

проблемы транспортной медицины. 2014. № 1 (35). С. 145–148.

5. Носова Я. В., Фарук Х., Аврунин О. Г. Разработка метода экспресс-диагностики бактериальной микрофлоры полости носа. *Проблемы інформацийних технологій*. 2013. № 13. С. 99–104.

6. Пуль-Лузан В. В., Баранова И. И., Мамедова С. А. Разработка технологии геля для лечения заболеваний верхних дыхательных путей. *Фармація Казахстана*. 2014. № 9. С. 50–54.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : метод. рек. / под ред. Р. У. Хабриева. Москва : Медицина, 2005. 832 с.

8. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения диеновых конъюгатов. *Современные методы в биохимии*. Москва, 1977. С. 43–44.

9. Liakos I., Rizzello L., Scurr D. J. et al. All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. *Int. J. Pharm.* 2014. Vol. 463, N 2. P. 137–145.

10. Beutler E. D., Duron O., Kelly B. M. Improved method for the deter-

mination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*. 1963. Vol. 61, N 5. P. 882–888.

REFERENCES

1. Belenichev I.F., Kovalenko S.I., Dunaev V.V. Antioksidanti: suchasne uyavlennya, perspektivi stvorenniya. *Liki* 2006; 1: 35-40.

2. Soldatskiy Yu.L., Onufrieva E.K., Gasparyan S.F. et al. Vybór optimalnogo sredstva dlya mestnogo lecheniya faringita u detey. *Na dopomogu pediatru* 2014; 1 (52): 105-108.

3. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *laboratornoe delo* 1988; 1: 16-19.

4. Levicka S.A., Gozhenko A.I., Buyalo V.V. Patofiziologichne znachennya khronichnykh zakhvoryuvan verkhnykh i nyzhnykh dykhalnykh shlyakhiv v rozvytku chastykh recydyviv respiratornykh virusnykh infekciy u ditey. *Aktualnye problemy transportnoy medicyny* 2014; 1 (35): 145-148.

5. Nosova Ya.V., Faruk K.H., Avrunin O.G. Razrabotka metoda ekspres-diagnostiki bakterialnoy mikroflory polosti nosa. *Problemi informaciyних tekhnologiy*. Kherson, 2013; 13: 99-104.

6. Pul-Luzan V.V., Baranova I.I., Mamedova S.A. Razrabotka tekhnologii gelya dlya lecheniya zabolevaniy verkhnykh dykhatelnykh putey. *Farmaciya Kazakhstana* 2014; 9: 50-54.

7. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Method. rec. Ed. by R. Yu. Khabrieva. Moscow, Meditsina, 2005. 832 p.

8. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Metod opredeleniya dienovykh konyugatov. *Sovremennye metody v biokhimiі*. Moscow, 1977: 43-44.

9. Liakos I., Rizzello L., Scurr D.J. et al. All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. *Int. J. Pharm* 2014; 463, N 2: 137-145.

10. Beutler E.D., Duron O., Kelly B.M. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61 (5): 882-888.

Надійшла до редакції 20.12.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ф. Д. Євчев,

дата рецензії 26.12.2017

УДК 616.012.63:616.601-02-085:615.217.5

А. И. Яцина¹, А. В. Паршиков², Ф. И. Костев¹, Элтун Зульфугарлы¹

ВЛИЯНИЕ МИРАБЕГРОНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫСЫ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² ГП «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина

УДК 616.012.63:616.601-02-085:615.217.5

А. И. Яцина¹, А. В. Паршиков², Ф. И. Костев¹, Элтун Зульфугарлы¹

ВЛИЯНИЕ МИРАБЕГРОНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫСЫ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² ГП «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина

Исследовали влияние агониста β_3 -адренорецепторов мирабегрона (М) на регуляцию сократительной деятельности гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) у самок крыс. Экспериментальную модель ГМП (группа 2) получали путем введения животным резерпина (Хомвитензина). Мирабегрон (Бетмига) вводили животным с ГМП (группа 3) в течение 2 нед. Определяли изменения амплитуды нейрогенных (стимулированных электрическим полем) и агонист-зависимых сократительных реакций полосок мочевого пузыря, изолированных у животных после введения препаратов.

