

© Э.Ф. Баринов, Х.В. Григорян, Ю.Ю. Малинин, 2023
УДК 616.617-003.7-08 : 615.22

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-61-68

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА α_{1A} -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА НА МЕХАНИЗМЫ ЭЛИМИНАЦИИ МЕЛКИХ КОНКРЕМЕНТОВ ИЗ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ МОЧЕТОЧНИКА

Эдуард Федорович Баринов^{1✉}, Хачен Владимирович Григорян²,
Юрий Юрьевич Малинин³

¹ Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия;

^{2,3} кафедра урологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

¹ barinov.ef@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2242>;

² khachengrigoryan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8785-1662>;

³ jora2@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7809-5260>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. До настоящего времени механизмы элиминации мелких конкрементов при литокинетической терапии (ЛКТ) остаются не выясненными. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценить активность рецепторов, контролирующих сокращение и релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) на фоне блокады α_{1A} -адренорецептора в процессе ЛКТ у пациентов при локализации мелких конкрементов в средней трети мочеточника. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование носило проспективный характер и включало 40 пациентов, которым проводили стандартную ЛКТ в связи с локализацией мелких конкрементов (≤ 6 мм) в средней трети мочеточника. Анализ функциональной активности рецепторов, модулирующих перистальтику мочеточника, выполнили *in vitro* на суспензии тромбоцитов. Использовали агонисты: АТФ, АДФ, аденозин, эпинефрин, ангиотензин-2 («Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Германия) в концентрациях ЕС₅₀, вызывающих агрегацию на уровне 50 % у здоровых лиц. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не выявлено различий частоты элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника при наличии и отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в составе ЛКТ. До начала ЛКТ обнаружена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, нормореактивность пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A2-рецептора и ангиотензинового AT₁-рецептора. Через 9 дней ЛКТ при верифицированной элиминации конкрементов установлено повышение активности P2X₁-рецептора и AT₁-рецептора ($p < 0,001$) независимо от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора. Гиперреактивность P2Y-рецептора проявлялась при наличии и нормореактивность при отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в составе ЛКТ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При литокинетической терапии, независимо от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора, в трафике мелких конкрементов из средней трети мочеточника принимают участие компенсаторные механизмы, направленные на усиление сократительной активности и сохранение релаксации гладкомышечных клеток.

Ключевые слова: нефролитиаз, трафик мелких конкрементов, литокинетическая терапия, блокатор α_{1A} -адренорецептора, компенсаторные механизмы перистальтики мочеточника

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Влияние блокатора α_{1A} -адренорецептора на механизмы элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника. *Нефрология* 2023;27(1):61-68. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-61-68

INFLUENCE OF THE α_{1A} -ADRENORECEPTOR BLOCKER ON THE MECHANISMS OF LIMINATION OF SMALL STONES FROM THE MIDDLE THIRD OF THE URETER

Edward F. Barinov^{1✉}, Khachen V. Grigoryan², Yuriy Yu. Malinin³

¹ Department of Histology, Cytology and Embryology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DPR, Russia;

^{2,3} Department of Urology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Donetsk, DPR, Russia

¹ barinov.ef@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2242>;

² khachengrigoryan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8785-1662>;

³ jora2@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7809-5260>

ABSTRACT

BACKGROUND. To date, the mechanisms of small stone elimination by lithokinetic therapy (LCT) have not been elucidated. **THE AIM** of this investigation was to estimate the activity of receptors controlling the contraction and relaxation of smooth mus-

cle cells (SMC) against the background of α_1 A-adrenoreceptor blockade during LCT in patients with small stones localization in the middle third of ureter. **PATIENTS AND METHODS.** The study was prospective and included 40 patients in whom standard LCT was done for localization of small concretions (≤ 6 mm) in the middle third of ureter. The functional activity of receptors modulating ureteric peristalsis was analyzed in vitro using platelet suspension. The agonists used were ATP, ADP, adenosine, epinephrine, angiotensin-2 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany) at EC50 concentrations causing aggregation at 50 % in healthy subjects. Platelet aggregation was assessed by turbidimetric method on ChronoLog analyzer (USA). **RESULTS.** No differences in the rate of small concretions elimination from the middle third of ureter was found in presence and absence of α_1 A-adrenoreceptor blocker in LCT. Before LCT, α_2 -adrenoreceptor hyperresponsiveness, normoreponsiveness of purine P2X1- and P2Y-receptors, adenosine A2-receptor and angiotensin AT1-receptor were found. After 9 days of LCT with verified elimination of concretions, an increase in P2X1-receptor and AT1-receptor activity ($p < 0.001$) was found regardless of the administration of α_1 A-adrenoceptor blocker. P2Y-receptor hyperresponsiveness was seen in the presence and normoreponsiveness in the absence of α_1 A-adrenoreceptor blocker in LCT. **CONCLUSION.** At the lithokinetic therapy irrespective of α_1 A-adrenoreceptor blocker prescription, compensatory mechanisms, aimed at enhancement of contractile activity and preservation of smooth muscle cell relaxation take part in the traffics of small concretions from the middle third of ureter.

