

УДК 612.816.3

**Д.В. Шевчук**

## Значення інтерстиціальних клітин Кахаля у функції сечового міхура: сучасний стан питання

Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

Житомирський державний університет імені І. Франка, Україна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.1(81):117-120; doi 10.15574/SP.2017.81.117

*Інтерстиціальні клітини Кахаля (ІКК) були відкриті у 1893 році у стінці кишечника і лише майже через 100 років інтерес до ІКК відновився. Сучасні технології дали можливість виявити схожі клітини в інших органах, зокрема тих, що містять м'язові волокна та, відповідно, підлягають скороченню. Так, ІКК були виявлені у сечових шляхах, фаллопієвих трубах, сім'яних каналцях тощо. Подальше дослідження функції ІКК встановило зв'язок між порушенням периферичної інформації сечового міхура (нервово-м'язова дисфункція сечового міхура) та концентрацією ІКК. Таким чином, дослідження концентрації ІКК у стінці сечового міхура при його дисфункції може вплинути на тактику ведення хворих у перспективі.*

**Ключові слова:** інтерстиціальні клітини Кахаля, нервово-м'язова дисфункція сечового міхура.

### Вступ

Інтерстиціальні клітини Кахаля (Interstitial cells of Cajal) (ІКК) вперше були відкриті іспанським нейроанатомом Ramon Y. Cajal у 1893 році у стінці кишечника (у 1906 році отримав Нобелівську премію з фізіології). Було встановлено, що ІКК є пейсмейкерами повільних скорочень у стінці кишечника. Донедавна вважалось, що такі клітини знаходяться лише у кишечнику, однак можливості електронної мікроскопії та імуногістохімії виявили схожі клітини у більшості органів та систем.

**Мета:** встановити роль ІКК у функціонуванні нижніх сечових шляхів у нормі та при нервово-м'язовій дисфункції сечового міхура.

### Матеріал і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз доступної сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури з питань ролі ІКК у функціонуванні органів та систем, зокрема сечовидільної системи.

### Результати дослідження та їх обговорення

Ряд вітчизняних науковців також виокремили значну роль ІКК у функції кишечника, вказавши, навіть, на необхідність визначення рівня ІКК для встановлення показань до хірургічного втручання [2].

М.М. Груша (2016), провівши огляд літератури стосовно ролі ІКК у функції кишечника, дійшов висновку, що вивчення ролі ІКК в різних органах і тканинах сприятиме розширенню уявлень про міжклітинну комунікацію і сигналізацію, функціональну інтеграцію різних типів клітин, регенерацію тканин та органів, причини і механізми розвитку патологічних змін в організмі [1].

Simon E. Kenny та співавт. (1999) дослідили, що в онтогенезі відмічається приріст кількості ІКК у стінці кишечника, тобто розвиток ІКК відбувається і у постнатальному періоді, причому їх концентрація у різних відділках кишечника різна [27].

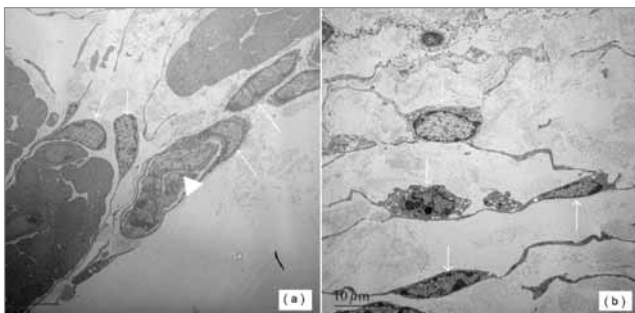
О.В. Цимбалюк та В.С. Мартинюк (2012) припустили, що магнітне поле низької потужності здатне впливати на пейсмейкерні клітини у стінці кишечника [3].

Роль ІКК у функціонуванні шлунково-кишкового тракту описана у працях ряду закордонних авторів [13,16,23,26]. Схожі клітини виявлені у фаллопієвих трубах [4] та сім'явиносній протоці [9].

