

О.М. Падурару, І.Б. Філіппов, О.І. Болдирєв,
І.А. Владимірова, В.Г. Найдьонов, Я.М. Шуба

Уротелійзалежна дія ментолу на скорочення гладеньких м'язів сечового міхура

Серед різноманітних рецепторів, які забезпечують та модулюють сенсорну функцію уротелію, залучений і холодовий рецептор/канал TRPM8. В цій роботі ми дослідили вплив неспецифічного активатора TRPM8-каналів ментолу на скорочення м'язових смужок сечового міхура щурів з інтактним уротелієм та без нього, а також визначили експресію мРНК TRPM8 в гладеньком'язових клітинах (ГМК) і уротелію за допомогою методу напівкількісної полімеразної ланцюгової реакції. Ментол (100 мкмоль/л) зменшував базальний тонус та амплітуду спонтанних скорочень тільки м'язових смужок з інтактним уротелієм. Скорочення, викликані гіперкалієвою ($[K^+] = 60$ ммоль/л) деполяризацією мембрани ГМК, незалежно від наявності уротелію пригнічувалися ментолом приблизно однаково на 45 %, індуковані агоністом мускаринових холінорецепторів карбахоліном (1 мкмоль/л), – сильніше (на 63 %) за наявності уротелію, ніж без нього (на 12 %). Експресію мРНК TRPM8 в уротелії виявити не вдалося, тоді як у ГМК детрузора вона була незначною. Наші результати свідчать, що модуляцію ментолом скорочувальних відповідей можна пояснити його здатністю блокувати потенціалзалежні кальцієві канали ГМК детрузора та ментолстимульованим вивільненням з уротелію фактора(ів) з розслаблювальним впливом на ГМК детрузора сечового міхура щурів. Стимуляція вивільнення фактора(ів) з уротеліальних клітин найімовірніше відбувається внаслідок ментоліндукованої, TRPM8-незалежної мобілізації кальцію.

Ключові слова: сечовий міхур, уротелій, детрузор, гладенькі м'язи, ментол, холодовий рецептор TRPM8.

ВСТУП

Уротелій являє собою декілька шарів епітеліальних клітин епідермоїдного гістіо-типу, що вистилають внутрішню стінку сечового міхура, та виконує бар'єрну, сенсорну та модульовальну функції. На уротеліальних клітинах сечового міхура розташовані різні рецептори, включаючи мускаринові, нікотинові, пуринергічні, адренергічні тощо. Крім того уротелій здатен подібно нервовим клітинам сприймати великий спектр таких стимулів, як фізичні фактори (температура), хімічні речовини й нейромедіатори. У відповідь на ці подразники уротелій виділятиме низку біологічно активних речовин і фактори

росту [2, 4]. Зміни в функції уротелію лежать в основі багатьох патологій сечового міхура. Серед різноманітних рецепторів, які забезпечують сенсорну функцію уротелію, виділяють неселективні катіонні канали родини TRP (від англ. transient receptor potential). Більшість із TRP-каналів, виявлених у сечовому міхурі, а саме TRPV1, TRPV2 та TRPV4 належать до ванілоїдної (TRPV) підродини, а два інших – TRPA1 і TRPM8 – до анкиринової (TRPA) та меластатинової (TRPM) підродин відповідно [3, 8]. Усі ці канали крім основних активуючих чинників можуть тією чи іншою мірою модулюватися також механічним стимулом (зміна мікрокривизни або розтягнення мембрани, набухання клітин, напруга

© О.М. Падурару, І.Б. Філіппов, О.І. Болдирєв, І.А. Владимірова, В.Г. Найдьонов, Я.М. Шуба

зсуву з боку потоку рідини тощо).

Класичними активаторами TRPV1-каналів є температура (більше ніж 43 °C) та компонент пекучого перцю капсаїцин. TRPV1-канали, крім нервових аферентних закінчень, були виявлені в гладеньком'язових клітинах (ГМК) детрузора, інтерстиціальних клітинах та в уротелію принаймні у щура [3, 8]. Вважається, що в уротеліальних клітинах TRPV1-канали відіграють роль детектора розтягнення, у відповідь на яке вивільнюються NO та АТФ [4, 5]. Загалом, доволі поширена експресія TRPV1-каналів поки не дає можливості з упевненістю говорити про його фізіологічне призначення в різних типах клітин сечового міхура.

