rev.* – 2004. – V. 84. – P. 935–986.
26. *Burnstock G.* Purinergic signaling in the urinary tract in health and disease / G. Burnstock // *Purinergic Signalling.* – 2014. – V. 10. – P. 103–155.
27. Activation of muscarinic receptors in rat bladder sensory pathways alters reflex bladder activity / F. A. Kullmann, D. E. Artim, L. A. Birder, W. C. De Groat // *J Neurosci.* – 2008. – V. 28. – P. 1977–1987.
28. *Dobrek L.* The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment / L. Dobrek, P. J. Thor // *Acta Pol Pharm – Drug Res.* – 2015. – V. 72 (1). – P. 13–19.
29. The effect of testosterone alone and testosterone-estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause induced rats / F. Cayan, M. Tek, E. Balli [et al.] // *Maturitas.* – 2008. – V. 60 (3–4). – P. 248–252.
30. Effects of steroid hormones on morphology and vascular endothelial growth factor expression in female bladder. / Y. Yu, Z. Shen, X. Zhou, S. Chen // *Urology.* – 2009. – V. 73 (6). – P. 1210–1217.
31. *Iatsyna O.* Morphological assessment of NO-synthase distribution in overactive bladder and stress urine incontinence in animal models administered with experimental pharmacocorrection regimens / O. Iatsyna, S. Vernygorodskyi, F. Kostyev // *Georgian med news.* – 2018. – V. 279 (6). – P. 143–150.

А. И. Яцина, А. В. Паршиков, Р. С. Вастьянов, Ф. И. Костев, И. В. Данова
Влияние эстрадиола и тестостерона на сократительную активность мочевого пузыря крыс

Исследовали влияние эстрадиола и тестостерона на регуляцию сократительной деятельности детрузора у самок крыс с гиперактивным мочевым пузырем (ГМП). Экспериментальную модель ГМП вызывали путем введения 0,45 мг/кг резерпина. Животным с ГМП вводили 17 β -эстрадиол (Е, 1 мг/кг), тестостерон пропионат (Т, 2 мг/кг) и их комбинацию (Е/Т, 1 мг/2 мг на кг). Регистрировали изменения амплитуды миогенных и нейрогенных реакций (стимулированных электрическим полем, СЭП) полосок мочевого пузыря, изолированных у животных после 2 недель введения препаратов.

Наблюдалось повышение амплитуды сокращений на КСl (100 ммоль/л) и снижение миогенных ответов на карбахолин (10⁻⁵ мкмоль/л) у полосок из группы Е по сравнению с другими экспериментальными группами. При стимуляции нейрогенных реакций с постоянной частотой (СЭП, 20 Hz) амплитуда сокращений полосок из группы ГМП значительно превосходила показатели контрольной группы и всех групп, получавших гормоны. В условиях стимуляции с возрастающей частотой (СЭП, 1-50 Hz) уровень нейрогенных сокращений полосок ГМП, Е и Т значительно выше, чем у полосок из группы Е/Т и контроля. Эти различия в регуляции сократительной активности детрузора не устранялись после добавления атропина и были связаны с участием нехолинергического компонента. Исследования показали, что искусственный дисбаланс стероидных гормонов (повышение уровня эстрадиола или тестостерона) способствует нарушениям в регуляции сократительной деятельности ГМП. Тогда как применение эстрадиола и тестостерона в комбинации может препятствовать ухудшению функций мочевого пузыря.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, эстрадиол, тестостерон, сократительная активность детрузора

О. І. Яцина, О. В. Паршиков, Р. С. Вастьянов, Ф. І. Костєв, І. В. Данова
Вплив естрадіолу та тестостерону на скоротливу активність сечового міхура щурів

Досліджували вплив естрадіолу та тестостерону на регуляцію скоротливої діяльності детрузора в самок щурів з гіперактивним сечовим міхуром (ГСМ). Експериментальну модель ГСМ викликали шляхом введення 0,45 мг/кг резерпіну. Тваринам з ГСМ вводили 17 β -естрадіол (Е, 1 мг/кг), тестостерону пропіонат (Т, 2 мг/кг) та їхню комбінацію (Е/Т, 1 мг/2 мг на кг). Реєстрували зміни амплітуди міогенних та нейрогенних реакцій (стимульованих електричним полем, СЕП) смужок сечового міхура, ізольованих у тварин після 2 тижнів введення препаратів.

