

Спонтанная ритмическая активность органов мочевой системы: роль интерстициальных клеток, биологическая значимость, патофизиологические аспекты

Spontaneous rhythmic activity of the urinary system: the role of interstitial cells, the biological significance, pathophysiological aspects (literature review)

Kirpatovskiy V.I., Frolova E.V., Nadtochiy O.N.

In this literature review we examine the current data on the physiological roles and mechanisms of spontaneous rhythmic contractile activity of the urinary system and prostate. The data shows that in the upper urinary tract the spontaneous rhythmic activity mainly provides transportation of urine, whereas in the lower urinary tract and prostate gland it is associated with regulation of the tonus of these organs. The pacemaking role of atypical smooth muscle cells (ASMC) capable of rhythmic fluctuations in membrane potential due to the cyclic release of calcium and interstitial Cajal like cells (ICC) also having auto rhythmicity in the generation of spontaneous contractions and their relationship to each other in various organs are discussed. In upper urinary tract according to modern concepts the leading pacemaker role have ASMC, while ICC take part in amplification and spread of impulse on the surrounding typical smooth muscle cells and modulation of contractile activity under the influence of autonomic nervous system. With regard to the bladder the question of leadership between two systems has not been resolved definitely yet and still widely discussed, as in the case of prostate gland, while for urethra there is more data for the leading role of ICC. The significance of violation of rhythmic contractile activity mechanism and the role of ICC in the development of upper and lower urinary tract pathologies, in particularly, violation of urine transportation through ureters in patients with overactive bladder and incontinence are discussed.

В.И. Курпатовский, Е.В. Фролова, О.Н. Надточий

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Существование спонтанной ритмической активности мочевых путей известно давно. Первоначально была обнаружена периодическая электрическая активность почечной лоханки и мочеточника, сопровождающаяся развитием их ритмичных сокращений [1-3], а позднее выявлена спонтанная ритмическая активность мочевого пузыря в состоянии его функционального покоя (вне фазы изгнания мочи) [4]. В последнее двадцатилетие электрофизиологические исследования на других органах мочеполовой системы также выявили ритмические колебания электрического потенциала и тонуса гладкомышечных клеток (ГМК) предстательной железы, мочеиспускательного канала и кавернозных тел полового члена как у лабораторных животных (крысы, морские свинки, кролики), так и у человека [5-10]. Если для почечной лоханки и мочеточника значение пейсмекерной функции отдельных популяций клеток достаточно ясно – она необходима для генерации волн перистальтики, обеспечивающих транспорт мочи от почечных чашечек до мочевого пузыря, то в отношении

мочевого пузыря, уретры и кавернозных тел (органов, длительно находящихся в состоянии функционального покоя) ситуация не столь очевидна.

По мнению ряда авторов, спонтанная ритмическая электрическая активность является универсальным механизмом регуляции тонуса ГМК висцеральных органов [11], в том числе и органов мочеполовой системы.

Первоначально спонтанную ритмическую активность органов связывали исключительно с функционированием отдельной субпопуляции ГМК, в цитоплазме которых происходят ритмические колебания внутриклеточной концентрации кальция, приводя к флюктуациям мембранного потенциала с фазами деполяризации цитоплазматической мембраны. Эти клетки получили название «атипичных» ГМК. Волны деполяризации распространяются на окружающие «типичные» ГМК, индуцируя их сокращение. В связи с неодновременностью этого процесса в разных отделах органа результирующим эффектом является состояние его тонуса. С увеличением количества ГМК, охваченных сокращением, тонус органа воз-

растает. При превышении определенного порога деполяризации генерируется потенциал действия, распространяющийся на всю популяцию ГМК и вызывающий их генерализованное сокращение. Основой данной концепции являлось изучение природы ритмической активности почечной лоханки и мочеточника. По аналогии с ритмической активностью сердца атипичные ГМК назвали пейсмейкером верхних мочевых путей, хотя анатомического эквивалента сердечных водителей ритма в почечной лоханке и мочеточнике не выявили. Позднее эту концепцию распространили на регуляцию тонуса мочевого пузыря.

Это положение потребовало своей критической оценки в связи с открытием существования в мочевых путях другой популяции клеток, способных к спонтанным колебаниям мембранного потенциала, а именно особых интерстициальных клеток, имеющих нейрогенное происхождение и мигрирующих в процессе онтогенеза в висцеральные органы. Эти клетки впервые были описаны испанским нейрогистологом Рамоном Кахалем в 1893 г. сначала в центральной нервной системе, а позднее – в желудочно-кишечном тракте и получили имя этого ученого. Рамон Кахаль считал, что обнаруженные им клетки являются особыми элементами интрамуральных нервных сплетений, ответственными за моторику желудочно-кишечного тракта. Электрофизиологические доказательства роли интерстициальных клеток Кахаля (ИКК) в установлении ритма медленных волн гладких мышц желудка и кишечника были получены в конце XX века.

В связи с их происхождением ИКК несут нейрональный маркер – Kit-рецептор тирозинкиназы (CD117+) – и маркер клеток мезенхимального происхождения виментин [9, 12], что используется для идентификации этих клеток в тканях разных органов. ИКК имеют веретенообразную или звездчатую

форму с отростками, контактирующими с одной стороны с нейронами (нервными волокнами), с другой – с гладкомышечными клетками.

Исследования последних лет показали, что интерстициальные клетки, подобные клеткам Кахаля, помимо желудочно-кишечного тракта обнаруживаются в мускулатуре многих органов – миокарде, фаллопиевых трубах, желчном пузыре, поджелудочной железе [13], а также в органах мочеполовой системы – в почечной лоханке и мочеточнике, мочевом пузыре, уретре, предстательной железе, кавернозных телах полового члена [6, 9]. По данным Metzger et al. [14] CD117+ (c-kit) – позитивные клетки выявляются на всем протяжении мочевых путей свиньи от почечной лоханки до уретры, хотя их концентрация наибольшая в области лоханочно-мочеточникового соединения. Они расположены преимущественно вдоль мышечных пучков и вен мышечной оболочки и адвентиции, но отдельные клетки выявляются между эпителиоцитами.