© А. И. Яцина, А. В. Паршиков, Ф. И. Костев, Элтун Зульфугарлы, 2018



Установлено, что максимальный уровень нейрогенных реакций детрузора крыс с ГМП и М значительно превышал показатели контрольных животных. В первом случае активация сокращений происходила под влиянием пуринергического компонента и простаноидов, наряду с основным холинергическим компонентом.

Во втором случае прирост амплитуды сокращений у полосок группы с М связан исключительно с увеличением активности пуринергического компонента и чувствительности гладких мышц к аденозинтрифосфату. Следует отметить, что уровень нейрогенных реакций детрузора животных с М не отличался от контроля при стимуляции средней интенсивности. Эффективность применения мирабегрона в комбинации с другими препаратами требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гиперактивный мочевого пузырь, фармакотерапия, мирабегрон, сократительная активность детрузора.

UDC 616.012.63:616.601-02-085:615.217.5

A. I. Iatsyna¹, A. V. Parshikov², F. I. Kostev¹, Eltun Zulfugarli¹

MIRABEGRON INFLUENCE ON THE OVERACTIVE RAT BLADDER CONTRACTILE ACTIVITY

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² The Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

The effect of β_3 -adrenoceptors agonist, mirabegron on the overactive bladder (OB) contractile activity regulation in female rats was studied. An experimental OB model was obtained by reserpine (Homviotensin) treatment of animals. Mirabegron (Betmiga) was administrated to animals with OB (M) for 2 weeks. Changes in the amplitude of neurogenic (electric field stimulated) and agonist-dependent contractile reactions of the bladder strips isolated from animals after medicines administration were determined.

It was found that the maximum level of neurogenic reactions of OB and M detrusor significantly exceeded the parameters of control animals. In the first case, the contractions were evoked by purinergic components and prostanoids, along with predominant cholinergic component. In the second case, the contraction amplitude increase of M strips is associated exclusively with the elevation of purinergic component activity and smooth muscles sensitivity to ATP. It should be noted that the level of detrusor M neurogenic reactions being stimulated with medium intensity was the same as in control. The management of OB with mirabegron in combination with other medicines requires further study.

Key words: overactive bladder, pharmacotherapy, mirabegron, contractile activity of detrusor.

С возрастом значительно увеличивается число больных с различными нарушениями функции нижних мочевых путей, особенно это относится к гиперактивному мочевого пузырю (ГМП). Частота симптомов возрастает до 30 % у лиц старше 65 лет и до 40 % — после 70 лет. В европейских странах почти 22 млн человек страдают этим тяжелым заболеванием, причем женщины в три раза чаще, чем мужчины.

В настоящее время агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон (М) — одно из наиболее эффективных лекарственных средств, применяемых для симптоматического лечения синдрома ГМП. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что действие вещества направлено на расслабление гладких мышц мочевого

пузыря (МП), снижение частоты мочеиспускания, эпизодов недержания мочи и ноктурии [1–3]. В ближайшей перспективе использование М и других препаратов из этой группы рассматривается в качестве альтернативы антимускариновой терапии [4].

Механизм действия М на функцию удержания мочи имеет сложный характер и проявляется в результате избирательной стимуляции β_3 -адренорецепторов, локализованных в гладких мышцах, нервных окончаниях и уротели нижних отделов мочевыделительной системы [5–7]. Последствия такого влияния препарата на регуляцию сократительной деятельности МП окончательно не установлены.

Целью нашей работы было изучение особенностей нейрогенных и агонист-зависимых реакций детрузора мочевого

пузыря, изолированного у крыс с экспериментальной моделью ГМП, до и после курсового введения мирабегрона.

Материалы и методы исследования

Исследование сократительной деятельности МП крыс проводили на базе отдела экспериментальной терапии ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». В эксперимент включили 105 взрослых крыс-самок популяции Вистар массой 220–250 г, которых содержали в условиях вивария. Животных распределяли на три рандомизированные группы: 1 — контрольные животные (n=25); 2 — животные с экспериментальной моделью ГМП, которым вводили внутривентриально препарат Хомвиотензин (Маурманн-Арцнаймиттель КГ,



Германия) с использованием методики, разработанной Одесским национальным медицинским университетом [12], ежедневно на протяжении 2 нед. в дозе 0,45 мг/кг массы тела в расчете на действующее вещество резерпин (n=40); 3 — животные с ГМП, которым внутривенно вводили препарат Бетмига (Астеллас Фарма Юроп Б. В., Нидерланды), ежедневно в дозе 8 мг в расчете на действующее вещество М (n=40). Эвтаназию животных проводили под тиопенталовым наркозом на 14-е и 30-е сутки эксперимента. Все процедуры с подопытными проводили в соответствии с правилами по защите позвоночных животных, применяемыми в экспериментальных исследованиях [8; 9].

