

DOI 10.31718/2077–1096.22.2.122

УДК 616.62.008.221

Шерстюк О.О., Саричев Я.В., Супруненко С.М., Сухомлин С.А., Пустовойт Г.Л.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ КЛІТИН КАХАЛЯ В СЕЧОВОМУ МІХУРІ

Полтавський державний медичний університет

Вступ. Лікування симптомів нижніх сечових шляхів, які у більшості випадків спричинені доброякісною гіперплазією передміхурової залози є складним завданням сучасної медицини. З'ясування походження гіперактивності сечового міхура допоможе у лікуванні даної когорти пацієнтів. Дослідження інтерстиціальних клітин Кахаля у сечовому міхурі відкривають нові можливості як покращити наше розуміння фізіології сечового міхура. Мета дослідження: аналітичний огляд літератури щодо ролі інтерстиціальних клітин Кахаля у фізіології сечового міхура. Матеріали та методи дослідження. Проведений аналітичний огляд літератури, що висвітлює морфологічне та фізіологічне значення інтерстиціальних клітин Кахаля в сечовому міхурі. Результати. Інтерстиціальні клітини Кахаля знаходяться в безпосередній близькості від м'язових клітин, вегетативних нервових закінчень і уротеліальних клітин. З'являється все більше доказів того, що інтерстиціальні клітини Кахаля відіграють роль у розвитку симптомів нижніх сечових шляхів. Інтерстиціальні клітини Кахаля можуть відповідати за генерування електричних потенціалів і індукцію скорочень м'язів детрузора. Були висунуті нові патомеханізми розвитку гіперактивності сечового міхура, а саме: порушення спонтанної скорочувальної здатності, спричинене зміненою трансдукцією сигналу інтерстиціальних клітин Кахаля між нервами та м'язовими клітинами детрузора; зміна передачі сигналу через субуротеліальні інтерстиціальні клітини Кахаля. Рецептор c-kit є не тільки маркером виявлення цих клітин, але також може відігравати вирішальну роль у контролі функції сечового міхура. Висновки. Інтерстиціальні клітини Кахаля, відкриті більше 100 років тому залишаються маловивченим об'єктом. Маючи довгі відростки, інтерстиціальні клітини Кахаля формують множинні контакти з гладком'язовими та нервовими клітинами, утворюючи специфічну мережу. Сучасні знання про інтерстиціальні клітини Кахаля в сечовому міхурі підвищили ймовірність того, що ці клітини та рецептори c-kit можуть стати новою "мішенню" для терапевтичного лікування симптомів нижніх сечових шляхів та гіперактивності сечового міхура.

Ключові слова: Інтерстиціальні клітини Кахаля, сечовий міхур, симптоми нижніх сечових шляхів.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри урології з судовою медициною Полтавського державного медичного університету: «Клініко-патогенетична характеристика ремоделювання сечових шляхів в осіб похилого і старечого віку» N держреєстрації: 0120U104459.

При несвоєчасному усуненні обструктивного компоненту у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) ремоделювання сечового міхура (СМ) проходить стадію компенсації, що проявляється простатичними симптомами, до складу яких входить гіперактивність сечового міхура (ГСМ), стадію субкомпенсації, яка характеризується залишковою сечею, і стадію декомпенсації, яка супроводжується збільшенням кількості залишкової сечі, розвитком уретерогідронефрозу, рецидивуючою сечовою інфекцією, каменеутворенням та нирковою недостатністю [1].

Лікування симптомів нижніх сечових шляхів, які у більшості випадків спричинені ДГПЗ є складним завданням сучасної медицини. З'ясування походження ГСМ матиме значний вплив на розуміння патогенезу та покращить результати лікування означеної когорти пацієнтів [2].

