

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ГРИГОРЯН ХАЧЕН ВОЛОДЯЕВИЧ

УДК 616.617–002 –085

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МОТОРИКИ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ
ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕФРОЛИТИАЗОМ**

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2023

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО) Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Баринов Эдуард Фёдорович,
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Золотухин Сергей Евгеньевич,
Республиканский травматологический центр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования
доктор медицинских наук, профессор
Михайличенко Вячеслав Юрьевич,
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация, заведующий кафедрой общей хирургии.

доктор медицинских наук, профессор
Енгенов Никос Михайлович,
Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий хирургическим отделением № 2

Ведущая организация: **Государственное учреждение Луганской Народной Республики "Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки"**, г. Луганск, МЗ ЛНР

Защита состоится2023 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан апрель 2023 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Регуляция функции мышечной оболочки мочеточника (МОМ) при траффике конкрементов остается малоизученной проблемой патофизиологии. В физиологических условиях перистальтика мочеточника обусловлена индивидуальной реактивностью организма, которая определяется полом, возрастом, экспрессией разных типов α -, β -адренорецепторов и М-холинорецепторов [Weiss RM. et al, 2006; Junga A. et al., 2022; Morsy S., et al., 2022]. При обструкции просвета мочевыводящих путей (МВП) траффик конкрементов зависит от эффективности компенсаторных механизмов, направленных на усиление сократительной активности и/или релаксации гладкомышечных клеток (ГМК) мочеточника [Tofteng SS. et al, 2022]. Становление и функционирование компенсаторных механизмов мочеточника обеспечивается как локальной (ауто-, паракринная), так и системной регуляцией [Figueroa SM. et al, 2019]. К наиболее значимым регуляторам перистальтики мочеточника при обструктивной нефропатии следует отнести биологически активные вещества (пуриновые нуклеотиды, NO и метаболиты арахидоновой кислоты), секретируемые уротелием, гладкими миоцитами (ГМК), тромбоцитами (Тц) и лейкоцитами [Guan NN. et al, 2017; Dalghi MG. et al, 2020; Spek A. et al, 2021], а также катехоламины и ангиотензин-2, выделяемые при активации симпато-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС) почек [Holmlund D., 2018; Aschrafi A, et al, 2019].

В современных схемах литокинетической терапии (ЛКТ), направленных на регуляцию моторики МВП при нефролитоазе (НЛТ), рекомендуется использование селективных α_{1A} -адреноблокаторов (α_1 -АБ), НПВП, спазмолитиков, блокаторов Ca^{2+} -каналов, а также средств для профилактики и лечения инфекций МВП [Skolarikos A. et al, 2015; Agarwal DK. et al, 2020]. Ключевую роль в протоколах лечения МКБ отводят α_1 -АБ, которые призваны обеспечить релаксацию ГМК, дилатацию просвета мочеточника и элиминацию конкрементов [Hashem A. et al., 2022]. Однако, целесообразность назначения α_1 -АБ считается доказанной только в случаях, когда размер конкремента в МВП превышал 5 мм [Campschroer T. et al, 2018; Gottlieb M, et al, 2018], что предопределяет рост количества экстренных малоинвазивных оперативных вмешательств на МВП при нефролитоазе [Tiwari AK. et al, 2022]. Нарушение траффика конкрементов при стандартной ЛКТ может быть связано с низкой чувствительностью α_1 -адренорецептора или уменьшением секреции норадреналина из пресинаптической части нейромышечного синапса [Gonzalez-Montelongo MDC. et al, 2021]; повышением активности α_2 -адренорецептора, провоцирующего контрактуру гладкой мышечной ткани [Monks DR. et al, 2022]; пластичностью пуринергической сигнализации, координирующей процессы сокращения-расслабления ГМК [Gopalakrishnan SM. et al, 2002]; резистентностью организма к фармакологическим препаратам [Liyan Xu, Yan W., 2021].

Следует признать, что отсутствие знаний, касающихся регуляции моторики мочеочника при НЛТ, сдерживает разработку стратегии ЛКТ [Tang QL. et al, 2021; Lim I. et al, 2022]. Требуют изучения механизмы регуляции разных отделов мочеочника при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов [Mohamed R et al, 2019; Sokoljic D, 2019]. Необходимо выяснить – изменяется ли внутриклеточная сигнализация, реализующая акто-миозиновое взаимодействие в ГМК, при различной скорости траффика конкрементов [Cai D. et al, 2022]; а также – в чем суть сигнальной трансдукции, модулирующей моторику мочеочника при блокаде и функционировании нейро-мышечного синапса.

Расшифровка механизмов регуляции МОМ позволит оптимизировать схему ЛКТ за счет включения фармакологических препаратов, обеспечивающих селективное усиление сократительной активности или аддитивную релаксацию гладкой мышечной ткани в зависимости от размера и локализации конкрементов.

Степень разработанности темы исследования. Патогенез дисфункции мочеочника у пациентов с НЛТ и механизмы регуляции моторики МВП при ЛКТ; информативность методов диагностики и прогнозирования скорости траффика конкрементов в разных отделах мочеочника при назначении α_{1A} -АБ являются актуальной областью фундаментальных исследований. Причины низкой эффективности ЛКТ остаются не известными [Baysden M. et al., 2022; Hashem A. et al., 2022]. Верификация патогенетических факторов риска нарушения моторики мочеочника при НЛТ; анализ внутриклеточной сигнализации, связанной с транспортом Ca^{2+} в ГМК при обструктивной нефропатии и в процессе ЛКТ; регуляция гладкой мышечной ткани мочеочника при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов из разных отделов МВП, а также расшифровка компенсаторных механизмов МОМ при блокаде и функционировании нейро-мышечного синапса не получили должного отражения в литературе. Можно ожидать, что исследование факторов риска и патогенеза дисфункции мочеочника, механизмов регуляции сокращения-релаксации ГМК при НЛТ позволит контролировать траффик конкрементов и корректировать схему ЛКТ. В этом контексте анализ внутриклеточной сигнализации рецепторов, сопряженных с G-белками (G-protein-coupled receptors, GPCRs), которые модулируют внутриклеточное содержание ионов Ca^{2+} является перспективным направлением современной патофизиологии.

Связь с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа выполнена на кафедре урологии, а также кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», является фрагментом научно-исследовательской работы «Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронического нарушения органного кровообращения» (УН 19.01.01).

Диссертант выполнил фрагмент научно-исследовательской работы, посвященный изучению эффективности элиминации конкрементов разных размеров из мочеточника при обструктивной нефропатии. Тема диссертации и научный консультант утверждены на заседании Ученого совета ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького» (протокол №6 от 09.12.2020 г).

Цель исследования – выявить факторы риска, изучить патогенез дисфункции мочеточника при нефролитиазе; установить молекулярные механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии; повысить эффективность диагностики и прогнозирования элиминации мелких, средних конкрементов из мочеточника при назначении блокатора α_{1A} -адренорецептора; обосновать подходы к совершенствованию медикаментозной терапии у пациентов с локализацией конкрементов в разных отделах мочевыводящих путей.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска нефролитиаза, механизмы их воздействия на моторику мочеточника и обосновать целесообразность выбора рецепторов для анализа эффективности элиминации мелких и средних конкрементов из разных отделов МВП.

2. Оценить активность рецепторов, регулирующих сокращение и релаксацию гладкой мышечной ткани, при стандартной ЛКТ у пациентов с локализацией конкрементов в верхней трети мочеточника.

3. Сопоставить механизмы регуляции компенсаторных реакций ГМК при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов средних размеров (10,0-20,0мм) из верхней трети мочеточника при ЛКТ.

4. Верифицировать механизмы внутриклеточной сигнализации, обеспечивающие транспорт ионов Ca^{2+} , для прогнозирования риска нарушения элиминации конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника.

5. Изучить активность α_2 -адренорецептора, пуринового P2X₁-рецептора, аденозинового A2A-рецептора, TR-рецептора при быстрой и медленной элиминации конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника на фоне блокады α_1 -адренорецептора нейро-мышечного синапса.

6. Установить молекулярные механизмы регуляции траффика мелких (≤ 6 мм) конкрементов в средней трети мочеточника при неэффективной и эффективной ЛКТ.

7. Выявить особенности внутриклеточной сигнализации при разной скорости траффика мелких конкрементов в средней трети мочеточника на фоне стандартной ЛКТ.

8. Изучить механизмы регуляции траффика мелких (≤ 6 мм) конкрементов в среднем–нижнем отделах мочеточника при блокаде и сохранении сигнализации α_{1A} -адренорецептора в нейро-мышечном синапсе ГМК

9. Проанализировать зависимость эффективности назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора от внутриклеточной сигнализации рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCRs) при элиминации конкрементов (10,0-20,0мм) из среднего–нижнего отделов мочеточника.

10. Исследовать молекулярные механизмы регуляции компенсаторных реакций гладкой мышечной ткани при сохранении сигнализации α_{1A} -адренорецептора у пациентов с траффиком конкрементов (10,0-20,0мм) в среднем–нижнем отделах мочеточника.

Объект исследования: мочекаменная болезнь (МКБ 10 – Камни мочеточника N20.1).

Предмет исследования: результаты клинико-инструментальных методов исследования (ультразвуковое обследование, компьютерная томография почек); лабораторные показатели (микробиологический посев мочи, гематурия, лейкоцитурия, циркулирующие ТЛА); внутриклеточная сигнализация *in vitro* при стимуляции α_2 -адренорецептора, ангиотензинового AT_1 -рецептора, пуриновых $P2X_1$ - и $P2Y$ -рецепторов, аденозинового $A2A$ -рецептора, ангиотензинового AT_1 -рецептора, TR -рецептора к TxA_2 тромбоцитов у пациентов с наличием конкрементов мелких и средних размеров в разных отделах мочеточника при ЛКТ.

