

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА НОВЫХ КАМНЕИЗГОНЯЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

ЗЯПБАРОВ АЙНУР МАСХУТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8388-9172; аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: zyaapbarov43@gmail.com

ЗИГАНШИН АЙРАТ УСМАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9087-7927, докт. мед. наук, профессор, зав. каф. кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: ayrat.ziganshin@kazangmu.ru

Реферат. Введение. Изучение нейромедиаторной регуляции мочеточников позволяет лучше понимать функцию мочеточников не только в норме, но и также механизм развития почечной колики, одного из самого распространенного острого состояния в урологии. Более того, основным видом лечения почечной колики является медикаментозная терапия, назначаемая с целью купирования болевого синдрома, а также медикаментозная камнеизгоняющая терапия, которая постепенно пополняется новыми лекарственными препаратами. **Цель исследования** - обзор актуальной информации о нейромедиаторной регуляции функции мочеточников. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных исследованию нейромедиаторной регуляции функции мочеточников в норме и при патологических состояниях. **Результаты и их обсуждение.** На сегодняшний день наиболее изученной является роль альфа- и бета- адренорецепторов, холинорецепторов, также хорошо изучен механизм действия ингибиторов циклооксигеназы и блокаторов Са каналов. Лекарственные препараты, относящиеся к вышеперечисленным группам широко и с успехом продолжают применяться в клинической практике, в том числе и в неотложной урологии, а также продолжают пополняться новыми представителями данных групп лекарственных средств. В последнее время появляются новые клинические данные об эффективности применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, продолжает изучаться роль серотониновых рецепторов в мочеточниках. Еще одним интересным направлением является изучение роли P2-рецепторов в нормальной функции мочеточников, а также при патологии. Широкая экспрессия всех известных подтипов P2-рецепторов на клетках мочеточников, а также высвобождение аденозинтрифосфорной кислоты клетками уротелия при повышении внутримочеточникового давления позволяет предполагать их важную роль в сократительной активности мочеточников. **Выводы.** Воздействие на P2-рецепторы мочеточников может стать одним из перспективных направлений поиска и создания новых камнеизгоняющих препаратов нового механизма действия. В статье рассмотрены роли вышеперечисленных рецепторов и ферментов в нейромедиаторной регуляции мочеточников.

Ключевые слова: нейромедиаторная регуляция мочеточников, P2-рецепторы, уротелий, камнеизгоняющая терапия, экспрессия рецепторов.

Для ссылки: Зяпбаров А.М., Зиганшин А.У. Особенности нейромедиаторной регуляции функции мочеточников и перспективы поиска новых камнеизгоняющих препаратов // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.89-94. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).89-94.

FEATURES OF NEUROTRANSMITTER REGULATION OF URETERAL FUNCTION AND PROSPECTS FOR THE SEARCH FOR NEW STONE-REMOVING DRUGS

ZYAPBAROV AINUR M., ORCID ID: 0000-0001-8388-9172; postgraduate student Department of Pharmacology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; e-mail: zyaapbarov43@gmail.com

ZIGANSHIN AYRAT U., ORCID ID: 0000-0002-9087-7927; D. Med. Sci., professor., Head of the Department of Pharmacology, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; e-mail: ayrat.ziganshin@kazangmu.ru