Сучасні лікувально-діагностичні технології не призвели до очікуваних результатів. Внаслідок декомпенсації СМ і пов'язаних з цим ускладнень у 15-32% спостережень оперативне лікування ДГПЗ виконують у два етапи. Серед причин запущених форм ДГПЗ виділяють: недостатню обізнаність пацієнтів, ментальність, низький рівень санітарно-просвітницької роботи, низьку якість медичної допомоги на рівні первинної ланки

охорони здоров'я, тривалу малоефективну консервативну терапію та, як наслідок, несвоєчасне оперативне втручання. На підставі масштабних досліджень V. Zumstein et al. (2019) вважають, що незадовільні результати пов'язані з недосконалістю стандартів лікування [3].

Після видалення доброякісної гіперплазії передміхурової залози, за даними K.E. Andersson et al. (2019) більше ніж у 50% пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді, залишається ГСМ [4].

У 1893 р. нейрогістолог S. Ramon-Cajal описав клітини, розташовані в м'язовій стінці шлунково-кишкового тракту, які є особливими елементами інтрамуральних нервових сплетень і регулюють моторику шлунково-кишкового тракту. Вони локалізовані в інтерстиції між нервовими закінченнями та гладком'язовими клітинами і зовні схожі на нервові клітини, що фарбуються метиленовим синім та толудіновим синім без ефекту метахромазії, а також мають позитивну реакцію при імпрегнації сріблом, властиву нервовим клітин в той час дані клітини отримали назву «інтерстиціальні нейрони» [5].

Однак лише у 1982 році L. Thuneberg, використовуючи дані електронної мікроскопії, дійшов висновку, що вищезазначені «інтерстиціальні нейрони» не мають відношення до нервової тка-

нини, а є похідними мезенхіми [6]. Крім того, на підставі даних електрофізіологічних досліджень було отримано докази їхньої пейсмейкерної активності, тобто, здатності самостійно генерувати електричний імпульс, що сприяло з'ясуванню їхньої ролі в механізмах скорочення гладком'язових клітин [7].

Спочатку за інтерстиціальними нейронами стінки кишки закріпилося ім'я Кахаля як вченого, який вперше їх описав. Пізніше аналогічні клітини веретеноподібної форми з довгими відростками були знайдені у всіх відділах шлунково-кишкового тракту від нижньої третини стравоходу до прямої кишки [8], а також у сечових шляхах [9], в порталних трактах печінки, жовчному міхурі та жовчних протоках [10], у стінках артерій та лімфатичних судин [11] та ін.

Їх характерними ультраструктурними ознаками є витягнута веретеноподібна форма, довжина від 40 до 100 мкм, товщина 0,2–0,5 мкм, наявність від 2 до 5 відростків. За рахунок спонтанної електричної (пейсмейкерної) активності інтерстиціальні клітини Кахаля (ІКК) обумовлюють скорочення гладком'язових клітин. В залежності від локалізації ІКК мають різні морфологічні та ультраструктурні характеристики. Характерними імуногістохімічними маркерами є CD117, CD34, S100, віментин. Внаслідок впливу на відповідні рецептори ІКК відповідають за вплив ацетилхоліну, норадреналіну, естрогену, прогестерону, оксиду азоту. ІКК також взаємодіють з лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, нейтрофілами, тучними і дендритними клітинами [12].

Дослідження ІКК в СМ відкривають нову можливість як покращити наше розуміння фізіології СМ, та покращити лікування хворих із симптомами нижніх сечових шляхів.

Проведений аналітичний огляд літератури, що висвітлює морфологічне, фізіологічне та клінічне значення ІКК в СМ. Пошук джерел інформації проведений з використанням пошукової системи PubMed, Google Scholar, бази даних Scopus та Web of Science. Поєднувались такі терміни пошуку: інтерстиціальні клітини, інтерстиціальні клітини Кахаля, сечовий міхур, детрузор, морфологія, фізіологія, електронна мікроскопія, ультраструктура, клітина, гістологія.

Морфологічна характеристика ІКК у СМ.