Научная новизна полученных результатов. В работе впервые выявлены факторы риска дисфункции мочеточника при НЛТ; обоснованы подходы к совершенствованию ЛКТ у пациентов с наличием конкрементов в разных отделах МВП. Впервые установлено, что при назначении блокатора α_{1A} -адренорецептора эффективность и скорость элиминации конкрементов средних размеров из пиело-уретерального сегмента зависят от активности α_2 -адренорецепторов, $P2X_1$ -рецептора, TR -рецептора и аденозинового $A2A$ -рецептора, что обосновывает целесообразность исследования чувствительности разных типов рецепторов при проведении ЛКТ. Впервые показано, что нарушение траффика мелких ($\leq 6,0$ мм) конкрементов из средней трети мочеточника при назначении α_{1A} -АБ связано с десенситизацией α_2 -адренорецептора, $P2X_1$ -рецептора, а также гиперреактивностью AT_1 -рецептора, $P2Y$ -рецепторов, TR -рецептора, $A2A$ -рецептора; следствием сигнальной трансдукции является снижение порогового уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что обеспечивает релаксацию гладкой мышечной ткани. В работе впервые описана активность рецепторного аппарата, предопределяющая быструю и медленную скорость элиминации мелких конкрементов из мочеточника при ЛКТ. Идентифицированы механизмы регуляции компенсаторных реакций МОМ, обеспечивающих траффик мелких конкрементов при блокаде и функционировании нейро-мышечного синапса гладкой мышечной ткани. Впервые установлено, что эффективная элиминация конкрементов средних размеров из мочеточника воспроизводится в случае гиперреактивности $A2A$ -рецептора, α_2 -адренорецептора и гипореактивности рецепторов, связанных с Gq-сигнализацией ($P2Y$ -рецепторы, AT_1 -рецептор, TR -рецептор), поскольку

сигнальная трансдукция обеспечивает оптимальную моторику мочеточника при стандартной ЛКТ. Доказано, что при введении α_{1A} -АБ нарушение траффика средних конкрементов в мочеточнике может быть связано с феноменом «*crosstalk*», обусловленным одновременной стимуляцией нескольких рецепторов, связанных с G-белками, следствием чего является сохранение избыточного уровня внутриклеточного Ca^{2+} . Впервые расшифрованы молекулярные механизмы регуляции компенсаторных реакций МОМ, обеспечивающие элиминацию конкрементов из среднего-нижнего отделов мочеточника при сохранении сигнализации α_{1A} -адренорецептора нейро-мышечного синапса ГМК.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенное исследование способствовало созданию концепции патогенеза дисфункции мочеточника при нефролитиазе; позволило верифицировать механизмы регуляции моторики гладкой мышечной ткани при ЛКТ конкрементов, расположенных в разных отделах МВП; обеспечило понимание роли внутриклеточной сигнализации системы рецепторов, связанных с G-белками (GPCR), в механизмах спонтанной элиминации конкрементов при наличии и отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в схеме ЛКТ. На основании проведенного исследования активности рецепторов и сопряженных сигнальных путей Тц предложена система критериев для определения эффективности компенсаторных механизмов моторики МВП при нефролитиазе; диагностики и прогнозирования эффективности элиминации конкрементов разных размеров из верхней, средней и нижней трети мочеточника; прогнозирования скорости траффика конкрементов при ЛКТ; идентификации мишеней фармакологической коррекции с целью совершенствования медикаментозной терапии при НЛТ.

Результаты диссертационной работы, отражающие молекулярные механизмы регуляции перистальтики МВП при обструктивной нефропатии, внедрены в учебный процесс кафедр медико-биологического профиля и урологии.

Методология и методы исследования. В основу методологии работы положен системный подход, направленный на анализ результатов исследования пациентов с НЛТ. Этапы исследования включали изучение данных литературы, формирование когорты больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценку и интерпретацию полученных данных. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-лабораторные исследования, экскреторная урография, ультразвуковое исследование и компьютерная томография, микробиологический посев мочи). При анализе гемограммы определяли количество форменных элементов, лейкоцитарную формулу и абсолютное количество лейкоцитов.

Верификация выраженности гематурии и лейкоцитурии достигалась микроскопией осадка мочи; учитывали количество эритроцитов и лейкоцитов в поле зрения.

Тромбоциты, выделенные из крови пациентов, использовали в качестве модели для оценки функциональной активности α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A₂-рецептора, ангиотензинового AT₁-рецептора, TP-рецептора к TxA₂. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Статистический анализ осуществляли с использованием пакетов MedStat и MedCalc 18.10.2.

Положения, выносимые на защиту:

1. Реактивность α_2 -адренорецептора и AT₁-рецептора; пуриновых P2Y-, P2X- и A₂A-рецепторов; TP-рецептора является информативным интегративным показателем выраженности гематурии, развития пиелонефрита и дисфункции мочеточника.

2. Гендерные особенности реактивности организма определяют эффективность медикаментозной терапии при коморбидности НЛТ с артериальной гипертензией и СД 2 типа.

3. Эффективность ЛКТ при наличии средних конкрементов (10,0-20,0мм) в верхней трети мочеточника зависит от степени релаксации гладкой мышечной ткани, модулируемой аденозиновым A₂A-рецептором.

4. Неэффективная элиминация конкрементов средних размеров в верхней трети мочеточника при ЛКТ, связанной с назначением блокаторов α_{1A} -адренорецепторов, обусловлена чрезмерной стимуляцией α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора и TP-рецептора, которые модулируют сокращение ГМК.

5. Кинетика активности A₂A-рецептора и временные промежутки восстановления аденозиновой внутриклеточной сигнализации определяют скорость элиминации конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника при ЛКТ.

6. Анализ внутриклеточной сигнализации на изолированных тромбоцитах позволяет персонифицировать схему ЛКТ при локализации конкрементов в разных отделах мочеточника.

7. Эффективность элиминации мелких конкрементов (≤ 6 мм) из средней трети мочеточника в различные промежутки времени ЛКТ не зависит от назначения α_{1A} -АБ.

8. Вариабельность скорости траффика мелких конкрементов при ЛКТ определяется индивидуальными особенностями формирования и регуляции компенсаторных механизмов при НЛТ, целью которых является оптимизация процессов сокращения и расслабления гладкой мышечной ткани МВП.

9. При стандартной ЛКТ, включающей блокатор α_{1A} -адренорецептора, элиминация из мочеточника конкрементов средних размеров (10,0-20,0мм) зависит от внутриклеточной сигнализации

рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCRs). Аденозинергическая сигнализация регулирует релаксацию гладкой мышечной ткани и может усиливать эффект блокады α_{1A} -адренорецептора.

10. В спонтанной элиминации конкрементов средних размеров принимают участие компенсаторные механизмы МВП, фармакологическое управление которыми может оптимизировать моторику мышечной оболочки мочеоточника.

Степень достоверности полученных данных. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных методов исследований, достаточном объеме материала, использовании методик, соответствующих поставленным задачам, и применении корректных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на изученных и проверяемых фактах, которые согласуются с опубликованными данными.

Апробация результатов исследований.

Основные положения диссертационной работы представлены, обсуждены и получили положительную оценку на научных форумах: IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2020); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Фізіологія, валеологія, медицина: сучасний стан та перспективи розвитку» (Харків, 2021); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2021); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2022); II Республиканской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье семьи как фактор демографической безопасности Донбасса» (Донецк, 2022); V науково-практичній inernet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2022).

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в результаты диссертационной работы является основным и заключается в самостоятельном обосновании научного направления, определении цели и задач исследования, разработке методических подходов и выборе методов исследования. Автором самостоятельно проведен сбор материала, обобщены данные клинико-инструментального обследования пациентов с НЛТ. Трактовка данных агрегатометрии и лабораторных показателей проведена совместно с заведующим кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М.Горького, д.мед.н., профессором Бариновым Э. Ф. Написание всех разделов, анализ и теоретическое обобщение результатов, формулировка выводов принадлежат лично автору. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций. Материалы, положения и выводы кандидатской диссертации соискателя в данной работе не использовались.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе: 24 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и ДНР; 6 тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 358 страницах печатного текста, состоит из «Введения», «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», шести глав собственных исследований, раздела «Анализ и обобщение результатов исследования», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка использованной литературы, насчитывающего 458 наименования (из них 18 отечественных и 440 – зарубежных источников). Диссертация содержит 57 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материал и методы исследования. Исследование носило проспективный характер и включало 196 пациентов с конкрементами различной локализации в МВП. Дизайн исследования: 1-я группа включала 21 пациента с эффективной элиминацией (ЭЭ) конкрементов средних размеров ($15,1 \pm 0,9$ мм) из верхней трети мочеточника в течение 7-и суток стандартной ЛКТ; 2-я группа представлена 20 пациентами с неэффективной элиминацией (НЭ) конкрементов средних размеров ($16,9 \pm 1,8$ мм) из верхней трети мочеточника в течение 10-ти суток стандартной ЛКТ. У 17 пациентов 3-й группы имела место НЭ конкрементов мелких размеров ($4,20 \pm 1,2$ мм) из средней трети мочеточника в течение 9-ти суток стандартной ЛКТ. У 48 пациентов 4-й группы подтверждена ЭЭ конкрементов мелких размеров ($4,65 \pm 1,0$ мм) из средней трети мочеточника при стандартной ЛКТ; при этом в подгруппе А (n=10) имела место быстрая элиминация (трафик занимал от 1 до 3 суток ЛКТ), в подгруппе Б (n=18) – промежуточная скорость элиминации (в течение 4-6 суток), в подгруппе С (n=20) – медленная элиминация конкрементов (7-9 суток ЛКТ). 5-я группа представлена 15 пациентами с доказанной ЭЭ мелких конкрементов ($4,5 \pm 0,3$ мм) из средней и нижней трети мочеточника при стандартной ЛКТ; 6-я группа включала 25 пациентов с ЭЭ мелких конкрементов ($4,4 \pm 0,9$ мм) из среднего-нижнего отделов мочеточника при ЛКТ, в схеме которой отсутствовал α_{1A} -АБ. 7-я группа включала 15 пациентов с ЭЭ средних конкрементов ($12,1 \pm 0,2$ мм) из среднего-нижнего отделов мочеточника при стандартной ЛКТ; 8-я группа представлена 15 пациентами с НЭ конкрементов средних размеров ($11,7 \pm 0,2$ мм) из среднего-нижнего отделов мочеточника в течение 9-и суток стандартной ЛКТ. У 20 пациентов 9-й группы подтверждена ЭЭ средних конкрементов ($12,3 \pm 0,8$ мм) из среднего-нижнего отделов мочеточника на протяжении 9-ти суток ЛКТ, в схеме которой отсутствовал α_{1A} -АБ. Критерии исключения: прием антиагрегантов и статинов в течение последних 6 месяцев; коагулопатия и тромбоцитопения; аневризма аорты; менструация; наличие стентов коронарных сосудов; острые и хронические воспалительные

заболевания другой локализации. Стандартная ЛКТ включала НПВП (диклофенак натрия, 100-150 мг/сут), α_{1A} -адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут), антибиотики (согласно антибиотикограмме) и спазмолитики (платифиллин, 12мг/сут; папаверин 120 мг/сут; дротаверин, 150 мг/сут; питофенона гидрохлорид, 15мг/сут + фенпивериния бромид, 0,3мг/сут).