Keywords: nephrolithiasis, small stone traffic, lithokinetic therapy, α_1 A-adrenoreceptor blocker, compensatory mechanisms of ureteric peristalsis

For citation: Barinov E.F., Grigoryan H.V., Malinin Yu.Yu. Influence of α_1 A-adrenergic receptor blocker on the mechanisms of elimination of small stones from the middle third of the ureter. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):61-68 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-61-68

До настоящего времени причины низкой эффективности назначения α_1 A-адреноблокаторов (α -АБ) в составе литокинетической терапии (ЛКТ) остаются не выясненными. Считается, что блокада α_1 A-адренорецептора обеспечивает релаксацию гладко-мышечных клеток (ГМК), дилатацию просвета мочеточника и элиминацию конкрементов. Тем не менее, рандомизированные многоцентровые исследования не доказали преимущества такой терапии в отношении мелких конкрементов (≤ 6 мм) [1]. С нашей точки зрения, такая ситуация объясняется рядом факторов. Во-первых, низкая эффективность элиминации конкрементов при назначении α -АБ может быть связана с особенностями регуляции перистальтики мочевыводящих путей (МВП) при трафике конкрементов разных размеров; включением компенсаторных механизмов, зависящих от локализации конкрементов в МВП; степенью обтурации мочеточника. Логично предположить, что при наличии средних (10–20 мм) и крупных (> 20 мм) конкрементов, когда воспроизводится полная обтурация просвета мочеточника, необходимо достигать максимальной релаксации ГМК в стенке мочеточника, тогда как трафик мелких конкрементов (< 6 мм) требует фазного усиления сократительной активности мышечной оболочки МВП. Последнее достигается как адренергическими, так и неадренергическими механизмами, регулирующими перистальтику мочеточника [2]. В этой связи попытка селективного выключения α_1 A-адренорецептора, контролирующего сокращение мышечной оболочки мочеточника, не гарантирует элиминации крупных конкремента, если остальные действующие механизмы поддерживают спастическое состояние МВП. Во-вторых, введение α -АБ па-

циентам может оказаться малоэффективным при низкой чувствительности α_1 -адренорецептора или уменьшении секреции норадреналина из пресинаптической части нейромuscularного синапса в МВП. В этом контексте представляет интерес активация симпатико-адреналовой системы (САС) при нефролитиазе, поскольку на фоне введения α -АБ снижается стимуляция α_1 A-адренорецептора на ГМК, но при этом сохраняется возможность сокращения мышечной оболочки МВП вследствие стимуляции адреналином α_2 -адренорецептора. Более того, при стимуляции α_2 -адренорецептора на пресинаптической части нервного окончания может снижаться секреция норадреналина в синаптическую щель [3]; как следствие, уменьшается стимуляция α_1 A-адренорецептора, что ставит под сомнение целесообразность назначения α -АБ. Таким образом, эффективность элиминации конкрементов при назначении α -АБ может зависеть от стимуляции α_1 - и α_2 -адренорецепторов ГМК, что обосновывает необходимость исследования чувствительности разных типов адренорецепторов при ЛКТ. В-третьих, при оценке эффективности назначения α -АБ необходимо анализировать интегративное влияние на ГМК всех препаратов, входящих в состав ЛКТ, в том числе, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), спазмолитиков, блокаторов Ca^{2+} -каналов, водно-электролитных растворов, а также средств для профилактики и лечения инфекций МВП [4]. Такой методический подход позволит анализировать так называемые неспецифические механизмы модуляции мышечной оболочки мочеточника, возникающие в результате прямого или опосредованного воздействия на гомеостаз ГМК различных фармакологических препаратов ЛКТ.