Поскольку пока не доказана полная идентичность этих клеток с клетками Кахаля желудочно-кишечного тракта и ЦНС, для их обозначения используется термин «интерстициальные клетки, подобные клеткам Кахаля» (interstitial Cajal cells-like cells, сокращенно ICC-LC) (с целью упрощения в данном обзоре мы будем использовать аббревиатуру ИКК). Предполагают, что в связи с различиями в функции всех этих органов могут существовать различные субпопуляции ИКК, что подтверждается выявлением различий в экспрессии c-kit, виментина, актина, ионных каналов, рецепторов и субъединиц межклеточных плотных контактов в ИКК разных органов, в связи с чем предстоит определить особенности их функциональной роли [6, 15].

Таким образом, в органах мочеполовой системы существует 2 типа пейсмейкерной активности, обусловленных функцией атипичных

ГМК и ИКК. По электрофизиологическим характеристикам атипичные ГМК и ИКК существенно различаются, в частности по профилю вольтаж-зависимых и Ca-активируемых ионных каналов. Блокатор кальциевых каналов нифедипин ингибирует кальциевые токи в атипичных ГМК, но не влияет на них в ИКК, что указывает на то, что вольтаж-зависимые кальциевые каналы L-типа в отличие от ГМК не участвуют в генерации электрической активности ИКК [16]. При этом спонтанные колебания внутриклеточной концентрации кальция в ИКК происходят в связи с выходом Ca из депо под влиянием инозитолтрифосфата, что способствует открытию Ca-активируемых Cl-каналов. Это ведет к деполяризации цитоплазматической мембраны, которая распространяется на окружающие ГМК, электрически связанные с ИКК [17, 18].

С учетом регулирующего влияния нервной системы предположительно имеется 3 уровня регуляции тонуса и сократительной активности – автономная иннервация, ГМК и ИКК, которые взаимодействуют между собой в соответствии со спецификой органа. В связи с этим возник вопрос об иерархических взаимоотношениях этих систем в органах мочевой и половой систем, учитывая разную функцию этих органов.

Вскоре после открытия ИКК в мочевой системе была выдвинута гипотеза, предполагающая, что именно эти клетки за счет пейсмейкерной функции обеспечивают спонтанную миогенную активность окружающих их ГМК [5, 7, 10, 18]. Такой сценарий весьма вероятен для уретры, где ИКК формируют сеть, называемую «петлевой пейсмейкер», обеспечивающую множественные случайные (асинхронные) сокращения групп ГМК. Однако, в мочевом пузыре, где сами ГМК могут обладать спонтанной активностью, или почечной лоханки, где пейсмейкерной активностью об-

ладают также атипичные ГМК, такая гипотеза не находит своего подтверждения, и по мере накопления данных все больше авторов склоняются к тому, что в этих органах ИКК играют роль не инициаторов, а модуляторов сократительной активности ГМК [16-18].

Ниже мы рассмотрим особенности регуляции спонтанной сократительной активности и ее роли в функционировании отдельных органов мочевой системы.

ПОЧЕЧНАЯ ЛОХАНКА И МОЧЕТОЧНИК

Ритмичная электрическая активность верхних мочевых путей начинается в наиболее проксимальном отделе чашечек. Она не сопровождается существенными сокращениями, так как в этой зоне содержится относительно небольшое количество ГМК. Лишь в тех случаях, когда электрический импульс достигает мочеточника, возникает выраженное сокращение, которое распространяется в виде перистальтической волны до соединения мочеточника с мочевым пузырем.

Используя микроэлектродную технику и флуоресцентные зонды, Lang et al. [19] обнаружили в области чашечно-лоханочного соединения и проксимального отдела лоханки клетки веретенообразной формы, обладающие пейсмейкерной активностью и генерирующие сокращения с частотой 8 в минуту. Их морфология была ближе к ГМК, чем к ИКК желудочно-кишечного тракта, поэтому их отнесли к атипичным ГМК. Атипичные ГМК выявлялись главным образом в проксимальных отделах лоханочно-мочеточникового соединения (ЛМС). В области почечных сосочков они формируют диффузную сеть, а более дистально распространяются в мышечный слой малых чашечек и внутренний мышечный слой больших чашечек и почечной лоханки. Количество атипичных ГМК убывает по направлению от основания почечных сосочков до ЛМС и они практически

не обнаруживаются в мочеточнике, тогда как количество типичных ГМК, обеспечивающих сокращение почечной лоханки, наоборот, возрастает в дистальных отделах, вызывая утолщение мышечного слоя.

В то же время в собственной пластинке почечной лоханки, чашечно-лоханочного соединения и иногда мочеточника у разных видов млекопитающих, включая человека, выявлялся другой тип пейсмейкерных клеток, морфологически сходный с типичными ИКК [18, 20, 21]. В лоханке почки морских свинок они генерировали потенциалы с частотой 3-4 в минуту. Эти клетки формировали сеть и находились в тесном контакте с типичными и атипичными ГМК, что подтверждает их участие в проведении и распространении волны возбуждения [18].

В области мочеточниково-пузырного соединения у кошек, морских свинок и крыс выявлен еще один очаг пейсмейкерной активности, независимый от пельвиуретрального пейсмейкера [22, 23]. Oberritter et al. [23] выявляли в этой зоне c-kit-позитивные клетки, являющиеся ИКК. Регистрируемая частота осцилляций электрического сигнала в этой зоне примерно в 2 раза меньше, чем частота импульсации лоханочного пейсмейкера [22]. При пережатии почечной артерии, вызывающем нарушение кровоснабжения помимо почки приренального отдела мочевых путей, а также при резекции и реанастомозировании лоханки и мочеточника, активность лоханочного пейсмейкера угнетается, тогда как ритмическая активность уретеро-мочепузырного соединения практически не меняется [22]. Авторы полагают, что дистальный пейсмейкер является «резервным», поддерживающим сократительную активность мочевых путей при ослаблении функции проксимального водителя ритма.