Експресія мРНК ще одного капсаїцинчутливого детектора високих температур (більше ніж 52 °C) – TRPV2 визначена майже в тих самих клітинах, що і TRPV1 [8], однак остаточної відповіді щодо розповсюдження його і залучення у функціональні відповіді поки немає.

До основних активуючих чинників TRPV4-каналів належать: гіпотонічне набухання клітин, температура в діапазоні 24–40 °C, закиснення середовища, форболові ефіри, арахідонова кислота та анандамід [8, 9]. На рівні білка TRPV4 знайдений у базальному уротелію. У нокаутних за TRPV4 мишей спостерігаються суттєві порушення у сечовипусканні [10]. Оскільки TRPV4 може активуватися напругою зсуву рідини, яка протікає, то припускається його роль у спряженні ініціації потоку сечі через уретру зі скороченнями детрузора, хоч механізми такого спряження залишаються не зовсім зрозумілими.

Білок холод- і ментолчутливого TRPM8-каналу був виявлений в уротелію та нервових волокнах субуротеліального шару [8]. Відомо, що інстиляція холодної води в міхур викликає його рефлекторні скорочення – прийом, який використовується в діагностичних цілях для визначення харак-

теру детрузорної активності.

Нарешті, TRPA1-канал, був виявлений тільки в сенсорних нервових терміналях у ділянці трикутника (тригон) сечового міхура і активується такими речовинами, як акролеїн, алілізотіоціонат (виділений з гірчиної олії), аліцил (сполука виділена з часнику) та цинамальдегід (складова кориці). Агоністи TRPA1 можуть викликати скорочення гладеньких м'язів сечового міхура внаслідок стимуляції вивільненням нейропептидів і простагландинів з сенсорних аферентних закінчень [17].

Загалом, існуючі відомості з експресії TRP-каналів у різних клітинах сечового міхура та їх функціональне значення є недостатніми і часто досить суперечливі [9], що можна пояснити змінами в експресії та функції цих каналів залежно від виду, статі, віку та фізичного стану дослідних тварин, а тому одержання нової інформації щодо них залишається актуальним.

Мета нашої роботи – дослідити дію агоніста TRPM8-каналів ментолу на скорочення м'язових смужок сечового міхура щурів з інтактним уротелієм і без нього, а також визначити експресію мРНК TRPM8 у міоцитах детрузора та уротелію за допомогою напівкількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

МЕТОДИКА

Приготування м'язових смужок сечового міхура та реєстрація скорочення. Досліди проводили на кільцевих гладеньких м'язах сечового міхура самців щура масою 200–250 г. Після очищення міхура від жиру та сполучної тканини готували смужки довжиною 10 мм і шириною 2 мм. Використовували м'язові смужки зі збереженням та видаленням уротелієм. З одного боку їх прикріплювали до ємнісного датчика сили, а з другого – нерухомо прикріплювали в камері та пасивно розтягували навантаженням в 1 г. Перед дослідом м'язові смужки

втримували протягом години у розчині Кребса такого складу (ммоль/л): NaCl – 120,4, KCl – 5,9, NaHCO₃ – 15,5, NaH₂PO₄ – 1,2, MgCl₂ – 1,2 CaCl₂ – 1,8 глюкоза – 11,5; рН 7,3. Досліджувані речовини додавали до проточного розчину Кребса, яким омивалися смужки при 37 °С. Скорочення реєстрували за допомогою тензометричного методу та записували на діаграмну стрічку самописця.

Експеримент складався з запису контрольного скорочення у відповідь на 10-хвилинне прикладання гіперкалієвого розчину Кребса (KCl=60 ммоль/л) або карбахоліну (КХ, 1 мкмоль/л). На 30-й хвилині відмивання розчином Кребса додавали ментол (100 мкмоль/л) і на 10-й хвилині перфузії КХ проводили аплікацію активатора скорочення. М'язові смужки відмивали протягом 30 хв, після чого проводили повторну аплікацію активатора скорочення. При дослідженні впливу ментолу на базальний тонус гладеньких м'язів сечового міхура його прикладали протягом 10 хв. Якщо в експериментах треба було використовувати додаткову речовину, її вносили в омиваючий розчин Кребса за 10 хв до прикладання ментолу.

Ментол розводили в етанолі в базовій концентрації 1 моль/л і додавали до розчину Кребса в необхідній концентрації. Всі досліджувані речовини були від фірми "Sigma-Aldrich" (США).

