

Роль K^+ -провідного каналу TREK-1 у механочутливості гладеньком'язових клітин детрузора сечового міхура щура

С.І. Єльяшов, Б.Р. Шаропов, Я.М. Шуба

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук України, Київ;
e-mail: s.yeliash@biph.kiev.ua

TREK-1 вважають основним механочутливим каналом у гладеньком'язових клітинах детрузора (клітини ГМД) сечового міхура. Метою нашого дослідження було виявити функціонування K^+ -провідного механочутливого каналу TREK-1 у клітинах ГМД щурів за допомогою методу patch-clamp у відповідь на гідродинамічну стимуляцію та з'ясувати вплив на нього агоніста каналів родини TREK – арахідонової кислоти (АК) і антагоніста TREK-1 каналу – L-метіоніну. Механічна стимуляція клітин ГМД за допомогою гідродинамічного удару призводила до виникнення в них мембранного струму з ознаками вираженого вихідного випрямлення при позитивних значеннях мембранного потенціалу, характерного для активації TREK-1. Прикладання АК (50 мкмоль/л) активувало струм із схожими характеристиками вихідного випрямлення. Блокатор TREK-1-каналів L-метіонін (10 мкмоль/л) майже повністю усував можливість генерації струму вихідного випрямлення у відповідь на гідродинамічну стимуляцію. Клітини ГМД також зберігали здатність до генерації механоактивованого струму із більш вираженим вхідним компонентом при заміщенні зовнішньо- і внутрішньоклітинних K^+ на Cs^+ . Зроблено висновок, що домінуючий механоактивований струм у клітинах ГМД щура переноситься K^+ -селективними TREK-1 каналами, але його незначна частка – іншими неселективними механочутливими катіонними каналами.

Ключові слова: механочутливість; сечовий міхур; гладеньком'язові клітини; TREK-1-канал.

ВСТУП

Механочутливість – одне з основних чуттів живих систем на рівні із світло-, температу-ро- та хемочутливістю [1]. У сечовому міхурі (СМ) вона здійснюється внаслідок функціонування специфічних іонних каналів, що реагують на механічні стимули (розтягнення, тиск, гідродинамічний зсув – shear stress) та переважно експресуються у сенсорних нервових закінченнях та клітинах уротелію [2, 3]. У низці праць показано, що за відсутності зв'язку зі спинним мозком, СМ зберігає механочутливі механізми регуляції, такі як наявність спонтанних скорочень, розтягнення стінок під час наповнення рідиною [2, 4]. Серед відомих механочутливих іонних каналів виявлено експресію TRPA1, TRPC1/4,

Piezo 2 та TRPV2 в аферентних нервових закінченнях СМ, а TRPV4, TRPV2, Piezo1, Piezo2 – в уротеліальному шарі [5]. Однак було встановлено, що у щурів та морських свинок чутливість стінок СМ до розтягнення зберігається і за відсутності уротеліального шару [6]. Також за допомогою скринінгових методів – полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією та імуногістохімією – показано, що деякі механочутливі іонні канали – TRPV4, TRPV2, Piezo1 та TREK-1 мають безпосередньо експресуватися і у м'язовому шарі СМ – детрузорі [7–9].

TREK-1 є типовим представником родини K^+ -провідних двопородоменних (K_{2P}) каналів. У міоцитах СМ, як і в низці інших гладеньком'язових клітин порожнистих

органів (кишечника, кровоносних судин, матки), він бере участь у підтриманні базального тонусу, регулює збудливість м'яза через гіперполяризацію та залучений у розвиток синдрому гіперзбудливого міхура та вікових проблемах нетримання сечі [10–12]. TREK-1 відіграє критичну роль у розслабленні матки під час вагітності та регулює продукцію вторинного месенджера NO в ендотелії [13]. TREK-1 є основним механочутливим каналом у м'язовому шарі СМ, активація якого модулюється арахідоною кислотою (АК) і який блокується L-метіоніном [14]. Наразі постулюється, що залежно від видової приналежності струм від механічної активації викликає розвиток гіперполяризації міоцита та розслаблення м'яза, що в свою чергу дає змогу СМ розтягуватись у фазі наповнення [15].