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [Harrison P, 2011; Lawrie AS, 2014]. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). На Тц исследовали функциональную активность α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A₂-рецептора, ангиотензинового AT₁-рецептора, TP-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора к коллагену IV типа. В исследовании использовали агонисты соответствующих рецепторов: эпинефрин, АТФ, АДФ, аденозин, ангиотензин II, ФАТ, растворимый коллаген IV типа и прекурсор ТхА₂-арахидоновую кислоту (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия) в концентрациях EC₅₀, вызывающих амплитуду агрегации 50 % у здоровых лиц. Точки исследования 1-3 сутки, 4-6 сутки, 7-9 суток ЛКТ. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008). Комиссией по этическим вопросам и биоэтике (протокол №1 от 22.09.2023 г.) определено, что все научные исследования с участием людей осуществлялись согласно регламентированных биоэтических норм.

Анализ полученных результатов осуществлялся с помощью методов биостатистики. При проведении анализа использовались статистические пакеты MedStat и MedCalc. Оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (X), или его медианы (Me) и соответствующей стандартной ошибки (m). Для качественных характеристик использовали показатель частоты признака (%) и стандартную ошибку (m%). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения и количественных характеристик) и критерии Вилкоксона и Манна-Уитни (в случае отличия закона распределения от нормального и количественных характеристик), метод углового преобразования Фишера (в случае сравнения частоты качественных признаков). Для оценки диагностической значимости показателей использовали ROC-анализ с определением площади ROC-кривой, диагностической чувствительности и специфичности в пакете MedCalc. Для выявления связи между признаками применяли методы множественного корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона – r (в случае нормального закона распределения) или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отличия закона распределения от нормального). Различие считалось статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

По результатам клинико-инструментального обследования НЛТ выявлен у 196 пациентов, средний возраст – $57,3 \pm 1,0$ года. Когорта пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), который рассматривается как фактор риска осложнений НЛТ, представлена 71 (36,2%) человеком. Обследовано 92 (46,9%) мужчины ($57,5 \pm 1,5$ года) и 104 (53,1%) женщины ($57,2 \pm 1,4$ года). У 179 (91,3%) пациентов выявлена гематурия, из которых 64 (35,8%) человека находились в возрасте старше 65 лет. Количество эритроцитов в моче составило $46,0 \pm 4,4$ э/пз (95%ДИ 37,2-54,8 э/пз). Микрогематурия имела место у 115 (64,2%) пациентов и макрогематурия – у 64 (35,8%) человек. У 47 (41,2%) пациентов имела место легкая степень микрогематурии в среднем $-7,1 \pm 0,3$ э/пз (95% ДИ 6,5 -7,7 э/пз); у 45 (39,5%) пациентов – средней степени тяжести $26,2 \pm 1,5$ э/пз (95%ДИ 23,2-29,3 э/пз); у 22 (19,3%) пациентов уровень микрогематурии соответствовал тяжелой степени тяжести $-85,3 \pm 2,6$ э/пз (95%ДИ 70,9-90,6 э/пз). Из 101 (51,5%) человека с наличием конкрементов в верхней трети мочеточника гематурия выявлена у 91 (90,1 \pm 3,0%) пациента, тогда как у 95 (48,5%) пациентов с локализацией конкрементов в средней и нижней трети мочеточнике гематурия имела место в 86 (90,5 \pm 3,0%) случаях. Размер конкремента как фактор риска осложнений НЛТ может рассматриваться в контексте связи с выраженностью гематурии ($r=0,618$) и тяжестью воспаления в МВП ($r=0,743$ ($p<0,05$)). Наличие гематурии сопровождается компенсаторными реакциями Тц, направленными на поддержание гемостаза, которые регулируются гуморальными (адреналин, ангиотензин-2) и паракринными факторами (АДФ, АТФ, ТхА2, ФАТ, аденозин) [M. Feng et al., M 2020; L.Jankauskaite et al, 2022]. Большинство рецепторов Тц связаны преимущественно с Gq- или Gi-белками, которые, в свою очередь, ассоциированы с сигнальными системами, регулирующими транспорт внутриклеточного Ca^{2+} . В этом контексте, исследование *in vitro* активности рецепторного аппарата Тц является корректной моделью анализа внутриклеточной сигнализации, связанной с со стимуляцией α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A2-рецептора, ангиотензинного AT₁-рецептора, TP-рецептора, которые участвуют в регуляции моторики мочеточника.

Инфекция МВП выявлена у 81 (41,3%) пациентов, из которых у 73 (93,1%) человек обнаружена гематурия. Основными патогенами, обнаруженными в моче были *Enterococcus faecalis* (36,4%), *Klebsiella pneumonia* (27,3%) и *Escherichia coli* (18,2%). Лейкоцитурия выявлена у 111 (56,6%) пациентов. У 41 (36,9%) пациента имела место легкая (11-15 л/пз) степень лейкоцитурии в среднем $-13,8 \pm 0,2$ л/пз (95%ДИ 13,4 -14,1 л/пз); у 45 (40,6%) пациентов – средней степени тяжести (от 15 до 24 л/ пз) $18,0 \pm 0,4$ л/пз (95%ДИ 17,1 -18,9 л/пз); у 25 (22,5%) пациентов уровень лейкоцитурии соответствовал выраженной степени тяжести (≥ 25 лейкоцитов) $-42,8 \pm 4,6$ л/пз (95% ДИ 33,3-52,2 л/пз).

В настоящее время неспособность включить в анализ патогенеза заболевания пол пациента, игнорирование возраста и коморбидности рассматривается, как упущенная возможность повысить эффективность лечения мужчин и женщин [Man JJ. et al., 2020]. У мужчин с НЛТ пожилой возраст, наличие инфекции в МВП и коморбидность с АГ являются значимыми факторами риска микрогематурии, выраженность которой может превышать 40 э/пз. При наличии НЛТ и инфекции в МВП у мужчин старше 65 лет значения микрогематурии в 2,5 раза выше ($P < 0,001$), чем у больных моложе 65 лет, соответственно: $43,7 \pm 6,6$ (95% ДИ 30,0-57,4%) и $17,7 \pm 2,1$ э/пз (95% ДИ 13,5-21,8 э/пз). При коморбидности НЛТ с АГ значения микрогематурии у мужчин были на 90,6% больше ($p < 0,001$), чем в случаях наличия конкрементов и отсутствия АГ. У женщин с НЛТ при наличии ИМП чаще выявляется гематурия ($p < 0,001$), причем ИМП является фактором риска увеличения выраженности микрогематурии ($p < 0,001$). Макрогематурия более часто ($P = 0,027$) выявляется при коморбидности нефролитиаза с АГ, чем при ассоциации нефролитиаза с СД 2 типа. Проведенное исследование *in vitro* на Тц показало, что при ассоциации НЛТ с АГ у мужчин адреналин и Ан-2 воспроизводили гиперреактивность соответствующих рецепторов. Активность α_2 -адренорецептора была на 17,2% и АТ₁-рецептора на 23,0% больше, чем таковая у пациентов при отсутствии коморбидности НЛТ. В случае ассоциации НЛТ и АГ значимая корреляционная связь выявлена между уровнем систолического АД и активностью исследованных рецепторов, соответственно $r_{САД-\alpha_2AP} = 0,551$ ($p < 0,05$) и $r_{САД-AT_1} = 0,600$ ($p < 0,05$). При коморбидности нефролитиаза с АГ активность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора у мужчин, соответственно, на 10,7% ($P = 0,007$) и 12,5%; ($P = 0,023$) больше, чем у женщин, что отражает гендерные различия реактивности САС и РАС. Сопоставление активности рецепторов Тц у пациентов с НЛТ при наличии и отсутствии СД 2 типа свидетельствует, что гипергликемия сопровождается повышением реактивности P2X-рецепторов (на 17,2%, $p < 0,001$), ФАТ-рецептора (на 12,9%, $p < 0,001$) и GPVI-рецептора (на 26,8% $p < 0,001$) по сравнению с таковой у больных с НЛТ без гипергликемии. При коморбидности НЛТ и СД 2 типа возрастает риск гематурии, что обусловлено деградацией коллагена IV-типа базальной мембраны сосудов и диапедезом эритроцитов.

У 118 (60,2%) пациентов диагностирована фаза рецидива хронического обструктивного пиелонефрита (ХОПН), для которой характерна острая воспалительная реакция в слизистой оболочке МВП; у 78 (39,8%) – фаза ремиссии ХОПН, при которой в МВП имеет место хроническое воспаление. Дисфункция Тц является фактором риска инициации и поддержания воспалительной реакции в МВП, поскольку Тц контролируют миграцию лейкоцитов из сосудистого русла в периваскулярную соединительную ткань. Наличие взаимосвязи между количеством Тц в крови и содержанием лейкоцитов в моче ($r = 0,600$), а также между количеством Тц и уровнем СРБ ($r = 0,646$; $p < 0,05$) подтверждает такую возможность. Формирование ТЛА и

рекрутирование лейкоцитов из крови в очаг воспаления достигается посредством включения системного (влияние адреналина) и паракринных механизмов (секреция АТФ, АДФ и ФАТ) регуляции. Достижимый эффект зависит от активности α_2 -, β_2 -адренорецепторов, P2Y-пуриновых, ФАТ-рецепторов Тц и лейкоцитов. Выявлена связь между количеством ТЛА, индуцированных ФАТ и адреналином ($r=0,787$; $p<0,001$), а также – ФАТ и АДФ ($r=0,550$; $P=0,012$) По сути данных фактов, можно констатировать преимущественное воздействие адреналина на лейкоциты (проявление системной активации клеток крови при развитии острого воспаления в МВП), которые могут стимулировать Тц. В свою очередь, активированные Тц секретируют АДФ и стимулируют пуриновые рецепторы лейкоцитов, тем самым, усиливается влияние адреналина на лейкоциты (амплификация сигнала с α_2 -адренорецептора). В этом контексте, можно предположить, что системные и паракринные регуляторы компенсаторных реакций клеток крови при гематурии и пиелонефрите модулируют моторику мочеточника.

Ограниченность теоретических знаний, касающихся механизмов спонтанной элиминации конкрементов из мочеточника, сдерживает совершенствование ЛКТ. Условием траффика средних и крупных конкрементов из верхней трети мочеточника, вероятно, является максимальная релаксация гладких миоцитов (ГМК) и дилатация просвета МВП. Данную цель преследует назначение α_1 -АБ при нефролитиазе. Однако, желаемое функциональное состояние мочеточника достигается не у всех пациентов [Campschroer T, Zhu X, 2018]. *Исследовательские вопросы* – является ли функциональная активность рецепторов Тц информативным индикатором, отражающим регуляцию компенсаторных механизмов МОМ, направленных на элиминацию конкрементов? какие патогенетические факторы предопределяет сокращение и расслабление ГМК при наличии в просвете МВП конкрементов разных размеров? внутриклеточная сигнализация каких рецепторов отражает модуляцию внутриклеточного уровня Ca^{2+} при спонтанной элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника?