Цель исследования – оценить активность рецепторов, контролирующих сокращение (α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора и TxA2-рецептора) и релаксацию ГМК (аденозинового A2-рецептора), на фоне блокады α_{1A} -адренорецептора в процессе литокинетической терапии у пациентов с локализацией мелких (≤ 6 мм) конкрементов в средней трети мочеточника.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 40 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов в средней трети мочеточника. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики нефролитиаза (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). Пациентам назначалась стандартная ЛКТ, включающая: НПВП, спазмолитики и антибиотики. Когорту пациентов двойным слепым методом распределили на две группы: в 1-й (25 человек) – вводили плацебо, во 2-й (15 человек) группе назначали блокатор α_{1A} -адренорецептора (тамсулозин, 0,4 мг/сут). Средний размер конкремента составил в 1-й группе $4,65 \pm 1,0$ мм (min–max 2,0–6,0 мм), во 2-й группе – $4,20 \pm 1,2$ мм (min–max 1,0–6,0 мм); межгрупповых различий размера не выявлено ($p > 0,05$). Учитывали частоту элиминации конкрементов за 1–3-, 4–6-е и 7–9-е сутки, а также скорость трафика конкрементов относительно интервала времени в течение которого завершалось выведение конкремента из средней трети мочеточника. Эффективную элиминацию конкремента признавали состоявшейся, если по данным визуализационного контроля в течение 9 сут произошло перемещение конкремента из средней трети мочеточника в его нижнюю треть, интрамуральный отдел или просвет мочевого пузыря; при неэффективной элиминации – локализация конкремента сохранялась в пределах средней трети мочеточника на протяжении 10 сут. Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [5]. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). Тромбоциты больных использовали в качестве модели для оценки функциональной активности α_2 -адренорецептора, пурино-

вых P2X₁- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора, TxA2-рецептора и аденозинового A2-рецептора. В исследовании использовали агонисты соответствующих рецепторов: эпинефрин, АТФ и АДФ, ангиотензин-2 и аденозин («Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Германия). в концентрациях EC₅₀, вызывающих амплитуду агрегации 50 % у здоровых лиц. Для определения индивидуальной способности НПВП ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоциты предварительно инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [6]. В данном тесте критерием активности ЦОГ является TxA2-индуцированная агрегация Тц, выраженность которой зависит от степени ингибирования метаболизма арахидоновой кислоты. Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького».

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения (SD), а также медиану (Me) и квартили (25 %–75 %). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали электронные таблицы Microsoft Excel 2017 («Microsoft Corp.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование не выявило различий ($p > 0,05$) частоты элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника через 1–3, 4–6 и 7–9 сут у пациентов при назначении α -АБ и его отсутствии в составе ЛКТ (табл. 1).

Следовательно, эффективность элиминации мелких конкрементов в различные промежутки времени ЛКТ не зависела от назначения α -АБ. Что касается скорости выведения мелких конкрементов, то быстрая элиминация (за 1–3 сут) имела место у 5 пациентов, промежуточная (за 4–6 сут) – у 13 и медленная (за 7–9 сут) – у 12 пациентов. Факт наличия пациентов с разной скоростью элимина-

Таблица 1 / Table 1

Частота элиминации мелких (≤ 6 мм) конкрементов при наличии и отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в схеме литокинетической терапии
The frequency of elimination of small (≤ 6 mm) calculi in the presence and absence of an α_{1A} -adrenergic receptor blocker during lithokinetic therapy

Группы	Количество пациентов	Срок наблюдения			
		1–3 сут	4–6 сут	7–9 сут	10 сут
1-я (n=25) α -АБ (–)	Всего обследованных	25	22	12	6
	С элиминацией конкрементов	3 (12,0 %)	10 (45,4 %)	6 (50,0 %)	0
2-я (n=15) α -АБ (+)	Всего обследованных	15	13	10	4
	С элиминацией конкрементов	2 (13,3 %)	3 (23,1 %)	6 (60,0 %)	0

ции конкрементов (при сходных размерах и локализации) отражает индивидуальную скорость формирования и эффективность компенсаторных механизмов, обеспечивающих трафик конкрементов. Неэффективная элиминация конкрементов, которая учитывалась через 10 сут, проявлялась в равной степени независимо от назначения α -АБ: в 1-й группе таких случаев было 6 (24,0% от всего количества обследованных пациентов в группе), во 2-й группе – 4 (26,7%) человека.