Хотя имеются сведения, что перистальтика мочеточника слабо подвержена влиянию, опосредо-

ванному через симпатическую и парасимпатическую иннервацию, о чем свидетельствуют исследования *in vivo* с их фармакологической блокадой, но в опытах *in vitro* показано, что сократимость мочеточника подавляется блокированием чувствительных нервов или продукции простагландинов [24]. Исследования Lee et al. [25] подтвердили возможность нейрогенной регуляции спонтанной сократительной активности мочеточника человека, установив, что ацетилхолин приводил к учащению его спонтанных сокращений, а дополнительное воздействие норэпинефрином еще больше учащало их ритм дозо-зависимым образом. Поскольку при иммуногистохимическом исследовании kit-позитивные клетки выявлялись только в проксимальном отделе мочеточника, они делают вывод, что спонтанные сокращения мочеточника человека могут модулироваться ИКК в его проксимальном отделе и это действие может быть связано с активностью холинэргической и адренэргической систем.

В отношении иерархического построения пейсмейкерной системы верхних мочевых путей в настоящее время считается, что сеть ИКК не является главным пейсмейкером, а обеспечивает интеграцию и быструю электрическую коммуникацию ГМК почечной лоханки и запуск синхронных сокращений мышечных пучков [18]. Ведущую роль в генерации ритмической активности играют атипичные ГМК. В то же время выявлено, что отдельные ИКК почечной лоханки мышцей обладают своей собственной авторитмичностью, отличающейся от электрической активности атипичных ГМК [18]. В связи с этим предполагают, что ИКК в большей степени ответственны за распространение и усиление начального электрического сигнала, достаточного для генерации потенциала действия в ГМК [17].

Значение модулирующей роли ИКК значительно возрастает при

патологических ситуациях. При этом они могут быть включены в патогенетическую цепь формирования патологического состояния, или наоборот, участвовать в компенсации развившихся нарушений.

При иммуногистохимическом исследовании фрагментов ткани из ЛМС больных с врожденной обструкцией этого отдела верхних мочевых путей выявили достоверное уменьшение интенсивности окрашивания на c-kit и S-100 (маркеры ИКК) в среднем отделе обструктивного ЛМС, наряду со снижением экспрессии синаптофизина (маркера нервных окончаний) по сравнению с более проксимальными и дистальными его отделами. В то же время в прилоханочном отделе мочеточника на стороне обструкции количество ИКК было наибольшим по сравнению с контрольными фрагментами ЛМС, полученными при нефрэктомии [26]. То есть, функциональная недостаточность лоханочных ИКК может компенсироваться увеличением количества ИКК в мочеточнике.

В сходном исследовании Yang et al. [27] с иммуногистохимическим изучением фрагментов ЛМС, резецированных у больных с врожденной обструкцией этого отдела, выявили достоверное уменьшение суммарной площади ИКК с уменьшением интенсивности их окраски по сравнению с образцами ЛМС, полученными при нефрэктомии по поводу опухоли почки. По мнению авторов эти данные указывают на возможную роль ИКК в этиологии и патогенезе врожденной обструкции ЛМС.

В экспериментальных исследованиях, проведенных на свиньях с формированием пузырно-мочеточникового рефлюкса (через 1-6 месяцев рентгенографически выявляли рефлюкс II-III степени), Oberritter et al. [23] выявили достоверное снижение содержания ИКК в предпузырном отделе мочеточника по сравнению с контрлатеральным неизменным пузырно-мочеточ-

никовым соединением, что дало основание авторам предполагать взаимосвязь этих изменений с нарушением координированной перистальтики мочеточника.

В то же время есть данные, что активность ИКК поддерживает способность мочеточника человека сохранять ритмичную перистальтику после операций пиелопластики, резекции ЛМС или при обструкции мочеточника, то есть, в ситуациях, когда проксимальный пейсмейкерный центр (атипичные ГМК) оказывается выключенным [28, 29].

При моделировании обструкции дистального отдела мочеточника у крыс Kuzgunbay et al. [30] выявили достоверное увеличение количества ИКК в ЛМС с $4,55 \pm 2,21$ до $21,16 \pm 19,03$ через 14 дней после моделирования с последующим постепенным снижением до $10,9 \pm 6,3$ через 60 дней обструкции, что может свидетельствовать об участии этих клеток в компенсации нарушений эвакуаторной функции мочевых путей.

Таким образом, по современным представлениям в верхних мочевых путях имеется 2 пейсмейкерные структуры, взаимодействующие между собой – атипичные ГМК и ИКК, и обе они играют важную роль в инициации и распространении волны возбуждения в ГМК лоханки и мочеточника и, по-видимому, находятся под контролем вегетативной нервной системы. Нарушения функции мочеотведения различной этиологии сопровождаются изменениями в системе ИКК, что указывает на их важную функциональную роль.

МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

Функция мочевого пузыря является двухкомпонентной. С одной стороны, он должен обеспечивать накопление мочи при сохранении низкого внутрипузырного давления, чтобы оно не препятствовало поступлению мочи из мочеточника, с другой стороны, при достижении определенного объема накопившаяся моча должна быть быстро эваку-

ирована. Электрофизиологические исследования показали, что мочевой пузырь многих млекопитающих (мыши, крысы, кролики, морские свинки), включая человека, не является пассивным эластичным резервуаром, а представляет собой активный мышечный орган, обладающий спонтанной сократительной активностью, которая выявляется в фазу наполнения [8, 17, 31, 32]. Амплитуда этих ритмических сокращений ниже, чем амплитуда сокращений, инициирующих мочеиспускание, составляя 5-12% от них [33]. До недавнего времени роль спонтанной ритмической активности практически не учитывалась, поскольку ее физиологическая функция была неясной.