Мочевой пузырь выделяли у крыс через 72 ч после введения препаратов и помещали в охлажденный раствор Кребса следующего состава (мМ): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH₂PO₄, 1,0 MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 25 NaHCO₃, 6,5 глюкозы; рН 7,4 поддерживали с помощью газовой смеси 5 % CO₂/95 % O₂. Изолированный МП очищали от жировой и соединительной ткани, разрезали на продольные фрагменты (полоски толщиной 2–3 мм). Сократительную активность полосок исследовали в изометрическом режиме: размещали в проточной камере (1 мл) в растворе Кребса (35 °С) и растягивали на металлических крючках с предварительной нагрузкой 1 г (10 мН). Для регистрации силы мышечных сокращений использовали тензометрические датчики (FTK-0.1, Украина), адаптер LabTrax 4-CDA (WPI, США), программное обеспечение DataTrax 2 (WPI, США). Максимальную амплитуду сокращений в гиперкалиевом

растворе Кребса (120 мМ KCl) принимали за 100 % для последующих расчетов относительного уровня (% KCl) реакции полосок МП при стимуляции.

Сократительную активность детрузора изучали по методике В. М. Державина (1977), используя два экспериментальных подхода [17]. В первом случае определяли уровень нейрогенных сокращений при трансмуральной стимуляции электрическим полем (СЭП) с помощью электростимулятора ЭСП-1 (Украина) и платиновых электродов, размещенных в камере. Длительность СЭП — 10 с, интервал 2 мин (0,25 мс, 20 Гц, 40 В) [10]. Частотно-зависимый эффект СЭП исследовали в диапазоне частот 1–50 Гц (0,4 мс, 60 В), а относительные изменения сократительных ответов полосок до (А) и после (В) добавления ингибиторов М-холинорецепторов (атропин (АТ) 10⁻⁶ М) и пуринорецепторов (ab-MeATФ, 10⁻⁵ М) рассчитывали в процентах (В/А × 100) [11].

Во втором случае оценивали сократительные реакции гладких мышц под действием ацетилхолина (АХ) и аденозинтрифосфата (АТФ) — кумулятивный доза-эффект.

В работе использовали соли квалификации х. ч. и ч. д. а. («Реахим», Украина), АХ, карбахолин (КХ), АТ, АТФ, αβ-метилтен-АТФ (ab-MeATФ), индометацин (Sigma, США). Достоверность результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при p ≤ 0,05. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения OriginPro 8.1 (OriginLab Co, США) и Excel (Microsoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальную модель ГМП у крыс получали путем длительного введения резерпина, что, как известно, усиливает опустошение депо и распад катехоламинов [12]. В свою очередь, снижение уровня норадреналина может приводить к специфическим нарушениям в рефлекторной регуляции сократительной функции МП, а именно торможения частоты сокращений при участии α₁-адренорецепторов парасимпатических нервных окончаний и прямого эффекта расслабления гладких мышц при участии β-адренорецепторов. Временное угнетение адренергических механизмов контроля активности МП сопровождается повышением базального тонуса, возбудимости и амплитуды сокращений детрузора при стимуляции [13].

Предварительные исследования сократительных ответов изолированных фрагментов МП на высокую концентрацию K⁺ (120 мМ KCl) не выявили отличий по максимальной амплитуде реакции (E_{max}, мН) между контролем — (20,6 ± 1,5) мН, животными с ГМП — (21,6 ± 1,9) мН и животными с М (21,0 ± 1,7) мН. В то же время уровень сокращений полосок (E_{max}, % KCl) под действием КХ (10⁻⁵ М) у животных с М — ((170,9 ± 8,5) %) не отличался от группы контроля ((191,7 ± 33,0) %), но был ниже, чем у животных с ГМП ((219,7 ± 12,9) %).

Исследование изменений амплитуды нейрогенных сократительных ответов детрузора при СЭП показало, что уровень СЭП-индуцированных фазных сокращений (E_{max}, % KCl) у полосок животных с



ГМП ($231,0 \pm 10,0$ %) значительно превышает показатели животных с М ($200,0 \pm 8,9$ %) и контроля ($187,1 \pm 14,1$ %), что показано на рис. 1.