Abstract. Introduction. The study of the neurotransmitter regulation of the ureters allows a better understanding of the function of the ureters, not only in the norm, but also the mechanism of development of renal colic, one of the most common acute conditions in urology. Moreover, the main type of treatment for renal colic is drug therapy used to relieve pain, as well as drug stone expelling therapy, which is gradually replenished with new drugs. **Aim.** The aim of the study is to review current information on the neurotransmitter regulation of the ureters. **Material and Methods.** A review current information on the neurotransmitter regulation of the ureters was carried out. **Results and discussion.** To date, the role of alpha- and beta-adrenergic receptors, cholinergic receptors is the most studied, the mechanism of action of cyclooxygenase inhibitors and Ca channel blockers is also well studied. Drugs belonging to the above groups continue to be widely and successfully used in clinical practice, including in emergency urology, and also continue to be replenished with new representatives of these groups of medicines. Recently, new clinical data have appeared on the effectiveness of the use of type 5 phosphodiesterase inhibitors, and the role of serotonin receptors in the ureters continues to be studied. Another interesting area is the study of the role of P2 receptors in normal and pathological conditions. The wide expression of all known P2 receptor subtypes on ureteral cells, as well as the release of adenosine triphosphoric acid by urothelial cells with an increase in intraureteral pressure, suggests their important role in the contractile activity of the ureters. **Conclusion.** The impact on the P2 receptors of the ureters can become one of the promising areas for the search and development of new stone-removing drugs with a new mechanism of action. The article discusses the roles of the above receptors and enzymes in the neurotransmitter regulation of the ureters.

Key words: neurotransmitter regulation of the ureters, P2 receptors, urothelium, stone expulsion therapy, receptor expression.

For reference: Zyaapbarov AM, Ziganshin AU. Features of neurotransmitter regulation of ureteral function and prospects for the search for new stone-removing drugs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 89-94.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).89-94.

Введение. Нейромедиаторная регуляция мочеоточников представляет большой клинический интерес, так как изучение этого вопроса позволяет лучше понимать патогенез почечной колики. Почечная колика – состояние, характеризующееся нарушением оттока мочи по верхним мочевыводящим путям, приводящее к повышению давления в чашечно-лоханочной системе и нарушению кровоснабжения почки, сопровождающееся резким болевым приступом. Основной причиной почечной колики в 80-90% случаев является мочекаменная болезнь, которая вызывает обструкцию в мочеточнике. Несмотря на значительный прорыв как в диагностике, так и в лечении мочекаменной болезни (МКБ), почечная колика продолжает занимать лидирующее место среди всех случаев экстренной госпитализации в урологический стационар [1]. Одним из методов лечения камней мочеточника является медикаментозная литокинетическая (камнеизгоняющая) терапия, которая в отличие от хирургических методов лечения остается наиболее безопасной.

Цель исследования - оценка литературных данных о нейромедиаторной регуляции функции мочеточников в норме и при патологических состояниях.

Материал и методы. Был проведен поиск публикаций в базах данных eLibrary, PubMed Национального центра биотехнологической информации США, на сайте издательства Elsevier с использованием ключевых слов: neurotransmitter regulation of the ureters, P2 receptors, urothelium, stone expulsion therapy, receptor expression. Анализу подвергали полнотекстовые статьи, соответствующие исследуемой проблеме. При выборе наиболее подходящих публикаций поиск литературы также производили в списках «схожих статей», рекомендованных непосредственно на указанных сайтах.

Результаты и обсуждение. Известно, что некоторые гладкие мышцы имеют специфическую иннервацию каждого гладкомышечного волокна, в то время как другие гладкие мышцы синцитиального типа не имеют отдельных нервно-мышечных соединений и зависят от диффузного высвобождения медиатора из нервных волокон с последующим распространением волны возбуждения от одной мышечной клетки к другой. Мочеточник представляет собой синцитиальный тип гладкой мускулатуры без отдельных нервно-мышечных соединений [2]. Иннервация мочеточников скудная, так как перистальтическая активность имеет больше миогенное происхождение, чем нейрогенное, так же, как и в кишечнике, при этом основной нейрогенный компонент – сенсорный, в значительной степени ограниченный субуротелиальным сплетением [3]. Нервная система играет, по крайней мере, модулирующую роль в перистальтике мочеточника, и нервы присутствуют в мышечном слое и адвентиции мочеточника, особенно в дистальном отделе мочеточника [4].