Мета нашого дослідження полягала у реєстрації механоактивованих гідродинамічним ударом струмів у ГМД клітинах щура та у визначенні за допомогою фармакологічних засобів внеску TREK-1 у загальну механічну чутливість клітин ГМД.

МЕТОДИКА

У дослідженні використовували ізольовані ферментативним способом клітини ГМД щурів лінії Вістар (12 самців віком 3 міс та масою 200–250 г), яких утримували з *ad libitum* харчуванням та водою у віварії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Експериментальні процедури були затверджені комітетом з біоетики Інституту (протокол № 3/21, від 23.09.21) та відповідали вимогам Директиви ЄС 2010/63/EU «Стосовно захисту тварин, що використовуються у наукових цілях».

Тварин анестезували інгаляцією CO₂ та декапітували. Ізольовані СМ поміщали у охолоджений до 4°C безкальцієвий розчин Тіроде (ммоль/л): NaCl – 135, KCl – 5, HEPES – 10, глюкоза – 5; рН 7,4 [16]. Під мікроскопічним контролем за допомогою мікроно-

жиць СМ очищали від шару уротеліальної тканини, подрібнювали на шматки розміром 1-2 мм та піддавали двоетапній ферментативній обробці. На першому етапі шматки тканини обробляли в 1 мл безкальцієвого розчину Тіроде з додаванням 1 мг/мл папаїну, 1 мг/мл бичачого сироваткового альбуміну та 1 мг/мл дитіотреїтолу протягом 25 хв, при 37°C з перемішуванням. На другому етапі розчин замінювали на низькокальцієвий розчин Тіроде (100 мкмоль/л CaCl₂) з додаванням 0,5 мг/мл колагенази II типу, 0,5 мг/мл інгібітора трипсину та 1 мг/мл бичачого сироваткового альбуміну та інкубували протягом 20 хв при 37°C. Далі шматки тканини піпетували, отриману суспензію центрифугували (200g, 4 хв), а осад ресуспендували у свіжому безкальцієвому розчині Тіроде. Всі реагенти, що використовували для ферментативної обробки були від фірми “Sigma” (США).

Макроскопічні трансмембранні струми реєстрували методом patch-clamp в конфігурації «ціла клітина» у нормальному зовнішньоклітинному розчині Тіроде (ммоль/л): NaCl – 135, KCl – 5, CaCl₂ – 2, MgCl₂ – 1, HEPES – 10, глюкоза – 5; рН 7,4. Реєструючі patch-мікропіпетки виготовляли з боросилікатного скла (“WPI”, США) у витяжці P-97 (“Sutter Instrument”, США). При заповненні мікропіпеток штучним внутрішньоклітинним розчином (ммоль/л): KCl – 20, глюконат калію – 108, CaCl₂ – 5, MgCl₂ – 1, EGTA – 8, HEPES – 10, Mg-АТФ – 2 (рН 7,4) їх опір становив 2–4 МОм. Трансмембранні струми клітин реєстрували з використанням patch-clamp підсилювача PC-One (“Dagan instrument”, США) та програмного забезпечення Clampex 8.0 (США). Струми досліджували за електрофізіологічним протоколом: підтримуючий потенціал становив –40 мВ; постійна гіперполяризація на рівні –100 мВ протягом 100 мс; лінійна наростаюча ділянка (ramp-ділянка) протягом 100 мс від –100 до +50 мВ (або +100 мВ); постійна деполяризація на рівні +50 мВ протягом 100 мс;

повернення до підтримуючого потенціалу. Протокол повторювали кожні 5 с.