Эти ритмичные осцилляции тонуса детрузора и внутрипузырного давления имеют миогенную природу и возникают за счет некоординированных сокращений групп ГМК в разных отделах мочевого пузыря. При наполнении мочевого пузыря амплитуда колебаний давления возрастает, что приводит к появлению позыва на мочеиспускание. В это время происходит замена некоординированных сокращений ГМК, которые формируют тонус стенки мочевого пузыря, на хорошо координированное сокращение всего детрузора, обеспечивающего изгнание мочи. Эти данные позволили считать, что спонтанная ритмическая активность мочевого пузыря является механизмом регуляции его тонуса и может участвовать в передаче информации о степени наполненности мочевого пузыря в центральную нервную систему [8, 34].

Как и в отношении верхних мочевых путей возникает вопрос о природе этих спонтанных колебаний тонуса: связаны ли они непосредственно с ГМК, или обусловлены спонтанной активностью ИКК с последующим распространением электрического возбуждения на группы ГМК, окружающие ИКК.

Показано, что изолированные ГМК из мочевого пузыря спо-

способны генерировать спонтанные потенциалы действия, почти идентичные тем, которые выявляют в интактной ткани этого органа [5], что свидетельствует о потенциальной роли этих клеток в спонтанной ритмической активности мочевого пузыря. Результатом наличия многих пейсмейкерных зон в детрузоре и некоординированности их активности являются низкоамплитудные сокращения отдельных групп ГМК, формирующие тонус детрузора. В случае превышения определенного порога возбуждения количество выброшенного из депо кальция оказывается достаточным для передачи возбуждения на окружающие структуры, что вызывает генерализацию сокращения.

В то же время в мочевом пузыре разных видов млекопитающих, в том числе и у человека, выявлены ИКК, образующие сеть в субуротелиальном слое, в собственной пластинке слизистой оболочки, вдоль продольных пучков ГМК и между ГМК детрузора, формирующуюся через плотные межклеточные контакты и белок коннексин-43 между собой, ГМК, нервными волокнами и их окончаниями [16, 35]. Скопления этих клеток также могут быть потенциальными кандидатами на роль пейсмейкерных зон, расположенных в различных участках мочевого пузыря. По данным Shafik et al. [36] ИКК располагаются в мышечном слое преимущественно в области дна мочевого пузыря. Они располагаются или по отдельности, или формируют сеть через разветвленные отростки. Авторы полагают, что скопление ИКК в области дна мочевого пузыря формирует «первичный» пейсмейкер, распространяющий возбуждение на другие отделы органа, вызывая его сокращение. Дисфункция этих клеток может вести к нарушениям сократимости мочевого пузыря.

В мышечном слое ИКК обнаруживаются главным образом на пучках мышечных волокон и именно из них начинается циклический выброс кальция, генерирующий спон-

танную волну возбуждения [37]. Однако, спонтанные циклы выброса кальция из ИКК происходят независимо от ГМК, даже в тех случаях, когда они по времени совпадают.

Между ИКК и нервными структурами имеется не только анатомическая, но и функциональная связь, что подтвердилось в ряде работ [16, 38], как на модели *in situ*, исследуя реакцию мочевого пузыря морской свинки, как органа, так и на модели изолированных ИКК, выделенных из детрузора. Хотя спонтанные колебания внутриклеточной концентрации кальция в ИКК по своим характеристикам отличались от таковых в ГМК детрузора, холинэргическая стимуляция карбахолином индуцировала их активизацию в обоих типах клеток. При этом в ИКК эффект опосредовался через М3-холинорецепторы, тогда как ингибиторы М2-рецепторов не влияли на эффект карбахолина. По данным Min et al. [39], в условиях *in vivo* при стимуляции тазового нерва крысы предварительное введение как атропина, так и ингибитора рецепторов c-kit иматиниба мезилата (коммерческое название Гливек), который подавляет функцию ИКК, приводило к снижению сокращений мочевого пузыря дозозависимым образом. В опытах *in vitro* Гливек не влиял на индуцированные ацетилхолином сокращения. Однако, по данным Vahabi et al. [40] иматиниба мезилат в опытах *in vitro* подавлял амплитуду и частоту сокращений фрагментов мочевого пузыря, индуцированных карбахолином (агонистом холинорецепторов). Эти данные в сочетании с данными флуоресцентной микроскопии со специфическими антителами, выявившими тесную взаимосвязь ИКК с холинэргическими нервными волокнами, свидетельствуют, что ИКК играют роль посредника в передаче холинэргических сигналов на ГМК.

Данные последних лет показывают, что ИКК могут участвовать не только в передаче сигнала между пучками мышечных волокон, регулируя тонус детрузора, но также

в случае сигнала от эфферентных нервов на ГМК с участием ИКК, расположенных в детрузоре, и от уротелия на афферентные нервы с участием ИКК, расположенных в субуротелиальной зоне. Нарушения в передаче этих сигналов могут вести к формированию состояния гиперактивности мочевого пузыря [41]. В связи с этими данными в последние годы активно изучается вопрос о роли ИКК в формировании этого распространенного патологического состояния.

Установлено, что у больных с гиперактивным мочевым пузырем выявляется повышенная ритмическая активность детрузора, причем это сопровождается увеличением количества выявляемых c-kit-позитивных клеток в образцах гиперактивного мочевого пузыря больных [42] и при экспериментально вызванной у морских свинок инфравезикальной обструкции, приведшей к возрастанию спонтанной активности мочевого пузыря [16, 37]. Более того, в опытах *in vitro* препараты ткани гиперактивного мочевого пузыря оказались более чувствительны к антагонисту c-kit, являющегося маркером ИКК, чем образцы тканей нормального мочевого пузыря [16]. Микродвижения стенки мочевого пузыря, связанные с сокращениями отдельных мышечных пучков и наблюдаемые в норме, усиливаются при гиперактивности мочевого пузыря, смоделированной у крыс [32].