Гипотеза – при нефролитиазе в стенке МВП формируются компенсаторные механизмы, направленные на элиминацию конкрементов. В основе формирования этих механизмов лежат как системные, так и органные патогенетические факторы, появление которых связано с наличием конкремента в просвете мочеточника, нарушением пассажа мочи и повышением внутрилюминального давления. При этом возможно повышение активности симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем, инициирующих стресс-реакцию, которая сопровождается стимуляцией α -адренорецепторов и ангиотензиновых АТ-рецепторов. Нельзя исключить, что назначение пациентам НПВП с целью анальгезии процесса спонтанного продвижения конкремента в разной степени модулирует релаксацию стенки мочеточника. Справедливость данной гипотезы базируется на следующих фактах: ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 представлены в проксимальном и дистальном отделах мочеточника человека, причем синтез ЦОГ-2 увеличивается при дилатации МВП [7]. Введение селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождается снижением давления в лоханке при обструкции мочеточника [8]; ингибитор ЦОГ снижает сократимость мочеточника человека, эффект может быть связан с уменьшением тонического и фазового сокращения вследствие ингибирования потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [9]. Таким образом, если при нефролитиазе закладываются молекулярные механизмы, направленные на элиминацию мелких конкрементов, то в

формировании этих механизмов могут принимать участие α_2 -адренорецептор, пуриновые P2X_1 - и P2Y -рецепторы, аденозиновый A_2 -рецептор, ангиотензиновый AT_1 -рецептор, рецептор к TxA_2 ; указанные рецепторы модулируют уровень внутриклеточного Ca^{2+} , который является триггером функции ГМК мочеточника.

Исследовательский вопрос – влияет ли нефролитиаз на активность рецепторов, модулирующих уровень внутриклеточного Ca^{2+} в клетках-мишенях? Проведенное исследование на этапе госпитализации пациентов (до начала ЛКТ) выявило гиперреактивность α_2 -адренорецептора ($64,8 \pm 0,4\%$; 95% ДИ $64,0–65,6\%$), нормореактивность ($50,0 \pm 5,0\%$) пуриновых P2X_1 - и P2Y -рецепторов, аденозинового A_2 -рецептора и ангиотензинового AT_1 -рецептора, а также гипореактивность TxA_2 -рецептора ($32,9 \pm 0,6\%$; 95% ДИ $32,2–33,6\%$). Приведенные данные подтверждают возможность участия САС при нефролитиазе в формировании компенсаторных механизмов, способных повысить сократительную активность мышечной оболочки мочеточника. Можно также констатировать наличие релаксации ГМК вследствие ингибирования активности ЦОГ и синтеза TxA_2 , обусловленной назначением НПВП на этапе, предшествующем госпитализации пациентов.

Исследовательский вопрос – влияет ли ЛКТ при отсутствии α -АБ на активность рецепторов, модулирующих трафик мелких конкрементов в средней трети мочеточника? Исследование проведено через 9 сут ЛКТ и касается 19 случаев с верифицированной элиминацией конкрементов, когда не назначались α -АБ (1-я группа). Установлено, что ведущими индукторами сократительной активности ГМК были АТФ, АДФ и Ан-2 (табл. 2).

По сравнению с исходными значениями (на этапе госпитализации) активность P2X_1 -рецептора, P2Y -рецептора и AT_1 -рецептора повышалась на 32,1, 17,7 и 16,4% соответственно ($p < 0,001$). Выявлена корреляционная связь между активностью P2X_1 -рецептора и AT_1 -рецептора ($r_{\text{P2X-AT}} = 0,649$;

Таблица 2 / Table 2

Активность рецепторов, модулирующих уровень внутриклеточного Ca^{2+} через 9 сут литокINETической терапии, не включающей блокатор α_{1A} -адренорецептора (n=19)

Activity of receptors modulating intracellular Ca^{2+} after 9 days of lithokinetic therapy not including α_{1A} -adrenergic receptor blocker (n=19)

Агонист	Активность рецепторов на изолированных тромбоцитах (%)			
	Среднее значение $\bar{X} \pm \text{SD}$	Размах (min – max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
АТФ	64,6 $\pm$ 1,0***	58,0–71,0	62,5	66,7
Ан-2	63,7 $\pm$ 0,8***	59,0–70,0	62,0	65,5
АДФ	61,2 $\pm$ 2,1***	46,0–71,0	56,6	65,7
Адреналин	54,7 $\pm$ 0,7*** $P_{\text{АДФ}} < 0,05$	48,0–58,0	53,1	56,3
Аденозин	51,4 $\pm$ 2,1	39,0–64,0	47,0	55,8
ТхА2	44,5 $\pm$ 0,2*** $P_{\text{Аденозин}} < 0,01$	43,0–47,0	44,0	45,1

*** р – достоверность различий показателя относительно значений при госпитализации пациентов на уровне $p < 0,001$. р – вероятность различий активности рецептора относительно таковой при воздействии предыдущего агониста.

*** p is the probability of differences in the indicator relative to the values during hospitalization of patients at the level of $p < 0.001$. p is the probability of differences in receptor activity relative to that under the influence of the previous agonist.