Для блокування K^+ -струмів використовували зовнішній розчин для клітин з Cs^+ (ммоль/л): $NaCl - 135$, $CsCl - 5$, $CaCl_2 - 2$, $MgCl_2 - 1$, $HEPES - 10$, глюкоза $- 5$; рН 7,4 та внутрішньоклітинний розчин із заміщенням K^+ (ммоль/л): $EGTA - 8$, $CsCl - 115$, $HEPES - 10$, $CaCl_2 - 5$, $MgCl_2 - 1$ та $Mg-ATФ - 2$; рН 7,4.

Механічну стимуляцію проводили методом гідродинамічного удару видавлюванням на досліджувану клітину 50 нл зовнішньоклітинного розчину за 1 с з використанням мікроінжектора Nanoinject (“Drummond”, США). Скляна мікропіпетка, з якої видавлювали розчин, мала отвір діаметром 5–10 мкм та розташовувалася на відстані 5–15 мкм від досліджуваної клітини. Один цикл механічної стимуляції складався із серії 5 видавлювань впродовж 5 с.

Всі реагенти, використані у дослідженні, були від фірми “Sigma-Aldrich” (США). Стоковий розчин АК (10^{-1} моль/л) розводили у ДМСО, а L-метіонін (10^{-2} моль/л) – у H_2O . Для досягнення кінцевої робочої концентрації цих речовин їх додавали безпосередньо у зовнішньоклітинний розчин у необхідному об’ємі, АК – до $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л та L-метіонін – до 10^{-4} моль/л.

Аналіз зареєстрованих струмів проводили за допомогою програмного забезпечення Clampex 8.0 (США) та OriginLab (США). Для порівняння струми нормували до значення ємності мембрани клітин.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Механічна стимуляція клітин ГМД прикладанням гідродинамічного удару призводила до істотного збільшення вихідного компонента мембранного струму при мембранному потенціалі (V_m) +100 мВ зі щільністю $12,8 \pm 2,6$ пА/пФ ($n = 8$) та з одночасним майже непомітним збільшенням вхідного компонента при $V_m = -100$ мВ порівняно із відповідними контрольними рівнями до

стимуляції (див. рис. 1, а, г). Вольт-амперні характеристики (ВАХ) струмів до та після механічної стимуляції клітини, побудовані по гап-ділянкам, а також їх різниці, що, власне, і являє собою ВАХ-струму, безпосередньо активованого механічним стимулом, представлено на рис. 1, б. Потенціали реверсії ВАХ контрольного струму та струму під час механічної активації практично збігалися і становили близько -50 мВ, вказуючи на те, що в обох випадках ці струми переносяться сумішшю катіонів, можливо, через різні типи катіонних каналів, адже розрахунковий рівноважний калієвий потенціал (V_K) для наших експериментальних умов сягав $-81,7$ мВ. Однак ВАХ очищеного струму (див. рис. 1, б) мала ознаки сильного вихідного випрямлення, характерні для струму через механочутливий K^+ -провідний канал з родини двопородоменних калієвих каналів (K_{2P}) TREK-1 [17], який згідно з уніфікованою номенклатурою іонних каналів відомий ще під назвою K2P2.1. Потрібно зазначити, що з 22 клітин, досліджених на предмет їх реакції на гідродинамічний удар, тільки 8 відповідали генерацією TREK-1-подібного мембранного струму із характерним вихідним випрямленням, тоді як решта 14 клітин такої механічної чутливості не виявляли.

Оскільки TREK-1 був описаний як основний механочутливий іонний канал клітин ГМД, котрий відповідає за релаксацію СМ під час його наповнення [14], у наших наступних експериментах ми зосередилися на отриманні доказів того, що струм міоцитів детрузора, активований у відповідь на гідродинамічний удар, переноситься саме через цей канал.

