

Вплив ускладнень діабету на нервово-м'язову передачу в гладеньких м'язах сечового міхура щурів

І.В. Владімірова^{1,3}, І.Б. Філіппов^{1,3}, О.Н. Падурару^{2,3}, Є.Я. Шуба^{1,3}, Є.М. Кулієва^{1,3}, Я.М. Шуба^{1,2,3}

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;

²Міжнародний центр молекулярної фізіології НАН України, Київ;

³Державна ключова лабораторія молекулярної і клітинної фізіології при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; E-mail: yshuba@biph.kiev.ua

*У роботі було перевірено припущення, що такі ускладнення діабету, як цистит або стафілококова інфекція є синергічними з діабетом факторами, що посилюють порушення нервово-м'язової передачі в гладеньких м'язах детрузора (ГМД) сечового міхура. У контрольних щурів і щурів з стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом інтерстиціальний цистит моделювали одноразовим інтраперитонеальним введенням циклофосфаміду (200 мг / кг), а системне запалення – пептидоглікану *Staphylococcus aureus* (300 мкг / кг). Циклофосфамідіндукований цистит незалежно від наявності або відсутності діабету призводив до незначного збільшення атропінчутливого холінергічного компонента скорочень смужок ГМД, активованих електричною стимуляцією, і до посилення в них індометацинчутливого прозапального компонента, пов'язаного з активацією циклооксигенази 1-2 і вивільненням простагландинів. Використання пептидоглікану також збільшувало внесок як атропін- так і індометацинчутливого компонентів у скороченнях, викликаних електричною стимуляцією, які, однак, були менш вираженими, ніж при циклофосфамідіндукованому циститі. Загалом, зміни у синаптично викликаних скороченнях при моделюванні циститу і системного запалення виявилися набагато менші порівняно з ГМД сечового міхура тварин з діабетом та ознаками супутнього циститу. Наші результати вказують на необхідність пошуку додаткових чинників і механізмів, крім циститу, що призводять до цих змін.*

Ключові слова: цукровий діабет; цистит; сечовий міхур; гладенькі м'язи; скорочення; нервово-м'язова передача.

ВСТУП

Відомо, що перебіг діабету супроводжується низкою урологічних розладів [1], які можуть ще більше посилюватися внаслідок таких його ускладнень, як інфекції та запальні процеси. Запалення є важливим індикатором ушкодження тканини, а хронічний інтерстиціальний цистит при діабеті – надзвичайно поширене явище [2]. При цьому причини запальних процесів не завжди очевидні. Одна з них у хворих на діабет – послаблення імунітету та пов'язана з цим схильність до інфекцій, зокрема, сечовивідних шляхів [2].

У нашій попередній роботі [3] ми показали, що у щурів з стрептозотоцин(СТЗ)-

індукованим експериментальним цукровим діабетом на 8–10-й тиждень, при рівні цукру у крові 25–30 ммоль/л помітні зміни у нервово-м'язовій синаптичній передачі в гладеньких м'язах детрузора (ГМД) сечового міхура порівняно з контролем спостерігалися тільки у приблизно 40 % усіх досліджених тварин, що, очевидно, пояснює суперечливі літературні дані щодо впливу діабету на цю передачу [4–10]. У цих тварин виявлені нами зміни полягали у суттєвому посиленні пуринергічного і, особливо, холінергічного компонентів скорочень, викликаних електричною стимуляцією смужок ГМД, а також у збільшенні їх скорочувальних реакцій на

© І.В. Владімірова, І.Б. Філіппов, О.Н. Падурару, Є.Я. Шуба, Є.М. Кулієва, Я.М. Шуба

прикладання екзогенних агоністів пурино- і m-холінорецепторів АТФ і карбахолу відповідно. Решта ж 60 % ГМД характеризувалися скорочувальними реакціями на вказані стимули, які мало відрізнялися від контролю. Ми помітили[3], що зміни у пуринергічній та холінергічній сигналізації спостерігалися тоді, коли у сечовому міхурі щурів з діабетом, з якого готувалися смужки ГМД, виявляли ознаки запалення (цистити), у зв'язку з чим було зроблено припущення, що їх основною причиною насамперед є не гіперглікемія, а її ускладнення, зокрема, інтерстиціальний цистит.