Таблица 3 / Table 3

Активность рецепторов (%), модулирующих уровень внутриклеточного Ca^{2+} , через 9 сут литокINETической терапии, включающей блокатор α_{1A} -адренорецептора (n=11)

Activity of receptors (%) that modulate the level of intracellular Ca^{2+} after 9 days of lithokinetic therapy, including an α_{1A} -adrenergic receptor blocker (n=11)

Агонист	Активность рецепторов на изолированных тромбоцитах (%)			
	Среднее значение $\bar{X} \pm \text{SD}$	Размах (min – max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
АТФ	64,3 $\pm$ 1,3***	59,0–70,0	61,3	67,2
Ан-2	63,9 $\pm$ 1,0***	60,0–70,0	61,5	66,3
АДФ	55,0 $\pm$ 3,2* $P_{\text{Ан-2}} < 0,05$	41,0–69,0	47,7	62,3
Адреналин	51,8 $\pm$ 1,8***	45,0–62,0	47,8	55,9
Аденозин	46,1 $\pm$ 3,0	35,0–59,0	38,5	52,7
ТхА2	43,7 $\pm$ 0,7***	39,0–47,0	42,2	45,3

* Достоверность различий показателя относительно значений при госпитализации пациентов на уровне $p < 0,05$; *** на уровне $p < 0,001$. р – вероятность различий активности рецептора относительно таковой при воздействии предыдущего агониста.

* P is the probability of differences in the indicator relative to the values during hospitalization of patients at the level of $p < 0.05$; *** at the level of $p < 0.001$. P is the probability of differences in receptor activity relative to that under the influence of the previous agonist.

$p < 0,05$), а также между активностью P2Y-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r_{\text{P2Y-}\alpha_2} = 0,335$; $p < 0,05$). Активность A2A-рецепторов находилась на уровне нормореактивности и соответствовала таковой при госпитализации пациентов; установлена отрицательная корреляция между активностью A2A-рецептора и P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора ($r_{\text{A2A-P2X}} = -0,580$ и $r_{\text{A2A-AT}} = -0,478$; $p < 0,05$). Наличие корреляционных связей свидетельствует о возможности взаимодействия рецепторов при необходимости усиления сокращения или поддержания релаксации мышечной оболочки мочеточника. В контексте анализа механизмов дилатации просвета мочеточника при локализации мелких конкрементов следует отметить нормореактивность ТхА2-рецептора. Поскольку в составе ЛКТ не предусмотрены фармакологические препараты, специфически стимулирующие P2X₁-рецептор, P2Y-рецептора и АТ₁-рецептор, то элиминация конкрементов являлась следствием включения компенсаторных механизмов, причем направленных на усиление сократительной активности ГМК. Следствием процессов образования аденозина и ингибирования ЦОГ может быть сохранение физиологического уровня релаксации ГМК. Таким образом, при ЛКТ, не включающей α АБ, триггером развития компенсаторных механизмов в мочеточнике может быть активация РАС, которая сопровождается нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии/ишемии в стенке МВП, усилением пуринового метаболизма и стимуляцией P2-рецепторов.

Исследовательский вопрос – изменяется ли активность рецепторов, обеспечивающих функционирование компенсаторных механизмов при элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника в случае назначения α -АБ? Исследование проведено через 9 сут ЛКТ и касается 11 случаев верифицированной элиминации конкрементов при использовании α -АБ в схеме ЛКТ (2-я группа). Полученные результаты свидетельствуют о наличии гиперреактивности P2X₁-рецепторов и АТ₁-рецепторов, нормореактивности P2Y-рецептора, A2A-рецептора, α_2 -адренорецептора и гипореактивности ТхА2-рецептора (табл. 3). Причем, судя по данным III квартиля, у части пациентов имела место гиперреактивность P2Y-рецептора.

Обнаружена корреляционная связь между активностью P2X₁-рецептора и АТ₁-рецептора ($r_{\text{P2X-AT}} = 0,433$; $p < 0,05$), а также между активностью пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов ($r_{\text{P2X-P2Y}} = 0,543$; $p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляция между активностью A2A-рецептора и