Перша вказівка на те, що СМ може містити ІКК, виникла в результаті дослідження Smet et al. (1996), які спостерігали циклічні GMP-імунопозитивні клітини в СМ морської свинки та людини, які мали морфологічну подібність до ІКК кишечника (клітини з бічними відростками). Автори також повідомили про віментин-позитивні клітини в СМ, які нагадували ІКК, що змусило їх припустити, що клітини подібні до ІКК можуть бути присутніми в стінці СМ [13]. Наявність ІКК у СМ була продемонстрована за допомогою антитіл до встановленого маркера ІКК c-Kit [14]. c-Kit є протоонкогеном, який кодує рецептор тирозин-

кінази Kit який експресується ІКК, але не гладком'язовими клітинами чи фібробластами [11].

ІКК власної пластинки СМ.

ІКК власної пластинки СМ були ідентифіковані за допомогою антитіл c-Kit і мають зірчасту морфологію з кількома гілками, що виходять з ацентральної соми [14]. Дослідження O. Wiseman et al., (2003) за допомогою електронної мікроскопії показали що, ІКК власної пластинки розташовані поблизу нервів, та мають тісні контакти з нервовими закінченнями [15].

G. Sui et al. (2002) використовували антитіла до віментину як маркер ІКК у субуротеліальному шарі. Проміжні нитки віментину присутні в фібробластах, ІКК та інших клітинах мезенхімального походження і не зустрічаються в гладком'язових клітинах. Хоча це не селективний маркер ІКК, імунне мічення віментином забезпечує корисний спосіб візуалізації клітин, які можуть включати ІКК у тканинному препараті без мічення гладком'язових клітин. Як віментин-позитивні, так і c-Kit-позитивні ІКК утворили зв'язки із сусідніми ІКК власної пластинки для формування взаємопов'язаної мережі. Схоже, що ця мережа поєднується щільними з'єднаннями коннексину, що показано за допомогою імуногістохімії та трансмісійної електронної мікроскопії [16].

ІКК м'язового шару СМ.

За даними A. Brading et al., (2002), ІКК м'язового шару СМ морської свинки та миші помітно відрізняється від ІКК власної пластинки як за розподілом, так і за морфологією. c-Kit-позитивні клітини в детрузорі складаються з двох підтипів: подовжених клітин з кількома бічними відгалуженнями та зірчастих клітин аналогічних ІКК власної пластинки.

Подовжені ІКК не з'єднані один з одним, а розташовані паралельно в круговій, поздовжній і косій орієнтаціях, нагадуючи переплетення гладких м'язів детрузора. Дослідження подвійного мічення c-Kit і антитіл до міозину показали, що подовжені ІКК розташовані на межі гладком'язових пучків і мають таку ж просторову орієнтацію. Крім того, подовжені ІКК знаходяться і в гладком'язових пучках [17].

Зірчасті ІКК також знаходяться в інтерстиціальних просторах між гладком'язовими пучками детрузора, утворюючи ділянки взаємопов'язаних клітин. Цей підтип також був позначений як міжпучкові ІКК [14]. Обидва підтипи ІКК детрузора створюють тісні структурні зв'язки з нервами [18].

Фізіологічні властивості ІКК у СМ.

Фізіологічні властивості ферментативно диспергованих ІКК з ділянок слизової оболонки або детрузора були досліджені за допомогою флуоресцентної мікроскопії в реальному часі та індикатора кальцію fluo-4AM для моніторингу внутрішньоклітинних сигналів Ca^{2+} , за допомогою конфокальних систем зображення. Подібно до багатьох збудливих клітин, ці Ca^{2+} перехідні

процеси є важливим аспектом внутрішньоклітинних сигнальних механізмів ІКК і, ймовірно, підтримують низку різних клітинних процесів, таких як активність пейсмейкерів або вивільнення сигнальних молекул [17].

Фізіологічні властивості ІКК власної пластинки СМ.