Мета роботи – визначення ролі інтерстиціального циститу в порушенні нервово-м'язової передачі в гладеньких м'язах сечового міхура при експериментальному діабеті.

МЕТОДИКА

При створенні моделі експериментального стрептозотоцин-(СТЗ)викликаного діабету враховані рекомендації Michigan Diabetes Research and Training Center at the University of Michigan [11]. Його викликали у дорослих щурів масою 200–250 г за допомогою одноразової внутрішньоочеревинної ін'єкції 42 ммоль/л стрептозоточину (СТЗ, “Сігма-Алдріх”, США), розведеному у 100 ммоль/л оцтовому буфері при рН 4,5. Контрольним тваринам вводили аналогічний об'єм чистого буфера.

Використовували тварин, концентрація глюкози в крові яких була у межах 30 ммоль/л. При менших її значеннях (в межах 16 – 25 ммоль/л) змін у нервово-м'язовій передачі гладеньких м'язів сечового міхура в більшості випадків не було. Тварин з діабетом досліджували після 8 тиж з дня введення СТЗ у зв'язку з тим, що пік розвитку гіперактивності та зростання ємності сечового міхура припадає на 6 – 9-й тижні [12].

Індукцію супутнього циститу здійснювали за допомогою одноразового внутрішньоочеревинного введення циклофосфаміду (“Сігма-Алдріх”, США) в концентрації 200 мг/кг, [13] або пептидоглікану *Staphylococcus*

aureus (“Сігма-Алдріх”, США) в концентрації 300 мкг/кг [14, 15], за 3 доби до проведення досліджень. У разі індукції хронічного циститу проводили триразове внутрішньоочеревинне введення циклофосфаміду в концентрації 75 мг/кг (на 1-, 3- та 5-ту добу), а тварин використовували в експерименті на 7-му добу [15]. Циклофосфамід – це відомий хемотерапевтичний препарат, поширеною побічною дією якого є індукція геморагічного циститу та дифузного запалення сечового міхура [16], тоді як пептидоглікан здатен викликати системну запальну реакцію, пов'язану з активацією імунної відповіді [17].

Щурів наркотизували ефіром та декапітували. Сечовий міхур швидко видаляли і поміщали в нагрітий (37° С), оксигенований (95% O₂ і 5% CO₂) розчин Кребса (ммоль/л): NaCl – 120,4, KCl – 5,9, CaCl₂ – 1,8, MgCl₂ – 1,2, NaH₂PO₄ – 1,2, NaHCO₃ – 15,5, глюкози – 11,5 (рН 7,4). Передню стінку міхура розрізали від основи до купола, очищали від сполучної тканини та уротелію, і нарізали поздовжні та кільцеві смужки довжиною 0,7–1,0 см і діаметром 0,2–0,3 см. Смужки поміщали в проточну камеру з одним кінцем зафіксованим нерухомо, а другим – прикріпленим до ємнісного датчика сили з базовим навантаженням 3 мН. Електричну стимуляцію проводили 2-х секундними серіями імпульсів (тривалість імпульсу 0,5 мс, амплітуда 100 В, частота 10 Гц) раз на 3 хв, що було достатньо для повного відновлення базального тону. Запис скоротливої активності здійснювали через аналогово-цифровий перетворювач на комп'ютер і паралельно на чорнильний самописець.

Атропін (“Сігма-Алдріх”, США) розчиняли у воді, а індометацин (“Сігма-Алдріх”, США) в спирті в концентрації 10 ммоль/л, і потрібний об'єм для досягнення кінцевої робочої концентрації додавали до розчину Кребса.