При анализе рецепторного аппарата Тц до начала ЛКТ обнаружена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, TP-рецептора, P2X₁-рецептора, нормореактивность P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора, а также гипореактивность А2А-рецептора (табл. 1). Следовательно, компенсаторные механизмы, направленные на спонтанную элиминацию конкрементов мелких и средних размеров из верхней трети мочеточника, характеризуются усилением сократительной активности ГМК (отражением чего является активация α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора и TP-рецептора). Поскольку α_2 -адренорецептор сопряжен с Gi-белком, TP-рецептор – с Gq-G₁₃ белками, а P2X₁-рецептор открывает управляемый АТФ катионный канал, то можно ожидать существенное повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} с целью усиления сокращения ГМК.

Таблица 1. Кластер активности рецепторов тромбоцитов до ЛКТ при локализации конкрементов в верхней трети мочеточника (n=61).

Вид рецептора	Среднее значение активности рецептора (%), $\bar{X} \pm SD$	Min –Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
α_2 -адрено-рецептор	65,9 \pm 0,7	54,0-73,0	64,5	67,2
TP-рецептор	65,3 \pm 0,7	53,0-75,0	63,9	66,7
P2X ₁ -рецептор	64,6 \pm 0,7	49,0-76,0	63,1	66,1
P2Y-рецепторы	53,0 \pm 0,5***	47,0-61,0	51,9	54,1
AT ₁ -рецептор	45,3 \pm 0,6	39,0-52,0	44,1	46,6
A2A-рецептор	33,4 \pm 0,7***	25,0-46,0	32,0	34,9

Примечание. *** – вероятность различий активности рецептора относительно активности α_2 -адренорецептора на уровне $p < 0,001$.

Таким образом, при наличии конкрементов мелких и средних размеров в верхней трети мочеточника имеет место дискоординация компенсаторных механизмов моторики мочеточника, которая проявляется усилением фазы сокращения и ограничением фазы расслабления ГМК. Наиболее информативными индикаторами регуляции сократительной активности МОМ являлась активность α_2 -адренорецептора, TP-рецептора, P2X₁-рецептора, тогда как релаксация ГМК связана с активностью аденозинового A2A-рецептора.

Гипотеза. В 1-й группе при ЭЭК в течение 7 суток ЛКТ происходит перемещение конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника, что возможно при достижении оптимальной внутриклеточной сигнализации, обеспечивающей синхронизацию процессов сокращения и расслабления ГМК. Во 2-й группе при НЭК в течение 10 суток конкременты средних размеров оставались в верхней трети мочеточника, что может быть следствием гипертонуса мышечной оболочки и/или недостаточной релаксации ГМК. Поскольку оба процесса зависят от уровня внутриклеточного Ca²⁺, то при стандартной ЛКТ у пациентов с ЭЭК и НЭК должны проявляться различия сигнализации путей, обеспечивающих транспорт ионов Ca²⁺.

Установлено, что через 24ч после начала ЛКТ при ЭЭК активность P2X₁-рецептора была на 4,1% (P=0,028), α_2 -адренорецептора на 19,6% (P<0,001) и TP-рецептора на 18,7% (P<0,001) меньше, чем при НЭК. Обращает на себя внимание снижение до физиологического уровня активности α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора (нормореактивность) при ЭЭК, тогда как при НЭК сохранялась гиперреактивность данных рецепторов. В тоже время активность аденозинового A2A-рецептора в обеих группах сохранялась в диапазоне гипореактивности, хотя при ЭЭК была на 33,2% (P<0,001) больше, чем при НЭК. Через 48ч после начала ЛКТ при ЭЭК

активность изученных рецепторов соответствовала уровню нормореактивности, при НЭК сохранялась гиперреактивность P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора и TP-рецептора, а также гипореактивность A2A-рецептора. Активность A2A рецептора повышалась при ЭЭК на 11,3% (P=0,002) и НЭК – на 23,3% (P<0,001) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. При ЭЭК сохранялась связь между активностью α₂-адренорецептора и P2X₁-рецептора (r=0,649, p<0,05); уменьшалась взаимосвязь между активностью α₂-адренорецептора и TP-рецептора (r=0,406, p<0,05), сохранялась связь между активностью P2X₁-рецептора и TP-рецептора (r=0,314; p<0,05). Появилась отрицательная корреляционная связь между активностью A2A-рецептора и α₂-адренорецептора, P2X₁-рецептора (соответственно, r_{A2A-α2AP} = -0,574, p<0,05 и r_{A2A-P2X} = -0,537, p<0,05), что объясняет причину десенситизации рецепторов, контролирующей сократительную активность ГМК. Через 72ч после начала ЛКТ при ЭЭК активность пуриновых A2A-рецептора и P2X₁-рецептора соответствовала уровню нормореактивности, α₂-адренорецептора и TP-рецептора – гипореактивности. При НЭК в этот срок наблюдения сохранялась гиперреактивность P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора и TP-рецептора, а также гипореактивность A2A-рецептора. Через 5 суток после начала ЛКТ при ЭЭК активность A2A-рецептора, P2X₁-рецептора, TP-рецептора соответствовала уровню нормореактивности и α₂-адренорецептора – гипореактивности. При НЭК в этот же срок наблюдения сохранялась гиперреактивность P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора и TP-рецептора, а также гипореактивность A2A-рецептора. В группе с ЭЭК перемещение конкремента происходило на фоне снижения активности α₂-адренорецептора (на 14,8%; P<0,001), повышения активности TP-рецептора (на 18,3%; P<0,001) и сохранения активности P2X₁-рецептора в сравнении с предыдущим сроком наблюдения. Через 7 суток после начала ЛКТ завершалось перемещение конкрементов из пиело-уретерального сегмента в среднюю-нижнюю треть мочеточника. При этом активность A2A-рецептора соответствовала уровню гиперреактивности, а P2X₁-рецептора, TP-рецептора, α₂-адренорецептора – гипореактивности (табл. 2).

В группе пациентов с ЭЭК установлено повышение активности A2A-рецептора на 28,8% (P<0,001), а также снижение активности TP-рецептора на 23,4% (P<0,001), P2X₁-рецептора – на 18,1% (P<0,001) и α₂-адренорецептора – на 6,2% (P<0,05) по сравнению со сроком наблюдения 5 суток ЛКТ. Анализ множественной корреляции позволил выявить отрицательную корреляционную связь между активностью A2A-рецептора и P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора (r=-0,504, p<0,05), TP-рецептора (r=-0,610, p<0,05), что отражает десенситизацию рецепторов, способных повышать сократительную активность ГМК. Данный феномен является определяющим для элиминации средних конкрементов и воспроизводится путем постепенного усиления продукции аденозина.

Таблица 2. Кластер активности рецепторов тромбоцитов через 7 суток ЛКТ при локализации средних конкрементов в верхней трети мочеточника.

Вид рецептора	Среднее значение активности рецептора (%), $\bar{X} \pm SD$	Min – Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Эффективная ЛКТ				
A2A-рецептор	58,2±0,7	53,0-64,0	56,7	59,7
P2X ₁ -рецептор	40,3±0,8*** P<0,001	35,0-46,0	38,7	42,0
TP-рецептор	38,1±0,8*** P<0,05	31,0-42,0	36,5	39,7
α ₂ -адрено-рецептор	34,7±0,7*** P<0,01	29,0-39,0	33,2	36,3
Не эффективная ЛКТ				
A2A-рецептор	40,1±0,7 P<0,001	35,0-46,0	38,5	41,6
P2X ₁ -рецептор	62,7±0,9*** P<0,001	56,0-69,0	60,7	64,6
TP-рецептор	60,9±0,6***	57,0-67,0	59,2	62,1
α ₂ -адрено-рецептор	66,1±0,8*** P<0,001	60,0-72,0	64,5	67,8

Примечание. *** – вероятность различий активности рецептора относительно активности A2A-рецептора. P– достоверность различий активности рецептора при неэффективной ЛКТ на уровне p<0,001 по сравнению со значениями при эффективной ЛКТ.

При ЭЭК воспроизводилось две волны снижения активности пуринового P2X₁-рецептора (через 48ч и 7 суток ЛКТ), что отражает адаптацию путей сигнализации, модулирующих повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺, при выключении нейро-мышечного синапса мочеточника (рис.1). При этом выявляется повышение активности A2A-рецептора через 72ч и 7 суток ЛКТ. Выявленная кинетика активности рецептора, регулирующего снижение уровня внутриклеточного Ca²⁺ свидетельствует о значимости аденозинергической регуляции для успешной элиминации конкрементов размерами более 6мм из верхней трети мочеточника. Таким образом, через 7 суток ЛКТ завершение перемещения конкрементов из верхней трети мочеточника происходило на фоне двух процессов – усиления релаксации (A2A-рецептор) и снижения сократительной активности ГМК (P2X₁-рецептор, TP-рецептор и α₂-адренорецептор).

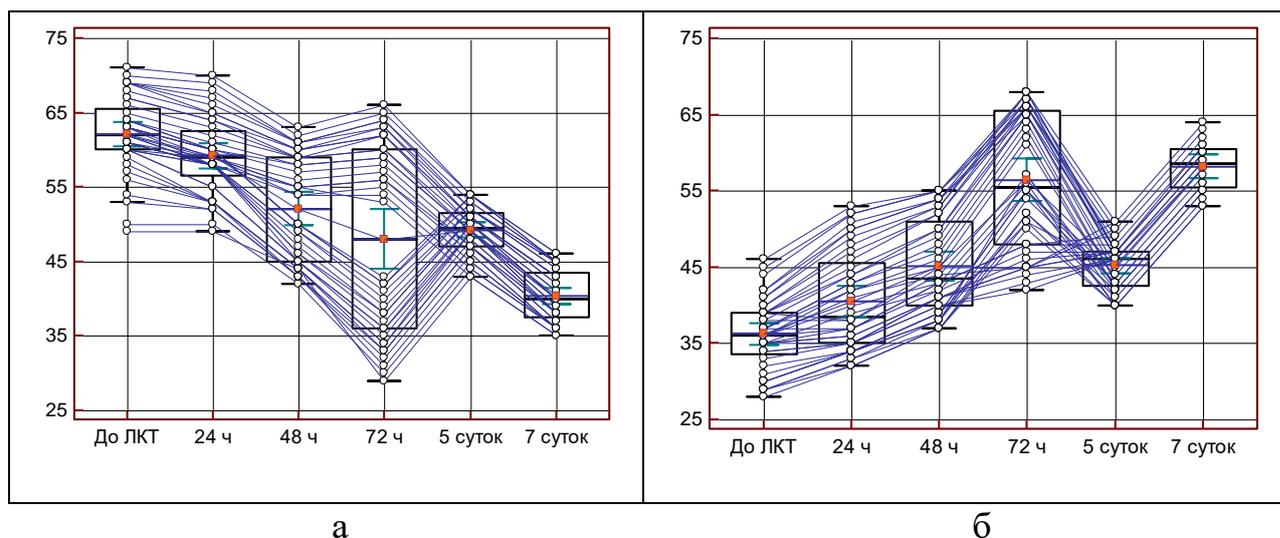


Рис.1. Динамика активности P2X₁-рецептора (а) и A2A-рецептора (б) при ЭЭК из верхней трети мочеточника.