Якщо перед механічною стимуляцією у вигляді гідродинамічного удару до клітини ГМД попередньо прикласти L-метіонін (10 мкмоль/л) то це призводило до істотного пригнічення можливості активації струму вихідного випрямлення ($n = 3$; див. рис. 1). Оскільки L-метіонін є блокатором TREK-1-каналів [14], то це вагомий доказ того,

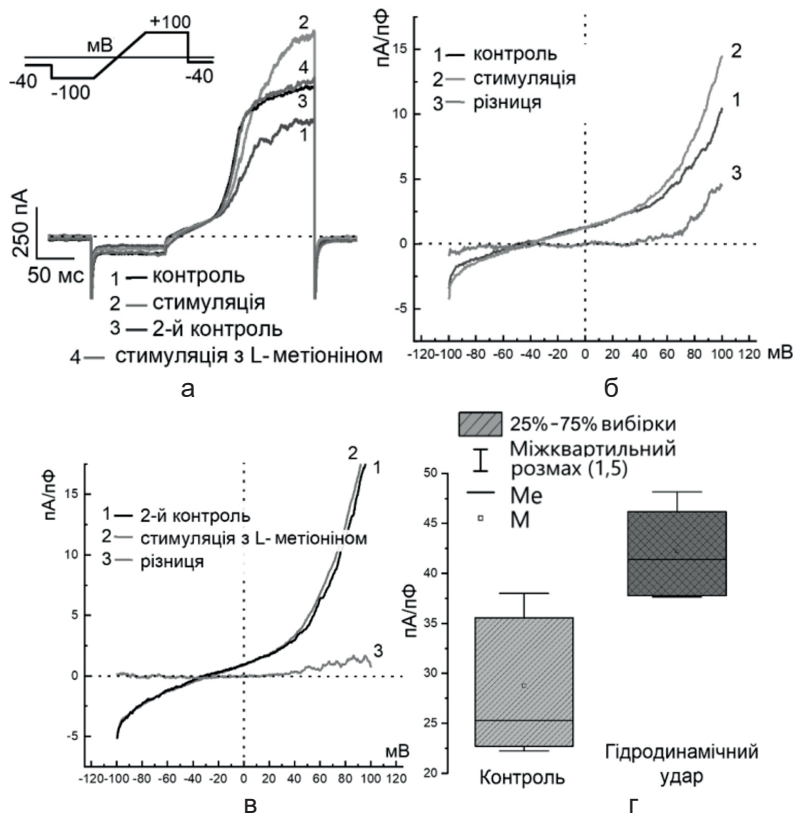


Рис. 1. Механоактивовані TREK-1-опосередковані струми у гладеньком'язових клітинах детрузора (ГМД) щурів: а – репрезентативні мембранні струми ізольованої клітини ГМД; б – вольт-амперна характеристика (ВАХ) струмів під час контрольної механоактивації; в – ВАХ струмів під час блокування TREK-1 L-метіоніном; г – порівняння щільності вихідного струму при мембранному потенціалі +100 мВ до та під час механічної стимуляції гідродинамічним ударом (n = 8)

що генерація цього струму в міоцитах щурів є результатом механоактивації саме TREK-1. Однак не повне блокування струму L-метіоніном може вказувати на наявність у клітин ГМД щура ще якогось типу механоактивованих каналів.

АК – активатор TREK-1-каналів, здатний, навіть, усувати вихідне випрямлення і перетворювати у класичні калієві канали втрат (тобто ті, які є конститутивно відкритими) [17, 18]. У наших досліджах прикладання АК до ізольованих клітин ГМД викликало генерацію ними мембранного струму з щільністю струму $14,6 \pm 5,4$ пА/пФ на позитивних потенціалах (n = 7) з ідентичними характеристиками вихідного випрямлення до струму, активованого гідродинамічним ударом (див. рис. 2) і з

дещо вищою, хоч і статистично не значущою, різницею щільності при позитивних потенціалах ($\Delta 1,8$ пА/пФ; див. рис. 2, в). Отже схожість механоактивованих і АК-активованих струмів у клітинах ГМД щурів є додатковим доказом того, що обидва вони переносяться через TREK-1-канали.