Кожен експеримент проводили на 8-10 смужках ГМД вимірюючи зміни базального тону, максимальну амплітуду скорочень,

викликаних електричною стимуляцією і їх тривалість на рівні 0,25 амплітуди у відповідь на прикладання різних сполук. Для кожного досліду амплітуду скорочень нормували на масу смужки і виражали в одиницях - міліньютон на 1 мг (мН/мг). Ми не помітили статистично значущих відмінностей у скоротливих реакціях кільцевих і поздовжніх смужок ГМД сечового міхура ні у відповідь на електричну стимуляцію, ні на прикладання атропіну або сумісного прикладання атропіну та індометацину, а тому при статистичній обробці результатів однотипні результати від обох видів смужок були об'єднані. Умовою для цього об'єднання було таке: 1) належність вибірок до генеральних сукупностей, розподілених за нормальним законом розподілу, показники ймовірностей яких за тестом Шапіро-Уїлка перевищували рівень $P=0,05$; 2) гомогенність дисперсій у вибірках, значимість яких для критеріїв Фішера та Левена перевищував $P=0,05$. Для кожного типу експерименту результати усереднювали і подавали у вигляді середнє \pm стандартна похибка середнього з позначенням числа смужок «n», на яких вони отримані. Статистичні порівняння двох незалежних вибірок були здійснені за допомогою парного або непарного критерію t Стьюдента, вважаючи значущими відмінності при $P<0,05$. Статистичне порівняння контрольних значень показників і значень під впливом діабету і сполук проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою Бонферроні, вважаючи відмінності з критичним рівнем $P<0,017$ значущими ($0,05/3=0,017$, де 3 число порівнянь).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив циклофосфамідіндукованого циститу на скорочення ГМД контрольних щурів і щурів з експериментальним діабетом. Ритмічна електрична стимуляція (20 імпульсів амплітудою 100 В і тривалістю 0,5 мс при частоті 10 Гц) смужок ГМД викликала монотонно на-

ростаюче скорочення, яке після припинення стимуляції також монотонно релаксувало до вихідного рівня базального тону. Вибрана нами кількість стимулювальних імпульсів була такою, щоб активувати переважно початковий пуринергічний компонент скорочення, тоді як фаза монотонної релаксації, внаслідок припинення стимуляції могла містити як пуринергічний, так і затриманий холінергічний компоненти.

Вже через 3 доби після разового інтраперитонеального введення циклофосфаміду як контрольним, так і щурам з діабетом їх сечовий міхур набував явних зовнішніх ознак геморагічного циститу. При цьому скорочувальні реакції смужок ГМД на електричне подразнення від обох груп тварин під впливом циклофосфамідіндукованого циститу також зазнавали деяких незначних змін. Останні переважно полягали у помірному подовженні постстимуляційної фази релаксації та порушенні монотонності її спаду (рис. 1). При цьому принципових відмінностей у характері змін скорочень нами відзначено не було. Більше того, індукція з модульованого циститу не призводила до тих змін у скороченні ГМД, які ми спостерігали тварин з діабетом, сечовий міхур у яких був з ознаками супутнього циститу [3].

У тварин з циклофосфамідіндукованим циститом прикладання антагоніста m-холінорецепторів атропіну (1 мкмоль/л), зменшувало амплітуду скорочень приблизно на 20 % (див. рис. 1) і суттєво пригнічувало фазу релаксації (див. рис. 1, а, в), вказуючи на те, що модифікація скорочувальних реакцій в результаті моделювання циститу значною мірою захоплює холінергічний компонент. Аплікація на тлі атропіну неселективного інгібітора циклооксигенази 1/2 індометацину (1 мкмоль/л) призводила до додаткового пригнічення амплітуди скорочень, яке в сумі з атропіновим сягало майже 60%, та повного усунення затримки фази релаксації (див. рис. 1). Оскільки циклооксигеназа каталізує синтез прозапальних медіаторів простагландинів з арахідонової кислоти, наслідком циклофос-

фамідіндукованого циститу є також посилення активації циклооксигенази 1/2 і поява у синаптично викликаному скороченні значного прозапального, простагландинзалежного компонента, який робить внесок як у його загальну амплітуду, так і у фазу релаксації.

Отже, моделювання циститу за допомогою циклофосфаміду хоч і спричинило незначне подовження холінергічного компонента у фазі релаксації синаптично викликаних скорочень, але воно було значно меншим, ніж ми спостерігали у нашому попередньому дослідженні [3] на деяких смужках ГМД сечового міхура з ознаками супутнього циститу від тварин з діабетом (див. рис. 1). Експерименти з індукцією хронічного циститу за допомогою циклофосфаміду не надали принципово відмінних результатів, вказуючи на те, що цистит, очевидно, є не єдиною причиною, що призводить до такого подовження.