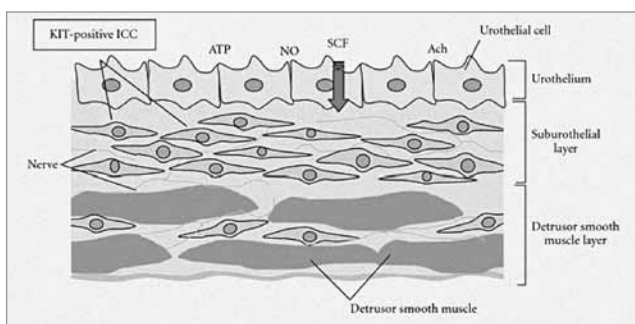
Поширеність ІКК у структурах, де наявні гладкі м'язи та відбувається перистальтика, спонукала дослідників до пошуку цих клітин у сечовому тракті. Так, Megan F. Klemm та співавт. (1999) встановили наявність ІКК у верхніх сечових шляхах морських свинок [24]. A Valeria Solari та співавт. (2003) вперше виявили ІКК у стінці пієлоуретерального сегменту у людини [31].

Ömer Balıkcı та співавт. (2015) підтвердили роль ІКК у патології верхніх сечових шляхів [11]. Такі самі дані отримали й інші дослідники [33].

Salvatore Arena та співавт. (2007, 2016) встановили зниження концентрації ІКК у дистальному відділі сечоводу при міхурово-сечовідному рефлюксі, причому чим більший ступінь рефлюксу, тим менша концентрація ІКК [6,29]. Таку саму закономірність автори виявили і при первинному обструктивному мегауретері [8]. Зниження рівня ІКК при обструкції міхурово-сечовідного співустья виявили й інші дослідники [25].



**Рис.1.** Електронні фотографії ІКК у стінці сечового міхура морської свинки — демонстрація тісного зв'язку ІКК між собою та нервами (тонка стрілка — ІКК, товста — нерв) [30]



**Рис.2.** Взаєморозташування ІКК (KIT-positive ICC) та структур сечового міхура [30]

Вперше наявність ІКК у нормальному сечовому міхурі описали Piaseczna Piotrowska A. та співавт. (2004), коли проводили імуногістохімічне дослідження стінки сечового міхура при комбінованій природженій ваді сечового міхура та кишечника у новонароджених [22]. Натомість Tanveer Akhtar та співавт. (2012) при схожій патології (мегацистіс мікроколон кишковий гіперперистальтичний синдром (ММКГС) лише із комбінацією Prune Belly Syndrome) виявили відсутність ІКК не лише у стінці кишечника, але й у стінці сечового міхура [5].

Ahmed Shafik та співавт. (2004) припустивши, що у сечовому міхурі можуть бути такі самі пейсмейкери, як і у травному тракті, провели імуногістохімічне дослідження стінки сечового міхура і виявили схожі на ІКК клітини у різних його відділах [21]. Автори припустили, що зміна концентрації ІКК може бути пов'язана з порушенням функції сечового міхура.

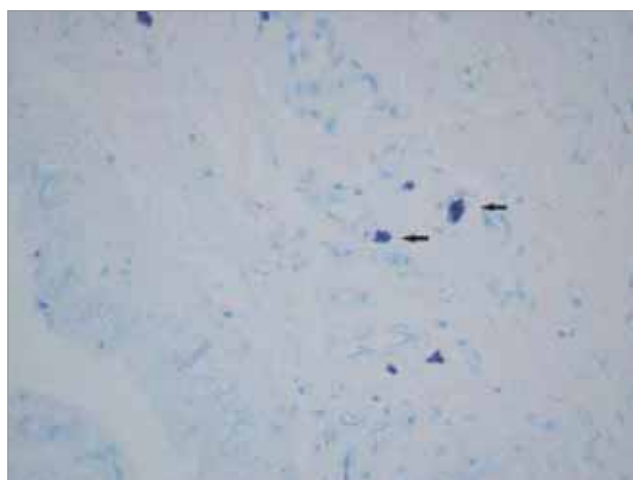
Ross A. Davidson, Karen D. McCloskey (2005) дослідили наявність ІКК у стінці сечового міхура морських свинок і встановили їх зв'язок із нервовими закінченнями та гладкою мускулатурою [12]. Такі самі дані отримали й інші дослідники (рис. 1) [30].

Графічне зображення локалізації ІКК у стінці сечового міхура наведено на рис. 2.

Зв'язок між нервовими закінченнями та ІКК та їх роль у правильному функціонуванні сечо-



**Рис. 3.** Нормальний вигляд ІКК (розташування в м'язовому шарі, веретеноподібна форма, тонка цитоплазма, овоїдне ядро і два відростка-дендрити) [16]



**Рис. 4.** Вигляд ІКК при НСМ внаслідок мієломенінгоцеле (розташування у слизовому та підслизовому шарі, величезне кругле ядро) [16]

вого міхура виявили й інші дослідники [19,20,28].

