

УДК 611.621/.018.1:616.65:616.62-008.22

РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ДЕТРУЗОРА И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗВИТИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Неймарк А.И., Исаенко В.И.,

Молодых О.П., Колдышева Е.В., Жук А.Г., Лихачев А.Г.

*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,**Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучен характер структурной реорганизации гладкомышечных клеток детрузора гиперактивного мочевого пузыря и предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии. Показано, что ремоделирование гиперактивного детрузора и предстательной железы в значительной степени обусловлено дистрофически-атрофическими изменениями и элиминацией гладкомышечных клеток с развитием компенсаторной гипертрофии сохранившихся клеток и заместительным диффузным или очагово-диффузным фиброзом. К важной патоморфологической особенности гиперактивного мочевого пузыря относится очаговая или диффузная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация всех оболочек детрузора. Эти изменения коррелируют с выраженным ремоделированием glandularного и фиброзно-мышечного слоев предстательной железы. В детрузоре гиперактивного мочевого пузыря и предстательной железе при доброкачественной гиперплазии выделены стереотипные формы внутриклеточной реорганизации гладкомышечных клеток, которые отражают как компенсаторно-приспособительные реакции (гипертрофированные клетки с малоизмененной ультраструктурой), так и типы повреждений гладкомышечных клеток («темные» клетки с высокой электронной плотностью и «светлые» клетки с выраженным лизисом миофиламентов и дискмплексацией органелл). Установленные типы внутриклеточной реорганизации гладкомышечных клеток гиперактивного детрузора и предстательной железы могут быть использованы в качестве критериев выраженности ремоделирования мочевого пузыря.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, патоморфология, ультраструктура

ROLE OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL REORGANIZATIONS OF DETRUSOR AND PROSTATIC SMOOTH MUSCLE CELLS IN DEVELOPMENT OF OVERACTIVE BLADDER

Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Neimark A.I., Isaenko V.I.,

Molodykh O.P., Koldysheva E.V., Zhuk A.G., Likhachev A.G.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, e-mail: pathol@soramn.ru

Main characteristics of structural reorganization of smooth muscle cells of overactive detrusor in benign prostatic hyperplasia were studied. It is shown that the remodeling of overactive detrusor and prostate gland is caused by dystrophy, atrophy and elimination of smooth muscle cells with the development of compensatory hypertrophy of surviving cells and substitution diffuse or focal-diffuse fibrosis. The important pathomorphologic feature of overactive bladder is focal or diffuse lymphocyte-plasmocyte infiltration affecting all layers of detrusor. These changes correlate with significant remodeling of glandular and fibro-muscular layers of the prostate gland. The stereotype forms of intracellular reorganization of smooth muscle cells, which reflect both compensatory-adaptive reactions (hypertrophied cells with little changed ultrastructure) and damage types of smooth muscle cells (the «dark» cells with high electron density and the «pale» cells with pronounced myofilament lysis and organelle decomposition) were revealed in overactive bladder detrusor and in prostate under benign hyperplasia. Established types of intracellular reorganization of the smooth muscle cells of overactive detrusor and prostate gland can be used as criteria of severity of remodeling of the bladder.

Keywords: hyperactive urinary bladder, prostate benign hyperplasia, pathomorphology, ultrastructure

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) характеризуется ургентными позывами к мочеиспусканию с недержанием мочи или без него, учащенным мочеиспусканием и ноктурией, что значительно снижает качество жизни пациентов [2, 9, 13]. У мужчин одной из ведущих причин возникновения ГАМП считается обструкция нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1]. В то же время взаимосвязь между ГАМП и простатической обструкцией мочевых путей до настоящего времени остается недостаточно изученной. Длительные наблюдения (свыше 10 лет) за

пациентами показали, что тяжесть симптомов ГАМП с возрастом ухудшается, хотя обструкция при этом может не усиливаться [6]; примерно у 40% мужчин нарушения мочеиспускания сохраняются после оперативного устранения обструкции мочевых путей [1]. Степень дисфункции и ремоделирования мочевого пузыря при ДГПЖ может значительно варьироваться, однако в настоящее время отсутствуют достаточно надежные и информативные клинические критерии для оценки выраженности такого ремоделирования.