Известно, что мочеточники людей, свиней и морских свинок находятся преимущественно под

контролем адренергической системы, в то время как мочеточники крыс сильнее реагируют на стимуляцию мускариновых холинорецепторов [5]. Так же известно, что изолированные ткани из различных отделов мочевого тракта, таких как мочевого пузыря или мочеиспускательный канал, демонстрируют тонические сокращения под воздействием экзогенных агонистов [6]. Однако, изолированные ткани мочеточников демонстрируют «вспышки» фазных сокращений, у которых варьируются частота и амплитуда в зависимости от стимулированных рецепторных систем [7]. В частности, в мочеточниках под воздействием ацетилхолина или норадреналина не возникает повышение тонуса (тонических сокращений) как в гладкомышечных клетках других органов [8]. В то же время установлено, что функциональная регуляция активности гладкомышечных клеток мочеточников регулируется пейсмейкерными клетками, а именно c-kit позитивными ICC-подобными клетками, которые обладают механочувствительностью и обнаружены только в проксимальном отделе мочеточников и в области лоханочно-мочеточникового сегмента [7, 9]. Экспериментально установлено, что спонтанные сокращения мочеточников, вызванные воздействием ацетилхолина и норадреналина связаны с активацией именно пейсмейкерных клеток [10]. Активация некоторых видов K⁺ каналов также вовлечены в активность пейсмейкерных клеток [11].

Ранее считалось, что α-адренорецепторы и β-адренорецепторы одинаково вовлечены в регуляцию сократительной способности мочеточников [12]. В последующем, было выяснено, что преобладающим ответом на действие норадреналина является сокращение, обусловленное доминированием α-адренорецепторов над β-адренорецепторами [13]. Существуют 3 основных подтипа α-адренорецепторов: 1A, 1B и 1D [5]. В мочеточниках людей иммуногистохимически было установлено преобладание 1A и 1D подтипов над 1B подтипами [14]. Несмотря на высокую экспрессию 1D рецепторов, функциональные фармакологические исследования, проведенные на изолированных мочеточниках людей, выявили, что основную роль в стимулировании сокращений мочеточников играют α1A-адренорецепторы [15]. Все α1-адреноблокаторы (тамсулозин, силодозин, празозин) демонстрировали концентрационно-зависимый ингибиторный эффект при индуцированных электростимуляцией сокращениях изолированных мочеточников крыс и людей. Ряд активности препаратов выглядит следующим образом: силодозин = празозин > тамсулозин в мочеточниках крыс и силодозин > тамсулозин = празозин в мочеточниках людей [16]. В качестве медикаментозной камнеизгоняющей терапии в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями рекомендуется назначать α1-адреноблокаторы (тамсулозин, алфузозин, теразозин, силодозин) [1].

Несмотря на преобладание α-адренорецепторов, также выяснено наличие β2- и β3-адренорецепторов в мочеточниках животных и людей [5, 17].

Изопреналин-индуцированное расслабление блокируется β 2-селективным антагонистом ICI-118,551 и β 3-селективным антагонистом SR58894A, но не β 1-антагонистом CGP20712A в мочеточниках свиней *in vitro* и *in vivo* [18, 19]. KUL-7211, агонист β 2- и β 3-адренорецепторов селективно расслаблял изолированные мочеточники людей [20]. Так же существуют клинические исследования, продемонстрировавшие эффективность β 3-адреномиметика мирабегрона при камнях нижней трети мочеточников [21].

Все 5 типов мускариновых рецепторов были обнаружены в мочеточниках людей путем иммуногистохимического анализа, причем плотность M2 рецепторов оказалось выше, чем M3 рецепторов [22]. Было продемонстрировано, что при электрической стимуляции изолированных мочеточников морских свинок, кроликов и человека высвобождается ацетилхолин [23]. Холинергические агонисты, включая ацетилхолин, метахолин, карбахол и бетанехол оказывают возбуждающий эффект на мочеточники, увеличивая частоту и силу сокращений, причем эффект в основном обусловлен стимуляцией M3 рецепторов [24].