Вплив пептидоглікану Staphylococcus aureus на скорочення ГМД контрольних щу-

рів і щурів з експериментальним діабетом. Пептидоглікан – це компонент клітинної стінки всіх бактеріальних клітин, що здатен викликати запальну реакцію. Пептидоглікан золотистого стафілокока при інтраперитонеальному введенні експериментальним тваринам стимулює напрацювання макрофагами і моноцитами прозапальних цитокінів та хемокінів (фактора некрозу пухлин α , інтерлейкінів 1, 6 та 8) [15], максимальний пік яких при грампозитивній інфекції спостерігають на 50–75-ту годину після зараження [2]. Для стимуляції клітинної відповіді *in vitro* потрібні великі його концентрації, що знаходяться в діапазоні від 0,001 до 0,005 мг/мл [14, 18].

Ознаки помірного геморагічного циститу у сечовому міхурі можна було помітити вже на 3-тю добу після разового внутрішньоочеревинного введення пептидоглікану контрольним щурам і щурам з діабетом. При цьому вплив індукованого пептидогліканом запалення на скорочувальні реакції смужок

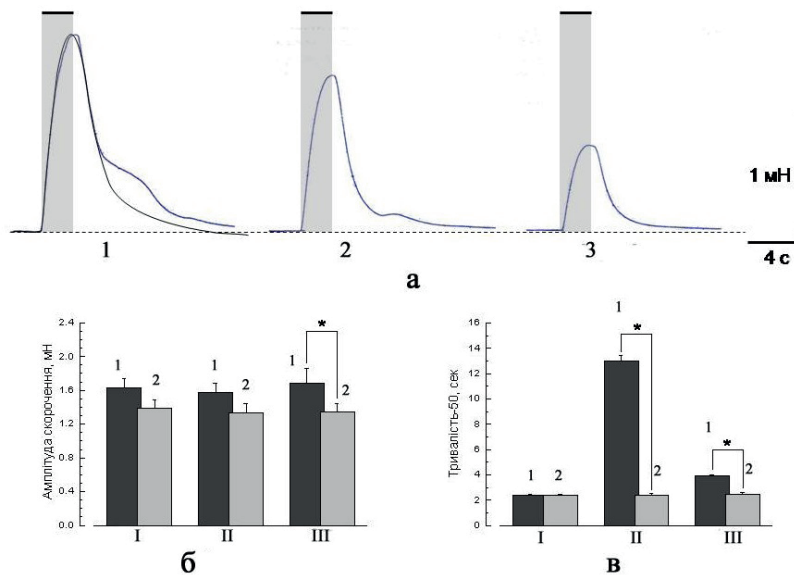


Рис. 1. Збільшення холінергічного компонента та поява простагландинзалежного компонента скорочень гладеньких м'язів детрузора (ГМД) сечового міхура, викликане циклофосфамідіндукованим циститом: а - типові реєстрації скорочень смужок ГМД сечового міхура контрольних щурів на 3-тю добу після введення циклофосфаміду; контрольне скорочення (1), скорочення після додавання атропіну (2) та скорочення після сумісної дії атропіну та індометацину (3); горизонтальні риси зверху показують час електричної стимуляції; б, в: порівняння амплітуд (б) та тривалостей на рівні 0,25 амплітуди (в) активованих електричною стимуляцією скорочення смужок ГМД сечового міхура щурів з діабетом (І), щурів з діабетом та ознаками супутнього інтерстиціального циститу (ІІ) та щурів з індукованим циститом у контролі (ІІІ); наведені середні значення \pm с.п.с., $n=5-7$ для кожного випадку; * $P<0,05$

ГМД, активованих електричною стимуляцією, у цих тварин дещо відрізнявся. Основна відмінність полягала у тому, що тільки у контрольних щурів спостерігали незначне подовження тривалості фази релаксації (рис. 2, 3) при тому, що ні у контрольних щурів, ні у щурів з діабетом сама форма синаптично викликаного скорочення очевидних модифікацій не зазнавала. Також не було виявлено суттєвих відмінностей і в дії атропіну (1 мкмоль/л), який приблизно однаковою мірою (у середньому на 20%) пригнічував амплітуду скорочень смужок ГМД від цих тварин, яких піддавали дії пептидоглікану. Подальша аплікація на тлі атропіну індометацину (1 мкмоль/л) додатково пригнічувала амплітуду скорочень у контрольних тварин в середньому 48 %, а у тварин з діабетом – 42 %. Треба зазначити, що у дослідах на ГМД від контрольних щурів, сумісна аплікація атропіну та індометацину пригнічувала амплітуду скорочень в середньому на 37 %.