По оси ординат – значения индуцированной агрегации Тц (%); по оси абсцисс – срок наблюдения.

У пациентов с НЭК сохранялась гиперреактивность P2X₁-рецептора, α_2 -адренорецептора и TP-рецептора, а также гипореактивность A2A-рецептора. По сравнению предыдущим сроком наблюдения, активность A2A-рецептора и P2X₁-рецептора не изменилась, тогда как активность α_2 -адренорецептора увеличилась на 12,4% ($P < 0,001$) и TP-рецептора – на 4,6% ($P = 0,003$). Следовательно, через 7 суток ЛКТ неэффективная моторика МВП, по-прежнему, связана с гиперреактивностью P2X₁-рецептора, α_2 -адренорецептора, TP-рецептора и гипореактивностью A2A-рецептора, следствием чего может быть дискоординация моторики МОМ. Однофакторная модель логистической регрессии, использованная для прогнозирования риска НЭК из верхней трети мочеточника, оказалась наиболее информативной через 72ч ЛКТ. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог активности P2X₁-рецептора (P2X-Rcrit) на уровне 58,0% (рис. 2). При значении показателя P2X-Rcrit > 58% у пациента имела место неэффективная элиминация средних конкрементов из верхней трети мочеточника, при значении показателя P2X-Rcrit < 58% – эффективная элиминация. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,2% (95%ДИ 72,5%-96,7%) и специфичность – 83,3% (95%ДИ 62,3%-95,3%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,866 (95%ДИ 0,751 – 0,941). Логично предположить, что введение α_{1A} -АБ пациентам с НЛТ может оказаться малоэффективным при низкой чувствительности α_{1A} -адренорецептора или уменьшении секреции норадреналина из пресинаптической части нейро-мышечного синапса.

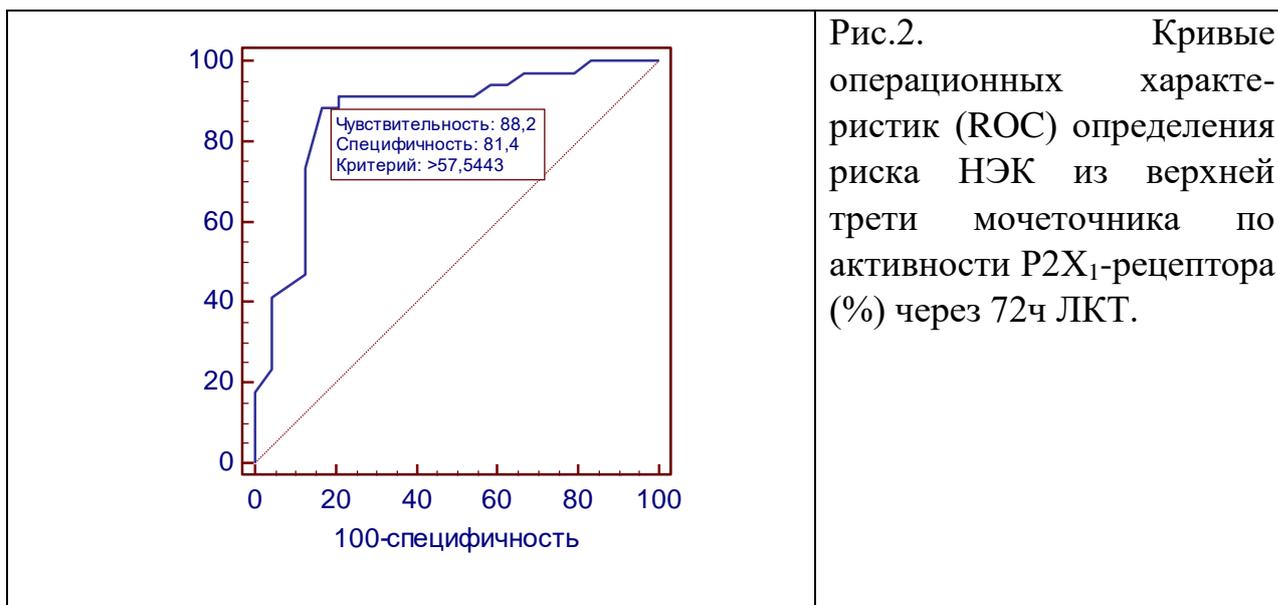


Рис.2. Кривые операционных характеристик (ROC) определения риска НЭЖ из верхней трети мочеточника по активности P2X₁-рецептора (%) через 72ч ЛКТ.

В этом контексте представляет интерес активация САС при нефролитиазе, поскольку на фоне введения α_1 -АБ снижается сигнализация α_{1A} -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; как следствие, уменьшается стимуляция α_{1A} -адренорецептора [Bobalova J. et al., 2021], что ставит под сомнение эффективность назначения α_{1A} -АБ. Таким образом, эффективность и скорость элиминации конкрементов при ЛКТ может зависеть от стимуляции α_1 - и α_2 -адренорецепторов ГМК, что обосновывает целесообразность исследования чувствительности разных типов адренорецепторов.

Исследовательский вопрос – изменяется ли активность α_2 -адренорецептора на фоне блокады α_{1A} -адренорецептора в процессе ЛКТ у пациентов с локализацией средних конкрементов в верхней трети мочеточника? До назначения ЛКТ у данной когорты больных выявлена гиперреактивность α_2 -адренорецептора ($63,7 \pm 0,7\%$), что отражает повышение уровня адреналина в крови и подтверждает возможность активации САС. Установлено, что адреналин и норадреналин индуцируют зависимое от дозы повышение как фазовой активности, так и базального тонуса мочеточника [Aronsson P. et al., 2010]. Анализ сроков выведения конкрементов из верхней трети мочеточника) позволил выделить две подгруппы пациентов: с быстрой (в течение 72ч) – подгруппа А и медленной – подгруппа Б (в течение 7 суток ЛКТ) элиминацией конкрементов.

В подгруппе А через 24ч после начала ЛКТ активность адренорецептора понизилась на 32,9% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и находилась в диапазоне нормореактивности. Через 48ч у 5 (12,5%) пациентов на фоне ЛКТ развивалась гипореактивность α_2 -

адренорецептора ($32,8 \pm 0,4\%$; 95% ДИ 31,8-33,8%) и происходила элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника. У оставшихся 15 пациентов подгруппы А локализация конкрементов в МВП не изменилась, хотя активность данного рецептора также находилась в диапазоне гипореактивности. Через 72ч после начала ЛКТ у 15 пациентов конкременты перемещались из верхнего отдела в средний и нижний отделы мочеточника; процесс траффика происходил на фоне гипореактивности α_2 -адренорецептора. Таким образом, быстрая элиминация конкрементов характеризовалась достижением уровня гипореактивности α_2 -адренорецептора через 48ч ЛКТ. В подгруппе Б через 24ч ЛКТ активность α_2 -адренорецептора сохранялась в диапазоне гиперреактивности. Через 48ч после начала ЛКТ (первая фаза десенситизации рецептора) активность адренорецептора снижалась на 18,0% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным значением и сохранялась на уровне нормореактивности в течение 3-4 суток. Вторая фаза десенситизации α_2 -адренорецептора проявлялась через 5 суток, когда его активность снижалась на 19,2% ($p < 0,001$); при этом достигался уровень гипореактивности рецептора. Через 5 суток после начала ЛКТ элиминация конкрементов не выявлена ни в одном случае. Через 7 суток на фоне гипореактивности α_2 -адренорецептора у всех пациентов наблюдалось выведение конкрементов из верхней трети мочеточника. Таким образом, при медленном трафике конкрементов средних размеров по сравнению с быстрым, основное отличие касается длительности фаз нормореактивности и гипореактивности α_2 -адренорецептора. От момента достижения гипореактивности (5-е сутки) до выведения конкрементов (7-е сутки) проходило 48ч, в течение которых включались механизмы, обеспечивающие трафик конкрементов. В этом контексте особый интерес представляет пуриnergический P2X₁-рецептор, поскольку: (а) стимуляция данного рецептора сопровождается деполяризацией и сокращением ГМК; молекула АТФ имеет решающее значение для инициации потенциалов действия в афферентных нервах [North RA. 2016]; (б) пуриновые нуклеотиды секретируются из эфферентных нервных окончаний вместе с норадреналином и могут модулировать сократительную активность мочеточника независимо от стимуляции α_1 -адренорецептора [Gonzalez-Montelongo MDC, Fountain SJ. 2021].

До назначения ЛКТ выявлена гиперреактивность P2X₁-рецептора, сопоставимая с таковой α_2 -адренорецептора, что подтверждает участие пуриnergической сигнализации в сокращении ГМК. В подгруппе А через 24ч после начала ЛКТ активность P2X₁-рецептора снижалась на 9,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем и находилась в диапазоне нормореактивности. Через 48ч у 5 (12,5%) пациентов с элиминацией конкрементов из МВП имела место гипореактивность P2X₁-рецептора. У 15 пациентов локализация конкрементов не изменилась, хотя активность данного рецептора уменьшилась на 20,5% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным значением и достигала уровня нормореактивности.