Дослідження за допомогою методу локальної фіксації потенціалу клітинної мембрани дозволили G. Sui et al. (2004), повідомити про наявність Ca^{2+} струмів L-типу та K^+ струмів, чутливі до тетраетиламонію у ІКК СМ морської свинки. Спонтанні коливання мембранного потенціалу також були зареєстровані при середньому мембранному потенціалі спокою 63 мВ. Вплив АТФ на клітини викликав перехідний внутрішній струм, який вважався Ca^{2+} активованою С провідністю. Відповідь на стимуляцію пуринергічними агоністами свідчить про те, що ІКК можуть брати участь у субуротеліальній сенсорній обробці [19]. Крім того, АТФ-індукований струм був послаблений застосуванням капсаїцину [20]. Докази того, що ІКК СМ володіють ванілоїдними або TRPV1 рецепторами [21], були поставлені під сумнів, оскільки спостерігалася неспецифічна клітинна імунореактивність TRPV1 у СМ мишей [22].

Фізіологічні властивості ІКК м'язового шару СМ.

Дослідження за допомогою методу локальної фіксації потенціалу клітинної мембрани ІКК детрузора дозволили охарактеризувати декілька іонних провідностей ІКК у м'язовому шарі СМ. У даному відділі СМ ІКК містять Ca^{2+} активований і залежний від напруги K^+ струм [23].

ІКК м'язового шару СМ також містить класичні залежні від напруги Ca^{2+} струми L-типу та інший компонент Ca^{2+} струму, який чутливий до іонів нікелю, але не має біофізичних властивостей T-типу Ca^{2+} струму [21]. Наявність Ca^{2+} струмів L-типу в ІКК м'язового шару СМ вказує на те, що ці клітини є збудливими клітинами, крім того, дослідження їх мембранного потенціалу показали, що, як і ІКК власної пластинки, ІКК детрузора демонструють спонтанні зміни мембранного потенціалу [24]. Хоча точні молекулярні детермінанти іонних каналів ІКК ще не з'ясовані, здається можливим, що вони можуть представляти нові мішені для розробки ліків, які вибірково впливають на ІКК.

Ізольовані ІКК детрузора реагують на стимуляцію холінергічними агоністами шляхом активації Ca^{2+} перехідних процесів. Фармакологічні дослідження показали, що мускаринові рецептори М3 домінують у опосередкованні цієї відповіді, і що надходження Ca^{2+} з позаклітинної області одночасно з вивільненням Ca^{2+} із внутрішньоклітинних запасів лежить в основі опосередкованих мускариновими рецепторами Ca^{2+} перехідних процесів.

Імуномаркування тканин детрузора за допомогою c-Kit і специфічних холінергічних нейро-

нальних антитіл продемонструвало, що ІКК створюють тісну структурну взаємодію холінергічних нервів. Це може означати, що ІКК детрузора іннервується холінергічними нервами та реагують на нормальний парасимпатичний нервовий сигнал до СМ [25].

Значення ІКК в клінічній практиці.

Наповнення та спорожнення СМ залежать від взаємодії та синергії між еферентами симпатичними, парасимпатичними, соматичними та аферентними чутливими нервовими волокнами. Крім нервової іннервації, уротелій, субуротелій, детрузор та тазові кровоносні судини відіграють важливу роль у патофізіології ГСМ. Парасимпатичні нерви викликають скорочення детрузора СМ шляхом стимуляції мускаринових рецепторів М2 і М3 ацетилхоліном і пуринергічного рецептора АТФ, які також розслаблюють гладку оболонку уретри [26].

