

УДК 612.085.1

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СЕРТОНИНА НА НИЖНИЕ
МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ
(Обзор литературы)**

**THE PHYSIOLOGICAL EFFECT OF SEROTONIN ON THE LOWER URINARY TRACT
(Literature review)**

**А.Э. Лычкова¹, Ю.А. Хоценко², П.Г. Осипов², В.В. Фентисов²
A.E. Lychkova¹, Yu.A. Hoschenko², P.G. Osipov², V.V. Fentisov²**

¹⁾ *Московский Клинический Научный Центр Департамента здравоохранения города Москвы
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.*

²⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85*

¹⁾ *Moscow Clinical Scientific Center Moscow Department of Health
Russia, 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86*

²⁾ *Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85*

E-mail: lychkova@mail.ru, lihuss@yandex.ru

Ключевые слова: серотонин, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал, нижние мочевыводящие пути, механизмы нервной регуляции.

Key words: serotonin, urinary bladder, urethra, lower urinary tract, the mechanisms of the nervous regulation.

Аннотация. В статье рассматриваются механизмы нервной регуляции нижних мочевыводящих путей. Установлено, что серотонинергическая нервная система принимает активное участие в регуляции моторной активности мочевого пузыря. В проведенном сравнительном анализе экспериментальных данных по изучению локализации и роли серотонинергических рецепторов в мочевом пузыре и мочеиспускательном канале оценивается влияние серотонина на нижние мочевыводящие пути.

Resume. In the article we examine the neural regulation mechanisms of the lower urinary tract. It is established that the serotonergic nervous system is actively involved in the regulation of the motor activity of the bladder. A comparative analysis of the experimental data to study the localization and roles of serotonergic receptors in the bladder and the urethra, the influence of serotonin on the lower urinary tract.

Введение

Функции мочевого пузыря регулируются совместным действием возбуждающих, тормозных и сенсорных нервных влияний в спинном мозге, мосту и переднем мозге. Регуляция процесса мочеиспускания осуществляется в нервных центрах различного уровня. Импульсы от механорецепторов мочевого пузыря поступают по афферентным нервам в крестцовые отделы спинного мозга, где располагается рефлекторный центр мочеиспускания. Он находится под контролем вышележащих отделов головного мозга – тормозные влияния исходят из коры головного мозга и среднего мозга, возбуждающие – из моста и заднего гипоталамуса. Кортиковые влияния, обеспечивающие импульс к произвольному акту мочеиспускания, вызывают сокращение мышцы, выталкивающей мочу (детрузора), возрастает давление внутри мочевого пузыря. Происходит открытие шейки мочевого пузыря, расширение и укорочение задней части мочеиспускательного канала (уретры), расслабляется образованный поперечнополосатыми мышцами сфинктер. В результате сокращения мышц пузыря давление в нем нарастает, а в уретре падает, что вызывает переход в фазу опорожнения мочевого пузыря и удаление мочи наружу. Когда пузырь опустошается, моча более не раздражает заднюю часть уретры, детрузор вновь расслабляется, закрывается замыкательный аппарат и сокращается сфинктер [Лычкова, 2006; Ноздрачев и др., 2007].

Иннервация мочевого пузыря осуществляется симпатическими и парасимпатическими волокнами [Lluel et al., 2002]. Эфферентная иннервация мочевого пузыря осуществляется симпатическими волокнами, исходящими из первого и второго поясничных сегментов спинного мозга, парасимпатическими, выходящими из второго-четвертого сакральных сегментов, и изучена на таких видах млекопитающих, как крысы, кошки, собаки, морские свинки, свиньи и человек [Radziszewsk et al., 1996; Persson et al., 1998; Werkstrom et al., 1998; Burnstock et al., 2000; Rekik et al., 2011].