Через 72ч после начала ЛКТ конкременты перемещались из верхнего отдела в средний и нижний отделы мочеточника; процесс траффика происходил на фоне гипореактивности P2X₁-рецептора. В подгруппе Б через 24ч ЛКТ активность P2X₁-рецептора сохранялась в диапазоне гиперреактивности, хотя и уменьшалась на 3,8% (p<0,05) по сравнению с исходным уровнем. В течении 48ч после начала ЛКТ активность рецептора снижалась на 7,2% (p<0,05) по сравнению с исходным уровнем и сохранялась на стационарном уровне в течение 72ч. Следовательно, у данного контингента больных на протяжении трех суток поддерживалась гиперреактивность P2X₁-рецептора, при этом ни в одном случае не наблюдалось элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника. Вторая фаза снижения пуринергической сигнализации проявлялась через 5 суток, когда активность рецептора уменьшалась на 18,0% и 24,7% (p<0,001) по сравнению с предыдущим и исходным сроками наблюдения; при этом достигался диапазон нормореактивности рецептора. Элиминация конкрементов не выявлена ни в одном случае. Третья фаза – воспроизводилась через 7 суток ЛКТ, в течение которых наблюдалось выведение конкрементов из верхней трети мочеточника у всех пациентов. Активность P2X₁-рецептора уменьшалась на 17,3% и 37,7% (p<0,001) по сравнению с предыдущим и исходным сроками наблюдения; при этом достигался диапазон гипореактивности. Несмотря на некоторое различие пороговых значений гипореактивности данного рецептора при быстрой и медленной элиминации конкрементов, соответственно, 34,3±0,8% и 40,7±0,8% (p<0,001), можно констатировать, что низкая активность P2X₁-рецептора является одним из условий элиминации средних конкрементов при ЛКТ. Необходимо отметить, что через 24ч после начала ЛКТ активность рецептора в подгруппе А группе была на 14,8% (p<0,001), через 48ч – на 19,7% (p<0,001), через 72 ч – на 42,8% (p<0,001) меньше, чем в подгруппе Б. Таким образом, разница активности P2X₁-рецептора между подгруппами возрастала каждые последующие 24ч исследования; причем наиболее значимые различия проявлялись через 72ч.

Включение НПВП в схему ЛКТ рассчитано на двойной эффект – системную анальгезию и релаксацию мочеточника при почечной «колике». Нельзя исключить, что назначение пациентам НПВП с целью анальгезии в разной степени модулирует релаксацию стенки мочеточника, поскольку ингибирование ЦОГ сопровождается снижением уровня внутриклеточного Ca²⁺ [Lee SY., et al., 2010]. До назначения ЛКТ выявлена гиперреактивность TP-рецептора к TxA₂, сопоставимая с таковой α₂-адренорецептора и P2X₁-рецептора, что подтверждает участие сигнализации, связанной с TxA₂ в сокращении ГМК. Исходная активность TP-рецептора при медленной элиминации конкрементов превышала таковую при быстрой на 10,6% (p<0,001). Через 24ч после начала ЛКТ в подгруппе А активность рецептора снизилась на 26,3% по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) и достигала уровня нормореактивности. В подгруппе Б активность TP-рецептора уменьшилась на 12,6% по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) и

оставалась в диапазоне гиперреактивности. Через 48ч у 15 (75,0%) пациентов подгруппы А активность ТР-рецептора понижалась на 32,4% ($p < 0,001$); в подгруппе Б – на 13,5% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Через 72ч ЛКТ активность ТР-рецептора снизилась на 25,3% относительно предыдущего срока наблюдения ($p < 0,001$). В сущности, достигался новый порог гипореактивности рецептора, который отражает уровень остаточной активности ЦОГ. В подгруппе Б через 72ч активность ТР-рецептора снизилась значительно меньше – на 12,0% ($p < 0,001$) в сравнении с предыдущим сроком наблюдения; при этом достигался уровень нормореактивности рецептора. Снижение активности ТР-рецептора в подгруппе Б возобновлялось через 7 суток ЛКТ и составило 22,5% ($p < 0,001$) относительно предыдущего срока наблюдения; при этом достигалась гипореактивность рецептора. Следовательно, при медленной элиминации степень ингибирования ЦОГ в клетках – ниже, чем при быстром траффике конкремента.

Недостаточная эффективность ЛКТ, используемой при НЛТ, побуждает к поиску новых перспективных мишеней для разработки фармакологических препаратов способных индуцировать и поддерживать механизмы релаксации ГМК. Потенциальным кандидатом для включения в схему ЛКТ может считаться аденозин [Guan NN. et al., 2017], однако, в литературе отсутствует информация, касающаяся состояния аденозиновых рецепторов при НЛТ и в процессе траффика конкрементов. До назначения ЛКТ выявлена гипореактивность А2А-рецептора и гиперреактивность ТР-рецептора, что, вероятно, предопределяет высокое содержание внутриклеточного Ca^{2+} и контрактуру МОМ. В подгруппе А через 24ч ЛКТ активность А2А-рецептора повышалась на 16,7% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и находилась в диапазоне нормореактивности. Через 48ч у 15 пациентов локализация конкрементов не изменилась, хотя активность данного рецептора увеличилась на 13,0% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим исследованием; уровень активности А2А-рецептора соответствовал диапазону нормореактивности. Через 72ч после начала ЛКТ конкременты перемещались из верхнего отдела в средний и нижний отделы мочеточника; процесс траффика происходил на фоне гиперреактивности А2А-рецептора; активность данного рецептора увеличилась на 21,5% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. В подгруппе Б через 24ч ЛКТ активность А2А-рецептора сохранялась в диапазоне гипореактивности. В течение 48ч ЛКТ (первая фаза) активность рецептора возрастала на 14,6% ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями и сохранялась на стационарном уровне в течение 72ч. Следовательно, у данного контингента больных на протяжении трех суток поддерживалась гипореактивность А2А-рецептора, при этом ни в одном случае не наблюдалось элиминации конкрементов. Вторая фаза усиления аденозиновой сигнализации проявлялась через 5 суток, когда активность рецептора повысилась на 12,4% и 37,4% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущей и

исходной точкой наблюдения; при этом достигалась нижняя граница нормореактивности рецептора. На достигнутом уровне активность А2А-рецептора сохранялась в течение 6 суток ЛКТ; при этом элиминация конкрементов не выявлена ни в одном случае. Третья фаза – воспроизводилась через 7 суток, в течение которых наблюдалось выведение конкрементов из верхней трети мочеточника у всех пациентов. Активность А2А-рецептора увеличилась на 28,8% и 76,9% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим и исходным сроками наблюдения; при этом достигался диапазон гиперреактивности. Следовательно, при быстрой и медленной элиминации средних конкрементов развивается стереотипная компенсаторная реакция, направленная на релаксацию ГМК, для которой характерно достижение гиперреактивности А2А-рецептора. Установление кинетики активности А2А-рецептора и временных промежутков дисфункции аденозиновой внутриклеточной сигнализации обосновывает необходимость разработки агонистов аденозиновых рецепторов в качестве нового терапевтического подхода при медикаментозном лечении нефролитиаза.

Гипотеза. Если при обструктивной нефропатии функционирует системная и локальная регуляция перистальтики мочеточника, а ЛКТ модулирует релаксацию гладкой мышечной ткани, то при неэффективной элиминации конкрементов устанавливается сигнальная трансдукция, негативно влияющая на функцию ГМК. В этом контексте исследование сигнализации, участвующей в процессах сокращения и расслабления ГМК, позволит приблизиться к пониманию механизмов ответственных за нарушение выведения мелких (≤ 6 мм) конкрементов из средней трети мочеточника при стандартной ЛКТ. Исследовательский вопрос – сопровождается ли стандартная ЛКТ изменением активности рецепторов, модулирующих перистальтику в средней трети мочеточника у пациентов 3-й группы при неэффективной элиминации мелких ($4,20 \pm 1,2$ мм) конкрементов? До начала ЛКТ при анализе рецепторного аппарата Тц у всей когорты больных обнаружена гиперреактивность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора, нормореактивность P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и А2А-рецептора, а также гипореактивность TP-рецептора. Следовательно, компенсаторные механизмы МОМ, направленные на спонтанную элиминацию конкрементов мелких размеров, характеризуются усилением сократительной активности ГМК (отражением чего является гиперреактивность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора). Через 3 суток ЛКТ сохранялась гиперреактивность АТ₁-рецептора, хотя его активность и снизилась на 10,2% ($P < 0,001$) по сравнению с исходными значениями; активность других рецепторов соответствовала диапазону нормореактивности (табл. 3).

Анализ множественной корреляции выявил связь между активностью АТ₁-рецептора, α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора, соответственно, $r_{\text{АТ}_1-\alpha_2\text{AP}} = 0,366$ ($p < 0,05$) и $r_{\text{АТ}_1-\text{P2X}} = 0,482$ ($p < 0,05$), что подтверждает возможность взаимодействие рецепторов для усиления сократительной активности ГМК.

Таблица 3. Активность рецепторов Тц (%) при неэффективной элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника при стандартной ЛКТ.

Агонист	Сроки наблюдения					
	3 суток		6 суток		9 суток	
	$\bar{x} \pm m$	Min– Max	$\bar{x} \pm m$	Min– Max	$\bar{x} \pm m$	Min– Max
Ан-2	58,1±0,5	45,0- 52,0	61,3±1,0 P ₃₋₆ =0,029	56,0- 66,0	66,9±0,9 P ₆₋₉ <0,001	60,0- 70,0
Арахидоновая кислота	54,0±0,8	50,0- 58,0	60,6±0,9 P ₃₋₆ <0,001	55,0- 64,0	63,5±0,9 P ₆₋₉ =0,030	58,0- 67,0
АТФ	53,5±0,9	47,0- 57,0	58,6±0,9 P ₃₋₆ =0,001	54,0- 63,0	40,7±1,1 P ₆₋₉ <0,001	36,0- 46,0
Адреналин	51,3±1,0	46,0- 56,0	47,8±0,9 P ₃₋₆ =0,021	44,0- 53,0	42,5±0,6 P ₆₋₉ <0,001	38,0- 45,0
АДФ	49,5±0,8	47,0- 57,0	62,7±0,9 P ₃₋₆ <0,001	56,0- 66,0	69,3±0,8 P ₆₋₉ <0,001	64,0- 73,0
Аденозин	48,4±1,0	45,0- 54,0	59,7±1,1 P ₃₋₆ <0,001	56,0- 68,0	68,8±1,1 P ₆₋₉ <0,001	63,0- 74,0

Примечание: P₃₋₆ – достоверность различий показателя между сроком наблюдения 3 суток и 6 суток ЛКТ; P₆₋₉ – достоверность различий показателя между сроком наблюдения 6 суток и 9 суток ЛКТ.