TREK-1 є K^+ -селективним каналом, а тому для перевірки того, чи ще якісь додаткові катіонні канали роблять внесок у механоактивований струм ізольованих клітин ГМД ми провели експерименти із зовнішньо- і внутрішньоклітинними розчинами, в яких K^+ були еквімолярно замінені на Cs^+ (n = 3). Це призвело, насамперед, до помітного зменшення контрольного базового струму у вихідному напрямку, а механічна стимуляція клітин гідродинамічним ударом виклика-

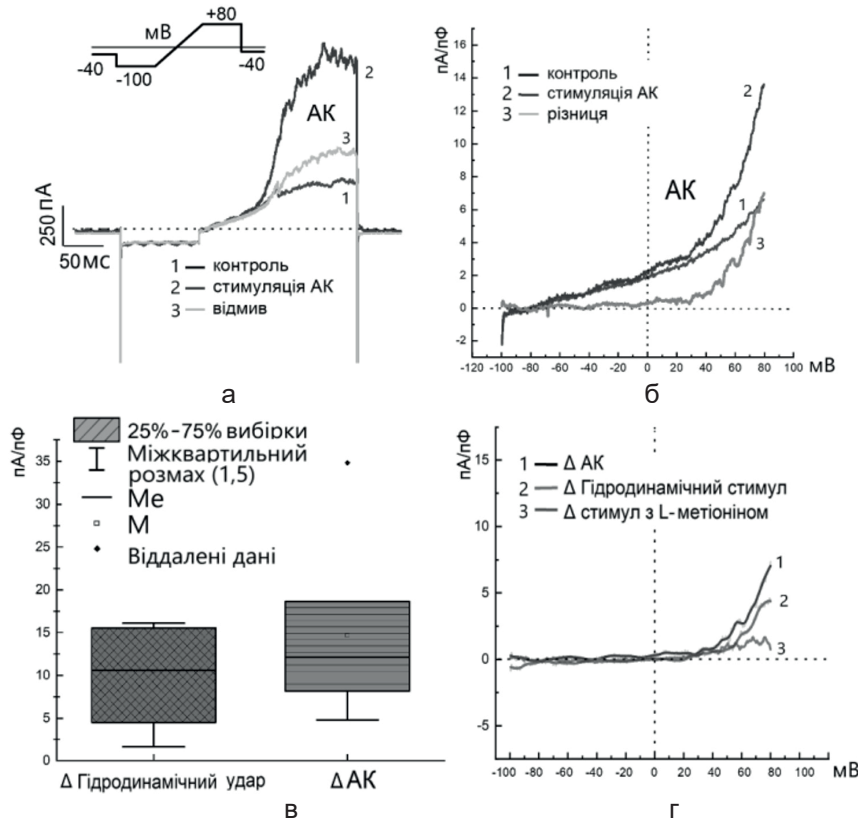


Рис. 2. Активовані арахідоною кислотою (АК) TREK-1-специфічні струми гладеньком'язових клітин детрузора (ГМД): а – репрезентативні мембранні струми ізольованої клітини ГМД у відповідь на прикладання активатора TREK-1-каналів арахідонової кислоти (АК, 50 мкмоль/л); б – вольт-амперна характеристика (ВАХ) базового струму (1), АК-активованого (2) та очищеного АК-активованого струму (3); в – порівняння щільності компонентів вихідного очищеного струму при мембранному потенціалі +100 мВ (n = 8); г – ВАХ очищених струмів без блокатора (1, 2) та за його наявності (3)

ла збільшення струму як у вхідному, так і у вихідному напрямках, але зі значно нижчою амплітудою (рис. 3). Побудова ВАХ базового струму, максимального струму у відповідь на механічну стимуляцію та очищеного струму не показали наявності вираженого вихідного випрямлення жодного з них при близьких значеннях потенціалу реверсії в ділянці -50 мВ (див. рис. 3, б). Це означає, що на додаток до TREK-1-каналів у мембрані клітин ГМД дійсно існують ще певні слабоселективні катіонні канали, які роблять внесок у загальний механоактивований струм.