В изолированных полосках мочеточников людей серотонин вызывает концентрационно-зависимые сокращения [25]. α -метил-5-HT, селективный агонист 5-HT₂-рецепторов, в мочеточниках свиней вызывает сократительные ответы путем усиления высвобождения ацетилхолина из холинергических нервов [5]. В то же время селективные агонисты 5-HT₁, 5-HT_{1a}, 5-HT₃ и 5-HT₄ либо не вызывают, либо вызывают незначительное повышение тонуса мочеточников [26]. Обнаружение источников серотонина в мочеточниках остается интересной и сложной задачей, так как до сих пор серотонин продуцирующие нейроны не обнаружены, и предполагается, что данным источником могут являться тучные клетки, которые обнаружены во всех слоях стенок мочеточников [27].

Хорошо известно, что во многих тканях сокращения гладкомышечных клеток происходят путем повышения уровня внутриклеточного кальция и в силу этого блокаторы кальциевых каналов широко используются в клинической практике [5]. Многими исследованиями доказано, что блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил, нифедипин и дилтиазем, подавляют спонтанную ритмическую активность и сокращения, вызванные электрической стимуляцией, калием и фенилэфрином в изолированных тканях мочеточника человека и животных [28, 29]. В клинической практике данная группа препаратов не нашла широкого применения в силу большого количества побочных эффектов [30].

Рецепторы к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 были обнаружены в мочеточниках людей иммуногистохимически, они локализируются в уротелии, гладкомышечных клетках и в tunica media артериол [31]. В частности, рецепторы к ЦОГ-1 одинаково распространены в проксимальном и дистальном отделах мочеточниках, а именно локализируются в поверхностных слоях уротелия и в околядерном пространстве гладко-

мышечных клеток, рецепторы к ЦОГ-2 обнаружены во всех слоях уротелия, гладкомышечных клетках и в tunica media артериол [31]. В ранних исследованиях на изолированных тканях мочеточников людей было выявлено, что PGF_{2a} значительно повышает, а PGE₂ снижает сократительную активность [32]. В более поздних доклинических исследованиях неселективный ингибитор ЦОГ – индометацин и селективный ингибитор ЦОГ-2 NS-398 продемонстрировали дозозависимую ингибирующую способность ритмической активности, вызванной экзогенными простагландинами мочеточников животных и людей [33, 34]. Но в то же время эти ингибиторы ЦОГ не проявили подобную активность при сокращениях, вызванных электрической стимуляцией или агонистами (фенилэфрин, серотонин) [31, 35]. Диклофенак ингибирует спонтанную активность мочеточников овец, вызывает расслабление KCl-индуцированных сокращений мочеточников людей и серотонин-индуцированных сокращений мочеточников свиней [31]. Диклофенак и целекоксиб являются самыми часто назначаемыми препаратами при почечных коликах [5].

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) – группа ферментов, участвующие в регуляции сигнальных путей, в частности ФДЭ-1 типа, ФДЭ-2 типа и ФДЭ-5 типа обнаружены в гладкомышечных клетках мочеточников, ингибирование которых вызывает выраженный расслабляющий эффект [36]. Ингибиторы ФДЭ-5 типа, а именно силденафил, тадалафил и вardenafil, снижают индуцированную KCl тоническую сократимость изолированных гладкомышечных тканей мочеточников человека *in vitro*, расслабляющий эффект при этом сопровождался трех-четырёхкратным увеличением уровня цГМФ в тканях [37]. Так же имеется мета-анализ клинических исследований, подтверждающий эффективность и безопасность тадалафила в качестве медикаментозной камнеизгоняющей терапии при камнях нижней трети мочеточников [38].