Холинергическая регуляция

В большинстве видов животных сокращение мочевого пузыря опосредуется холинергическими и неадренергическими нехолинергическими (NANC) механизмами [Ноздрачев и др., 2007]. Гладкие мышцы мочевого пузыря (детрузор) иннервируются парасимпатическими волокнами, берущими начало в сакральном отделе спинного мозга. Одним из основных периферических медиаторов мочеиспускания является ацетилхолин. Ацетилхолин вызывает небольшую деполяризацию, инициирует появление спайков, увеличивает частоту потенциалов действия и вызывает сокращение мышц изолированного детрузора морской свинки и кролика. Ацетилхолин, возбуждая мускариновые рецепторы, вызывает сокращение изолированного детрузора человека [O'Reilly et al., 2002; Zhang et al., 2014.], поскольку оно блокировалось атропином. Гладкие мышцы детрузора различных видов животных содержат мускариновые M_2 - и M_3 -рецепторы; показано присутствие мРНК всех типов мускариновых рецепторов в мочевом пузыре человека, с преобладанием M_2 - и M_3 -рецепторов. Роль NANC-механизма в сократительной активности мочевого пузыря ставится под сомнение [Sigala et al., 2002].

Адренергическая регуляция

Мышцы детрузора человека имеют сравнительно слабую адренергическую иннервацию [Gosling et al., 1999]. Активация адренорецепторов, преимущественно α_1 -рецепторов, вызывает сокращения детрузора большинства видов животных при условии достаточно высоких доз агонистов этих рецепторов [Andersson, Arner, 2004].

По нашим данным, раздражение симпатического ствола у кроликов старшей возрастной группы не приводит к выраженным изменениям электромоторной активности верхушки и тела мочевого пузыря [Лычкова, 2006].

α -адренорецепторы. Повышение активности симпатического нерва создает условия для наполнения мочевого пузыря. Симпатические нервные волокна реализуют свое влияние выделением норадреналина, активирующего α -адренорецепторы, локализованные в основном в области шейки мочевого пузыря, и β -адренорецепторов, которые локализованы преимущественно в дне и теле пузыря [Groat, 2006]. Активация α -адренорецепторов обеспечивает смыкание сфинктеров уретры, активация β -адренорецепторов ведет к расслаблению гладкой мускулатуры мочевого пузыря [Lluel et al., 2002]. Таким образом, повышение активности симпатической нервной системы создает условия для наполнения мочевого пузыря.

В норме мочевой пузырь крысы экспрессирует α_1 -мРНК адренорецепторы в следующем соотношении: 70% α_{1A} -, 5% - α_{1B} , и 25% α_{1D} -рецепторы; при этом в мочевом пузыре человека среди α_1 -рецепторов преобладают α_{1D} -адренорецепторы [Malloy et al., 1998]. В мочевом пузыре животных с обструктивным мочевым пузырем экспрессия α_1 -рецепторов составила 23% α_{1A} -, 2% α_{1B} -, и 75% α_{1D} -рецепторов [Hampel et al., 2002]. Следовательно, в развитии обструкции мочевого пузыря преимущественную роль играет повышение уровня α_{1D} -рецепторов и комплементарное к нему снижение экспрессии α_{1A} -рецепторов.

β -адренорецепторы. Норэпинефрин (норадреналин) высвобождается при электростимуляции адренергических нервов в ткани детрузора. Преобладающее значение в условиях нормы имеют β -адренорецепторы, поэтому реакцией детрузора на норэпинефрин является релаксация. В то же время у человека роль β -адренорецепторов как медиаторов релаксации детрузора некоторыми исследователями ставится под сомнение [Andersson, Hedlund, 2002], поскольку их блокада на функцию нормального детрузора не влияет. Кроме того, лица, страдающие недостаточностью дофамин- β -гидроксилазы, необходимой для синтеза норэпинефрина, характеризуются нормальной функцией мочевого пузыря. Агонисты β -адренорецепторов последовательно возбуждают аденилатциклазу, увеличивающую синтез цАМФ, активирующую протеинкиназу А. Активация протеинкиназы А изопренилином предотвращает спонтанные разряды потенциалов действия и сопутствующие транзиторные токи Ca^{2+} в мочевом пузыре морской свинки [Nakahira et al., 2001].



Регуляция мочеиспускания. Фаза эвакуации мочи начинается после достижения давления в мочевом пузыре 24 мм рт.ст., когда происходит усиление афферентной импульсации от механорецепторов [Andersson, Arner, 2004]. При этом резко усиливается эфферентная импульсация, идущая по тазовому нерву, в результате чего мышца пузыря сокращается и внутрипузырное давление дополнительно повышается. Одновременно происходит торможение разрядов в эфферентных волокнах п. pudendus, что ведет к расслаблению внешнего сфинктера уретры, а также прекращается поток эфферентных импульсов по волокнам тазового нерва к внутреннему сфинктеру уретры. В результате координированной деятельности этих рефлексов мочеиспускания оба сфинктера уретры открываются, и моча изгоняется наружу.