Результати статистичного аналізу амплітуд скорочувальних відповідей подано як середні арифметичні і стандартне відхилення для певної кількості (n) вимірів.

ПЛР зі зворотною транскрипцією. Тканину м'язового шару, або уротелію сечового міхура гомогенізували у лізуючому розчині (Trizol RNA-Prep, "Isogene", Росія), а гомогенат використовували для виділення сумарної РНК. Зворотну транскрипцію здійснювали, беручи 0,3–0,6 мкг сумарної РНК та оліго-dT-праймер. З отриманої одноланцюгової ДНК ампліфіку-

вали за допомогою ПЛР фрагменти генів, що кодують TRPM8 та гліцеральдегідфосфат-дегідрогеназу (ГАФДГ, внутрішній контроль). ПЛР здійснювали у термоциклері Т-СУ ("Стеасон", Нідерланди) за програмою 94 °С (40 с), 58 °С (40 с), 72 °С (30 с) протягом 35–40 циклів. Праймери, специфічні до кДНК TRPM8 і ГАФДГ шура (номер доступу Генбанку NM_134371 та NM_017008 відповідно) були розроблені за допомогою програми Primer-BLAST, синтезовані компанією "Metabion" (Німеччина) і мали такі послідовності: TRPM8(f) – 5'-CCCCACCTCCTCACGGTCA-3', TRPM8(r) – 5'-AGGTCGGCAGACTCCCAGCG-3', GAPDH(f) – 5'-GTGATGGGTGTGAACCACGAGAAA-3', GAPDH(r) – 5'-CAGTGGATGCAGGGATGATGTTC-3'.

Візуалізацію ампліконів після горизонтального електрофорезу в 3%-му агарозному гелі з додаванням бромистого етидію здійснювали за допомогою трансільюмінатора ViTran ("Біоком", Росія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив ментолу на базальний тонус гладеньких м'язів сечового міхура. Гладеньким м'язам сечового міхура як з інтактним, так і з вилученим уротелієм притаманна спонтанна скорочувальна активність з частотою близько 0,5 с⁻¹ (рис. 1). Прикладання ментолу знижувало базальний тонус і значно пригнічувало амплітуду спонтанних скорочень м'язових смужок з інтактним уротелієм не впливало на ці показники за умов відсутності уротелію. Отже, ментол викликає уротеліязалежне зменшення базального тонузу гладеньких м'язів детрузора.

Вплив ментолу на KCl- та КХ-викликані скорочення гладеньких м'язів сечового міхура. В наступній серії експериментів ми дослідили, чи впливає ментол на скорочення гладеньких м'язів детрузора, викликані гіперкалієвою деполаризацією мембрани

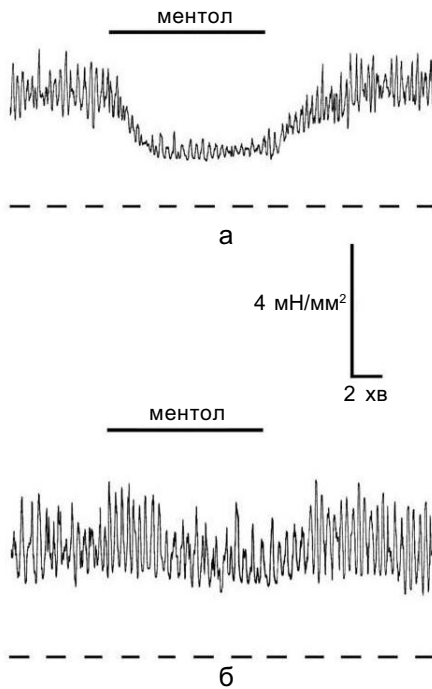
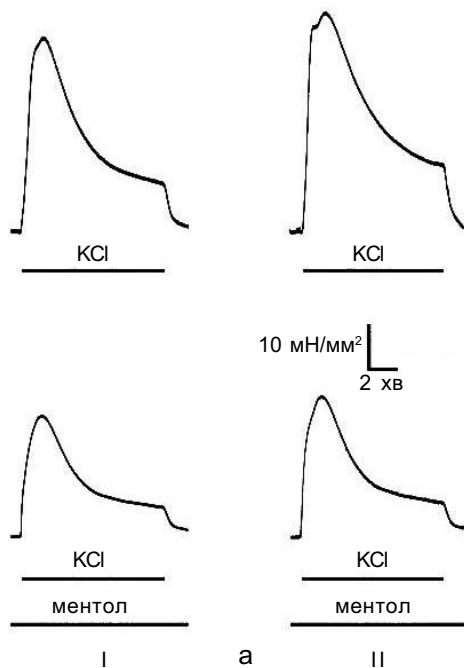