На сегодняшний день роль аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в качестве внеклеточной сигнальной молекулы не вызывает сомнений. АТФ действует на особый класс рецепторов, названных P₂-рецепторами, которые по механизму действия подразделяются на два больших семейства: P_{2X} и P_{2Y} рецепторы [39]. P_{2X}-рецепторы являются лиганд-оперирующими ионными каналами, тогда как P_{2Y}-рецепторы представляют собой метаботропные G-белок опосредуемые рецепторы, действующие через систему вторичных посредников [40]. В настоящее время методом клонирования было подтверждено наличие семи подтипов P_{2X}-рецепторов (P_{2X1-7}) и восьми подтипов P_{2Y}-рецепторов (P_{2Y1,2,4,6,11-14}) [41].

С момента публикации первого обзора в 1972 году профессором Джеффри Бернстоком P₂-рецепторы были найдены практически во всех органах и тканях животных и человека, в том числе и в органах мочеполовой системы [39].

Известно, что уротелий является не только пассивным барьером, а обладает сенсорной нейроно-

подобной способностью и отвечает на механические и химические стимуляции путем выделения различных транзиторных медиаторов [42]. На свежеизолированном и культивированном уротелии человека выявлено, что уротелий, выделенный из мочевого пузыря и мочеточника, в основном экспрессирует P2X4 и P2Y1 рецепторы, а уротелий мочевого пузыря дополнительно экспрессировал P2Y2 рецепторы. Такой профиль рецепторов сохраняется и в культивированном уротелии, но при этом дополнительно были обнаружены в культивируемых клетках P2X2 рецепторы (только для мочевого пузыря), P2X5, P2X7 рецепторы (только для мочеточника) и P2Y4 рецепторы [43]. Стоит отметить, что не было обнаружено уротелиальной экспрессии P2X1, P2X3, P2X6 или P2Y6 рецепторов, а экспрессия P2Y11 была незначительной, и в то же время культуры стромальных клеток экспрессировали транскрипты для P2X1, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7, P2Y1 и P2Y4, но не P2X2, P2X3, P2Y2, P2Y6 или P2Y11 рецепторов [43].

P2X3 рецепторы иммуногистохимически были обнаружены в субуротелиальных афферентных сплетениях у крыс, при этом растяжение мочеточника вводит к высвобождению АТФ из клеток уротелия, который в свою очередь действует на эти рецепторы, посылая сенсорные/ноцицептивные сигналы в ЦНС [3].

Более того, многоволоконные записи афферентов мочеточника морской свинки, перфузированного *in vitro* выявили, что растяжение мочеточника приводит к первоначальному быстрому, а затем постоянному увеличению активности афферентного нерва, при этом внутрисветное введение АТФ (10-1000 мкм, 0,1 мл/мин в течение 3 мин) или α, β -meATP (10-1000 мкм) имитирует увеличение афферентной активности [44]. При этом установлено, что уровень внеклеточной АТФ при растяжении мочеточника человека повышается в 10 раз от исходного уровня [45]. Афферентные реакции состоят из быстрого и медленного компонентов: TNP-ATP, антагонист рецептора P2X3, и PPADS, неспецифический антагонист P2-рецепторов, блокируют быстрый и уменьшают медленный ответ на АТФ, остальные ответы блокируются селективным антагонистом аденозиновых A1-рецепторов DPSPX. TNP-ATP и PPADS снижают афферентную активность, вызванную растяжением, а ингибиторы экто-АТФазы - ARL-67156 и сурамин - повышают афферентную активность мочеточников. Эти результаты указывают на то, что уротелий мочеточника может тонически (в состоянии покоя), а также фазно (при растяжении) высвобождать АТФ, который стимулирует афферентные окончания, взаимодействуя с множеством подтипов P2- и аденозиновых рецепторов [44].

Высвобождение АТФ из клеток уротелия мочеточников осуществляется путем везикулярного экзоцитоза [46]. Экспериментально установлено, что высвобождение АТФ происходит при превышении внутримочеточничкового давления свыше 25-30 см вод.ст, именно при таких значениях внутримоче-

точничкового давления возникает болевой синдром [47]. Эти данные подтверждают, что пуриnergическая иннервация вовлечена в механосенсорную трансдукцию мочеточников животных и людей, в том числе является важнейшим компонентом формирования боли при почечных коликах [48]. Таким образом, P2-рецепторы могут стать мишенями для обезболивания при почечных коликах, а также для медикаментозной камнеизгоняющей терапии [49].