Патофізіологія ГСМ складається з кількох можливих причин, які на даний момент досконало не досліджені. Маїїані et al. (2021) класифікували ГСМ наступним чином: ГСМ нейрогенної етіології (наприклад – травма спинного мозку), ГСМ міогенної етіології (наприклад – інфравезикальна обструкція спричинена доброякісною гіперплазією передміхурової залози), ГСМ запальної етіології (наприклад, інтерстиціальний цистит) або ідіопатичний ГСМ [27]. Механізм ГСМ може бути пов'язаний з іннервацією СМ мускариновими (такими як М2 і М3) і пуринергічними (такими як Р2Х3) рецепторами та аномальне збільшення вироблення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), простагландину та лейкотрієну [28]. Наприклад, надмірна експресія транзитного рецепторного потенціалу уротелію, рецепторів TRPV1 і Р2Х3 і гіперчутливість шляху С-волокна пов'язані з невідкладним позивом до сечовипускання [29].

K. Anderson et al., (2009) довів, що ІКК можуть брати участь у модуляції рухової активності детрузора [24]. Попередні дані свідчать про те, що два основні патомеханізми пов'язані із ІКК можуть бути залучені до розвитку гіперактивності детрузора:

1) порушення спонтанної скорочувальної здатності, спричинене зміненою передачею сигналу по ІКК детрузора між вегетативними нервовими закінченнями та клітинами гладких м'язів;

2) порушення передачі сигналу між уротеліальними та чутливими нервами через ІКК власної пластинки СМ [30].

Завдяки позитивній експресії c-kit на поверхні ІКК, c-kit є не лише маркером виявлення ІКК, а також може стати елементом контролю функції СМ. Оскільки скорочення та розслаблення м'язів СМ здійснюється через мускаринові рецептори (підтипи М2 і М3) і β -адренорецептори. Таким чином, втручання в трансдукцію сигналу цих рецепторів може стати однією з терапевтичних ланок лікування пацієнтів із ГСМ [4].

H. Hashitani et al., (2008) припускає, що ІКК

активні при патологічних станах СМ спричинених інфравезикальною обструкцією, та можуть призводити до ГСМ. Підвищена активність та змінення розподілу ІКК була виявлена в субуротеліальному шарі СМ у морських свинок із модульованою інфравезикальною обструкцією [31]. Y. Kubota et al., (2006) встановили, що змінений розподіл або зміни ультраструктурних особливостей ІКК можуть сприяти ГСМ [32].

Змінена трансдукція сигналу ІКК між нервами та гладком'язовими клітинами в гладком'язовому шарі детрузора може спричинити спонтанну скоротливість СМ. Крім того, порушення передачі сигналу між уротеліальними клітинами та сенсорними нервами через субуротеліальні ІКК може мати вирішальне значення для розвитку ГСМ. Збільшення c-kit позитивних ІКК у ГСМ, підтверджує той факт, що розподіл ІКК змінюється в СМ при патологічному стані [33].

У літературі є докази сильної кореляції між ГСМ та ІКК. Іматинібу мезилат є добре відомим блоком c-kit рецептора, тому його широко використовують для оцінки ІКК у шлунково-кишковому тракці [34].

K. Kil et al., (2007) показали, що внутрішньовенне введення іматинібу мезилат призводить до появи цього препарату в більшості органів, у тому числі й у СМ. Експерименти in vitro показали, що іматинібу мезилат пригнічує скорочення гладкої мускулатури та спонтанну активність СМ [35]. Крім того, дослідження уродинаміки на морській свинці, після системного введення іматинібу мезилат, показало покращення ємності СМ та зменшення його гіперактивності [36].

Висновки

ІКК, відкриті більше 100 років тому залишаються маловивченим об'єктом.

Маючи довгі відростки, ІКК формують множинні контакти з гладком'язовими та нервовими клітинами, утворюючи специфічну мережу.

Сучасні знання про ІКК в СМ підвищили ймовірність того, що ці клітини та рецептори c-kit можуть стати новою "мішенню" для терапевтичного лікування симптомів нижніх сечових шляхів та ГСМ.