Реакцию полосок на добавление АТ (10^{-6} М), а именно снижение амплитуды СЭП-сокращений при ингибировании М-холинорецепторов, использовали для определения уровня активности, независимой от холинергического компонента. Установлено, что АТ-резистентная реакция у полосок группы с ГМП ($63,5 \pm 4,8$ %) выше, чем у полосок группы с М ($43,4 \pm 3,5$ %) и контроля ($48,0 \pm 4,1$ %).

В связи с имеющимися данными относительно блокирующего влияния холинергического компонента на пуринаргический, пептидергический и другие медиаторные пути активации нейрогенных сокращений детрузора, в серии опытов полоски стимулировали КХ (10^{-5} М) одновременно с проведением СЭП, а затем добавляли АТ [11]. В этом случае предварительная активация М-холинорецепторов значительно снижала АТ-резистентные реакции полосок животных с ГМП ($19,3 \pm 4,2$ %) и полосок животных с М ($26,2 \pm 4,6$ %) до уровня группы контроля ($18,0 \pm 3,9$ %). Полученные данные позволяют предполагать участие дополнительных медиаторных путей, наряду с основным холинергическим, в активации нейрогенных ответов у полосок группы с ГМП, в отличие от контрольных и М-полосок.

Исследование зависимости амплитуды сокращений от частоты СЭП как реакции на изменение нагрузки при механическом растяжении МП позволяет оценить участие медиаторных компонентов в активации нейрогенных ответов де-

Сокращение, % КС

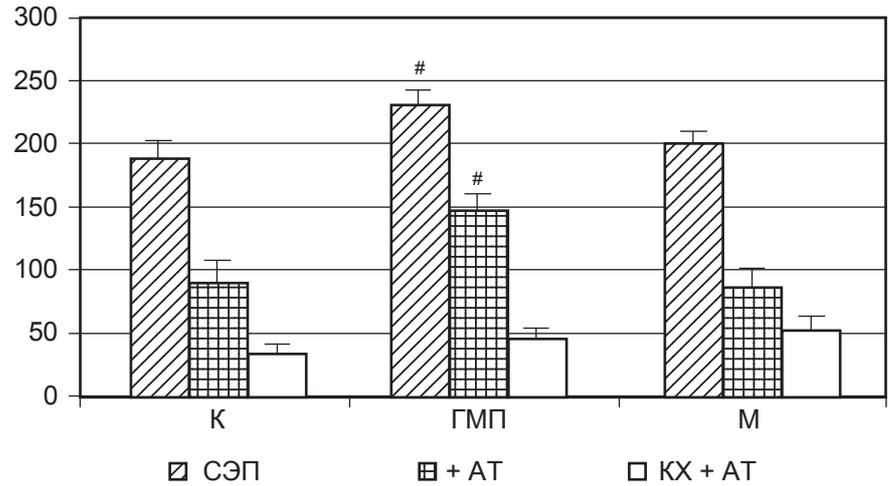


Рис. 1. Сократительные реакции детрузора крысы в ответ на стимуляцию электрическим полем (СЭП, 20 Гц); после добавления 10^{-6} М атропина (+ АТ); в присутствии 10^{-5} М карбахолина и после добавления атропина (КХ + АТ). Полоски мочевого пузыря, изолированные у животных контроля (К), животных с ГМП (ГМП) и животных с ГМП после введения мирабегрона (М); # — $p \leq 0,05$ по отношению к К и М, $n=8-10$

трузора у животных из разных экспериментальных групп [13].

Как показано на рис. 2, рассчитанное максимальное значение амплитуды СЭП-сокращений (E_{max} , % КС) у полосок М ($262,2 \pm 12,2$ %) значительно превышало контроль ($176,2 \pm 10,4$ %), но сравнимо с показателем для полосок животных с ГМП ($245,1 \pm 11,9$ %). Так, АТ снижал амплитуду СЭП-сокращений (E_{max+AT} , % КС) у полосок группы контроля ($70,1 \pm 2,1$ %) более выражено, чем в группах с М ($85,1 \pm 2,3$ %) и ГМП ($116,2 \pm 9,1$ %). Последующее добавление аб-МеАТФ (10^{-5} М) вызывало обратимое ингибирование пуринаргического компонента СЭП-сокращений. Уровень сокращений ($E_{max+AT+ab-MeATF}$, % КС), который сохранялся после такой блокады у полосок группы контроля ($30,6 \pm 3,4$ %) и животных с М ($25,1 \pm 2,6$ %), значительно ниже, чем у группы с ГМП ($64,2 \pm 3,5$ %).