Путем использования специфических антител и иммуногистохимических методов установлено наличие P2X1 рецепторов на мембране гладкомышечных клеток мочеточников и детрузора мочевого пузыря. [45]. Как известно, стимуляция данных рецепторов ведет к выраженной сократительной реакции органа, а блокада – угнетает сократительную активность [39].

Выводы. Мочеточники, несмотря на свою единственную функцию в виде эвакуации мочи из почек в мочевой пузырь, имеют сложную нейромедиаторную регуляцию. Большое количество экспрессируемых рецепторов на разных клетках и тканях мочеточников находятся в сложных функциональных взаимоотношениях. В то же время, до сих пор остается неясным, а также клинически интересным то, каким образом P2-рецепторы вовлечены в механизм действия лекарственных препаратов, влияющих на сократительную активность мочеточников. Изучение этого механизма позволит разработать новые лекарственные препараты, расширяя тем самым клинические возможности лечения пациентов с мочекаменной болезнью.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corbo J, Wang J. Kidney and ureteral stones. *Emerg Med Clin North Am.* 2019; 37(4): 637-648. DOI: 10.1016/j.emc.2019.07.004
2. Manchanda R, Appukattan S, Padmakumar M. Electrophysiology of Syncytial Smooth Muscle. *Journal of Experimental Neuroscience.* 2019; 13: 1-16. DOI: 10.1177/1179069518821917
3. Abbracchio MP, Williams M. Purinergic and Pyrimidinergic signalling I. Springer. 2001; 526 p. ISBN 3-540-67849-2
4. Vernez SL, Okhunov Z, Wikenheiser J, et al. Precise characterization and 3-dimensional reconstruction of the autonomic nerve distribution of the human ureter. *J Urol.* 2017; 197 (3 Pt1): 723-729. DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.118
5. Lim I, Sellers DJ, Chess-Williams R. Current and emerging pharmacological targets for medical expulsive