Рис. 1. Оригінальні записи, що демонструють вплив ментолу на базальний тонус і спонтанну скорочувальну активність гладеньких м'язів детрузора щура з інтактним (а) та вилученим уротелієм (б); час прикладання ментолу позначено суцільними горизонтальними лініями; пунктирні горизонтальні лінії позначають нульовий рівень напруження м'яза



ГМК або активацією мускаринових холінорецепторів КХ. КСІ-індуковані скорочення незалежно від наявності чи відсутності уротелію були з вираженими фазним і тонічним компонентами, на які часто накладались осциляції (рис. 2,а). Попередня преаплікація ментолу впродовж 10 хв знижувала амплітуду фазного компонента КСІ-індукованих скорочень смужок з уротелієм на $45\% \pm 10\%$ ($n=5$), а без уротелію – на $40\% \pm 12\%$ ($n=5$; див. рис. 2,а,б), але ця різниця в реакціях була статистично недостовірною ($P>0,1$).

В основі скорочення гладеньких м'язів у відповідь на КСІ-деполяризацію мембрани ГМК лежить активація потенціалзалежного входу позаклітинного Ca^{2+} . Оскільки електронезбудливі уротеліальні клітини не містять потенціалзалежні кальцієві канали (ПЗКК), які згідно з літературними даними можуть блокуватися ментолом [1, 18], то пригнічення фазного компонента КСІ-індукованих скорочень за його наявності може відбуватися внаслідок часткового блокування ПЗКК L-типу ГМК. При цьому скорочення, викликані гіперка-

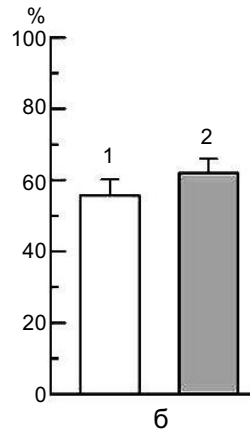


Рис. 2. Записи (а) КСІ-індукованих скорочень гладеньких м'язів детрузора щура з інтактним (I) та вилученим (II) уротелієм, одержані в контролі (верхні записи) та за наявності ментолу (нижні записи); час прикладання гіперкалієвого розчину та ментолу позначено суцільними горизонтальними лініями. На б: діаграма змін амплітуди КСІ-індукованих скорочень гладеньких м'язів детрузора під дією ментолу за наявності (1) та відсутності (2) уротелію

лієвою деполяризацією, пригнічувалися ментолом практично однаково незалежно від наявності уротелію, в той час як за базальних умов (тобто при мембранних потенціалах ГМК, близьких до потенціалу спокою) ментол викликав розслаблення м'язових смужок тільки з уротелієм. Останнє свідчить про те, що уротелійзалежне розслаблення ГМК детрузора є потенціалзалежним – максимальним за потенціалу спокою ГМК, зменшуючись з їх деполяризацією.

Підтвердженням здатності ментолу частково блокувати ПЗКК мембрани ГМК детрузора стали досліди з відомим активатором ПЗКК L-типу Bay K8644. Його прикладання (1 мкмоль/л) призводило до підвищення базального тону м'язових смужок, позбавлених уротелію (рис. 3). Однією з причин дії Bay K8644 [16] є зсув потенціалзалежної активації ПЗКК L-типу в бік гіперполяризації, завдяки чому вхід Ca^{2+} через них стає можливим навіть при потенціалі спокою. Під дією ментолу приріст Bay K8644-викликаного тону зменшувався приблизно на 40 %, а також спостерігалось пригнічення амплітуди спонтанних скорочень.