Література

1. Fusco F, Creta M, De Nunzio C, et al. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans. *BMC urology*. 2018;18(1):1-11.
2. Igawa Y, Aizawa N, Michel MC. β_3 - Adrenoceptors in the normal and diseased urinary bladder—What are the open questions? *British Journal of Pharmacology*, 2019;176(14):2525-38.
3. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2019 Nov;5(6):1091-1100.
4. Anderson BB, Heiman J, Large T, et al. Trends and perioperative outcomes across major benign prostatic hyperplasia procedures from the ACS-NSQIP 2011–2015. *Journal of endourology*. 2019;33(1):62-68.
5. Ramon y Cajal S. Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *CR Soc. Biol. (Paris)*. 1893;45:217–23.
6. Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1982;71:1–130.

7. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohisto-chemistry. *Neuroscience* 1996;71:337–48.
8. Huang ZP, Wang K, Qiu H, et al. Distribution of interstitial cells of Cajal in the Esophagus and change in distribution after thoracic trauma. *Journal of Molecular Histology*. 2022;53(3):1-10.
9. Iatsyna OI, Vernygorodskiy SV, Kostyev FI. Morphological analysis of interstitial Cajal cells and mast cells in experimental hyperactivity bladder and stress incontinence under influence of pharmacocorrection. *Reports of Morphology*. 2018;24(2);5-13.
10. Huang L, Ding C, Si X. Changes in the interstitial cells of cajal in the gallbladder of guinea pigs fed a lithogenic diet. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(2):1-7.
11. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, et al. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992;116:369–75.
12. Koh SD, Drumm BT, Lu H, et al. Propulsive colonic contractions are mediated by inhibition-driven poststimulus responses that originate in interstitial cells of Cajal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(18):3031-52.
13. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, de Vente J. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohisto-chemistry. *Neuroscience* 1996;71:337–48.
14. McCloskey KD, Gurney AM. Kit-positive cells in the guinea pig bladder. *J Urol* 2002;168:832–36.
15. Wiseman OJ, Fowler CJ, Landon DN. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast. *BJU Int* 2003(1):89–93.
16. Sui GP, Rothery S, Dupont E, et al. Gap junctions and connexin expression in human suburothelial interstitial cells. *BJU Int* 2002;90:118–29.
17. Brading AF, McCloskey KD. Mechanisms of disease: Specialized interstitial cells of the urinary tract—An assessment of current knowledge. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:546-54.
18. McCloskey KD, Anderson UA, Davidson RA, et al. Comparison of mechanical and electrical activity and interstitial cells of Cajal in urinary bladders from wild-type and W/W^v mice. *Br J Pharmacol* 2009;156:273–83.
19. Sui GP, Wu C, Fry CH. Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder. *J Urol* 2004;171:938–43.
20. Sui GP, Wu C, Roosen A, et al. Modulation of bladder myofibroblast activity: Implications for bladder function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:688–97.
21. Ost D, Roskams T, Van Der Aa F, De Ridder D. Topography of the vanilloid receptor in the human bladder: More than just the nerve fibers. *J Urol*. 2002;168:293-7.
22. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, et al. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992;116:369–75.
23. McCloskey KD. Characterization of outward currents in interstitial cells from the guinea pig bladder. *J Urol* 2005;173:296–301.
24. Anderson UA, Carson C, McCloskey KD. KCNQ currents and their contribution to resting membrane potential and excitability of interstitial cells of Cajal from the guinea-pig bladder. *J Urol* 2009;182:330–36.
25. Johnston L, Carson C, Lyons AD, et al. Cholinergic-induced Ca²⁺ signaling in interstitial cells of Cajal from the guinea pig bladder. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F645–55.
26. Przydacz M, Golabek T, Dudek P, et al. Prevalence and bother of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in Poland, an Eastern European Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):19819.
27. Mahjani B, Koskela LR, Mahjani CG, et al. Systematic review and meta-analysis: Relationships between attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary symptoms in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Apr;31(4):663-670.
28. Wu YH, Chueh KS, Chuang SM, et al. Bladder Hyperactivity Induced by Oxidative Stress and Bladder Ischemia: A Review of Treatment Strategies with Antioxidants. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6014.
29. Wu WY, Lee SP, Chiang BJ, et al. Urothelial Calcium-Sensing Receptor Modulates Micturition Function via Mediating Detrusor Activity and Ameliorates Bladder Hyperactivity in Rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(10):960.
30. Kubota Y, Kojima Y, Shibata Y, et al. Role of KIT-positive interstitial cells of Cajal in the urinary bladder and possible therapeutic target for overactive bladder. *Adv Urol*. 2011; 3:36-41.
31. Hashitani H, Yanai Y, Suzuki H. Role of interstitial cells and gap junctions in the transmission of spontaneous Ca²⁺ signals in detrusor smooth muscles of the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol* 2004;559:567–81.
32. Kubota Y, Biers SM, Kohri K, Brading AF. Effects of imatinib mesylate (Imatinib mesylate) as a c-kit tyrosine kinase inhibitor in the guinea-pig urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn*. 2006;25:205–210.