При изучении патофизиологических механизмов ГАМП в последнее время особое

внимание уделяется системным и местным нейрональным нарушениям, иммунным сдвигам, дисфункции гладкомышечных клеток (ГМК) детрузора. В то же время следует отметить, что характеристике структурно-функциональных изменений ГМК мочевого пузыря и предстательной железы (ПЖ) при разных патологических процессах уделяется мало внимания. ГМК при ДГПЖ практически не бывают объектом самостоятельного исследования, что не позволяет судить о вкладе разных вариантов их структурно-функционального ремоделирования в развитие патологии нижних мочевых путей. Неудовлетворительные результаты лечения ГАМП связаны с недостаточным пониманием структурно-функциональных изменений нижних мочевых путей у больных с ДГПЖ и, как следствие, выбором неадекватных подходов к лечению.

Цель исследования – изучить основные типы повреждений и ремоделирования ГМК детрузора и ПЖ при ГАМП на фоне ДГПЖ.

Материал и методы исследования

Образцы ПЖ и детрузора (размерами 0,5–1,0 см), полученные в диагностических целях у 87 пациентов с ДГПЖ (средний возраст $66,3 \pm 0,6$ лет), фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, заключали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону. Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Для получения полутонких и ультратонких срезов образцы фиксировали в 4%-м параформальдегиде, постфиксировали в 1%-м четырехокиси осмия, после дегидратации заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратомах LKB III и Leica ULTRACUT EM UC7 (Leica, Германия). Полутонкие срезы окрашивали азуром II, ультратонкие – контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Парафиновые и полутонкие срезы исследовали в универсальном микроскопе Leica DM 4000B, фотографировали с помощью цифровой камеры Leica DFC320 с использованием компьютерной программы Leica QWinV3. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе JEM1400 (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ, фотографировали с помощью цифровой камеры Veleta при использовании программного обеспечения iTEM (Olympus, Япония, Германия).

С помощью тестовой решетки (256 точек) оценивали объемную плотность соединительной ткани, ГМК, их ядер. Количественные данные сравнивали с образцами мочевого пузыря, взятыми при аутопсии из аналогичных с прижизненными исследованиями локализаций у 12 мужчин (средний возраст $67,5 \pm 0,8$ лет), умерших от различных причин и не имевших ДГПЖ. Количественные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы SPSS. Для анализа межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента; значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ДГПЖ выявлялись симптомы ГАМП: поллакиурия (более 8 микций за сутки), ноктурия (1–2 микции за ночь), императивные позывы. Характерными были комбинированные расстройства мочеиспускания, увеличение уровня простатспецифического антигена в крови (до $1,29 \pm 0,19$ нг/мл), которое всегда сопровождалось увеличением объема ПЖ (до $43,34 \pm 2,02$ см³).

Во фрагментах детрузора мочевого пузыря присутствовали, как правило, все слои. Слизистая оболочка была покрыта переходным эпителием (уротелием), часто образывала складки, формируя псевдоэпителиальные выросты. Отмечались умеренные и выраженные дистрофические изменения эпителиоцитов с формированием вокруг ядер зон «опустошения». В собственной пластинке слизистой оболочки часто регистрировался выраженный отек, лимфостаз; отмечалось формирование многочисленных лакунообразных щелей, что придавало собственной пластинке ячеистый вид. В собственной пластинке всегда наблюдалась диффузная или очаговая мононуклеарная (лимфоцитарно-плазмочитарная) инфильтрация; в некоторых образцах присутствовали крупные лимфоидные фолликулы.