Інгібувальна дія ментолу на КХ на відміну КСІ-викликаних скорочень залежала від наявності уротелію. На тлі преаплікації ментолу амплітуда фазного компонента КХ-індукованих скорочень м'язових смужок зі збереженням уротелієм

зменшувалась на $63\% \pm 9\%$ ($n=5$), тоді як на позбавлених уротелію – тільки на $12\% \pm 8\%$ ($n=5$; рис. 4). Таким чином, потенціалзалежність уротелійопосередкованого розслаблення ГМК детрузора у відповідь на дію ментолу свідчить про те, що КХ-індуковане скорочення активується без значної деполяризації мембрани ГМК, переважно внаслідок мобілізації депонованого кальцію та/або входу позаклітинного через потенціалнезалежні кальційпроникні канали, струм через які не може суттєво впливати на мембранний потенціал. Цей висновок узгоджується з літературними даними про переважну роль мускаринових холінорецепторів M_3 -типу в активації скорочення гладеньких м'язів детрузора щура [20], які посередньо через G_q -білок, спряжений з сигнальним каскадом гідролізу фосфоліпідів фосфоліпазою C, кінцевими продуктами якого є кальціймобілізуювальний агент інозитолтрифосфат [11].

Розслаблювальна дія ментолу не пов'язана з експресією TRPM8. Ментоліндуковане, уротелійопосередковане розслаблення ГМК детрузора найімовірніше відбувається внаслідок секреції з уротелію розслаблювального фактора(ів). Останній здатний зменшувати внутрішньоклітинний вміст кальцію ($[Ca^{2+}]_i$) у ГМК детрузора внаслідок пригнічення його стаціонарного входу та/або посилене виведення з цитозолу. Природа цього фактора, а також каналів або транспортерів ГМК, що можуть бути

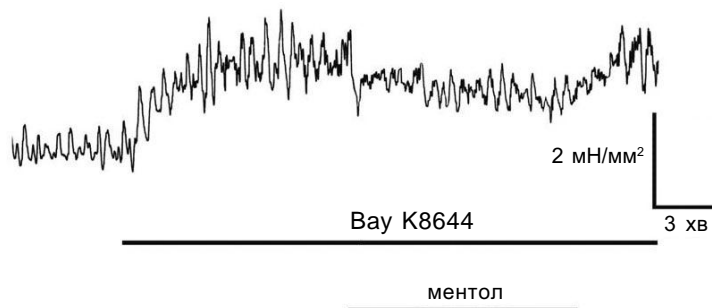
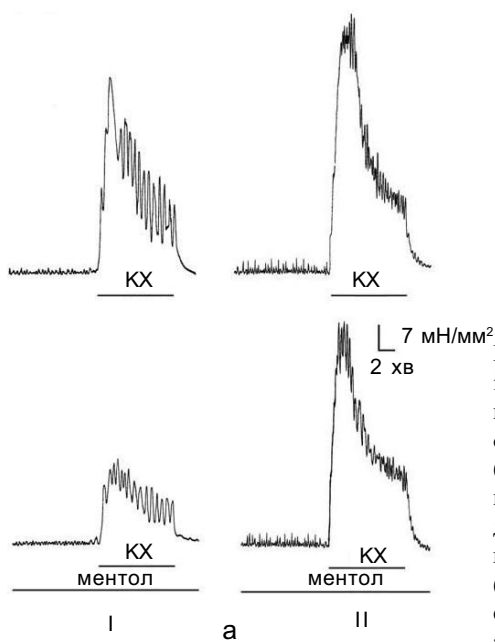


Рис. 3. Скорочення м'язової смужки детрузора, позбавленої уротелію, у відповідь на прикладання активатора потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу Bay K8644 та його часткове блокування ментолом

мішенню його впливу, поки залишається невідомою. Одним з уротеліальних фактів з прямим розслаблювальним впливом на ГМК можна назвати NO [4]. А інші, такі, як АТФ, ацетилхолін, субстанція Р, простагландини [4], можуть відігравати роль проміжної ланки у вивільненні з аферентних нервових закінчень зокрема кальцитоніну, який є відомим релаксуючим чинником вісцеральних гладеньких м'язів [14]. Потенціалзалежними кальційпроникними каналами мембрани ГМК – мішенями дії розслаблювальних уротеліальних факторів можуть бути деякі члени TRPC- та TRPM-підродин [7] і, зокрема, TRPC4, для якого також показано участь у реакціях, опосередкованих М-холінорецепторами деяких типів гладеньких м'язів [12], хоч функціональну експресію цих каналів у ГМК детрузора ще належить довести. Цілком можливо, що зменшення $[Ca^{2+}]_i$ під дією уротеліальних факторів може відбуватися і внаслідок посилення захоплення Ca^{2+} в депо саркоплазматичного ретикулула ГМК через активацію Ca^{2+} -АТФази, хоч при цьому можна було б очікувати відсутність потенціалзалежної дії ментолу.