Серотонинергическая регуляция

Серотонин оказывает разнообразное регуляторное действие на мочевыводящий тракт млекопитающих: сокращение, релаксацию и оба этих эффекта одновременно. Серотонин действует непосредственно на гладкомышечные клетки или опосредованно через интрамуральные нейроны.

Серотонин обнаружен в симпатических и парасимпатических ядрах люмбосакрального отдела спинного мозга и отграниченной области латерально-вентрального рога, что свидетельствует об участии биоамина в регуляции активности мочевого пузыря и сфинктера уретры [Groat, 2006]. Блокатор обратного захвата серотонина и норэпинефрина дулоксетин [Dmochowski et al., 2003] предупреждает рефлекторную активность мочевого пузыря и усиливает деятельность внешнего сфинктера уретры кошки [Thor et al., 2002]. Возбуждающее действие на сфинктер опосредуется 5-HT₂- и α₁-рецепторами, блокирующее действие – 5-HT₁-рецепторами.

5-HT₁-рецепторы. Модулирующее действие серотонина на функцию нижнего мочепроводящего тракта при взаимодействии с 5-HT_{1A}-рецепторами имеет видоспецифичные различия: у крыс действие серотонина на функцию мочевого пузыря иное, чем у кошек [Groat, 2006; Rezik et al., 2011]. Роль 5-HT₁-рецепторов в блокировании активности мочевого пузыря подтверждена в экспериментах с введением агониста 5-HT_{1A}-рецепторов 8-гидрокси-2-(ди-п-пропиламино)-тетралина (8-OH-DPAT). Этот агонист усиливал функциональную активность мочевого пузыря наркотизированных кошек [Thor et al., 2002]. Действие 8-OH-DPAT ингибировалось блокатором 5-HT_{1A}-рецепторов WAY 100635.

Серотонин блокирует рефлекторный путь мочеиспускания на спинальном и супраспинальном уровнях, активируя 5-HT_{1A}-рецепторы [Conley et al., 2001], особенно на спинальном уровне [Kakizaki, et al., 2001]. Интрацеребровентрикулярное введение серотонина и его агониста 8-OH-DPAT увеличило емкость мочевого пузыря наркотизированной крысы при стимулированном мочеиспускании; этот процесс может блокироваться селективными антагонистами 5-HT_{1A}-рецепторов WAY100635 или NAD-299, вводимыми интрацеребровентрикулярно [Pehrson et al., 2002; Rezik et al., 2011]. Агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов 8-гидрокси-2-(ди-п-пропиламино)тетралин (8-OH-DPAT) и 5-метокси-N,N-диметилтриптамин (5-MeODMT) вызывали дозозависимое снижение сократительной активности мочевого пузыря и увеличение электромоторной активности внешнего уретрального сфинктера в условиях введения уксусной кислоты. Антагонисты 5-HT_{1A}-рецепторов WAY100635 и LY206130 блокировали оба эффекта агонистов [Thor et al., 2002].

Введение 8-OH-DPAT крысам способствует рефлексу мочеиспускания; при внутривенном введении усиливает спонтанную и рефлекторную активность внешнего сфинктера уретры. С другой стороны, антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов WAY 100635 блокирует рефлексы мочевого пузыря и активность сфинктера [Conley et al., 2001, Kakizaki, et al., 2001; Rezik et al., 2011]. Полагают, что WAY 100635 блокирует аутоингибирующие 5-HT_{1A}-рецепторы нейронов шва в стволе мозга и способствует возбуждению нейронов шва, что ведет к росту высвобождения серотонина в спинном мозге [Kakizaki, et al., 2001]. Считается, что высвобождаемый бульбоспинальными аксонами нейронов шва серотонин активирует 5-HT_{2C}-рецепторы тормозных нейронов, блокирующие рефлекс мочеиспускания [Pehrson et al., 2002]. Интрацеребровентрикулярное введение блокаторов 5-HT₇-рецепторов также увеличивает пороговую величину инициирования мочеиспускания у наркотизированных крыс [Read et al., 2003]. Таким образом, у крыс мочеиспускание чувствительно к возбуждающим и тормозным серотонинергическим механизмам, тогда как у кошек серотонин способствует накоплению мочи, усиливая активность сфинктера и блокируя деятельность мочевого пузыря; мочеиспускание у кошек близко к такому у человека [Burgard et al., 2003; Groat, 2006, Thor et al., 2002; Rezik et al., 2011].