Як уже зазначалося, серед 22 досліджених клітин 14 (тобто 64%) виявилися нечутливими до механічної стимуляції гідродинамічним ударом. Водночас ці клітини демонстрували

доволі типові струми за умов спокою, характерною ознакою яких були значні флуктуації амплітуди у вихідному напрямку при позитивних значеннях потенціалу внаслідок активації K^+ -каналів великої провідності (якими можуть бути калієві канали великої проникності – big conductance calcium-activated potassium channels – BK channels) [19]. Лише 8 клітин ГМД (тобто 36%) генерували мембранний струм у відповідь на гідродинамічний удар. Відомо, що детрузор як м'яз СМ, складається з 3 шарів, розташованих у різних проекціях, через що клітини з них можуть мати негомогенну експресію рецепторів, а також відмінність пов'язана з розташуванням клітин ГМД поруч з вхідними/вихідними отворами органа

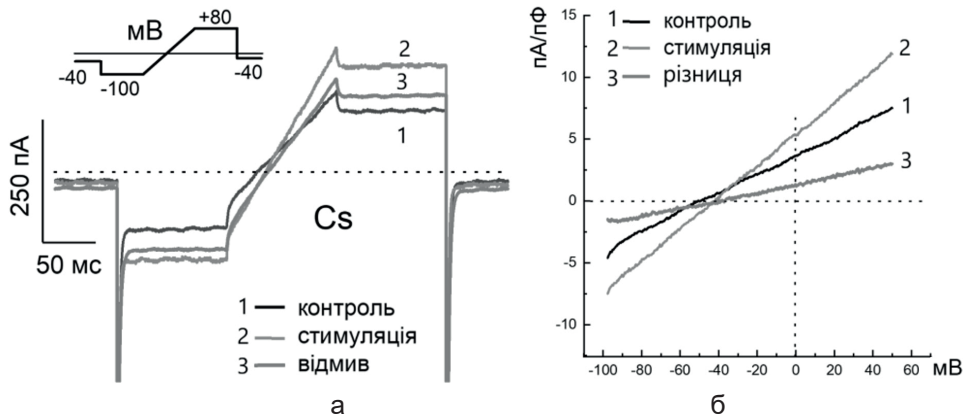


Рис. 3. Механоактивовані струми гладеньком'язових клітин детрузора (ГМД) при заміні внутрішньо- і зовнішньоклітинного K^+ на Cs^+ : а – репрезентативні мембранні струми клітини ГМД; б – вольт-амперна характеристика струмів при блокуванні K^+ -струмів

[4], тому зафіксована нами гетерогенність в їх чутливості до гідродинамічної стимуляції може бути спричинена належністю до різних м'язових шарів.

Збереження механочутливості клітини ГМД щура при блокуванні TREK-1 зокрема та K^+ -струмів загалом є аргументом проти тези, що була сформульована в останні роки стосовно ексклюзивності TREK-1 у забезпеченні механочутливості ГМД та здатності СМ до розтягнення при його наповненні [15]. Отримані нами результати можуть вказувати на наявність у клітинах ГМД крім K^+ -провідного каналу ще й певного неселективного механочутливого катіонного каналу з можливою проникністю Na^+ , Ca^{2+} і, навіть, Cs^+ . Потенційними каналами, що мають подібні характеристики, є раніше виявлені скринінговими методами (RT-PCR та імуногістохімія) канали Piezo1, TRPA1, TRPV2 та TRPV4 [8–10]. Так, на багатоклітинних препаратах СМ було показано участь каналу TRPV4 у спонтанному скороченні [5], однак функціональну його наявність саме в ізольованих клітинах ГМД досі не доведено. Водночас у клітинах ГМД було показано експресію каналу Piezo1 [21]. Проте питання про його фізіологічну роль саме в клітині ГМД залишається недослідженим.