Стосовно джерела цитозольного Ca^{2+} , необхідного для активації вивільнення розслаблювального фактора клітинами уротелію під дією ментолу, можна висунути дві гіпотези: 1) кальцій входить через мембранний холодний рецептор-канал TRPM8, для якого ментол є екзогенним хімічним активатором, 2) кальцій вивільнюється з депо ендоплазматичного ретикулула внаслідок активації ментолом резистентного TRPM8 або незалежної від TRPM8 мобілізації, на користь яких є свідчення в літературі [13, 15, 19]. Щоб вибрати один із варіантів ми оцінили експресію мРНК TRPM8 в уротелії сечового міхура щурів за допомогою напівкількісної ПЛР. Для обґрунтованих висновків щодо можливості безпосереднього залучення TRPM8 у скоротливу активність гладеньких м'язів детрузора при дії ментолу експресія мРНК TRPM8 була також оцінена у ГМК.

На рис. 5 наведено результати ПЛР-досліджень, які показують, що мРНК TRPM8 практично відсутня в клітинах уротелію, а в гладеньких м'язах детрузора відповідний сигнал є дуже незначним порівняно з сенсорними нейронами задньо-

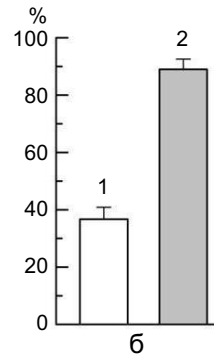


Рис. 4. Оригінальні записи (а) карбахолін (КХ) – КХ-індукованих скорочень гладеньких м'язів детрузора щура з інтактним (I) та вилученим (II) уротелієм, одержані в контролі (верхні записи) та за наявності ментолу (нижні записи); час прикладання КХ (1) та ментолу позначено суцільними горизонтальними лініями. На б – діаграма змін амплітуди КХ-індукованих скорочень гладеньких м'язів детрузора під дією ментолу за наявності (1) та відсутності (2) уротелію (середні значення \pm стандартна похибка у % відносно контрольних значень амплітуд КХ-індукованих скорочень, $n=5-7$)

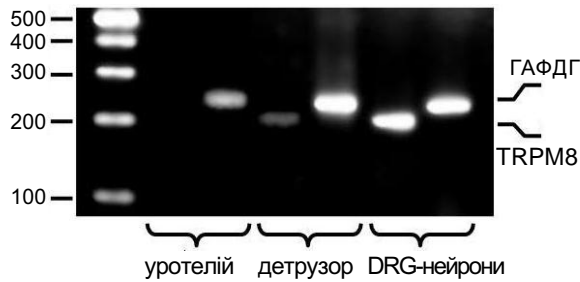


Рис. 5. Результати полімерної ланцюгової реакції аналізу експресії мРНК TRPM8 в уротелії, гладеньких м'язів детрузора та нейронах задньокорінцевих гангліїв (DRG-нейрони, TRPM8-позитивний контроль). Експресія мРНК гліцеральдегідфосфат-дегідрогенази була внутрішнім контролем

корінцевих гангліїв, які були позитивним контролем, і в яких експресія TRPM8 добре виражена. Природно, що відсутність мРНК виключає і відсутність білка. Таким чином, ні TRPM8-опосередкований вхід, ні мобілізація кальцію під дією ментолу, очевидно, не можуть лежати в основі вивільнення уротеліальними клітинами розслаблюючого фактора, а джерелом кальцію для цього, найімовірніше, є ментолаktivована TRPM8-незалежна мобілізація, можливість якої була постульована раніше для інших типів клітин [13, 15, 19].

Отже, можна запропонувати таку модель уротелійзалежного розслаблення гладеньких м'язів детрузора під дією ментолу. Останній через мобілізацію кальцію в уротеліальних клітинах без участі TRPM8 призводить до вивільнення активного фактора, який, діючи або безпосередньо на ГМК детрузора, або через вивільнення додаткового фактора з аферентних нервових закінчень, призводить до зменшення цитозольної концентрації кальцію в ГМК. Останнє може відбуватися або пригніченням стаціонарно відкритих кальційпроникних катіонних каналів сарколеми, якими можуть бути деякі члени TRP-родини, або посиленням захоплення Ca^{2+} в депо саркоплазматичного ретикула, зокрема через фосфорилування відомого регулятора Ca^{2+} -АТФази білка фосфоламбану [6].