В подслизистой оболочке (основе) разрозненные ГМК и/или их пучки были оплетены утолщенными пучками коллагеновых волокон. Отмечались как дистрофически-атрофические, так и гипертрофические изменения ГМК. Лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация была очаговой (преимущественно периваскулярной) или диффузной, очень выраженной. Мышечная оболочка мочевого пузыря была образована пучками ГМК, которые располагались под разными углами друг к другу. К важным патоморфологическим характеристикам ГМК при ГАМП следует отнести их выраженную фенотипическую гетерогенность (полиморфизм, разнообразие). В составе мышечных пучков находились дистрофически и некробиотически измененные ГМК (с вакуолизацией, конденсацией) и литическими изменениями саркоплазмы) и гипертрофированные ГМК. О гипертрофии ГМК косвенно свидетельствовало уменьшение их ядерно-цитоплазматического соотношения – на 25% ($с 0,036 \pm 0,003$ в группе сравнения до $0,027 \pm 0,001$, $p < 0,05$).

В мышечной оболочке мочевого пузыря всегда регистрировалась разной степени выраженности диффузная и/или мелкоочаговая лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация.

трация. Анализ выраженности мононуклеарной инфильтрации в разных оболочках стенки мочевого пузыря свидетельствовал о том, что распространение инфильтрата происходило от слизистой к мышечной оболочке начиная с периваскулярных зон. Во всех образцах выявлен выраженный межпучковый и межволоконный (межклеточный) фиброз, иногда со значительными разрастаниями соединительной ткани, объемная плотность которой достоверно возрастала на 142% (от $10,31 \pm 1,95\%$ в группе сравнения до $24,96 \pm 3,67\%$, $p < 0,01$). При этом объемная плотность ГМК достоверно снижалась на 39% (с $50,63 \pm 0,78$ до $41,02 \pm 1,44\%$, $p < 0,05$).

Патоморфологический анализ фрагментов ПЖ при ее доброкачественной гиперплазии свидетельствовал о значительных изменениях архитектоники органа – ремоделировании как железистого, так и фиброзно-мышечного отделов. В железистом отделе нарушения эвакуации простатического секрета и кистозная трансформация концевых отделов желез с метаплазией эпителия сопровождалась очаговой и/или очагово-диффузной лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрацией с деструкцией в таких участках гладкомышечного каркаса и развитием выраженного заместительного фиброза. В малоизмененных участках развивалась компенсаторная гипертрофия ГМК. Ремоделирование фиброзно-мышечного слоя определялось сочетанием дистрофически-атрофических и гипертрофических изменений ГМК, значительной диффузной и/или очагово-диффузной мононуклеарной инфильтрацией и выраженным межпучковым и межволоконным фиброзом.

По данным ультраструктурного анализа, выраженная фенотипическая гетерогенность ГМК в детрузоре при ДГПЖ была обусловлена характером внутриклеточных изменений и размерами клеток. Выделены три субпопуляции ГМК: клетки с малоизмененной ультраструктурой; «темные» клетки с высокой электронной плотностью и компактным расположением ультраструктур; «светлые» клетки с выраженным лизисом миофиламентов, их редукцией и дисконкомплексацией органелл. ГМК с малоизмененной ультраструктурой были, как правило, гипертрофированными; в их саркоплазме присутствовало большое количество гранул гликогена и рибосом; часто наблюдалась секвестрация гликогена. Практически всегда в ГМК присутствовали вакуоли разных размеров, иногда с небольшим количеством хлопьевидного содержимого или остаточными тельцами, отмечались очаговое расширение и дегрануляция гранулярной саркоплазматической сети.

В «темных» ГМК отмечалась компактная упаковка миофиламентов, в результате чего их электронная плотность значительно повышалась, очень плохо различались другие органеллы; митохондрии были единичными. Отличительной особенностью этих клеток от клеток двух других типов было присутствие в их саркоплазме огромных вакуолеподобных расширений (рис. 1), «опустошений», чаще в околядерной зоне. В таких опустошенных зонах саркоплазмы регистрировались лишь отдельные остаточные тельца. В «светлых» ГМК с выраженными литическими изменениями присутствовали редкие миофиламенты, значительно расширенные профили гранулярной саркоплазматической сети и немногочисленные мелкие митохондрии, в которых отмечался лизис матрикса. В большинстве светлых клеток значительным литическим изменениям подвергалась околядерная зона.