АТ₁-рецептора, P2X₁-рецептора ($r_{A2A-AT} = -0,507$; $r_{A2A-P2X} = -0,418$ $p < 0,05$). Межгрупповой анализ не выявил значимой разницы активности рецепторов, модулирующих сокращение и расслабление ГМК, а следовательно, выраженность компенсаторных механизмов в мочеточнике не зависит от назначения α -АБ. Логично предположить, что повышение сокращения ГМК является определяющим фактором для элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника. В этой связи перспективным представляется исследование пуриновых P2-рецепторов, позволяющих при необходимости усилить сократительную активность мочеточника.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени отсутствует целостная теория регуляции моторики мочеточника при нефролитиазе, что сдерживает разработку эффективной ЛКТ. Проведенный метаанализ [10] показал, что при назначении α -АБ частота отсутствия камней в МВП была значительно выше, а время их элиминации – меньше; количество эпизодов «почечной колики», потребность в НПВП и частота госпитализации – также снижались. Считается, что эффективность назначения α_{1A} -адреноблокаторов выше при наличии у пациентов крупных конкрементов (> 5 мм) в МВП; однако, не обнаружена зависимость эффективности ЛКТ от расположения камня и типа α_{1A} -адреноблокатора. Выводы аналогичных исследований [11] во многом совпадают с вышеприведенными заключениями. Полученные нами результаты не выявили значимых различий частоты и скорости элиминации мелких (≤ 6 мм) конкрементов из средней и нижней трети мочеточника при наличии и отсутствии α -АБ в составе ЛКТ. Следовательно, релаксация ГМК вследствие воздействия α -АБ не является определяющим фактором при элиминации мелких конкрементов. Можно предположить, что при прочих равных условиях (размер конкремент и его локализация, назначение стандартной ЛКТ) трафик конкремента определяется функционированием компенсаторных механизмов, обеспечивающих перистальтику мочеточника. Для проверки этой гипотезы проанализировали активность аденозинового A2A-рецептора и TxA2-рецептора, которые могут участвовать в компенсаторных реакциях, обеспечивающих релаксацию ГМК. Оказалось, что в обеих группах на момент выведения конкрементов из мочеточника активность A2A-рецептора и TxA2-рецептора соответствовала диапазону нормореактивности. Следовательно, назначение α -АБ в составе ЛКТ не влияло на

основные механизмы релаксации гладкой мышечной ткани мочеточника.

Оставалось не ясным – влияет ли назначение α -АБ на внутриклеточные сигнальные системы, участвующие в перистальтике мочеточника при элиминации мелких конкрементов? Полученные результаты свидетельствуют, что в течение 9 сут ЛКТ независимо от назначения α -АБ элиминация конкрементов достигалась на фоне повышения активности P2X₁-рецептора и АТ₁-рецептора по сравнению с таковой на момент госпитализации пациентов ($p < 0,001$). Может ли быть связана стимуляция этих рецепторов с функционированием компенсаторных реакций, обеспечивающих сокращение мышечной оболочки МВП? Известно, что внеклеточные концентрации пурина и пиримидина повышаются в несколько раз при патологических состояниях, таких как альтерация тканей, ишемия и воспаление [12]. Доказано, что нейрогенная регуляция мышечного тонуса МВП связана с двойной активацией α_1 -адренорецепторов и P2X₁-рецептора [13]. Установлено, что пуринергическая передача сигналов посредством АТФ и норадренергической сигнализации регулируют функцию ГМК [14]. При этом паннексин-1 (Panx1), который образует крупнопористые каналы для экзоцитоза АТФ, присутствует в ГМК и обеспечивает синергизм при стимуляции α_1 -адренорецептора.

Нуклеотидные рецепторы P2X и P2Y, аденозиновые рецепторы P1 и несколько эктонуклеотидаз являются важными компонентами пути пуринергической передачи сигналов в ГМК [15]. P2X-рецепторы экспрессируются на ГМК мочевыводящих путей, причем P2X₁-рецептор считается основным в генерации сокращения мышечной ткани. Стимуляция пуринергического P2X₁-рецептора сопровождается деполяризацией и сокращением ГМК. Молекула АТФ вызывает особый интерес в связи с возможностью регуляции обеих фаз перистальтики сокращение–расслабление ГМК [16]. Приводятся данные, что пуринергические сократительные ответы ГМК поддерживаются холинергической нервной системой [17]. Приведенные факты подтверждают, что пуринергическая сигнализация может способствовать элиминации мелких конкрементов, в частности, участвуя в компенсаторных реакциях МВП.