ВИСНОВКИ

1. Механічна стимуляція гідродинамічним ударом викликає активацію мембранного струму в 36% клітин ГМД щура. Основний компонент цього струму з високою ймовірністю зумовлений відкриттям механочутливого, K^+ -селективного TREK-1 каналу.

2. TREK-1 не єдиний функціонуючий механорецептор у клітинах ГМД. Другий потенційний механорецептор – катіонний канал(и) з проникністю Na^+ , Ca^{2+} і, можливо, Cs^+ , що генерує входні струми у відповідь на гідродинамічну стимуляцію.

3. Клітини ГМД щура є негомогенними щодо їх чутливості до гідродинамічної стимуляції, що може пояснюватись належністю до різних м'язових шарів.

Ця робота присвячена нашому другу і колезі, Герою України Б.Р. Шаропову, який загинув смертю хоробрих, відбиваючи російську навалу. Робота виконана за підтримки гранту 2020.02/0189 від Національного Фонду Досліджень України.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

S.I. Yeliashov, B.R. Sharopov, Ya.M. Shuba

ROLE OF POTASSIUM CHANNEL TREK-1 IN MECHANOSENSITIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS FROM RAT DETRUSOR*Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: s.yeliash@biph.kiev.ua*

Currently, TREK-1 is considered to be the main mechanosensitive channel in detrusor smooth muscle (DSM) cells. The aim of our study was to detect the functioning of the K⁺-conducting mechanosensitive TREK-1 channel in rat DSM cells using the patch-clamp technique in response to hydrodynamic stimulation (shear stress) and to determine the effects of a TREK-1 agonist – arachidonic acid (AA) and an antagonist – L-methionine. Mechanical stimulation of DSM cells using hydrodynamic stress led to the appearance of a membrane current with signs of pronounced outward rectification at positive membrane potentials, which is typical of TREK-1 activation. The application of AA (50 mcmol/l) activated a current with similar characteristics of the outward rectification to the shear stress-activated one. L-methionine (10 mcmol/l) almost completely prevented the generation of an outwardly rectifying current in response to shear stress stimulation. DSM cells also retained the ability to generate a mechanoactivated current with a more pronounced inward component when extracellular and intracellular K⁺ were replaced by Cs⁺. It was concluded that the dominant mechanoactivated current in rat DSM cells is carried by K⁺-selective TREK-1 channels, but a small portion of this current can also be carried by other non-selective mechanosensitive cation channels.

Key words: mechanosensation; urinary bladder; smooth muscle cells; shear stress; TREK-1.