В ПЖ, как и в образцах мочевого пузыря при ДГПЖ, также выявлены три структурно-функциональных типа ГМК: малоизмененные (преимущественно гипертрофированные), «темные» и «светлые» клетки с литическими изменениями миофиламентов. Важной особенностью внутриклеточной реорганизации ГМК при ДГПЖ было появление в их саркоплазме многочисленных вакуолей, размеры которых значительно варьировались (рис. 2). «Темные» ГМК имели такое же строение, как и в детрузоре, но с более выраженными деструктивными изменениями митохондрий. «Темные» гладкомышечные клетки и их ядра характеризовались выраженным полиморфизмом, который, наряду с отслоением базальных мембран, может свидетельствовать о повреждениях их цитоскелета. В совокупности подобные ультраструктурные изменения, вероятно, отражают необратимые дегенеративные изменения и свидетельствуют о гибели клеток. В «светлых» ГМК отмечался как очаговый лизис и разрежение миофиламентов, так и диффузный, иногда значительный, лизис миофиламентов. В биоптатах ПЖ соотношение «темных» и «светлых» клеток заметно варьировалось.

Фенотипическая гетерогенность ГМК детрузора при ГАМП относится к наиболее часто регистрируемым феноменам структурной реорганизации мышечной оболочки мочевого пузыря как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [7]. Особенности внутриклеточной реорганизации ГМК ПЖ при доброкачественной гиперплазии исследованы в меньшей степени. Фенотипическая гетерогенность ГМК проявляется не только при патологических состояниях, но и в условиях нормального

развития (в том числе, и в эмбриогенезе) и определяется особенностями их функционирования в разных органах. В этом аспекте ГМК принято классифицировать на два основных типа – висцеральные и со-

судистые [6]. В основу этой классификации положены особенности строения мембран ГМК, генерирования потенциала действия и, как следствие, особенности сократительной активности.

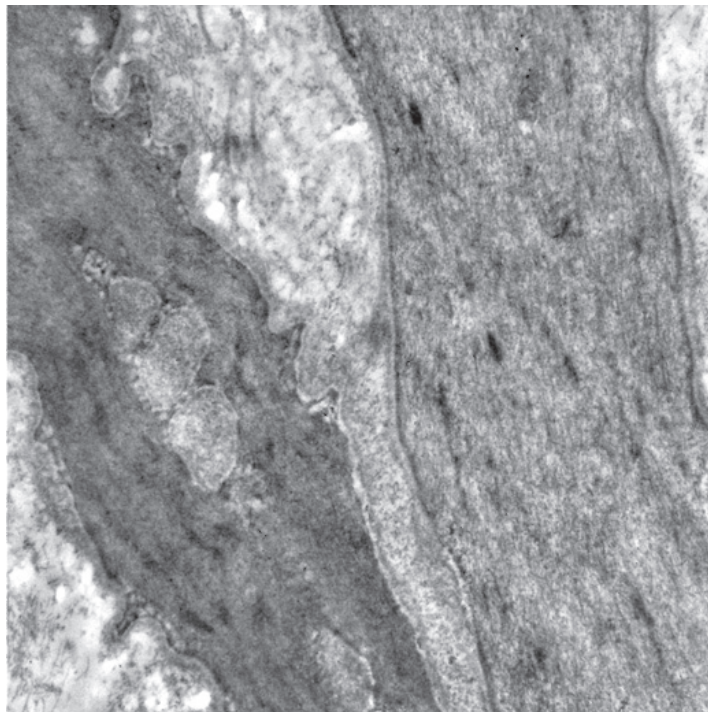


Рис. 1. Малоизмененная и «темная» гладкомышечные клетки в детрузоре гиперактивного мочевого пузыря. В «темной» клетке вакуолеобразные расширения саркоплазматической сети. Ув. 25 000