Ali Tekin та співавт. (2016) дослідили рівень ІКК у стінці сечового міхура щурів при штучно індукованому мієломенінгоцеле. Автори встановили, що при нейрогенному сечовому міхурі внаслідок патології неавральної трубки спостерігається статистично менша концентрація ІКК (рис. 3, 4) [16].

A. Gupta та співавт. (2014), провівши імуногістохімічне дослідження стінки сечового міхура при екстрофії, встановили зниження концентрації інтерстиціальних клітин (CD-117 (c-kit)), припустивши, таким чином, що медикаментозна терапія, спрямована на покращення функції сечового міхура в післяопераційному періоді, буде неефективна [10].

Натомість А. Piaseczna-Piotrowska та співавт. не знайшли достовірних відмінностей у

концентрації ІКК у сечовому міхурі здорових дітей та дітей із мієломенінгоцеле [17]. Хоча знайшли відмінність між концентрацією клітин у різних ділянках сечового міхура (в трикутнику більше, ніж у тілі) [15].

Kajetan Juszcak та співавт. (2013), провівши аналіз сучасних літературних даних, дійшли висновку, що у майбутньому ІКК сечового міхура можуть стати мішенями при лікуванні нервово-м'язової дисфункції сечового міхура [7]. Існують дослідження, які доводять, що фармакологічне блокування рецепторів ІКК може

призводити до зменшення гіперактивності детрузора [18,30,32].