Таким чином, індукція системного запалення за допомогою пептидоглікану *Staphylococcus aureus* не відтворювала зміни у фор-

мі та амплітудно-часових характеристиках скорочень смужок ГМД сечового міхура з ознаками природного циститу від тварин з діабетом. Також було виявлено, що при системному запаленні, пов'язаному з ефектами пептидоглікану, внесок простагландинзалежного компонента в загальну амплітуду синаптично викликаних скорочень значно менший порівняно з циклофосфамідіндукованим циститом.

Геморагічний цистит – це багатофакторний патологічний стан, причинами якого може бути дисфункція епітелію, активація тканинних базофілів (mast cells), нейрогенне запалення. У разі циклофосфамідіндукованого циститу основним патологічним чинником вважається його токсичний метаболіт акролеїн, який здатен активувати сенсорні нервові аференти приводячи до вивільнення з них прозапальних нейропептидів (субстанція Р, кальцитонін ген-споріднений пептид) та простаноїдів [4, 19, 20]. При цьому мішенню прямої дії акролеїну є катіонний, кальцій-проникний канал з родини TRP – TRPA1, який еспресується в закінченнях сенсорних

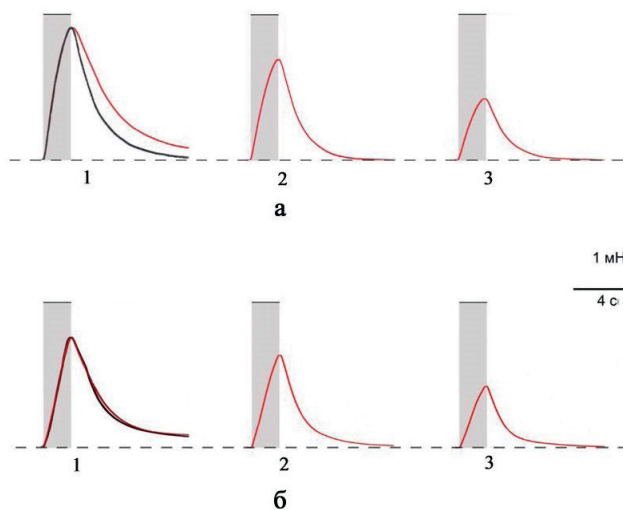


Рис. 2. Збільшення внеску пептидогліканом *золотистого стафілокока* холінергічного та простагландинзалежного компонентів у скорочення гладеньких м'язів детрузора (ГМД) сечового міхура щурів. Типові реєстрації скорочень смужок ГМД сечового міхура контрольних (а) і щурів з діабетом на (б) 3-тю добу після введення пептидоглікану; контрольне скорочення (1), скорочення після додавання атропіну (2) та сумісної дії атропіну з індометацином (3); для порівняння на контрольне скорочення накладено пронормоване з ним за амплітудою скорочення смужки ГМД контрольного щура (а1) і щура з діабетом (б1) без запалення, індукованого пептидогліканом; горизонтальні риски зверху – час електричної стимуляції