REFERENCES

1. Volkers L, Mechoukhi Y, Coste B. Piezo channels: from structure to function. *Pflüg Arch.* 2015 Jan;467(1):95-9.
2. Araki I. TRP channels in urinary bladder mechanosensation. *Adv Exp Med Biol.* 2011;704:861-79.
3. Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev.* 2013 Apr;93(2):653-80.
4. Deruyver Y, Weyne E, Dewulf K, Rietjens R, Pinto S, Van Ranst N, et al. W. Intravesical activation of the cation channel TRPV4 improves bladder function in a rat model for detrusor underactivity. *Eur Urol.* 2018 Sep;74(3):336-45.
5. Merrill L, Gonzalez EJ, Girard BM, Vizzard MA. Receptors, channels, and signalling in the urothelial sensory system in the bladder. *Nat Rev Urol.* 2016 Mar 1;13(4):193-204.
6. Zagorodnyuk VP, Gibbins IL, Costa M, Brookes SJH, Gregory SJ. Properties of the major classes of mechanoreceptors in the guinea pig bladder. *J Physiol.* 2007 Nov 14;585(1):147-63.
7. Dalghi MG, Ruiz WG, Clayton DR, Montalbetti N, Daugherty SL, Beckel JM, Carattino MD, Apodaca G. Functional roles for PIEZO1 and PIEZO2 in urothelial mechanotransduction and lower urinary tract interoception. *JCI Insight.* 2021 Oct 8;6(19):e152984.
8. Vanneste M, Segal A, Voets T, Everaerts W. Transient receptor potential channels in sensory mechanisms of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol.* 2021 Mar 1;18(3):139–59.
9. Dalghi MG, Ruiz WG, Clayton DR, Montalbetti N, Daugherty SL, Beckel JM, Carattino MD, Apodaca G. Expression and distribution of PIEZO1 in the mouse urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Aug 1;317(2):F303-21.
10. Bechard E, Bride J, Le Guennec JY, Brette F, Demion M. TREK-1 in the heart: Potential physiological and pathophysiological roles. *Front Physiol.* 2022 Dec 22;13.
11. Pineda RH, Nedumaran B, Hypolite J, Pan XQ, Wilson S, Meacham RB, Malykhina AP. Altered expression and modulation of the two-pore-domain (K_{2p}) mechanogated potassium channel TREK-1 in overactive human detrusor. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Aug 1;313(2):F535-46.
12. Pineda RH, Hypolite J, Lee S, Carrasco A Jr, Iguchi N, Meacham RB, Malykhina AP. Altered detrusor contractility and voiding patterns in mice lacking the mechanosensitive TREK-1 channel. *BMC Urol.* 2019 May 21;19(1):40.
13. Goonetilleke L, Quayle J. TREK-1 K⁺ channels in the cardiovascular system: their significance and potential as a therapeutic target. *Cardiovascul Ther.* 2010 Oct 14;30(1):e23-9.
14. Qi L, Pan X, Chang S, S. Bruce Malkowicz, Guzzo TJ, Malykhina AP. Response of the human detrusor to stretch is regulated by TREK-1, a two-pore-domain (K_{2p}) mechano-gated potassium channel. *J Physiol.* 2014 May 21;592(14):3013-30.
15. Pineda RH, Hypolite J, Lee S, Carrasco A Jr, Iguchi N, Meacham RB, Malykhina AP. Altered detrusor contractility and voiding patterns in mice lacking the mechanosensitive TREK-1 channel. *BMC Urol.* 2019 May 21;19(1):40.
16. Sharopov BR, Shuba YM. Activation of TRPV1 by nitric oxide donors requires co-application of sulfhydryl-containing reagent. *Fiziol Zh.* 2017;63(2):3-9. [Ukrainian].
17. Djillani A, Mazella J, Heurteaux C, Borsotto M. role of trek-1 in health and disease, focus on the central nervous system. *Front Pharmacol.* 2019 Apr 11;10:379.
18. Patel AJ, Honoré E, Maingret F, Lesage F, Fink M, Duprat F, Lazdunski M. A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K⁺ channel. *EMBO J.* 1998 Aug 3;17(15):4283-90.
19. Petkov GV. Central role of the BK channel in urinary bladder smooth muscle physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014 Sep 15;307(6):R571-84.
20. Beča KIK, Girard BM, Heppner TJ, Hennig GW, Herrera GM, Nelson MT, Vizzard MA. The role of PIEZO1 in

urinary bladder function and dysfunction in a rodent model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021 Oct 12;2:748385.
21. Miyamoto T, Mochizuki T, Nakagomi H, Kira S, Watanabe

M, Takayama Y, Suzuki Y, Koizumi S, Takeda M, Tominaga M. Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca^{2+} influx and ATP release in urothelial cell cultures. *J Biol Chem*. 2014 Jun 6;289(23):16565-75.

*Матеріал надійшов
до редакції 13.11.23*