33. Ikeda Y, Fry C, Hayashi F, et al. Role of gap junctions in spontaneous activity of the rat bladder. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F1018–F1025.
34. Popescu LM, Vidulescu C, Curici A, et al. Imatinib inhibits spontaneous rhythmic contractions of human uterus and intestine. *Eur J Pharmacol.* 2006;546:177–181.
35. Kil KE, Ding YS, Lin KS, et al. Synthesis and positron emission tomography studies of carbon-11-labeled imatinib (Gleevec). *Nucl Med Biol.* 2007;34:153–163.
36. Biers SM, Reynard JM, Doore T, Brading AF. The functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor. *BJU Int.* 2006;97(3):612-6.

Summary

MORPHOFUNCTIONAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE INTERSTITIAL CELLS OF CAJAL IN THE URINARY BLADDER (REVIEW ARTICLE)

Sherstyuk O.O., Sarychev Ya.V., Suprunenko S.M., Sukhomlin S.A., Pustovoi G.L.

Key words: Interstitial cells of Cajal, urinary bladder, lower urinary tract symptoms

The therapy of symptoms of the lower urinary tract that in most cases are caused by benign prostatic hyperplasia is one of challenges for modern medicine. Knowing the origin of bladder muscle hyperactivity will promote the treatment in this group of patients. The studies of interstitial cells of Cajal in the urinary bladder open up new opportunities to widen our understanding of bladder physiology. The purpose of this study is to conduct an analytical review of the literature on the role of interstitial cells of Cajal in the physiology of the urinary bladder. We investigated the current literature highlighting the morphological and physiological significance of interstitial cells of Cajal in the urinary bladder. Interstitial cells of Cajal are in close proximity to muscle cells, vegetative nerve endings and urothelial cells. There is increasing evidence that interstitial cells of Cajal play a role in the development of lower urinary tract symptoms. Interstitial cells of Cajal may be responsible for generating electrical potentials and inducing detrusor muscle contractions. New pathomechanisms of the development of bladder hyperactivity were put forward, namely: impairment of spontaneous contractility caused by altered signal transduction of interstitial Cajal cells between nerves and detrusor muscle cells; change in signal transmission through suburothelial interstitial cells of Cajal. The c-kit receptor is not only a marker for identifying these cells, but may also play a critical role in controlling bladder function. Interstitial cells of Cajal, discovered more than 100 years ago, are still remaining a poorly studied object. Having long processes, interstitial cells of Cajal form multiple contacts with smooth muscle and nerve cells, building up a specific network. Current knowledge about interstitial cells of Cajal in the urinary bladder suggest that these cells and c-kit receptors may become a new “target” for the pharmaceutical therapy of lower urinary tract symptoms and overactive bladder.