Возможное участие ИКК в патогенезе формирования гиперактивности мочевого пузыря подтверждается в работе Okada et al. [43], где было показано, что при моделировании химического цистита (внутрипузырное введение циклофосфамида или протамина сульфата) учащение спонтанных сокращений мочевого пузыря было достоверно более выражено у крыс линии WsRC+/+, у которых в мочевом пузыре выявлялись c-kit-позитивные клетки и экспрессия kit-белка, по сравнению с крысами WsRCWs/Ws, у которых они не определялись.

Данные об уменьшении спонтанной сократительной активности при блокировании *c-kit*-рецепторов ИКК с помощью иматиниба мезилата (Гливек) по мнению ряда авторов открывают новые возможности терапии гиперактивности мочевого пузыря [41, 43].

Таким образом, спонтанная сократительная активность мочевого пузыря является механизмом формирования его тонуса. В ее реализации принимают участие как субпопуляция ГМК, обладающих ритмической электрической активностью, так и ИКК, причем единого мнения о главенствующей роли той или иной популяции клеток пока не выработано. Усиление спонтанной активности детрузора может быть важным фактором формирования гиперактивности мочевого пузыря, и в этом процессе существенную роль играет нарушение взаимодействия ИКК с ГМК, нервными структурами и уротелием.

ПРЕДСТАТЕЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА

Хотя предстательная железа не относится к органам мочевой системы, мы решили включить в данный обзор анализ литературы по роли спонтанной сократительной активности в регуляции ее тонуса, поскольку именно тонус при заболеваниях этого органа играет важную роль в формировании инфравезикальной обструкции мочевых путей.

В предстательной железе человека, морских свинок и крыс обнаружены спонтанные колебания тонуса стромальных ГМК, обусловленные электрической активностью специализированных групп *c-kit*-позитивных клеток, расположенных в интерстициальной ткани между железистым эпителием и ГМК стромы и контактирующие с рядом расположенными ГМК и нервными волокнами [10, 15]. Эти клетки обладали пейсмекерной активностью и генерировали медленные колебания мембранного потенциала, что дало основание относить их к ИКК

и считать, что они могут быть триггерами сокращения стромальных ГМК, регулируя тонус простаты [44, 45].

Dey et al. [46] выявили в предстательной железе морской свинки три типа спонтанной электрической активности: спайковую, медленно-волновую и транзиторную деполяризацию. Клетки со спайковой активностью были двух типов – активные с частотой генерации спайков $5,06 \pm 0,63$ в минуту и гиперактивные с частотой импульсации 362 ± 151 в минуту. Медленно-волновая активность генерировалась клетками с частотой $5,2 \pm 0,5$ в минуту. Оба этих типа активности блокировались нифедипином – антагонистом L-типа Ca-каналов. Спонтанная транзиторная деполяризация выявлялась как в клетках со спайковой и медленно-волновой активностью, так и в электрически неактивных клетках, причем в неактивных клетках ее частота была наибольшей ($24,55 \pm 6,48$ в минуту). Эта активность не блокировалась нифедипином. С увеличением возраста животных спайковая активность возрастала, что может объяснять возрастное увеличение тонуса предстательной железы.

Exintaris et al. [10] с помощью микроэлектродной техники выявили два типа спонтанной электрической активности в предстательной железе: пейсмекерную и медленно-волновую активность. Пейсмекерную активность авторы связывают с ИКК и полагают, что она инициирует медленно-волновую активность ГМК, приводящую к сокращениям стромальных ГМК. Нейрон-опосредованные агенты могут моделировать эту активность. Стимулирующие агенты, такие как гистамин, фенилэфрин и высокая концентрация калия увеличивают медленно-волновую активность, и напротив, препараты, являющиеся донорами оксида азота, уменьшают или полностью блокируют спонтанную электрическую активность.

При использовании флуоресцентного зонда Fluo-4, являющегося

индикатором внутриклеточной концентрации кальция, Lam et al. [45] установили, что в ИКК, выделенных из ткани простаты морской свинки, происходят спонтанные эпизоды подъема концентрации кальция, опосредованные кальциевыми каналами L-типа, совпадающие по частоте с регистрируемыми колебаниями в тканевых препаратах железы, которые синхронно охватывают все ГМК препарата. Однако наряду с этим выявлялись колебания внутриклеточной концентрации кальция в единичных ГМК, которые не распространялись на окружающие клетки, что дало основание для заключения, что отдельная субпопуляция ГМК также может играть пейсмекерную роль в простате.

Об этом же свидетельствуют данные Exintaris et al. [10], которые выявили спонтанные колебания мембранного потенциала стромальных ГМК предстательной железы морской свинки амплитудой 12 мВ и частотой 5 в минуту, имеющие форму единичного или множественных спайков. Эти колебания не менялись под действием блокаторов проведения нервных импульсов, холино- и адренорецепторов, а также сенсорной чувствительности, но подавлялись блокатором кальциевых каналов нифедипином, что может указывать на их гладкомышечное происхождение.

При разобщении межклеточных контактов между ГМК с помощью специфических блокаторов спонтанная медленно-волновая электрическая и сократительная активность простаты как у молодых, так и у стареющих особей прекращалась, но этот эффект являлся обратимым после отмывания ткани от ингибиторов [47]. Авторы делают вывод о необходимости коннексина-43, являющегося важным компонентом межклеточных контактов, для поддержания спонтанной активности ГМК простаты, обеспечивающей ее тонус.