Частота рефлексов мочеиспускания частично регулируется 5-HT_{1A}-рецепторами через афферентный путь к центру мочеиспускания варолиевого моста, тогда как сокращения мочевого пузыря регулируются парасимпатическими нервными волокнами и центрами варолиевого моста [Lychkova, Ravone, 2013]. 5-HT₂-рецепторы. Важную роль центрального серотонина в регуляции парасимпатических и соматических нейрональных проекций к мочевому пузырю показало исследование воздействия блокатора обратного захвата серотонина и норэпинефрина дулоксетина на функцию пузыря у кошек; дулоксетин, увеличивая емкость пузыря, тормозил его активность и одновременно усиливал

сокращения сфинктера пузыря, активируя 5-HT₂-рецепторы и α-адренергические механизмы [Khaled, Elhilali, 2003; Viktrup, Bump, 2003].

Местная серотонинергическая регуляция моторики мочевого пузыря. Тело нейрональных клеток мочевого пузыря экспрессирует 5-HT₃-рецепторы, тогда как аксоны – 5-HT_{2A}- и 5-HT₄-рецепторы. Серотонин по-разному модулирует высвобождение ацетилхолина и АТФ мочевым пузырем морской свинки, активируя собственные возбуждающие рецепторы. Электростимуляция вызвала сокращение изолированных полосок мочевого пузыря морской свинки, опосредуемое нейтрально высвобожденным ацетилхолином и аденозин 5'-фосфатом (АТФ). Серотонин продуцировал дозозависимое увеличение амплитуды сокращений полосок мочевого пузыря. Подобно серотонину, агонист 5-HT₃-рецепторов 2-метил-5-гидрокситриптамин (2-метил-5-HT), агонист 5-HT₂-рецепторов 1-(2,5-диметокси-4-йодофенил)-2-аминопропан (DOI) и агонист 5-HT₄-рецепторов 5-метокситриптамин (5-MeOT) также усиливали, хотя и слабее, сокращения детрузора [Messori et al., 2005; Lychkova, Pavone, 2013]. Серотонин усиливает моторику мочевого пузыря и мочеточников, матки и семявыносящего протока [Andersson, Hedlund, 2002; Lychkova et al., 2014; Zhang et al., 2014]. Серотонин, активируя 5-HT₂-, 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторы, может обуславливать сокращения мочевого пузыря морской свинки, хотя активация 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторов требует повышенных доз биоамин [Yoshida, 2002].

5-HT₂-рецепторы могут быть расположены на гладкомышечных клетках, но не на холинергических нейронах мочевого пузыря; поэтому активация 5-HT₂-рецепторов серотонином вызывает непосредственную стимуляцию гладкомышечных клеток [Yoshida, 2002]. Активация 5-HT₂-рецепторов вызывает сокращение гладких мышц мочевого пузыря кошки, собаки и человека, что доказывается отсутствием влияния тетродотоксина на серотонининдуцированные сокращения мочевого пузыря. Блокатор 5-HT₂-рецепторов кетансерин предотвращал эти сокращения в присутствии атропина. Миотропный компонент действия серотонина обуславливает одну из фаз серотонининдуцированного сокращения мочевого пузыря у кошек – эффект, аналогичный вазоконстрикторному действию серотонина, осуществляемому посредством активации 5-HT₂-рецепторов.

5-HT₃-рецепторы. 5-HT₃-рецепторы обнаружены в мочевом пузыре кролика. Активация 5-HT₃-рецепторов, расположенных на возбуждающих нейронах, вызывает сокращения мочевого пузыря кошки, мышцы, морской свинки, кролика и человека. Серотонин вызывает сокращение мышцы детрузора, активируя экспрессируемые нервными волокнами 5-HT₃-рецепторы кролика и морской свинки [Messori et al., 2005; Zhang et al., 2014]. Вызываемый активацией 5-HT₃-рецепторов сократительный эффект гладких мышц мочевого пузыря опосредован высвобождаемыми нейронами ацетилхолином и АТФ.