Через 6 суток активность АТ₁-рецептора повысилась на 5,5%, P2X₁-рецептора – на 9,5%, TP-рецептора – на 12,2%, A2A-рецептора – на 23,3% и P2Y-рецептора – на 17,4%, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (p<0,05). Активность α₂-адренорецептора сохранялась на уровне нормореактивности; тем не менее, элиминация мелких конкрементов в течение 6 суток ЛКТ не происходила. Одной из причин этого явления может быть ограничение силы сокращения ГМК при включении аденозинергической сигнализации, подтверждением чего может быть наличие отрицательной корреляционной связи между активностью A2A-рецептора, P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора, соответственно $r_{A2A-P2X} = -0,333$ (p<0,05) и $r_{A2A-\alpha2AP} = -0,578$ (p<0,05). Другой причиной нарушения трафика мелких конкрементов может быть недостаточный синергизм при стимуляции P2X₁-рецептора, P2Y рецепторов и АТ₁-рецептора, способных повысить содержание внутриклеточного Ca²⁺. Через 9 суток ЛКТ активность A2A-рецептора повысилась на 15,2%, P2Y-рецептора – на 10,5%, АТ₁-рецептора – на 9,1% и TP-рецептора – на 5,8% (p<0,05), по сравнению со сроком наблюдения 6 суток. Реактивность P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора снизилась, соответственно, на 30,6% и 11,1% (p<0,05) и находилась в диапазоне гипореактивности. В данный срок наблюдения только АТ₁-рецептор и P2Y-рецепторы могли повысить моторику МОМ.

Обнаруженная положительная корреляционная связь между активностью P2Y-рецепторов и АТ₁-рецептора ($r=0,767$; $p<0,05$), вероятно, отражает возможность ко-активации Gq-белка и повышения осцилляции внутриклеточного Ca²⁺ посредством сигнального пути, ассоциированного с фосфолипазой Сβ. Увеличение силы отрицательной корреляционной связи между активностью А2А-рецептора и P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора, соответственно, $r_{A2A-P2X}=-0,704$ ($p<0,05$) и $r_{A2A-\alpha2AP}=-0,690$ ($p<0,05$) свидетельствует о десенситизации α₂-адренорецептора и P2X₁-рецептора. Следовательно, нарушение элиминации мелких конкрементов связано с дисрегуляцией моторики МОМ, обусловленной сигнальной трансдукцией, модулирующей сокращение (гиперреактивность P2Y-рецептора, АТ₁-рецептора, TP-рецептора; гипореактивность P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора) и расслабление ГМК (гиперреактивность А2А-рецептора). Можно предположить, что пуринергическая сигнализация играет ключевую роль в элиминации мелких конкрементов, поскольку модулируется сокращение-расслабление ГМК [Aronsson P. et al., 2010; Yu W. et al., 2018; Marucci G, et al., 2019].

Исследовательский вопрос – отличается ли активность P2X₁-рецептора P2Y-рецепторов, А2А-рецептора при ЭЭ мелких (4,65±1,0 мм) конкрементов из средней трети мочеточника у пациентов 4-й группы? На этапе госпитализации при ЭЭК выявлена нормореактивность P2X₁-рецептора, при НЭК – его гипореактивность. В процессе ЛКТ при ЭЭК отмечено постепенное повышение функциональной активности P2X₁-рецептора. Максимальный прирост активности рецептора (на 33,5%; $p<0,001$ по сравнению с исходными данными) отмечен во временном интервале 7-9 суток ЛКТ. При НЭК максимальное повышение активности P2X₁-рецептора (на 23,2%; $p<0,001$ по сравнению с исходными данными) имело место в интервале 1-3 сутки ЛКТ. Установившийся диапазон нормореактивности данного рецептора сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. На 7- 9 сутки активность P2X₁-рецептора была на 25,0% ($p<0,001$) меньше, чем при ЭЭК. До начала ЛКТ у пациентов обеих групп выявлена нормореактивность P2Y-рецепторов.

При ЭЭК нормореактивность P2Y-рецепторов сохранялась в раннем периоде (1-3 сутки) ЛКТ и сменялась их гиперреактивностью, начиная с 4-х суток. Прирост активности через 4-6 суток ЛКТ составил 10,0% и через 7-9 суток–10,9% ($p<0,001$), что отражает достижение стационарного уровня пуринового метаболизма. При НЭК через 1-3 суток ЛКТ обнаружена гиперреактивность P2Y-рецепторов, причем их активность превышала таковую при ЭЭК на 14,9% ($p<0,001$). Более высокий уровень активности P2Y-рецепторов имел место через 4-6 суток и 7-9 суток, когда межгрупповая разница достигала, соответственно, 18,6% и 17,6% ($p<0,001$). До начала ЛКТ у пациентов с ЭЭК имела место нормореактивность А2А-рецептора, которая сохранялась в этом диапазоне на протяжении 9 суток ЛКТ.

Через 4-6 суток ЛКТ обнаружено повышение активности P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и сохранение нормореактивности A2A-рецептора. На этапе выведения конкрементов через 7-9 суток синхронно повышалась активность A2A-рецептора и P2X₁-рецептора, соответственно, на 9,0% и 8,8% (p < 0,001) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. При этом стимуляция A2A-рецептора оставалась в диапазоне нормореактивности; тогда как – P2X₁-рецептора достигала максимального значения гиперреактивности. При НЭК на этапе госпитализации выявлена нормореактивность A2A-рецептора, которая через 1-3 суток ЛКТ сменялась гиперреактивностью; за указанный период прирост активности данного рецептора составил 26,2% (p < 0,001) относительно исходных значений. В дальнейшем сохранилась тенденция к увеличению активности A2A-рецептора: через 4-6 суток прирост составил 46,3% и через 7-9 суток – 48,7% (p < 0,001) по сравнению с исходными значениями. Следовательно, при неэффективной элиминации мелких конкрементов активность аденозинового рецептора повышалась с момента начала ЛКТ, достигала «плато» на 4 сутки и оставалась на стабильном уровне гиперреактивности в течение 9 суток. Необходимо отметить, что у пациентов при НЭК активность A2A-рецептора была выше, чем при ЭЭК: через 1-3 суток – на 20,0%, 4-6 суток – на 50,2% и 7-9 суток – на 40,0% (p < 0,001). Таким образом, при траффике мелких (≤ 6 мм) конкрементов в средней трети мочеточника изменяется активность пуриновых P1 и P2 рецепторов, способных модулировать содержание ионов Ca²⁺ в ГМК, что подтверждает участие пуринергической сигнализации в регуляции перистальтики данного отдела мочеточника при нефролитиазе. ЭЭК воспроизводилась на фоне гиперреактивности P2X₁-рецептора, P2Y-рецептора и нормореактивности A2A-рецептора. Данный кластер активности пуриновых рецепторов может обеспечить усиление сократительной активности ГМК при сохранении их базальной релаксации, что, вероятно, является оптимальным для траффика мелких конкрементов в средней трети мочеточника. Нарушение элиминации мелких конкрементов возникало у пациентов с нормореактивностью P2X₁-рецептора, гиперреактивностью P2Y-рецептора и A2A-рецептора. Ключевым фактором патогенеза дисфункции мочеточника может быть повышение содержания аденозина, снижающего уровень внутриклеточного Ca²⁺; при этом возникающее нарушение взаимодействия актиновых и миозиновых филаментов ограничивает сократительную активность MOM.

Ситуация с разработкой способов повышения эффективности ЛКТ при нефролитиазе может оказаться более сложной, чем представляется в настоящее время. Это связано с тем, что отсутствует понимание почему на фоне стандартной ЛКТ возможна разная скорость траффика мелких конкрементов, или даже отсутствует их элиминация на протяжении нескольких недель. В этой связи проведено исследование активности рецепторов в трех подгруппах: А с быстрой элиминацией конкрементов (траффик занимал от 1 до 3 суток ЛКТ); Б – промежуточной скоростью

элиминации (4-6 суток); С – с медленной элиминацией (в течение 7-9 суток ЛКТ). Через 3 суток ЛКТ в подгруппе А элиминация конкрементов происходила на фоне гиперреактивности α_2 -адренорецептора, P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора, TP-рецептора, P2X₁-рецептора и – нормореактивности A2A-рецептора. В подгруппе Б выявлена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, P2Y-рецепторов и AT₁-рецептора, а также нормореактивность TP-рецептора, P2X₁-рецептора и A2A-рецептора. В процессе ЛКТ повысилась активность P2X₁-рецептора – на 16,5% (p<0,001) и TP-рецептора – на 37,9% (p<0,001); снизилась активность α_2 -адренорецептора на 12,9% (p<0,001) и P2Y-рецепторов на 14,8% (p<0,001); активность AT₁-рецептора и A2A-рецептора не изменилась по сравнению с исходным уровнем. В подгруппе С через 3 суток ЛКТ выявлена нормореактивность AT₁-рецептора, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, α_2 -адренорецептора, A2A-рецептора и гипореактивность TP-рецептора. Активность P2X₁-рецептора повысилась на 8,1% (p<0,00) и TP-рецептора – на 19,5% (p<0,001); снизилась активность α_2 -адренорецептора на 22,0% (p<0,001), P2Y-рецепторов на 13,3% (p<0,001); A2A-рецептора на 3,7% (p<0,05); активность AT₁-рецептора не изменилась по сравнению с исходным уровнем. В течение 4-6 суток ЛКТ у 18 пациентов (подгруппа Б) подтверждено выведение конкрементов из средней трети мочеточника; у 20 пациентов (подгруппа С) локализация конкрементов не изменилась. В подгруппе Б траффик конкрементов происходил на фоне гиперреактивности AT₁-рецептора, P2X₁-рецептора α_2 -адренорецептора и – нормореактивности P2Y-рецепторов, A2A-рецептора, TP-рецептора. По сравнению с предыдущим сроком наблюдения, активность AT₁-рецептора повысилась на 7,0% (p<0,05), P2X₁-рецептора – на 6,0% (P=0,001), P2Y-рецепторов – на 7,0% (P=0,004); активность A2A-рецептора снизилась на 6,2% (P=0,042), тогда как активность α_2 -адренорецептора и TP-рецептора не изменилась. Поскольку на протяжении шести суток ЛКТ сохранялась гиперреактивность α_2 -адренорецептора, то сигнализация, связанная с Gi-белком, может рассматриваться как базовый механизм поддержания сократительной активности ГМК при промежуточной скорости элиминации конкрементов. Наличие гиперреактивности α_2 -адренорецептора предполагает увеличение частоты фазовых сократительных ответов в перистальтике мочеточника [Monks DR, Bund SJ, 2018]. Аддитивным механизмом усиления сократительной активности МОМ являлась стимуляция AT₁-рецептора и P2X₁-рецептора, которые могут повышать уровень внутриклеточного Ca²⁺ в результате сопряженности сигнальных путей, связанных с Gq-белком и открытием управляемого АТФ катионного канала. В течение 7-9 суток ЛКТ у пациентов подгруппы С подтверждено выведение мелких конкрементов из средней трети мочеточника. Медленная скорость элиминации конкрементов происходила на фоне гиперреактивности P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора и – нормореактивности α_2 -адренорецептора, TP-рецептора, A2A-рецептора. По сравнению со сроком наблюдения 6 суток ЛКТ, активность P2X₁-рецептора возросла на 10,8%

($P < 0,001$) и TR-рецептора – на 26,4% ($P < 0,001$). Активность A2A-рецептора снизилась на 18,2% ($P < 0,001$), тогда как – α_2 -адренорецептора, AT₁-рецептора и P2Y-рецепторов не изменилась. Поскольку в течение 9 суток ЛКТ сохранялась гиперреактивность P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и AT₁-рецептора, то сигнализация, связанная с открытием АТФ катионного канала, а также опосредованная Gi-, Gq-белком может рассматриваться как базовый механизм поддержания сократительной активности ГМК при медленной скорости элиминации конкрементов. Таким образом, разная скорость траффика мелких конкрементов в средней трети мочеточник при ЛКТ обусловлена компенсаторными реакциями гладкой мышечной ткани мочеточника, которые регулируются пуриновыми P1-и P2-рецепторами, модулирующими процесс сокращения и расслабления ГМК.