Таким образом, в предстательной железе имеется спонтанная электрическая активность, осу-

ществляемая ИКК и стромальными ГМК, за счет чего формируется тонус этого органа. Пока не ясно, играют ли ИКК главенствующую роль, вызывая сокращения контактирующих с ними ГМК, или они являются модуляторами спонтанных сокращений самих ГМК. Вопрос о роли ИКК в повышении тонуса простаты и сдавлении простатического отдела уретры при заболеваниях предстательной железы практически не исследован.

УРЕТРА

Тонус уретры является одной из важных составляющих механизма удержания мочи в мочевом пузыре за счет поддержания тонического напряжения уретральных ГМК. Если тонус поперечнополосатых мышц способствует удержанию мочи при скачках внутрибрюшного давления (кашель, чихание, поднятие тяжести и др.), то постоянное тоническое напряжение уретры реализуется именно через ГМК. Достоверно известно, что уретральные ГМК способны поддерживать тоническое напряжение даже в отсутствие нервного контроля [48]. Показано, что поддержание тонуса ГМК связано со спонтанной электрической активностью, генерирующей медленные волны возбуждения и вызывающие выброс Са из внутриклеточных депо, что открывает Са-активируемые Cl-каналы, приводя к деполяризации клеток и их сокращению [17].

Полагают, что нейрогенная спонтанная регуляция тонуса уретры может осуществляться с участием ИКК [7, 48]. Установлено, что ИКК в уретре составляют 10% от общего количества ГМК. Они имеют отростчатую форму и не способны к сокращению. В уретре эти клетки расположены по отдельности или образуют небольшие кластеры, но не образуют большой сети. Изолированные ИКК генерируют медленно-волновую электрическую активность, которая идентична электрической активности, регистрируемой на целом

органе [49]. По морфологическим и электрофизиологическим характеристикам эти клетки существенно отличались от уретральных ГМК. По предположению McHale et al. [17] циклический выброс Са²⁺ из внутриклеточных депо ИКК вызывает открытие Са-активируемых Cl-каналов, что ведет к деполяризации цитоплазматической мембраны, которая распространяется на окружающие ГМК, электрически связанные с ИКК. Расположенные в разных местах ИКК генерируют потенциал одновременно, что приводит к асинхронным сокращениям отдельных групп ГМК, формируя тонус уретры. Сокращение ГМК происходит, когда преодолен порог их возбуждения за счет более значительной деполяризации клеточной мембраны с участием L-типа Са-каналов [6].

Опыты с использованием блокаторов освобождения кальция из депо и его обратной закачки показали различия в механизмах генерации возбуждения и сокращения в продольных и циркулярных мышечных волокнах, когда вместо ингибирования спонтанных сокращений в 40-70% препаратов происходило увеличение их амплитуды и длительности при уменьшении частоты генерации, что дало основание для предположения о наличии 2 пейсмейкерных источников. При регистрации Са-токов с использованием флуоресцентного индикатора внутриклеточной концентрации кальция Fluo-4AM выявили, что осцилляции внутриклеточной концентрации кальция в ИКК происходят с частотой 1-10 в минуту и имеют большую длительность (5-30 сек.), чем в ГМК (1-3 сек.). Никардипин подавлял Са-токи в ГМК, но не влиял на них в ИКК [37]. Эти данные еще раз подтверждают, что спонтанная электрическая активность ИКК связана с освобождением эндогенного кальция из внутриклеточных депо.

Хотя полагают, что спонтанные колебания концентрации Са в цитоплазме ИКК главным об-

разом связаны с его выбросом из эндоплазматического ретикулума, обсуждается роль митохондрий, также являющихся мощным кальциевым депо, в этом процессе. С помощью флуоресцентного зонда на внутриклеточный кальций (Fluo-4) и флуоресцентного маркера митохондрий MitoTracker показано, что инициация выброса кальция в ИКК происходит в перинуклеарной зоне, где концентрируются митохондрии, окружающие клеточное ядро. С помощью специфических ингибиторов выброса кальция из эндоплазматического ретикулума и митохондрий показано, что именно перинуклеарные митохондрии играют главную роль в регуляции колебаний цитоплазматической концентрации Са в ИКК за счет буферной функции (то есть, способности выбрасывать кальций в цитоплазму и его реабсорбировать) в окружении эндоплазматического ретикулума [50].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что тонус уретры поддерживается за счет спонтанной электрической активности, генерируемой ИКК с возможным участием отдельной субпопуляции ГМК. Этот механизм важен для функции удержания мочи, особенно при патологических состояниях, связанных с гиперактивностью мочевого пузыря или удалением/повреждением его внутреннего сфинктера. Возможно, нарушения ритмической активности уретры могут участвовать в формировании синдрома недержания мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Верхние и нижние мочевые пути обладают спонтанной ритмической активностью, проявляющейся даже в условиях функционального покоя. Эта активность необходима для осуществления транспорта мочи по верхним мочевым путям, а также для регуляции тонуса органов мочевой системы. Реализация этих функций осуществляется за счет ритмической электрической активности атипичных ГМК и ИКК,

осуществляющих пейсмейкерные функции за счет циклической деполаризации клеточной мембраны в результате выброса кальция в цитоплазму и открытия Са-зависимых каналов. По мнению большинства исследователей в верхних мочевых путях основную пейсмейкерную роль играют атипичные ГМК, тогда как ИКК играют роль модуляторов и посредников между ГМК и нерв-

ными структурами. Роль ИКК в ритмической активности мочевого пузыря (ведущая или модулирующая) точно не определена. ИКК генерируют спонтанные волны возбуждения независимо от ГМК. Они могут быть мишенью для нитроэргических нервов и модулировать связь между пучками ГМК и таким образом увеличивать популяцию ГМК, вовлеченную в сокращения

при гиперактивности мочевого пузыря. В уретре ИКК могут быть первичными пейсмейкерами для регуляции сокращений ГМК. Во всей мочеполовой системе повышенная активность ГМК может приводить к увеличению возбудимости гладких мышц этих органов, что проявляется в формировании симптомов гиперактивности мочевого пузыря и недержания мочи. ■

Ключевые слова: мочевыводящие пути, предстательная железа, физиология, ритмическая активность, сократительная способность, интерстициальные клетки, пейсмейкерные клетки.