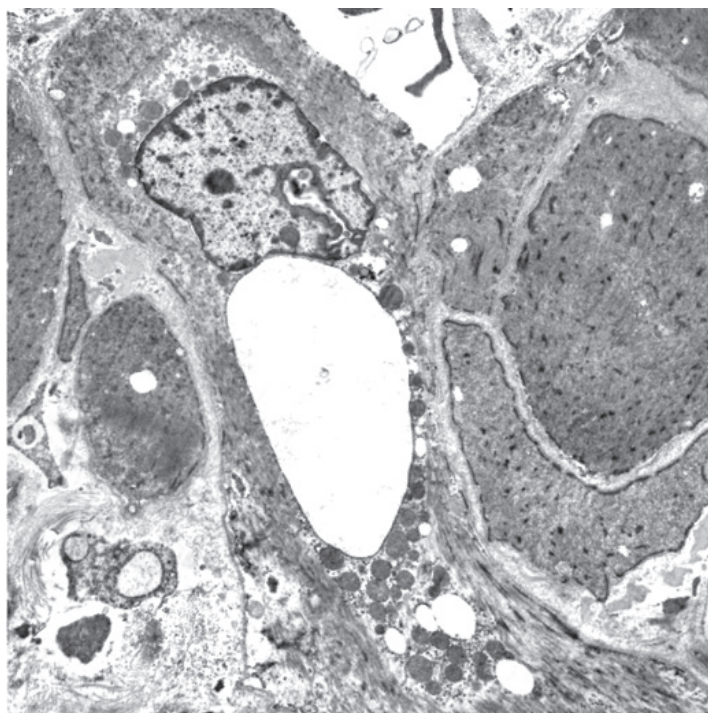


Рис. 2. Значительные расширения гранулярной саркоплазматической сети в гладкомышечной клетке в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии. Ув. 8 000

ГМК в висцеральных органах (желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, ПЖ) относятся к так называемым «фазным» ГМК, которые электромеханически сопряжены и функционируют как единый синцитий. Потенциал действия в таком синцитии передается от одних ГМК к другим через щелевые соединения. Такие ГМК в определенной степени являются аналогами быстрых поперечно-полосатых мышц. К важным особенностям функционирования ГМК в висцеральных органах относится способность небольшого количества клеток спонтанно генерировать потенциал действия, т.е. быть пейсмейкерами. ГМК сосудов являются «тоническими», функционируют как отдельные единицы и могут рассматриваться в качестве аналогов медленных поперечно-полосатых мышц.

Выявленные нами ультраструктурные изменения ГМК в детрузоре и ПЖ, их фенотипическая гетерогенность могут отражать как процесс замещения популяции «фазных» ГМК «тоническими» в результате изменений условий функционирования, так и разные типы повреждения ГМК и развивающиеся в ответ на повреждения регенераторные и компенсаторно-приспособительные реакции. Комплекс ультраструктурных изменений «светлых» ГМК детрузора и ПЖ отражает развитие их регенераторно-пластической недостаточности, к наиболее значимым проявлениям которой относятся выраженный лизис миофиламентов и значительные расширения гранулярной саркоплазматической сети. «Светлые» клетки с лизисом миофиламентов могут представлять собой также финальные стадии регенераторно-пластической недостаточности гипертрофированных ГМК в стадии декомпенсации. «Темные» ГМК можно рассматривать в качестве аналогов контрактурно измененных кардиомиоцитов и поперечно-полосатых соматических мышечных волокон [3, 4]. «Темные» ГМК, судя по строению их ядра, и «светлые» клетки с выраженным лизисом миофиламентов, вероятно, должны подвергаться гибели и элиминации.