### Висновки

Таким чином, ІКК відіграють важливу роль у функціонуванні нижніх сечових шляхів. Існує зв'язок між нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура та концентрацією ІКК у стінці сечового міхура. Дослідження концентрації ІКК у стінці сечового міхура при порушенні його роботи може впливати на тактику ведення хворого у перспективі.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Груша М. М. Нові аспекти міжклітинної взаємодії в стінці кишечника / М. М. Груша // Вісник проблем біології і медицини. — 2016. — Вип. 1, Т. 1 (126). — С. 17—21.
2. Нейроглиопатія кишечника як причина функціонального запора / В. Г. Мишалов, И. М. Лещинин, О. И. Охоцкая [и др.] // Хірургія України. — 2015. — № 4. — С. 20—27.
3. Цимбалюк О. В. Вплив магнітного поля наднизької частоти на спонтанну скоротливу активність інтестинальних гладеньких м'язів / О. В. Цимбалюк, В. С. Мартинюк // Вісник Черкаського ун-ту. — 2012. — Вип. 2 (215). — С. 128—133. — (Біологічні науки).
4. Ahmed H. F. Histological And Immunohistochemical Study On Interstitial Cells Of Cajal In Normal Human Fallopian Tube And In Cases Of Ectopic Pregnancy / H. F. Ahmed, O. Helal, H. Abdel-Wahab // The Egyptian Journal Of Histology. — 2006. — Vol. 29, № 1. — P. 85—102.
5. Akhtar T. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome associated with prune belly syndrome: a case report / T. Akhtar, A. Alladi, O. S. Siddappa // J. Neonat. Surg. — 2012. — Vol. 1. — P. 26.
6. Altered 'active' antireflux mechanism in primary vesico-ureteric reflux: a morphological and manometric study / S. Arena, C. Fazzari, F. Arena [et al.] // BJUJ. — 2007. — Vol. 100, Issue 2. — P. 407—412. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06921.x.
7. Cajal-like interstitial cells as a novel target in detrusor overactivity treatment: true or myth? / K. Juszcak, P. Maciukiewicz, T. Drewa, P. J. Thor // Cent. European J. Urol. — 2013. — Vol. 66 (4). — P. 413—417. doi: 10.5173/cej.2013.04.art5 PMID: PMC3992455.
8. C-kit positive interstitial cells of Cajal network in primary obstructive megaureter / F. Arena, P. A. Nicotina, S. Arena [et al.] // Minerva Pediatrica. — 2007. — Vol. 59 (1). — P. 7—11 (PMID:17301719).
9. C-kit receptor in the human vas deferens: distinction of mast cells, interstitial cells and interepithelial cells / R. Metzger, U. Rolle, H. C. Fiegel [et al.] // Reproduction. — 2008. — Vol. 135. — P. 377—384. DOI: 10.1530/REP-07-0346.
10. Cloacal Exstrophy: A Histomorphological Analysis of the Bladder Plate and Correlation with Bladder Dynamics / A. Gupta, M. Bajpai, S. Mallick [et al.] // Journal of Progress in Paediatric Urology. — 2014. — Vol. 17, Iss. 1. — P. 33—36.
11. Comparison of Cajal-like cells in pelvis and proximal ureter of kidney with and without hydronephrosis [Electronic resource] / O. Balıkcı, T. Turunc, N. Bal [et al.] // Int. Braz. J. Urol. — 2015. — Vol. 41, № 6. — P. 1178—1184. — URL : <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0427>. — Title from screen.
12. Davidson R. A. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons / R. A. Davidson, K. D. McCloskey // The Journal of Urology. — 2005. — Vol. 173, Issue 4. — P. 1385—1390.
13. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation [Electronic resource] / C.-L. He, L. Burgart, L. Wang [et al.] // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118 (1). — P. 14—21. — URL : [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70409-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70409-4). — Title from screen.
14. Decreased SCF/c-kit signaling pathway contributes to loss of interstitial cells of Cajal in gallstone disease / Y.-Y. Tan, Z.-L. Ji, G. Zhao [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2014. — Vol. 7 (11). — P. 4099—4106.
15. Different distribution of c-kit positive interstitial cells of Cajal-like in children's urinary bladders Folia / A. M. Piaseczna-Piotrowska, M. Dzieńiecka, A. Kulig [et al.] // Histochemica et Cytobiologica. — 2011. — Vol. 49, № 3. — P. 431—435. DOI: 10.5603/FHC.2011.0061.
16. Distribution of interstitial cells of Cajal in the bladders of fetal rats with retinoic acid induced myelomeningocele / A. Tekin, O. Z. Karakus, G. Hakguder [et al.] // Turk. J. Urol. — 2016. — Vol. 42 (3). — P. 285—9. DOI: 10.5152/tud.2016.98474.
17. Distribution of interstitial cells of Cajal in the neurogenic urinary bladder of children with myelomeningocele / A. Piaseczna-Piotrowska, M. Dzieńiecka, E. Samolewicz [et al.] // Advances in Medical Sciences. — 2013. — Vol. 58, Iss. 2. — P. 388—393.
18. Effects of imatinib mesylate (Glivec) as a c-kit tyrosine kinase inhibitor in the guinea-pig urinary bladder / Y. Kubota, S. M. Biers, K. Kohri, A. F. Brading // Neurourology and Urodynamics. — 2006. — Vol. 25 (3). — P. 205—210. PMID: 16425211. DOI: 10.1002/nau.20085.
19. Functional Innervation of Guinea-Pig Bladder Interstitial Cells of Cajal Subtypes: Neurogenic Stimulation Evokes In Situ Calcium Transients / S. M. Gray, J. G. McGeown, G. McMurray, K. D. McCloskey // PLoS ONE. — 2013. — Vol. 8 (1). — P. 53423. doi:10.1371/journal.pone.0053423.
20. Hashitani H. Interaction between interstitial cells and smooth muscles in the lower urinary tract and penis / H. Hashitani // J. Physiol. — 2006. — Vol. 576. — P. 707—714. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116632.
21. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker / A. Shafik, O. El-Sibai, A. A. Shafik, I. Shafik // Urology. — 2004. — Vol. 64, Issue 4. — P. 809—813.
22. Interstitial cells of Cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome / A. Piaseczna Piotrowska, U. Rolle, V. Solari, P. Puri // BJU Int. — 2004. — Vol. 94 (1). — P. 143—6.
23. Interstitial cells of Cajal reduce in number in recto-sigmoid Hirschsprung's disease and total colonic aganglionosis / H. Wang,