Keywords: urinary tract, prostate, physiology, rhythmic activity, contractility, interstitial cells, pacemaker cells.

ЛИТЕРАТУРА

- Orbeli L., Bruck T.E. Beitrage zur Physiologie der autonomen innervierten Muskulatur. II. Die Aktionsströme der Uretermuskulatur während des Ablaufs spontaner Wellen // Arch. Ges. Physiol. 1910. Vol. 133. P. 341-364.
- Prosser C.L., Smith C.E., Melton C.E. Conduction of action potential in the ureter of the rat // Am. J. Physiol. 1955. Vol. 181. P. 651-660.
- Бакунич С.А. Вопросы физиологии мочеочечков. Л. Наука. 1970. 149 с.
- Ursilo R.C. Electrical activity of the isolated nerve-urinary bladder strip preparation of the rabbit // Am. J. Physiol. 1961. Vol. 201. P. 408-412.
- Hashitani H., Fukuta H., Takano H., Klemm M., Suzuki H. Origin and propagation of spontaneous excitation in smooth muscle of guinea pig urinary bladder // J Physiol. 2001. Vol. 530. P. 273-286.
- Hashitani H., Lang R.J. Function of ICC-like cells in the urinary tract and male genital organs // J Cell Mol Med. 2010. Vol. 14. № 6A. P. 1199-1211.
- Sergeant G.P., Hollywood M.A., McCloskey K.D., McHale N.G., Thornbury K.D. Role of IP3 in modulation of spontaneous activity in pacemaker cells of rabbit urethra // Am J Physiol. 2001. Vol. 280. P. C1349-C1356.
- Gillespie J.L. The autonomous bladder: a view of the origin of bladder overactivity and sensory urge // BJU Int. 2004. Vol. 93. P. 478-483.
- Bradling A.F., McCloskey K.D. Mechanism of disease: specialized interstitial cells of the urinary tract – an assessment of current knowledge // Nat Clin Pract Urol. 2005. Vol. 2. P. 546-554.
- Exintaris B., Nguyen D.T., Dey A., Lang R.J. Spontaneous electrical activity in the prostate gland // Auton Neurosci. 2006. Vol. 30. № 126-127. P. 371-379.
- Бурсиан А.В. Пейсмейкеры висцеральной системы // Усп. физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 3-13.
- Калигин М.С., Гумерова А.А., Титова М.А., Газизов И.М., Сметанникова Т.С., Андреева Д.И., Киясов А.П. Экспрессия рецептора фактора стволовых клеток (c-kit) в ходе развития внутренних органов человека // Морфологические ведомости. 2008. Т. 1. № 1-2. С.63-66.
- Данелян Л.Г., Гебхарт Р., Бунятян Г.К. Экспрессия кислого глиального белка фибриллярного белка в эндокарде, интерстициальных клетках сердца, подобных клеткам Кахала, и периваскулярных структурах селезенки // Нейрохимия. 2008. Т. 25. № 4. С. 327-330.
- Metzger R., Neugebauer A., Rolle U., Bohling L., Till H. C-kit receptor (CD117) in the porcine urinary tract // Pediatr Surg Int. 2008. Vol. 24. № 1. P. 67-76.
- Huizinga J.D., Faussone-Pellegrini M.S. About the presence of interstitial cells of Cajal outside the musculature of the gastrointestinal tract // J Cell Mol Biol. 2005. Vol. 9. № 2. P. 468-473.
- McCloskey K.D. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. // Handb Exp Pharmacol. 2011. Vol. 202. P. 233-254.
- McHale N.G., Hollywood M.A., Sergeant G.P., Shafei M., Thornbury K.T., Ward S.M. Organization and function of ICC in the urinary tract // J Physiol. 2006. Vol. 576. № 3. P. 689-694.
- Lang R.J., Klemm M.F. Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract // J Cell Mol Med. 2005. Vol. 9. P. 543-556.
- Lang R.J., Hashitani H., Tonta M.A., Bourke J.L., Parkington H.C., Suzuki H. Spontaneous electrical and Ca²⁺ signals in the mouse renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis // Clin Exper Pharmacol, Physiol. 2010. Vol. 4. P. 509-515.
- Metzger R., Schuster T., Till H., Franke E.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species // Pediatr Surg Int. 2005. Vol. 21. P. 169-174.
- Pezzone M.A., Watkins S.C., Alber S.M., King W.E., de Groat W.C., Chancellor M.B., Frazer M.O. Identification of c-kit positive cells in the mouth ureter: the interstitial cells of Cajal of the urinary tract // Amer J Physiol, Renal Physiol. 2003. Vol. 284. P. F925-F929.
- Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р., Белкоян Н.Н., Симонян Д.Г. Автономность спонтанного ритмогенеза периваскулярной области мочеочечника кошки // Эвол. биохим. физиол. 2008. Т. 44. № 3. С. 274-278.
- Oberitter Z., Rolle U., Juhasz Z., Cserni T., Puri P. Altered expression of c-kit-positive cells in the ureterovesical junction after surgically created vesicoureteral reflux // Pediatr Surg Int. 2009. Vol. 25. № 12. P. 1103-1107.
- Lang R.J., Davidson M.E., Exintaris B. Pyeloureteral motility and ureteral peristalsis: essential role of sensory nerves and endogenous prostaglandins // Exp Physiol. 2002. Vol. 87. P. 129-146.
- Lee H.W., Baak C.H., Lee M.Y., Kim Y.C. Spontaneous contractions augmented by cholinergic and adrenergic systems in the human ureter // Korean J Physiol Pharmacol. 2011. Vol. 15. № 1. P. 37-41.