Гипертрофия ГМК, которая развивается как в ГАМП, так и в ПЖ при доброкачественной гиперплазии, является универсальной компенсаторно-приспособительной реакцией этих клеток, развивающейся в ответ на усиление функциональной нагрузки, необходимой для преодоления обструкции, и для компенсации количественного дефицита ГМК в результате их гибели и элиминации. Гипертрофическое ремоделирование ГМК при инфравезикальной обструкции, выявляемое как в экспериментальных, так и клинических условиях [8, 12],

сопровождается изменением экспрессии ряда ключевых белков, вовлеченных в процесс сокращения и ионный обмен, и, как следствие, изменениями сократительной активности ГМК [7, 8, 15]. В частности, значительное снижение экспрессии белков ВК-каналов ГМК при инфравезикальной обструкции сопровождается появлением спонтанной сократительной активности ГМК детрузора [7].

Несмотря на значительные и разнообразные изменения структуры ГМК как в ГАМП, так и ПЖ, свидетельствующие об их повреждении, в обоих органах встречались ГМК со скоплениями рибосом в зонах лизиса миофиламентов, что отражало индукцию в них процессов внутриклеточной регенерации. В субсарколеммальных зонах светлых ГМК с признаками внутриклеточной регенерации плотность миофиламентов всегда была выше, что свидетельствовало о развитии восстановления ультраструктуры ГМК с периферических зон клеток. Эти данные позволяют полагать, что при устранении причин обструкции возможно частичное восстановление популяции ГМК в детрузоре.

Заключение

В детрузоре ГАМП и гладкомышечном каркасе ПЖ при ее доброкачественной гиперплазии развиваются стереотипные повреждения ГМК. Выявление однотипной внутриклеточной реорганизации (типов повреждения) ГМК свидетельствует об универсальности молекулярно-клеточных механизмов их дисфункции как в ПЖ при ее доброкачественной гиперплазии, так и в детрузоре ГАМП. Полученные данные позволяют полагать, что недостаточная эффективность консервативной терапии ГАМП α_1 -адреноблокаторами и М-холиноблокаторами у пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ [5] может быть обусловлена повышенной чувствительностью ГМК, изменениями характера межклеточных взаимодействий (разобщениями клеток в результате фиброза) и спонтанными сокращениями гипертрофированных ГМК [7, 10], популяция которых появляется как в детрузоре ГАМП, так и в ПЖ.

Гипертрофия ГМК может быть идиопатической или реализоваться как компенсаторно-приспособительная реакция на дистрофически-атрофические изменения и элиминацию части ГМК, которые индуцируются комплексом патогенных факторов (в том числе, и обструкцией путей выведения мочи, персистенцией инфекций, о чем свидетельствует значительная постоянно выявляемая в образцах ПЖ и мочевого пузыря

лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация). В любом случае компенсаторная гипертрофия ГМК определяет ремоделирование и функциональный статус не только ПЖ при ее доброкачественной гиперплазии, но и детрузора мочевого пузыря. Определенную роль в развитии симптомов ГАМП может играть уротелий; под действием разных стимулов уротелиоциты могут продуцировать простагландины, ацетилхолин, оксид азота, факторы роста и другие вещества, повышающие чувствительность ГМК и их сократительную способность [11, 14].