- Y. Zhang, W. Liu [et al.] // *Neuroscience Letters*. — 2009. — Vol. 451. — P. 208—211. doi:10.1016/j.neulet.2009.01.015.
24. Klemm M. F. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract / M. F. Klemm, B. Exintaris, R. J. Lang // *J. Physiol.* — 1999. — Vol. 519 (3). — P. 867—884. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.0867n.x.
25. Mehrzma M. Changes in structure, interstitial Cajal-like cells and apoptosis of smooth muscle cells in congenital ureteropelvic junction obstruction / M. Mehrzma, P. Tanzifi, N. Rakhshani // *Pathology*. — 2014. — Vol. 46, Suppl. 2. — P. 134. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.PAT.0000454556.77877.27>.
26. Mostafa R. M. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease / R. M. Mostafa, Y. M. Moustafa, H. Hamdy // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16 (26). — P. 3239—3248. doi: 10.3748/WJG.v16.i26.3239.
27. Ontogeny of Interstitial Cells of Cajal in the Human Intestine / S. E. Kenny, G. Connell, M. N. Woodward [et al.] // *Journal of pediatric Surgery*. — 1999. — Vol. 34 (8). — P. 1241—1247.
28. Organization and function of ICC in the urinary tract / N. G. McHale, M. A. Hollywood, G. P. Sergeant [et al.] // *J. Physiol.* — 2006. — Vol. 576 (3). — P. 689—694.
29. Physiopathology of vesico-ureteral reflux / S. Arena, R. Iacona, P. Impellerizzi [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. — 2016. — Vol. 42. — P. 103. DOI: 10.1186/s13052-016-0316-x.
30. Role of KIT-Positive Interstitial Cells of Cajal in the Urinary Bladder and Possible Therapeutic Target for Overactive Bladder [Electronic resource] / Y. Kubota, Y. Kojima, Y. Shibata [et al.] // *Advances in Urology*. — 2011. — Vol. 2011 (Article ID 816342). — 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2011/816342>.
31. Solari V. Altered Expression of Interstitial Cells of Cajal in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction / V. Solari, A. Piaseczna Piotrowska, P. Puri // *The Journal of Urology*. — 2003. — Vol. 170 (6/1). — P. 2420—2422.
32. The functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor / S. M. Biers, J. M. Reynard, T. Doore, A. F. Brading // *BJU International*. — 2006. — Vol. 97 (3). — P. 612—616. PMID: 16469036. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05988.x.
33. Yang X. The expression of Cajal cells at the obstruction site of congenital pelviureteric junction obstruction and quantitative image analysis / X. Yang, Y. Zhang, J. Hu // *Journal of Pediatric Surgery*. — 2009. — Vol. 44. — P. 2339—2342. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.07.061.

### Значение интерстициальных клеток Кахаля в функции мочевого пузыря: современное состояние вопроса

*Д.В. Шевчук*

Житомирская областная детская клиническая больница, Украина

Житомирский государственный университет имени И. Франко, Украина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Интерстициальные клетки Кахаля (ИКК) впервые были открыты в 1893 году в стенке кишечника и лишь спустя почти 100 лет интерес к ИКК возобновился. Кроме того, современные технологии дали возможность выявить схожие клетки и в других органах, в частности тех, которые содержат мышечные волокна и, соответственно, подлежат сокращению. Так, ИКК были обнаружены в мочевых путях, фаллопиевых трубах, семенных канальцах и т.д. Дальнейшее исследование функции ИКК установило связь между нарушением периферической иннервации мочевого пузыря (нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря) и концентрацией ИКК. Таким образом, исследование концентрации ИКК в стенке мочевого пузыря при его дисфункции может повлиять на тактику ведения больных в перспективе.

**Ключевые слова:** интерстициальные клетки Кахаля, нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря.

### The value of the interstitial cells of Cajal in the urinary bladder: current status of the issue

*D.V. Shevchuk*

Zhytomyr regional children's clinical hospital, Ukraine

Zhytomyr state University named after Ivan Franko, Ukraine

National medical Academy of postgraduate education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Interstitial cells of Cajal (ICC) were first discovered in 1893 in the wall of the intestine, and only after almost 100 years of interest in the ICC recovered. In addition, modern technologies have allowed to identify similar cells in other organs, in particular those that contain the muscle fibers and, accordingly, shall be subject to reduction. So, ICC was detected in the urinary tract, fallopian tubes, the seminiferous tubules etc. Further study of the functions of the ICC has established a link between human peripheral information of the bladder (neuromuscular dysfunction of bladder) and the concentration of ICC. Thus, the measurement of ICC in the bladder wall when it is dysfunction may affect the tactics of patient management in the future.

**Key words:** interstitial cells of Cajal, neuromuscular dysfunction of bladder.

### Сведения об авторах:

**Шевчук Дмитро Володимирович** — к.мед.н., лікар-хірург дитячий хірургічного відділення №2 та лікар-уролог дитячий консультативної поліклініки Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, доцент кафедри медико-біологічних основ фізичного виховання та спорту Житомирського державного університету імені І. Франка, викладач кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Адреса: шосе Сквирське, с. Станишівка, Житомирський р-н, 612433; тел. служб.: (0412)342484; shevchukdmytro1979@gmail.com. Researcher ID C-3653-2016; ID ORCID 0000-0002-3466-3430.

Статья поступила в редакцию