Кроме того, чувствительность СЭП-сокращений к индометацину у полосок живот-

ных с М соответствует контрольным значениям (данные не представлены). Тогда как формирование гиперактивного

Сокращение, % КС

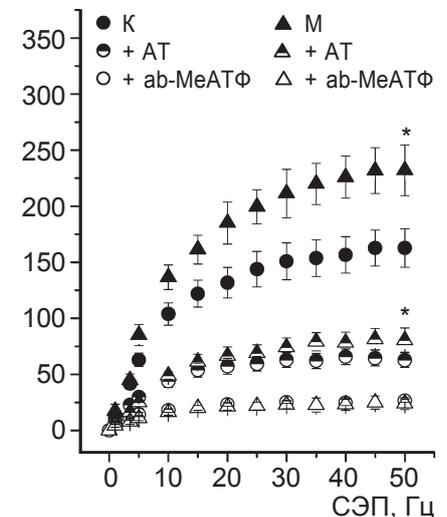


Рис. 2. Сократительные реакции детрузора крысы в ответ на стимуляцию электрическим полем (частотно-зависимый эффект СЭП, 1–50 Гц); после добавления 10^{-6} М атропина (+ АТ); после добавления 10^{-5} М аб-МеАТФ (+ аб-МеАТФ). Полоски мочевого пузыря, изолированные у животных контроля (К) и животных с ГМП после введения мирабегрона (М); * — $p \leq 0,05$ по отношению к К, $n=6-10$

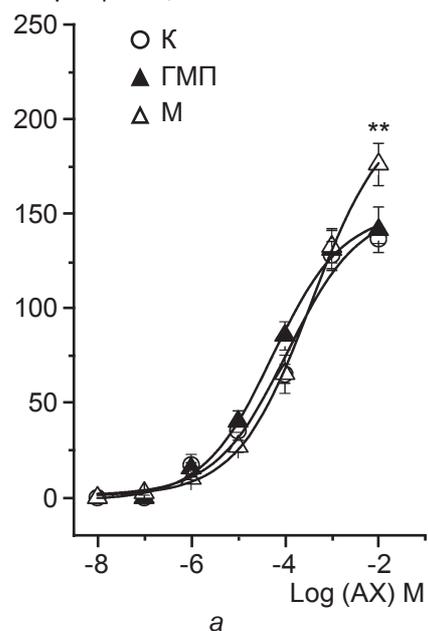


ответа детрузора у крыс с ГМП происходит при участии про-станоидов и пуринергического компонента [14]. Прирост амплитуды СЭП-сокращений у полосок группы с М особенно заметный при повышении частоты стимуляции и может объясняться высокой активностью пуринергических механизмов. Известно, что пуринергический компонент участвует в парасимпатической и механосенсорной регуляции возбуждения сократительной деятельности МП, а в условиях развития патологии (цистит, обструктивные и нейрогенные нарушения, диабет и др.) становится одним из факторов ГМП [15].

Реакцию гладких мышц детрузора на АХ и АТФ оценивали на основании расчетных показателей кумулятивного доза-эффекта (рис. 3). Установлено, что по уровню сократительных ответов (E_{max} , % КСИ) и чувствительности к АХ (EC_{50} , М) полоски крыс с М ((229,79±2,40) %) достоверно отличались от полосок контрольных животных ((148,4±6,1) %; (0,9±0,4×10⁻⁴) М) и животных с ГМП ((153,6±8,3) %; (5,1±0,9·10⁻⁵) М). Такие изменения в реакции М-полосок, как повышение амплитуды максимального сокращения и снижение чувствительности гладких мышц к АХ, могут происходить в результате угнетения высвобождения эндогенного медиатора и влияния на холинергический компонент, опосредованных активацией β₃-адренорецепторов [7; 16].