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К., Петровский Н.В. Гиперактивный мочевой пузырь у пациентов с инфравезикальной обструкцией, обусловленной аденомой предстательной железы // Урология. – 2010. – № 6. – С. 10–15.
2. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Клыжина Е.А., Батанина И.А. Особенности микроциркуляции мочевого пузыря у женщин с гиперактивным мочевым пузырем // Урология. – 2010. – № 6. – С. 28–29.
3. Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: Молекулярно-биологические механизмы и морфологические основы // Арх. патол. – 2007. – Вып. 3. – С. 3–12.
4. Непомнящих Л.М., Бакарев М.А. Морфогенез метаболических повреждений скелетных мышц: Стратегия ограничения повреждения // Вестн. РАМН. – 2009. – № 7. – С. 13–19.
5. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Опыт применения холинотитиков в лечении больных с аденомой предстательной железы с симптомами нижних мочевыводящих путей // Урология. – 2011. – № 2. – С. 80–85.
5. Andersson K.-E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 935–986.
6. Chang S., Gomes C.M., Hypolite J.A. et al. Detrusor overactivity is associated with downregulation of large-conductance calcium- and voltage-activated potassium channel protein // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2010. Vol. 298. – P. F1416–F1423.
7. DiSanto M.E., Stein R., Chang S. et al. Alteration in expression of myosin isoforms in detrusor smooth muscle following bladder outlet obstruction // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2003. – Vol. 285. P. C1397–C1410.
8. Fisher S.A. Vascular smooth muscle phenotypic diversity and function // *Physiol. Genomics.* – 2010. – Vol. 42A. – P. 169–187.
9. Fry C.H., Sui G.P., Severs N.J., Wu C. Spontaneous activity and electrical coupling in human detrusor smooth muscle: implications for detrusor overactivity? // *Urology.* – 2004. – Vol. 63 (Suppl. 1). – P. 3–10.
10. Imamura M., Negoro H., Kanematsu A. et al. Basic fibroblast growth factor causes urinary bladder overactivity through gap junction generation in the smooth muscle // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. Vol. 297. – P. F46–F54.
11. Li L., Jiang C., Hao P. et al. Changes of gap junctional cell-cell communication in overactive detrusor in rats // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 293. P. C1627–C1635.

12. Sacco E., Bientinesi R., Marangi F. et al. Overactive bladder syndrome: the social and economic perspective // *Urologia.* – 2011. – Vol. 78. – P. 241–256.
13. Yoshida M., Masunaga K., Nagata T. et al. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder // *J. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 112. – P. 128–134.
14. Zhang E.Y., Stein R., Chang S. et al. Smooth muscle hypertrophy following partial bladder outlet obstruction is associated with overexpression of non-muscle caldesmon // *Am. J. Pathol.* – 2004. Vol. 164. P. 601–612.

References

1. Alyaev Yu.G., Gadzhiev Z.K., Petrovskii N.V. *Urologia.* 2010. no 6. pp. 10–15.
2. Neimark A.I., Neimark B.A., Klyzhina E.A., Batanina I.A. *Urologia.* 2010. no 6. pp. 28–29.
3. Nepomnyashchikh L.M. *Arkhiv patologii.* 2007. no 3. pp. 3–12.
4. Nepomnyashchikh L.M., Balarev M.A. *Vestnik RAMS.* 2009. no 7. pp. 13–19.
5. Pushkar D.Yu., Rasner P.I. *Urologia.* 2011. No 2. pp. 80–85.
6. Andersson K.-E., Arner A. *Physiol. Rev.* 2004. Vol. 84. pp. 935–986.
7. Chang S., Gomes C.M., Hypolite J.A. et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010. Vol. 298. pp. F1416–F1423.
8. DiSanto M.E., Stein R., Chang S. et al. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2003. Vol. 285. pp. C1397–C1410.
9. Fisher S.A. *Physiol. Genomics.* 2010. Vol. 42A. pp. 169–187.
10. Fry C.H., Sui G.P., Severs N.J., Wu C. *Urology.* 2004. Vol. 63 (Suppl. 1). pp. 3–10.
11. Imamura M., Negoro H., Kanematsu A. et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 297. pp. F46–F54.
12. Li L., Jiang C., Hao P. et al. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 293. pp. C1627–C1635.
13. Sacco E., Bientinesi R., Marangi F. et al. *Urologia.* 2011. Vol. 78. pp. 241–256.
14. Yoshida M., Masunaga K., Nagata T. et al. *J. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 112. pp. 128–134.
15. Zhang E.Y., Stein R., Chang S. et al. *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 164. pp. 601–612.

Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии Научного центра клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 30.03.2012.