- Kuvel M., Canguven O., Murtazaoglu M., Albayrak S. Distribution of Cajal like cells and innervations in intrinsic ureteropelvic junction obstruction // Acata Ital Urol Androl. 2011. Vol. 83. № 3. P. 128-132.
- Yang X., Zhang Y., Hu J. The expression of Cajal cells at the obstruction site of congenital pelviureteric junction obstruction and quantitative image analysis // J Pediatr Surg. 2009. Vol. 44. № 12. P. 2339-2342.
- Djurhuus J.C., Constantinou C.E. Chronic ureteric obstruction and its impact on the coordinating mechanisms of peristalsis (pyeloureteric pacemaker system) // Urol Res. 1982. Vol. 10. P. 267-270.
- Tilling B., Mutsschke O., Rolle U., Gaunitz U., Asmussen G., Constantinou C.E. Effects of artificial obstruction on the function of the upper urinary tract of guinea pigs, rats and pigs // Eur J Pediatr Surg. 2004. Vol. 14. P. 303-315.
- Kuzgunbay B., Doran F., Bayazit Y., Turunc C., Satar N., Kayis A.A. The influence of ureteral obstruction on Cajal-like cells in rats // J Pediatr Urol. 2009. Vol. 5. № 4. P. 269-273.
- Kanai A., Roppolo J., Ikeda Y., Zabarova I., Tai C., Birder L., Griffiths D., de Groat W., Fry C. Origin of spontaneous activity in neonatal and adult rat bladder and its enhancement by stretch and muscarinic agonists // Amer J Physiol Renal Physiol. 2007. Vol. 292. P. F1065-F1072.
- Drake M.G., Harvey I.J., Gillespie J.L. Autonomous activity in the isolated guinea pig bladder // Exp Physiol. 2003. Vol. 88. P. 19-30.
- Ratz P.H., Miner A.S. Length-dependent regulation of basal myosin phosphorylation and force in detrusor smooth muscle // Amer J Physiol, Regul Integr Comp Physiol. 2003. Vol. 284. P. R1063-R1070.
- Lagou M., Drake M.J., Markerink-Van IJtersum M., De Vente J., Gillespie J.L. Interstitial cells and phasic activity in the isolated mouse bladder // BJU Int. 2006. Vol. 98. P. 643-650.
- Davidson R.A., McCloskey K.D. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationship with smooth muscle and neurons // J Urol. 2005. Vol. 173. P. 1385-1390.
- Shafik A., El-Sibai O., Shafik A.A., Shafik I. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker // Urology. 2004. Vol. 64. № 4. P. 809-813.
- Hashitani H. Interaction between interstitial cells and smooth muscles in the lower urinary tract and penis // J Physiol. 2006. Vol. 576. № 3. P. 707-714.
- Johnston L., Carson C., Lyons A.D., Davidson R.A., McCloskey K.D. Cholinergic-induced Ca²⁺ signaling in interstitial cells of Cajal from the guinea pig bladder // Amer J Physiol, Renal Physiol. 2008. Vol. 294. № 3. P. F645-F655.
- Min Y., He P., Wang Q., Jin X., Song B., Li L. The effect of c-kit blocker glivac on the contractile response of urinary bladder // J Surg Res. 2011. Vol. 171. № 2. P. 193-199.
- Vahabi B., McKay N.G., Lawson K., Sellers D.J. The role of c-kit positive interstitial cells in mediating phasic contractions of bladder strips from streptozotocin-induced diabetic rats // BJU Int. 2011. Vol. 107. № 9. P. 1480-1487.
- Kubota Y., Kojima Y., Shibata Y., Imura M., Sasaki S., Kohri K. Role of KIT-positive interstitial cells of Cajal in the urinary bladder and possible therapeutic target for overactive bladder // Adv Urol. 2011. 2011 : 816342.
- Biers S.M., Reynard J.M., Doore T., Bradling A.F. Functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor // BJU Int. 2006. Vol. 97. P. 612-616.
- Okada S., Kojima Y., Kubota Y., Mizuno K., Sasaki S., Kohri K. Attenuation of bladder overactivity in KIT mutant rats // BJU Int. 2011. Vol. 108. № 2. Pt 2. P. E97-E103.
- Nguyen D.T., Dey A., Lang R.J., Ventura S., Exintaris B. Contractility and pacemaker cells in the prostatic glands // J Urol. 2011. Vol. 185. № 1. P. 347-351.
- Lam M.Y., Shigemasa Y., Exintaris B., Lang R.J., Hashitani H. Spontaneous Ca²⁺ signaling of interstitial cells in the guinea pig prostate // J Urol. 2011. Vol. 186. № 6. P. 2478-2486.
- Dey A., Nguyen D.T., Lang R.J., Exintaris B. Spontaneous electrical waveforms in aging guinea pig prostates // J Urol. 2009. Vol. 181. № 6. P. 2797-2805.
- Dey A., Kusljic S., Lang R.J., Exintaris B. Role of connexin 43 in the maintenance of spontaneous activity in the guinea pig prostate gland // Br J Pharmacol. 2010. Vol. 161. № 8. P. 1692-1707.
- Thornbury K.D., Hollywood M.A., McHale N.G., Sergeant G.P. Cajal Beyond the gut: interstitial cells in the urinary system – towards general regulatory mechanisms of smooth muscle contractility // Acta Gastroenterol. Belg. 2011. Vol. 74. № 4. P. 536-542.
- Sergeant G.P., Hollywood M.A., McCloskey K.D., Thornbury K.D., McHale N.G. Specialized pacemaker cells in the rabbit urethra // Am J Physiol. 2000. Vol. 526. P. 359-366.
- Hashitani H., Lang R.J., Suzuki H. Role of perinuclear mitochondria in the spatiotemporal dynamics of spontaneous Ca²⁺ waves in interstitial cells of Cajal-like cells of the rabbit urethra // Br J Pharmacol. 2010. Vol. 161. № 3. P. 680-694.