5-HT₄-рецепторы равномерно распределены по гладкомышечной оболочке мочевого пузыря морской свинки [Yoshida, 2002]. 5-HT₄-рецепторы присутствуют в мочевом пузыре, вызывая высвобождение ацетилхолина и АТФ у морской свинки и человека [Messori et al., 2005]. Согласно данным ауторадиографического исследования, 5-HT₄-рецепторы присутствуют во всех тканях мочевого пузыря морской свинки, а согласно функциональному исследованию – локализованы на холинергических нейронах. 5-HT₄-рецепторы расположены на возбуждающих нейронах мочевого пузыря человека, и их активация стимулирует холинергическую; у обезьяны 5-HT₄-рецепторы локализованы постсинаптически на гладкомышечных клетках мочевого пузыря, и активация этих рецепторов вызывает блокирование нейрогенных сокращений. Однако локализация 5-HT₄-рецепторов на гладкомышечных клетках не является общепринятым мнением, преимущественно 5-HT₄-рецепторы локализованы на нейронах ганглиозных образований. Результаты экспериментов о воздействии серотонина на ганглионарные и гладкомышечные структуры мочевого пузыря являются косвенным подтверждением о наличии серотонинергического отдела в вегетативной нервной системе.

Заключение

Серотонинергическая нервная система принимает активное участие в регуляции моторной активности мочевого пузыря и уретры. Она активируется при подключении раздражения симпатического ствола к раздражению парасимпатического (блуждающего, тазового) нерва и представлена преганглионарным серотонинергическим волокном, ганглионарным серотонинергическим нейроном, несущим 5-HT_{3,4}-рецепторы на поверхностной мембране и синаптически связанным с 5-HT_{1,2}-рецепторами эффекторных клеток. Серотонинергическая система активируется введением экзогенного серотонина, который, в свою очередь, взаимодействует с 5-HT_{1,2}-рецепторами гладких мышц.

Список литературы References

- Лычкова А.Э., 2006. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы. Усп. физ. наук. 37(1): 50–67.
- Lychkova A.E., 2006. Mehanizmi sinergizma otdelov vegetativnoi nervnoi sistemi [Mechanisms of synergy between divisions of the autonomic nervous system]. Uspehi fiziologicheskikh nauk. 37(1): 50–67. (in Russian)