Спостерігали підвищення амплітуди скорочення на КСІ (100 ммоль/л) і зниження міогенних відповідей на карбахолін (10⁻⁵ моль/л) у смужок з групи Е порівняно з іншими експериментальними групами. За умови стимуляції нейрогенних реакцій з постійною частотою (СЕП, 20 Hz) амплітуда скорочень смужок з групи ГСМ значно перевищувала показники контрольної групи та всіх груп, які отримували гормони. За умови стимуляції зі зростанням частоти (СЕП, 1–50 Hz) рівень нейрогенних скорочень у смужок ГСМ, Е, і Т був значно вищим, ніж у смужок з групи Е/Т і контролю. Ці відмінності в регуляції скоротливої активності детрузора залишалися після додавання атропіну й були пов'язані з участю нехолінергічного компонента. Дослідження показали, що штучний дисбаланс стероїдних гормонів (підвищення рівня естрадіолу або тестостерону) сприяє порушенням в регуляції скоротливої діяльності ГСМ. Тоді як застосування естрадіолу та тестостерону в комбінації може запобігати погіршенню функції сечового міхура.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, естрадіол, тестостерон, скоротлива активність детрузора

О. І. Iatsyna, O. V. Parshykov, R. S. Vastianov, F. I. Kostiev, I. V. Danova
Effect of estradiol and testosterone on bladder contractile activity in rats

The influences of estradiol and testosterone on regulation of contractile activity of the detrusor in female rats with the overactive bladder (OB) were studied. An experimental OB model was obtained by reserpine treatment (0,45 mg/kg) of animals. Animals with OB were administrated 17 β -estradiol (E, 1mg/kg), testosterone propionate (T, 2 mg/kg) each alone, and a combination thereof (E/T 1 mg/2 mg per kg). Changes in the amplitude myogenic and neurogenic (electric field stimulated, EFS) contractile responses of the bladder strips isolated from animals after 2 weeks medicines administration were determined.

There were observed an increase in the amplitude of contractions as response to KCl (100 mM) and a decrease in myogenic responses to carbachol (10⁻⁵ M) in group E bladder strips compared to those in other experimental groups. Under the condition of stimulation of neurogenic reactions with constant frequency (EFS, 20 Hz) the amplitude of bladder strips contraction from the OB group significantly exceeded meanings of the control group and all hormone treated groups. Under the condition of stimulation with increasing frequency (EFS, 1–50 Hz) the levels of the bladder strips neurogenic contractions in OB, E and T groups were significantly higher than in E/T and control groups. These differences in regulation of the detrusor contractile activity persisted after addition of atropine and were associated with the involvement of the non-cholinergic component.

The study demonstrated that an artificial imbalance of steroid hormones (enhancement of estradiol or testosterone levels) may increase the instability of the detrusor and contribute to disturbances in the regulation of OB myogenic and neurogenic contractions. Administration to animals with OB estradiol together with testosterone contributed to the normalization of neurogenic detrusor contractions by reducing the activity of the cholinergic component.

It is assumed that the use of a combination of estradiol and testosterone can prevent the deterioration of the bladder function in women, including those that are not directly related to changes in the hormonal status. The management of OB with steroid hormones in combination with other medicines requires further study.

Key words: overactive bladder, estradiol, testosterone, contractile activity of the detrusor

Надійшла: 28 листопада 2018 р.

Контактна особа: Яцина Олександр Іванович, старший науковий співробітник,
Національний інститут раку, буд. 33/43, вул. Ломоносова, м. Київ, 03022. Тел.: + 38 0 67 698 55 11.
Електронна пошта: yatsyna@gmail.com