- therapy. *J Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022; 130 (1): 16-22. DOI: 10.1111/bcpt.13613
6. Michel MC, Ochodnický P, Homma Y, Igawa Y. Beta-adrenoreceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther.* 2011; 131(1): 40-49. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.014
 7. Pezzone MA, Watkins SC, Alber SM, et al. Identification of c-kit-positive cells in the mouse ureter: the interstitial cells of Cajal of the urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 284(5): 925-929. DOI: 10.1152/ajprenal.00138.2002
 8. Lee HW, Baak CH, Lee MY, Kim YC. Spontaneous contractions augmented by cholinergic and adrenergic systems in the human ureter. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2011; 15(1): 37-41. DOI: 10.4196/kjpp.2011.15.1.37
 9. Metzger R, Schuster T, Till H, et al. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol.* 2004; 172(2): 769-772. DOI: 10.1097/01.ju.0000130571.15243.59
 10. Lee HW, Baak CH, Lee MY, Kim YC. Spontaneous contractions augmented by cholinergic and adrenergic systems in the human ureter. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2011; 15 (1): 37-41. DOI: 10.4196/kjpp.2011.15.37
 11. Hatton WJ, Mason HS, Carl A, et al. Functional and molecular expression of a voltage-dependent K (+) channel in interstitial cells of Cajal. *J Physiol.* 2001; 533 (Pt 2): 315-327. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0315a.x
 12. Raz S, Zeigler M, Caine M. Hormonal influence on the adrenergic receptors of the ureter. *Br J Urol.* 1972; 44 (4): 405-410. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1972.tb10100.x
 13. Hernandez M, Prieto D, Simonsen U, et al. Noradrenaline modulates smooth muscle activity of the isolated intravesical ureter of the pig through different types of adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 1992; 107 (4): 924-931. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb13387
 14. Park HK, Choi EY, Jeong BC, et al. Localizations and expressions of alpha-1A, alpha-1B and alpha-1D adrenoceptors in human ureter. *J Urol Res.* 2007; 35 (6): 325-329. DOI: 10.1007/s00240-007-0118-0
 15. Sasaki S, Tomiyama Y, Kobayashi S, et al. Characterization of alpha1-adrenoreceptor subtypes mediating contraction in human isolated ureters. *Urology.* 2011; 77 (3): 13-17. DOI: 10.1016/j.urology.2010.09.034
 16. Villa L, Buono R, Fossati N, et al. Effects by silodosin on the partially obstructed rat ureter in vivo and on human and rat isolated ureters. *Brit J Pharmacol.* 2013; 169 (1): 230-238. DOI: 10.1111/bph.12123
 17. Abrams PH, Feneley RC. The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Br J Urol.* 1975; 47 (7): 909-915. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1975.tb04075.x
 18. Wanajo I, Tomiyama Y, Yamazaki Y, et al. Pharmacological characterization of beta-adrenoceptor subtypes mediating relaxation in porcine isolated ureteral smooth muscle. *J Urol.* 2004; 172 (3): 1155-1159. DOI: 10.1097/01.ju.0000133557.39515.b6
 19. Gidener S, Gumustekin M, Kirkali Z. Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on human isolated ureter. *Pharmacol Res.* 1999; 39 (6): 487-491. DOI: 10.1006/phrs.1999.0469
 20. Tomiyama Y, Murakami M, Hayakawa K, et al. Pharmacological profile of KUL-7211, a selective beta-adrenoceptor agonist, in isolated ureteral smooth. *J Pharmacol Sci.* 2003; 92 (4): 411-419. DOI: 10.1254/jphs.92.411
 21. Cai D, Wei G, Wu P, et al. The efficacy of Mirabegron in medical expulsive therapy for ureteral stones: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2022; 2022:2293182. DOI: 10.1155/2022/2293182
 22. Sakamoto K, Suri D, Rajasekaran M. Characterization of muscarinic receptor subtypes in human ureter. *J Endourol.* 2006; 20 (11): 939-942. DOI: 10.1089/end.2006.20.939
 23. Del Tacca M. Acetylcholine content of and release from isolated pelviureteral tract. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1978; 302 (3): 293-297. DOI: 10.1007/BF00508298
 24. Hernandez M, Simonsen U, Prieto D, et al. Different muscarinic receptor subtypes mediating the phasic activity and basal tone of pig isolated intravesical ureter. *Br J Pharmacol.* 1993; 110 (4): 1413-1420. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13978.x
 25. Gidener S, Gumustekin M, Kirkali Z. Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on human isolated ureter. *Pharmacol Res.* 1999; 39 (6): 487-491. DOI: 10.1006/phrs.1999.0469
 26. Hernandez M, Barahona MV, Simonsen U, et al. Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptors mediating contractions in the pig isolated intravesical ureter. *Brit J Pharmacol.* 2003; 138 (1): 137-144. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705019
 27. Vodenicharov A, Leiser R, Gulubova M, Vlaykova T. Morphological and immunocytochemical investigations on mast cells in porcine ureter. *Anat Histol Embryol.* 2005; 34 (6): 343-349. DOI:10.1111/j.1439-0264.2005.00618.x
 28. Forman A, Andersson KE, Henriksson L, et al. Effects of nifedipine on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1978; 43(2): 111-118. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1978.tb02244.x
 29. Troxel SA, Jones AW, Magliola L, Benson JS. Physiologic effect of nifedipine and tamsulosin on contractility of distal ureter. *J Endourol.* 2006; 20(8): 565-568. DOI: 10.1089/end.2006.20.565
 30. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol.* 2004; 172(2): 568-571. DOI: 10.1097/01.ju.0000132390.61756.ff
 31. Chiagnat V, Danuser H, Stoffel M, et al. Effects of a non-selective COX inhibitor and selective COX-2 inhibitors on contractility of human and porcine ureters in vitro and in vivo. *Brit J Pharmacol.* 2008; 154(6): 1297-1307. DOI: 10.1038/bjp.2008.193
 32. Abrams PH, Feneley RC. The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Br J Urol.* 1975; 47(7): 909-915. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1975.tb04075.x
 33. Angelo-Khattar M, Thulesius O, Nilsson T, et al. Motility of the human ureter, with special reference to the effect