- Ноздрачев, А.Д., Марков А.Г., Поляков Е.Л., 2007. Большой практикум по физиологии человека и животных. В 2 томах. Том 2. Физиология висцеральных систем. Серия: Высшее профессиональное образование. Академия, 544.
- Nozdrachev A.D., Markov A.G., Poljakov E.L., 2007. Bolshoi praktikum po fiziologii cheloveka iivotnih. V 2 tomah. Tom 2. Fiziologiya visceralnih sistem [Large workshop on the physiology of humans and animals. In 2 volumes. Volume 2. Physiology of visceral systems]. Seriya: Visshee professionalnoe obrazovanie. Akademiya, 544. (in Russian)
- Andersson K.A., Arner A., 2004. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol. Rev.* 84: 935–986.
- Andersson K.E., Hedlund P., 2002. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology*, 60(5 Suppl 1):13–20; discussion 20–1.
- Burgard E.C., Fraser M.O. Thor, K.B., 2003. Serotonergic modulation of bladder afferent pathways. *Urology*, 62 (Suppl. 4A), 10–15.
- Burnstock G., Williams M., 2000. P2 purinergic receptors: modulation of cell function and therapeutic potential. *J Pharmacol Exp Ther*, 295: 862–869.
- Conley R.K., Williams T.J., Ford A.P.D.W., Ramage A.G., 2001. The role of α 1-adrenoceptors and 5-HT_{1A} receptors in the control of the micturition reflex in male anaesthetized rats. *Br J Pharmacol*, 133: 61–72.
- Dmochowski R.R., Miklos J.R., Norton P.A., 2003. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women stress urinary incontinence. *J. Urol.* 2003;170, 1259.
- Gosling J.A., Dixon J.S., Jen P.Y., 1999. The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. A review. *Eur Urol*, 36 Suppl 1: 23–30.
- Groat de W.C., 2006. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol*, 147: 25–40.
- Hampel C., Dolber P.C., Smith M.P., 2002. Modulation of bladder alpha1-adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. *J Urol*, 167: 1513–1521.
- Kakizaki H., Yoshiyama M., Koyanagi T., de Groat W.C., 2001. Effects of WAY100635, a selective 5-HT_{1A}-receptor antagonist on the micturition-reflex pathway in the rat. *Am J Physiol (Integrative Comp Physiol)*, 280: 1407 – 1413.
- Khaled S.M., Elhilali M., 2003. Role of 5-HT receptors in treatment of overactive bladder. *Drugs Today*, 39: 599–667.
- Lluel P., Barras M., Palea S., 2002. Cholinergic and purinergic contribution to the micturition reflex in conscious rats with long-term bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn*, 21(2): 142–153.
- Lychkova A.E., de Pasquale V, Avallone L, Puzikov A.M., Pavone L.M., 2014. Serotonin regulates contractile activity of the uterus in non-pregnant rabbits. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 165: 53–59.
- Lychkova A.E., Pavone L.M., 2013. Role of serotonin receptors in regulation of contractile activity of urinary bladder in rabbits. *Urology*, 81(3): 696.e13–8.
- Malloy B.J., Price D.T., Price R.R., 1998. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol*, 160: 937–943.
- Messori E., Rizzi C.A., Candura S.M., 2005. 5-Hydroxytryptamine receptors that facilitate excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig isolated detrusor muscle. *Br J Pharmacol*, 115 (4): 677–683.
- Nakahira Y., Hashitani H., Fukuta H., 2001. Effects of isoproterenol on spontaneous excitations in detrusor smooth muscle cells of the guinea pig. *J Urol*, 166: 335–340.
- O'Reilly B.A., Kosaka A.H., Chang T.K., 2002. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol*, 167: 157–164
- Pehrson R., Ojteg G., Ishizuka O., Andersson K.E., 2002. Effects of NAD-299, a new, highly selective 5-HT_{1A} receptor antagonist, on bladder function in rats. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 366: 528–536.
- Persson K., Alm P., Uvelius B., Andersson K.E., 1998. Nitrgergic and cholinergic innervation of the rat lower urinary tract after pelvic ganglionectomy. *Am J Physiol*, 274: 389–397.
- Radziszewski P., Ekblad E., Sundler F., Mattiasson A., 1996. Distribution of neuropeptide-, tyrosine hydroxylase- and nitric oxide synthase-containing nerve fibers in the external urethral sphincter of the rat. *Scand J Urol Nephrol*, Suppl, 179: 81–85.
- Read K.E., Sanger G.J., Ramage A.G., 2003. Evidence for the involvement of 5-HT₇ receptors in the micturition reflex in anaesthetized female rats. *Br. J. Pharmacol*, 140: 53–60.
- Rekik M., Palea S., Lluel P., 2011. 5-Hydroxytryptamine potentiates neurogenic contractions of rat isolated urinary bladder through both 5-HT(7) and 5-HT(2C) receptors. *Eur J Pharmacol*, 650(1): 403–410.
- Sigala S., Mirabella G., Peroni A., 2002. Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptor subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology*, 60: 719–725.
- Thor K.B., Katofiasc M.A., Danuser H., 2002. The role of 5-HT(1A) receptors in control of lower urinary tract function in cats. *Brain Res*, 946(2): 290–297.
- Viktrup L., Bump R.C., 2003. Pharmacological agents used for treatment of stress urinary incontinence in women. *Curr Med Res Opin*, 19: 485–490.
- Werkstrom V., Katofiasc M.A., Danuser H., 1998. Inhibitory innervation of the guinea-pig urethra; roles of CO, NO and VIP. *J Auton Nerv Syst*, 74: 33–42.
- Yoshida A., 2002. 5-Hydroxytryptamine Receptors, Especially the 5-HT₄ Receptor, in Guinea Pig Urinary Bladder. *Jpn. J. Pharmacol*, 89: 349–355.
- Zhang M.J., Shi Y.L., Cheng W.J., Li Z.W., Lin X., 2014. Relaxant effects of Aike Mixture on isolated bladder and prostatic urethral smooth muscle of rabbits. *Chin J Integr Med*, 20(6): 420–424.