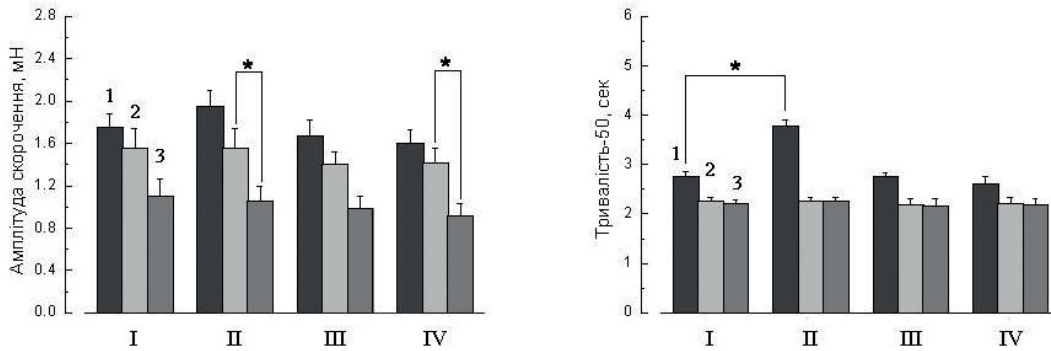


Рис. 3. Вплив пептидоглікану на компоненти скорочень гладеньких м'язів детрузора (ГДМ) сечового міхура контрольних щурів і щурів з діабетом. Порівняння амплітуд (а) і тривалостей на рівні 0,25 амплітуди (б) скорочення смужок ГДМ в контролі (1), після додавання атропіну (2) та суміші атропіну і індометацину (3); I – ГДМ контрольних тварин; II – ГДМ контрольних тварини, підданих дії пептидоглікану; III – ГДМ тварини з діабетом; IV – ГДМ тварин з діабетом, підданих дії пептидоглікану; наведені середні значення \pm с.п.с., $n=5-7$ для кожного випадку; * $P<0,017$

нейронів і є чутливим до низки екзогенних фізико-хімічних подразнювальних факторів (низькі температури, кулінарні спеції) та ендогенних сполук, що утворюються при запальних процесах (брадикінін, H_2S , реактивні форми кисню) [20, 21]. Більше того, агоністи TRPA1 здатні посилювати експресію циклооксигенази-2 [22].

У відповідності з таким механізмом дії наші експерименти показали, що введення циклофосфаміду як контрольним, так і щурам з діабетом збільшує внесок прозапального індометацинчутливого компонента синаптично викликаних скорочень смужок ГДМ. Зростання індометацинчутливого компонента, хоч і не таке значне, як у випадку з циклофосфамідом, спостерігалось нами і після виклику системної імуноопосередкованої запальної реакції у відповідь на введення пептидоглікану. Однак ні у разі з циклофосфамідом, ні з пептидогліканом збільшення простагландинзалежного компонента скорочень не супроводжувалося суттєвою модифікацією їх холінергічного компонента, вказуючи на те, що нейрогенне запалення переважно зачіпає аферентну гілку в регуляції скорочень, але тільки незначно впливає на вивільнення, стабільність та/або дію еферентних медіаторів, зокрема ацетилхоліну.

Таким чином, наші результати свідчать, що ускладнення діабету у вигляді циститу

саме по собі не є причиною істотних змін холінергічної нервово-м'язової передачі, які спостерігаються в сечовому міхурі тварин з діабетом з ознаками супутнього циститу, і спонукають до подальших пошуків механізмів цих змін.

Робота виконана за підтримки Національної академії наук України і Державного фонду фундаментальних досліджень грант F46.2/001.

**І.В. Владімірова^{1,3}, І.Б. Філіппов^{1,3},
А.Н. Падурару^{2,3}, Є.Я. Шуба^{1,3}, Е.М. Кулієва^{1,3},
Я.М. Шуба^{1,2,3}**

ВЛИЯНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫС

В данной работе было проверено предположение, что осложнения диабета – цистит или стафилококковая инфекция являются синергическими с диабетом факторами, приводящими к усилению нарушенной нервно-мышечной передачи в гладких мышцах детрузора (ГДМ) мочевого пузыря. У нормальных крыс и крыс с стрептозотоцининдіцированным сахарным диабетом интерстициальный цистит моделировали путем однократного интраперитонеального введения циклофосфамида (200 мг/кг), а системное воспаление – пептидогліканом *Staphylococcus aureus* (300мкг/кг). Циклофосфамидиндуцированный цистит независимо от наличия или отсутствия диабета приводил к незначительному увеличению атропинчувствительного холиннергического компонента сокращений полосок ГДМ, активированных электрической стимуля-

цей, і к усилению в них индометацинчувствительного провоспалительного компонента, связанного с активацией циклооксигеназы 1/2 и высвобождением простагландинов. Использование пептидогликана также увеличивало вклад как атропин- и индометацинчувствительного компонентов в сокращения, вызванных электрической стимуляцией, которые, однако, были менее выраженными, чем при циклофосфамидиндуцированном цистите. В общем, изменения синаптически вызванных сокращений при моделировании цистита и системного воспаления оказались намного меньше по сравнению с ГМД мочевого пузыря животных с диабетом и признаками сопутствующего цистита. Наши результаты указывают на необходимость поиска дополнительных факторов и механизмов, кроме цистита, приводящих к этим изменениям. Ключевые слова: сахарный диабет; цистит; мочевой пузырь; гладкие мышцы; сокращение; нервно-мышечная передача.