- of indomethacin. *Scand J Urol Nephrol.* 1985; 19(4): 261-265. DOI: 10.3109/0036598509180267
34. Nakada SY, Jerde TJ, Bjorling DE, Saban R. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors reduce ureteral contraction in vitro: a better alternative for renal colic? *J Urol.* 2000; 163(2): 607-612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647695/>
 35. Lim I, Chess-Williams R, Sellers DJ. A porcine model of ureteral contractile activity: Influences of age, tissue orientation, region, urothelium, COX and NO. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2020; 102:106661. DOI: 10.1016/j.vascn.2019.106661
 36. Stief CG, Taher A, Truss M, et al. Phosphodiesterase isoenzymes in human ureteral smooth muscle: identification, characterization and functional effects of various phosphodiesterase inhibitors in vitro. *Urol Int.* 1995; 55(4): 183-189. DOI: 10.1159/000282783
 37. Gratzke C, Uckert S, Kedia G, et al. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. *Urol Res.* 2007; 35(1): 49-54. DOI: 10.1007/s00240-006-0073-1
 38. Bai Y, Yang Y, Wang X, et al. Tadalafil facilitates the distal ureteral stone expulsion: A Meta-analysis. *J Endourol.* 2017; 31(6): 557-563. DOI: 10.1089/end.2016.0837
 39. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств: монография // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 136 с. [Ziganshin AU, Ziganshina LE. P2-receptor: perspektivnaya mishaen' dlya budushchih lekarstv: monografiya [Purine P2- receptors: a promising target for future drugs: monograph]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2009; 136 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-1501-6
 40. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. *Bioessays.* 2012; 34(3): 218-225. DOI: 10.1002/bies.201100130
 41. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev.* 1998; 50(3): 413-492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9755289/>
 42. Birder L, Andersson K-E. Urothelial signaling. *Physiol Rev.* 2013; 93(2): 653-680. DOI: 10.1152/physrev.00030.2012
 43. Shabir S, Cross W, Kirkwood LA. Functional expression of purinergic P2 receptors and transient receptor potential channels by the human urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 305(3): 396-406. DOI: 10.1152/ajprenal.00127.2013
 44. Rong W, Burnstock G. Activation of ureter nociceptors by exogenous and endogenous ATP in guinea pig. *Neuropharmacology.* 2004; 47(7): 1093-1101. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.08.003
 45. Lee HY, Bardini M, Burnstock G. Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and the ureter of the rat. *J Urol.* 2000; 163(6): 2002-2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799247/>
 46. Burnstock G. Purinergic mechanosensory transduction and visceral pain. *Mol Pain.* 2009; 5: 69-81. DOI: 10.1186/1744-8069-5-69
 47. Risholm L. Studies on renal colic and its treatment by posterior splanchnic block. *Acta Chir Scand.* 1954; 184: 5-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13137835/>
 48. Calvert RC, Thompson CS, Burnstock G. ATP release from the human ureter on distension and P2X3 receptor expression on suburothelial sensory nerves. *Purinergic Signalling.* 2008; 4(4): 377-381. DOI: 10.1007/s11302-008-9132-1
 49. Canda AE, Turna B, Cinar GM, Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments. *Urol Int.* 2007; 78(4): 289-298. DOI: 10.1159/000100830