**О.М. Падурару, І.Б. Філіппов,
А.І. Болдырев, І.А. Владимірова, Я.М. Шуба**

УРОТЕЛИЙЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕНТОЛА НА СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Среди разнообразных рецепторов, обеспечивающих и модулирующих сенсорную функцию уротелия участвует и холодный рецептор/канал TRPM8. В данной работе мы исследовали влияние неспецифического активатора TRPM8-каналов ментола на сокращения мышечных полосок мочевого пузыря крыс с сохранённым и удалённым уротелием, а также определили экспрессию мРНК TRPM8 в гладкомышечных клетках (ГМК) и уротелии при помощи метода полуколичественной полимеразной цепной реакции. Ментол (100 мкмоль/л) снижал базальный тонус и амплитуду спонтанных сокращений только полосок с интактным уротелием. Сокращения, вызванные гиперкалиевой ($[K^+] = 60$ ммоль/л) деполяризацией мембраны ГМК независимо от наличия уротелия угнетались ментолом приблизительно одинаково на 45%. Сокращения, индуцированные агонистом мускариновых холинорецепторов карбахолом (1 мкмоль/л), угнетались ментолом значительно сильнее (на 63%) при наличии уротелия, чем без него (на 12%). Экспрессия мРНК TRPM8 в уротелии обнаружена не была, тогда как в ГМК детрузора она была незначительной. Наши данные свидетельствуют, что модуляцию ментолом сократительных ответов можно объяснить блокирующим действием ментола на потенциалзависимые кальциевые каналы ГМК детрузора и ментолстимулированным высвобождением уротелием фактора(ов) с расслабляющим влиянием на ГМК детрузора мочевого пузыря крысы. Стимуляция высвобождения этих факторов из уротелиальных клеток вероятнее всего происходит за счет ментолиндуцированной TRPM8-независимой мобилизации в них кальция.

Ключевые слова: мочевой пузырь, уротелий, детрузор, гладкие мышцы, ментол, холодный рецептор TRPM8.

**O.M. Paduraru, I.B. Philippov, O.I. Boldyrev,
I.A. Vladymyrova, Ya.M. Shuba**

UROTHELIUM-DEPENDENT MODULATION OF URINARY BLADDER SMOOTH MUSCLE CONTRACTIONS BY MENTHOL

TRPM8 cold receptor/channel is considered amongst the variety of receptors that support and modulate sensory function of urothelium, although the information regarding this is still quite contradictory. Here we have studied the effects of non-specific TRPM8 activator menthol on the contractions of the smooth muscle strips of the rat bladder with intact and removed urothelium, and assessed the expression in them of TRPM8 mRNA using semi-quantitative RT-PCR. Menthol (100 μ M) decreased the basal tone and the amplitude of spontaneous contractions only in the strips with intact urothelium.

Irrespective of the presence of urothelium it similarly inhibited (by ~45 %) the contractions evoked by high-potassium depolarization. Contractions induced by muscarinic agonist carbachol (1 μ M) were inhibited by menthol much stronger (by ~63 %) if the urothelium was present than without it (by ~12 %). Expression of TRPM8 mRNA in urothelium was not detected, whilst in detrusor smooth muscle it was found very low. We conclude that modulation of contractile responses by menthol is most likely explained by its blocking action on voltage-gated calcium channels of detrusor smooth muscle cells (SMC) and by menthol-stimulated release from urothelium of some factor(s) with relaxant effects on SMCs. Stimulation of the secretion of these factors from urothelial cells most likely involves menthol-induced, TRPM8-independent mobilization of calcium.