REFERENCES

1. Andrade EL, Ferreira J, André E, Calixto B. Contractile mechanisms coupled to TRPA1 receptor activation in rat urinary bladder. *Biochem Pharmacol.* 2006 Jun 28;72(1):104-14.
2. Opal SM, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med.* 1999 27(8):1608-16.
3. Vladimirova IA, Philypov IB, Paduraru ON, Shuba Éla, Kuliieva ÉM, Shuba IaM. Changes of neuromuscular transmission in smooth muscles of rats bladder with experimental diabetes. *Fiziol Zh.* 2014;60(2):31-7.
4. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-which is the main mechanism of action? *Eur Urol.* 2003 Jan;43(1):1-5.
5. de Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001 (41): 691-721.
6. Hegde SS, Eglén RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.* 1999 64 (6-7): 419-28.
7. Latifpour J, Gousse A, Kondo S, Morita T, Weiss RM. Effects of experimental diabetes on biochemical and functional characteristics of bladder muscarinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 248(1): 81-88.
8. Liu G1, Daneshgari F. Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jun;288(6):F1220-6.
9. Luheshi GN, Zar MA. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cholinergic motor transmission in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 1991 Jul;103(3):1657-62.
10. Mumtaz FH, Lau D.H, Siddiqui EJ, Morgan RJ, Thompson CS, Mikhailidis D.P. Changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in the diabetic rabbit bladder. *In Vivo.* 2006 20 (1): 1-4.
11. Morrow TJ. Animal models of painful diabetic neuropathy: the STZ rat model. *Curr Protoc Neurosci.* 2004 Nov; Chapter 9:Unit 9.18.
12. Firouz Daneshgari, Guiming Liu and Peter B. Imrey. Time Dependent Changes in Diabetic Cystopathy in Rats Include Compensated and Decompensated Bladder Function. *J. Urol.* 2006, July 176: 380-86.
13. Juszczak K, Gil K, Wyczolkowski M, Thor PJ. Functional, histological structure and mastocytes alterations in rat urinary bladders following acute and [corrected] chronic cyclophosphamide treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2010 Aug;61(4):477-82.
14. Filippov I. B., Shuba M. F., T. L. Davydovskaya, L. S. Kholodnaya, Pozur B.B. Effects of active substances from *Staphylococcus aureus* (protein A and peptidoglycan) on neurotransmitter-induced contractions of smooth muscles. *Neurophysiology.* 1996; January - November 28(4): 23239.
15. Fournier B, Philpott DJ. Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jul;18(3):521-40.
16. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol. Toxicol.* 2007 23(5):303-12.
17. McDonald C1, Inohara N, Nuñez G. Peptidoglycan signaling in innate immunity and inflammatory disease. *J Biol Chem.* 2005 May 27;280(21):20177-80.
18. Kusunoki T, Hailman E, Juan TS, Lichenstein HS, Wright SD. Molecules from *Staphylococcus aureus* that bind CD14 and stimulate innate immune responses. *J Exp Med.* 1995 182(6):1673-82.
19. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int.* 2008 Mar;101 Suppl 3:2-6.
20. Skryma R, Prevarskaya N, Gkika D, Shuba Y. From urgency to frequency: facts and controversies of TRPs in the lower urinary tract. *Nat Rev Urol.* 2011 8(11): 617-30.
21. Lapointe TK, Altier C. The role of TRPA1 in visceral inflammation and pain. *Channels (Austin).* 2011 5 (6): 525-29.
22. Moilanen LJ, Laavola M, Kukkonen M, Korhonen R, Leppänen T, Högestätt ED, Zygmunt PM, Nieminen RM, Moilanen E. TRPA1 contributes to the acute inflammatory response and mediates carrageenan-induced paw edema in the mouse. *Sci Rep.* 2012 2: 380.

Матеріал надійшов
до редакції 19.08.2013