В то же время наблюдалось значительное снижение максимальной амплитуды сокращения и повышение чувствительности к АТФ у полосок животных с М ((14,5±0,6) %; (3,2±0,6·10⁻⁴) М) в сравнении с кон-

Сокращение, % КСИ



Сокращение, % КСИ

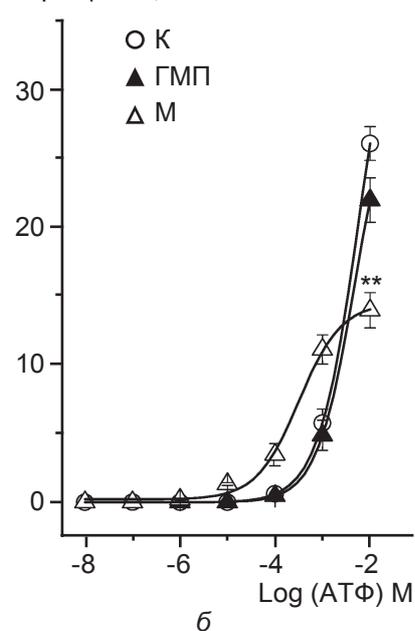


Рис. 3. Доза-зависимый эффект ацетилхолина (АХ, а) и аденозинтрифосфата (АТФ, б) (10⁻⁸–10⁻² М) на сократительную активность полосок мочевого пузыря крысы, изолированных у контрольных животных (К), животных с ГМП (ГМП) и животных с ГМП после введения мирабегрона (М); ** — p≤0,05 по отношению к К и ГМП, n=8–9

трольными полосками ((40,9±1,5) %; (5,8±0,5·10⁻³) М) и полосками группы с ГМП ((31,6±0,8) %; (4,7±0,3·10⁻³) М), вероятно, вследствие взаимодействия пуринергических и β₃-адренергических механизмов в регуляции сократительной активности гладких мышц детрузора у животных, получавших М [15].

Основываясь на представленных результатах отметим, что введение М крысам с экспериментальной моделью ГМП способствует нормализации сократительной деятельности детрузора, а именно снижает амплитуду нейрогенных реакций в ответ на стимуляцию в среднем диапазоне частот (до 20 Гц). Это согласуется с данными по эффективности применения М для контроля базального тонуса и увеличения емкости МП при умеренном растяжении в фазе наполнения [3–6]. Однако исследование реакции детрузора леченых животных на повышение

частоты стимуляции (до 50 Гц) показало, что возможность развития гиперактивного ответа МП сохраняется при увеличении механосенсорной нагрузки и участии пуринергического компонента. Такой ограниченный эффект действия М может проявляться при проведении симптоматического лечения ГМП, особенно в комбинации с другими лекарственными средствами.

Выводы

1. При экспериментальном моделировании гиперактивного мочевого пузыря введение мирабегрона снижало сократительную активность детрузора при нейрогенной стимуляции.

2. Восстановление регуляции сократительной активности детрузора под влиянием мирабегрона наблюдалось только при умеренной нагрузке, а повышение частоты нейрогенной стимуляции вызывало гиперактивный ответ за счет ак-



тивации пуринергического компонента.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, фармакотерапія, мірабегрон, скорочувальна активність детрузора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furuta A., Thomas C. A., Higaki M. et al. The promise of beta3-adrenoceptor agonists to treat the overactive bladder. *Urol Clin North Am*. 2006. Vol. 33 (4). P. 539–543.

2. Sacco E., Bientinesi R. et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin Drug Discov*. 2014. Vol. 9 (4). P. 433–448.

3. Yamamichi F., Shigemura K., Behnsawy H. M. et al. Beta-3 adrenergic receptors could be significant factors for overactive bladder-related symptoms. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. Vol. 8 (9). P. 11863–11870.

4. Robinson D., Thiagamoorthy G., Cardozo L. A drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder. *Expert Opin Drug Saf*. 2016. Vol. 15 (5). P. 689–696.

5. Birder L. A., Nealen M. L., Kiss S. et al. Beta-adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *J Neurosci*. 2002. Vol. 22. P. 8063–8070.

6. Andersson K. E. On the Site and Mechanism of Action of β_3 -adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int NeuroUrol J*. 2017. Vol. 21 (1). P. 6–11.

7. Eastham J., Stephenson C., Korstanje K., Gillespie J. I. The expression of β_3 -adrenoceptor and muscarinic type 3 receptor immuno-reactivity in the major pelvic ganglion of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2015. Vol. 388 (7). P. 695–708.

8. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV. *Відомості Верховної Ради України*. 2006. № 27. С. 990.

9. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986 р., Верховна Рада України, офіційний веб-портал: Міжнародні документи (Рада Європи). URL.

10. Lai H. H., Munoz A., Smith C. P. et al. Plasticity of non-adrenergic non-cholinergic bladder contractions in rats after chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull*. 2011. Vol. 86 (1/2). P. 91–96.

11. Triguero D., Lafuente-Sanchis A., Garsia-Pascual A. Changes in nerve-mediated contractility of the lower uri-

nary tract in a mouse model of premature ageing. *Brit J Pharmacol*. 2014. Vol. 171. P. 1687–1705.

12. Костєв Ф. І., Савчук Р. В. Енерготропний ефект препарату кверцетин на гіперактивний сечовий міхур в експерименті. *Одеський медичний журнал*. 2008. № 5. С. 33–35.

13. Andersson K. E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004. Vol. 84. P. 935–986.

14. Dobrek L., Thor P. J. The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment. *Acta Pol Pharm — Drug Res*. 2015. Vol. 72, N 1. P. 13–19.

15. Burnstock G. Purinergic signaling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signalling*. 2014. Vol. 10. P. 103–155.

16. Yamaguchi O., Chapple C. R. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn*. 2007. Vol. 26 (6). P. 752–756.

17. Державин В. М., Вишневский Е. Л., Гусєв Б. С. Экспериментальное изучение патогенеза незаторможенного нейрогенного мочевого пузыря. *Урология и нефрология*. 1977. № 4. С. 32–35.

REFERENCES

1. Furuta A., Thomas C.A., Higaki M. et al. The promise of beta3-adrenoceptor agonists to treat the overactive bladder. *Urol Clin North Am* 2006; 33 (4): 539-543.

2. Sacco E., Bientinesi R. et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9 (4): 433-448.

3. Yamamichi F., Shigemura K., Behnsawy H.M. et al. Beta-3 adrenergic receptors could be significant factors for overactive bladder-related symptoms. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (9): 11863-11870.

4. Robinson D., Thiagamoorthy G., Cardozo L. A drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15 (5): 689-696.

5. Birder L.A., Nealen M.L., Kiss S. et al. Beta-adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *J Neurosci* 2002; 22: 8063-8070.

6. Andersson K.E. On the Site and Mechanism of Action of β_3 -Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int NeuroUrol J* 2017; 21 (1): 6-11.

7. Eastham J., Stephenson C., Korstanje K., Gillespie J.I. The expression of β_3 -adrenoceptor and muscarinic

type 3 receptor immuno-reactivity in the major pelvic ganglion of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015; 388 (7): 695-708.

8. Law of Ukraine; 3447-IV "Protection of Animals from Cruel Treatment". Information from the The Verkhovna Rada of Ukraine 2006; 27: 990.

9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research or Other Scientific Purposes of March 18, 1986, Verkhovna Rada of Ukraine, official web-portal: International Documents (Council of Europe). URL.

10. Lai H.H., Munoz A., Smith C.P. et al. Plasticity of non-adrenergic non-cholinergic bladder contractions in rats after chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull* 2011; 86 (1/2): 91-96.

11. Triguero D., Lafuente-Sanchis A., Garsia-Pascual A. Changes in nerve-mediated contractility of the lower urinary tract in a mouse model of premature ageing. *Brit J Pharmacol* 2014; 171: 1687-1705.

12. Kostev F.I., Savchuk R.V. Energy trophic effect of the drug quercetin on the hyperactive bladder in the experiment. *Odessa Medical Journal* 2008; 5: 33-35.

13. Andersson K.E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84: 935-986.

14. Dobrek L., Thor P.J. The role of prostanoids in the urinary bladder function and a potential use of prostanoid-targeting pharmacological agents in bladder overactivity treatment. *Acta Pol Pharm — Drug Res* 2015; 72 (1): 13-19.

15. Burnstock G. Purinergic signaling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signalling* 2014; 10: 103-155.

16. Yamaguchi O., Chapple C.R. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2007; 26 (6): 752-756.

17. Derzhavin V.M., Vishnevsky E.L., Gusev B.S. Experimental study of the pathogenesis of an uninhibited neurogenic urinary bladder. *Urology and Nephrology* 1977; 4: 32-35.

Поступила в редакцію 19.01.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 29.01.2018