Key words: bladder, urothelium, detrusor, smooth muscles, menthol, cold receptor TRPM8.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Baylie R.L., Cheng H., Langton P.D., James A.F. Inhibition of the cardiac L-type calcium channel current by the TRPM8 agonist, (-)-menthol // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – **61**, № 5. – P. 543–50.
- Birder L.A. Urinary bladder urothelium: molecular sensors of chemical/thermal/mechanical stimuli // *Vascul. Pharmacol.* – 2006. – **45**, № 4. – P. 221–226.
- Birder L.A. TRPs in bladder diseases // *Biochim. and Biophys. Acta.* – 2007. – **1772**, № 8. – P. 879–884.
- Birder L.A., de Groat W.C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction // *Nat. Clin. Pract. Urol.* – 2007. – **4**, № 1. – P. 46–54.
- Birder L.A., Nakamura Y., Kiss S., Nealen M.L., Barrick S., Kanai A.J., Wang E., Ruiz G., De Groat W.C., Apodaca G., Watkins S., Caterina M.J. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1 // *Nat. Neurosci.* – 2002. – **5**, № 9. – P. 856–860.
- Colyer J. Phosphorylation states of phospholamban // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1998. – **853**. – P. 79–91.
- Dietrich A., Chubanov V., Kalwa H., Rost B.R., Gudermann T. Cation channels of the transient receptor potential superfamily: their role in physiological and pathophysiological processes of smooth muscle cells // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – **112**, № 3. – P. 744–760.
- Everaerts W., Gevaert T., Nilius B., De Ridder D. On the origin of bladder sensing: Tr(i)ps in urology // *Neurourol. Urodyn.* – 2008. – **27**, № 4. – P. 264–273.
- Everaerts W., Serpelyveda M.R., Gevaert T., Roskams T., Nilius B., De Ridder D. Where is TRPV1 expressed in the bladder, do we see the real channel? // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2009. – **379**, № 4. – P. 421–425.
- Gevaert T., Vriens J., Segal A., Everaerts W., Roskams T., Talavera K., Owsianik G., Liedtke W., Daelemans D., Dewachter I., Van Leuven F., Voets T., De Ridder D., Nilius B. Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding // *J. Clin. Invest.* – 2007. – **117**, № 11. – P. 3453–3462.
- Gudermann T., Hofmann T., Mederos Y., Schnitzler M., Dietrich A. Activation, subunit composition and physiological relevance of DAG-sensitive TRPC proteins // *Novartis Found. Symp.* – 2004. – **258**, – P. 103–118
- Lee K.P., Jun J.Y., Chang I.Y., Suh S.H., So I., Kim K.W. TRPC4 is an essential component of the nonselective cation channel activated by muscarinic stimulation in mouse visceral smooth muscle cells // *Mol. Cells.* – 2005. – **20**, № 3. – P. 435–441.
- Mahieu F., Owsianik G., Verbert L., Janssens A., De Smedt H., Nilius B., Voets T. TRPM8-independent menthol-induced Ca^{2+} release from endoplasmic reticulum and Golgi // *J. Biol. Chem.* – 2007. – **282**, № 5. – P. 3325–3336.
- Marshall I. Mechanism of vascular relaxation by the calcitonin gene-related peptide // *Ann NY Acad. Sci.* – 1992. – **657**. – P. 204–215.
- Palade P. Drug-induced Ca^{2+} release from isolated sarcoplasmic reticulum. II. Releases involving a Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release channel // *J. Biol. Chem.* – 1987. – **262**, № 13. – P. 6142–6148.
- Sanguinetti M.C., Krafte D.S., Kass R.S. Voltage-dependent modulation of Ca channel current in heart cells by Bay K8644 // *J. Gen. Physiol.* – 1986. – **88**, № 3. – P. 369–392.
- Streng T., Axelsson H.E., Hedlund P., Andersson D.A., Jordt S.E., Bevan S., Andersson K.E., Hogestatt E.D., Zygmunt P.M. Distribution and function of the hydrogen sulfide-sensitive TRPA1 ion channel in rat urinary bladder // *Eur. Urol.* – 2008. – **53**, № 2. – P. 391–399.
- Swandulla D., Carbone E., Schafer K., Lux H.D. Effect of menthol on two types of Ca currents in cultured sensory neurons of vertebrates // *Pflug. Arch.* – 1987. – **409**. – P. 52–59.
- Thebault S., Lemonnier L., Bidaux G., Flourakis M., Bavencoffe A., Gordienko D., Roudbaraki M., Delcourt P., Panchin Y., Shuba Y., Skryma R., Prevarskaya N. Novel role of cold/menthol-sensitive transient receptor potential melastatine family member 8 (TRPM8) in the activation of store-operated channels in LNCaP human prostate cancer epithelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2005. – **280**, № 47. – P. 39423–39435.
- Wang P., Luthin G.R., Ruggieri M.R. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – **273**, № 2. – P. 959–966.

In-t фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: oksana@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 20.12.2010