Является ли случайной гиперреактивность АТ₁-рецептора при успешной элиминации конкрементов? При обсуждении этого вопроса необходимо учитывать следующие факты. Во-первых, АТ₁-рецепторы представлены на клеточной мембране гладкой мускулатуры МВП и при интраве-

зикальной обструкции их экспрессия повышается [18]. Показано участие ангиотензина II в регуляции пиелоуретеральной перистальтики посредством модуляции содержания Ca^{2+} в атипичных ГМК через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа [19]. Во-вторых, AT_1 -рецепторы влияют на ремоделирование мышечной ткани (гипертрофию) мочевого пузыря при его обструкции [20]. В-третьих, AT_1 -рецептор участвует в потенцировании эффектов P2X-рецептора на ГМК [21]. В этой связи отмеченная нами гиперреактивность P2X₁-рецептора и AT_1 -рецептора, а также наличие корреляционной связи между активностью данных рецепторов отражает возможность усиления сократительной активности мышечной оболочки МВП при «торможении» трафика конкрементов. Что касается гиперреактивности пуринергических P2Y-рецепторов. Установлено, что стимуляция данного типа рецепторов вызывает стойкое повышение тонуса гладкомышечной ткани мочевого пузыря, в том числе, вследствие синергичного взаимодействия с P2X-рецептором [22]; потенцирование эффектов P2X- и P2Y-рецепторов обеспечивается за счет активации сигнального пути фосфолипаза $\text{C}\beta_{1,3}$ – инозитолтрифосфат (IP3). Показано, что стимуляция A2A-рецептора уменьшала АДФ-индуцированное сокращение гладких мышц мочевого пузыря [23]. Таким образом, функционирование компенсаторных механизмов, влияющих на перистальтику МВП, может зависеть от типа и количества высвобождаемых нуклеотидов, а также их модификации эктонуклеотидазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота выведения мелких конкрементов из средней трети мочеточника не зависела от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора; достигнутый эффект элиминации может быть связан с функционированием компенсаторных механизмов, обеспечивающих трафик мелких конкрементов, и воздействием фармакологических препаратов, входящих в состав литокинетической терапии. На этапе госпитализации пациентов выявленная гиперреактивность α_2 -адренорецептора может отражать участие симпатико-адреналовой системы в поддержании сократительной активности мышечной оболочки мочеточника; при этом миорелаксация обеспечивалась нормореактивностью аденозинового A2A-рецептора и ингибированием ЦОГ. При литокинетической терапии одним из триггеров компенсаторных механизмов в мочеточнике является активация ренин-ангиотензиновой системы, которая сопровождается нарушением

микроциркуляции, развитием гипоксии/ишемии в стенке МВП, усилением пуринового обмена и стимуляцией P2X-рецептора. Наличие при этом гипер- или нормореактивности пуринового P2Y-рецептора может рассматриваться как аддитивный механизм усиления сократительной активности ГМК. Нормореактивность A2A-рецептора может трактоваться как сохранение механизма релаксации мышечной оболочки в процессе трафика мелких конкрементов независимо от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Chung BI, Aron M, Hegarty NJ, Desai MM. Ureteroscopic versus percutaneous treatment for medium-size (1-2-cm) renal calculi. *J Endourol* 2008;22(2):43–46. doi: 10.1089/end.2006.9865
2. Guan NN, Gustafsson LE, Svennersten K. Inhibitory Effects of Urothelium-related Factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;121(4):220–224. doi: 10.1111/bcpt.12785
3. Bobalova J, Mutafova-Yambolieva VN. Presynaptic alpha2-adrenoceptor-mediated modulation of adenosine 5' triphosphate and noradrenaline corelease: differences in canine mesenteric artery and vein. *J Auton Pharmacol* 2001;21(1):47–55. doi: 10.1046/j.1365-2680.2001.00207.x
4. Skolarikos A, Grivas N, Kallidonis P. Members of RISTA Study Group. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology* 2015;86(6):1057–1064. doi: 10.1016/j.urology.2015.09.004
5. Harrison P, Mackie I, Mumford A. British. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Brit Journal of Haematology* 2011;155(1):30–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x
6. Al-Sofiani ME, Yanek LR, Faraday N et al. Diabetes and Platelet Response to Low-Dose Aspirin. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(12):4599–4608. doi: 10.1210/je.2018-01254
7. Chaignat V, Danuser H, Stoffel MH 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. *Br J Pharmacol* 2008;154(6):1297–1307. doi: 10.1038/bjp.2008.193
8. Nørregaard R, Jensen BL, Topcu SO et al. Cyclooxygenase type 2 is increased in obstructed rat and human ureter and contributes to pelvic pressure increase after obstruction. *Kidney Int* 2006;70(5):872–881. doi: 10.1038/sj.ki.5001616
9. Lee SY, Lee MY, Park SH et al. NS-398 (a selective cyclooxygenase-2 inhibitor) decreases agonist-induced contraction of the human ureter via calcium channel inhibition. *J Endourol* 2010;24(11):1863–1868. doi: 10.1089/end.2009.0461
10. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RWM, Lock TMTW. α -blockers as medical expulsive therapy for ureteric stones: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2018;122(6):932–945. doi: 10.1111/bju.14454
11. Oestreich MC, Vernooij RW, Sathianathan NJ et al. Alpha-blockers after shock wave lithotripsy for renal or ureteral stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD013393. doi: 10.1002/14651858.CD013393.pub2
12. Aslam M, Gündüz D, Troidl C et al. Purinergic Regulation of Endothelial Barrier Function. *Int J Mol Sci* 2021;22(3):1207. doi: 10.3390/ijms22031207
13. Gonzalez-Montelongo MDC, Fountain SJ. Neuropeptide Y facilitates P2X1 receptor-dependent vasoconstriction via Y1 receptor activation in small mesenteric arteries during sympathetic neurogenic responses. *Vasc Pharmacol* 2021;136:106810. doi: 10.1016/j.vph.2020.106810

14. Billaud M, Chiu YH, Lohman A et al. A molecular signature in the pannexin1 intracellular loop confers channel activation by the $\alpha 1$ adrenoreceptor in smooth muscle cells. *Sci Signal* 2015;8(364):ra17. doi: 10.1126/scisignal.2005824

15. Yu W, Hill WG, Robson SC, Zeidel ML. Role of P2X₂ Receptor in Mouse Voiding Function. *Sci Rep* 2018;8(1):1838. doi: 10.1038/s41598-018-20216-4

16. Aronsson P, Andersson M, Ericsson T, Giglio D. Assessment and characterization of purinergic contractions and relaxations in the rat urinary bladder. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;107(1):603–613. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00554.x

17. Stenqvist J, Carlsson T, Winder M, Aronsson P. Functional atropine sensitive purinergic responses in the healthy rat bladder. *Auton Neurosci* 2020;227:102693. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102693

18. Cho ST, Park EY, Kim JC. Effect of angiotensin II receptor antagonist telmisartan on detrusor overactivity in rats with bladder outlet obstruction. *Urology* 2012;80(5):1163.e1–7. doi: 10.1016/j.urolgy.2012.05.002

19. Nguyen MJ, Hashitani H, Lang RJ. Angiotensin receptor-1A knockout leads to hydronephrosis not associated with a loss of pyeloureteric peristalsis in the mouse renal pelvis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016;43(5):535–542. doi: 10.1111/1440-1681.12560

20. Aikawa K, Sakai T, Ishibashi K et al. Involvement of angiotensin II type 1 receptor on pathological remodeling and dysfunction in obstructed bladder. *Int J Urol* 2012;19(5):457–464. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02965.x

21. Kulthinee S, Nernpermpisooth N, Poomvanicha M et al. Cold Pressor Test Influences the Cardio-Ankle Vascular Index in Healthy Overweight Young Adults. *Pulse (Basel)* 2021;9(1–2):30–37. doi: 10.1159/000517617

22. Yu W, Sun X, Robson SC, Hill WG. Extracellular UDP enhances P2X-mediated bladder smooth muscle contractility via P2Y₆ activation of the phospholipase C/inositol trisphosphate pathway. *FASEB J* 2013;27(5):1895–1903. doi: 10.1096/fj.12-219006

23. Hao Y, Wang L, Chen H et al. Targetable purinergic receptors P2Y₁₂ and A2b antagonistically regulate bladder function. *JCI Insight* 2019;4(16):e122112. doi: 10.1172/jci.insight.122112

Сведения об авторах:

Проф. Баринов Эдуард Федорович, д-р мед. наук
83000, Россия, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии.
E-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID 0000-0002-8070-2242

Асс. Григорян Хачен Владимирович, канд. мед. наук
83000, Россия, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра урологии. E-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID 0000-0002-8785-1662

Малинин Юрий Юрьевич, канд. мед. наук
83000, Россия, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, заведующий кафедрой урологии. E-mail: jora2@list.ru. ORCID 0000-0002-7809-5260

About the authors:

Prof. Eduard F. Barinov, MD, PhD, DMedSci
83000 Russia, DPR, Donetsk, Ilyich Ave., 16, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology. E-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID 0000-0002-8070-2242

Ass. Khachen V. Grigoryan, MD, PhD
83000 Russia, DPR, Donetsk, Ilyich Ave., 16, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Department of Urology, E-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID 0000-0002-8785-1662

Yuriy Yu. Malinin MD, PhD
83000 Russia, DPR, Donetsk, Ilyich Ave., 16, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Head of the Department of Urology, E-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID 0000-0002-8785-1662

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 10.03.2022;
одобрена после рецензирования 01.09.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 10.03.2022;
approved after reviewing 01.09.2022;
accepted for publication 27.01.2023