Гипотеза. Спонтанная элиминация мелких (<6 мм) конкрементов возможна при сохранении функции нейро-мышечного синапса в МОМ, т. е. когда в схеме медикаментозной терапии при НЛТ отсутствует α_{1A} -АБ. Можно предположить, что эффективная элиминация воспроизводится при функционировании α_{1A} -адренорецептора ГМК, если включаются компенсаторные механизмы, оптимизирующие фазы перистальтики мочеточника. Особый интерес вызывает данная дилемма применительно к траффикю конкрементов в наиболее протяженном участке мочеточника, включающем средний и нижний отделы. Необходимо было проанализировать активность рецепторов, контролирующих сокращение и релаксацию ГМК, на фоне блокады и при сохранении функции α_{1A} -адренорецептора в процессе ЛКТ у пациентов 5-6 групп с траффиком мелких конкрементов в среднем-нижнем отделах мочеточника. Проведенное исследование не выявило различий ($p > 0,05$) размера конкрементов и частоты их элиминации через 1-3 суток, 4-6 суток и 7-9 суток у пациентов при назначении и отсутствии α_{1A} -АБ в схеме медикаментозной терапии. На этапе госпитализации пациентов выявлялась гиперреактивность α_2 -адренорецептора, нормореактивность AT₁-рецептора, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, A2-рецептора и гипореактивность TR-рецептора. Установлено, что через 1-3 суток стандартной ЛКТ, включающей α_{1A} -АБ, имела место нормореактивность P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора, α_2 -адренорецептора P2Y-рецепторов, A2A-рецептора и гипореактивность TR-рецептора. Через 6 суток активность α_2 -адренорецептора снизилась на 16,3% ($P < 0,001$), A2A-рецептора – на 17,4% ($P < 0,001$) и TR-рецептора – на 19,7% ($P < 0,001$). Вероятно, несмотря на введение блокатора α_{1A} -адренорецептора, элиминация мелких конкрементов не воспроизводилась, поскольку поддерживался недостаточный уровень сокращения ГМК. Через 9 суток ЛКТ достигалась гиперреактивность P2X₁-рецепторов и AT₁-рецепторов, нормореактивность P2Y-рецептора, A2A-рецептора, α_2 -адренорецептора и гипореактивность TR-рецептора. Выявлена корреляционная связь между активностью P2X₁-рецептора и AT₁-рецептора ($r = 0,433$; $p < 0,05$), а также наличие взаимосвязи между активностью пуриновых рецепторов ($r = 0,543$; $p < 0,05$).

Следовательно, при блокаде α_{1A} -адренорецептора повышение силы сокращения ГМК достигается вследствие гиперреактивности $P2X_1$ -рецептора, AT_1 -рецептора и является определяющим фактором элиминации мелких конкрементов из средних-нижних отделов мочеточника.

Исследовательский вопрос – влияет ли медикаментозная терапия, в схеме которой отсутствует α_{1A} -АБ, на активность рецепторов, модулирующих трафик мелких конкрементов в среднем–нижнем отделах мочеточника? Анализ рецепторного аппарата на этапе госпитализации пациентов выявил гиперреактивность α_2 -адренорецептора; нормореактивность AT_1 -рецептора, $P2X_1$ -рецептора, $P2Y$ -рецепторов, $A2A$ -рецептора; гипореактивность TP -рецептора. Через 3 суток медикаментозной терапии снизилась активность α_2 -адренорецептора на 10,5% ($P < 0,001$) и $A2A$ -рецептора на 5,0% ($P = 0,009$); увеличилась активность $P2X_1$ -рецептора на 18,2% ($P < 0,001$) и TP -рецептора на 20,4% ($P < 0,05$); активность и $P2Y$ -рецептор AT_1 -рецептора не изменилась относительно исходных значений. Через 6 суток обнаружена гиперреактивность $P2Y$ -рецепторов, $P2X_1$ -рецептора, AT_1 -рецептора; активность α_2 -адренорецептора и $A2A$ -рецептора находилась в диапазоне нормореактивности; сохранялась гипореактивность TP -рецептора. Через 9 суток выявлена гиперреактивность $P2X_1$ -рецептора, AT_1 -рецептора, $P2Y$ -рецепторов; тогда как активность α_2 -адренорецептора, $A2A$ -рецептора и TP -рецептора соответствовала диапазону нормореактивности. Установлено, что активность $P2X_1$ -рецептора повысилась на 7,3% ($p < 0,01$), AT_1 -рецептора – на 6,3% ($P < 0,001$); $A2A$ -рецептора на 12,7% ($P < 0,001$), TP -рецептора –22,2% ($P < 0,001$); реактивность α_2 -адренорецептора и $P2Y$ -рецепторов не изменилась по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Обнаружена корреляционная связь между активностью $P2X_1$ -рецептора и AT_1 -рецептора ($r = 0,649$; $p < 0,05$), а также между активностью $P2Y$ -рецептора и α_2 -адренорецептора ($r = 0,335$; $p < 0,05$). Следовательно, стимуляция AT_1 -рецептора, $P2X_1$ -рецептора, $P2Y$ -рецепторов является основным механизмом усиления сократительной активности МОМ при сохранении функции нейро-мышечного синапса. Нормореактивность $A2A$ -рецептора может трактоваться как сохранение механизма релаксации мышечной оболочки в процессе трафика мелких конкрементов. Поскольку в составе ЛКТ не предусмотрены фармакологические препараты, стимулирующие $P2X_1$ -рецептор, $P2Y$ -рецепторы и AT_1 -рецептор, то элиминация конкрементов являлась следствием включения компенсаторных механизмов, направленных на усиление сократительной активности ГМК. Межгрупповой анализ не выявил значимой разницы активности рецепторов, модулирующих сокращение и расслабление ГМК (табл. 4). Следовательно, выраженность компенсаторных механизмов в мочеточнике не зависит от назначения α_{1A} -АБ, целью которого является релаксация мышечной оболочки МВП. Стереотипным механизмом усиления сократительной активности ГМК, независимо от функции нейро-мышечного синапса, является стимуляция $P2X_1$ -рецепторов и AT_1 -рецепторов.

Таблица 4. Кластер рецепторов тромбоцитов у пациентов с траффиком мелких конкрементов в среднем-нижнем отделах мочеточника через 9 суток медикаментозной терапии при отсутствии или наличии в схеме блокаторов α_{1A} -адренорецептора.

Вид рецептора	α_{1A} -АБ(-)		α_{1A} -АБ(+)	
	$\bar{x} \pm m$	Min–Max	$\bar{x} \pm m$	Min–Max
P2X ₁ -рецептор	64,6±1,0	58,0-71,0	64,3±1,3	59,0-70,0
AT ₁ -рецептор	63,7±0,8	59,0-70,0	63,9±1,1	60,0-70,0
P2Y-рецептор	61,2±2,2	46,0-71,0	55,0±3,2***	41,0-69,0
α_2 -адрено-рецептор	54,7±0,7***	48,0-58,0	51,8±1,8***	45,0-62,0
A2A-рецептор	51,4±2,1***	39,0-64,0	46,1±3,0***	35,0-59,0
TR-рецептор	44,5±0,3***	43,0-57,0	43,7±0,7***	39,0-47,0

Примечание: *** - вероятность различий активности рецептора относительно таковой предыдущего рецептор на уровне $p < 0,001$.

Гипотеза. Для корректной оценки эффективности назначения α_{1A} -АБ при наличии в просвете мочеточника конкрементов, размер которых превышает диаметр просвета необходимо учитывать влияние «вмешивающихся» факторов, способных влиять на релаксацию гладкой мышечной ткани. Логично предположить, что при нефролитиазе в случае стимуляции α_2 -адренорецептора, AT₁-рецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов нивелируется эффект α_{1A} -адреноблокатора вследствие *crosstalk* (появление «перекрестных помех» в сигнализации) [Patel J. et al., 2018]. Цель исследования – проанализировать зависимость эффективности назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора от внутриклеточной сигнализации рецепторов, сопряженных с G-белками (G-protein-coupled receptors, GPCRs) при элиминации из мочеточника конкрементов средних размеров. Когорта больных с траффиком конкрементов в среднем-нижнем отделах мочеточника была распределена на две группы: с ЭЭК – (7-я группа), у которых по данным визуализационного контроля в течение 7-9 суток произошло перемещение конкремента (12,1±0,2мм) из мочеточника (средняя, нижняя треть) в интрамуральный отдел или просвет мочевого пузыря; а также с НЭК (8-я группа), у которых локализация конкремента (11,7±0,2 мм) в течение 9 суток не изменилась. Исследование на этапе госпитализации пациентов выявило сопоставимую гиперреактивность α_2 -адренорецептора, AT₁-рецептора и TR-рецептора; активность пуринового P2X₁-рецептора соответствовала уровню нормореактивности, тогда как –P2Y-рецепторов и A2A-рецептора находилась в диапазоне гипореактивности. Логично было ожидать, что при наличии в просвете мочеточника конкремента, размер которого превышает диаметр мочеточника, запускаются компенсаторные механизмы, обеспечивающие релаксацию гладкой мышечной ткани МВП.

Однако, судя по гипореактивности А2А-рецептора, имеет место низкая продукция аденозина, способного обеспечить релаксацию ГМК. Таким образом, у данного контингента больных не функционирует защитный аденозинергический механизм релаксации ГМК, что обосновывает необходимость назначения α_{1A} -АБ.

Исследовательский вопрос – изменяется ли активность рецепторов, модулирующих трафик конкрементов средних размеров в среднем-нижнем отделах мочеточника у пациентов с ЭЭК при назначении ЛКТ, включающей α_{1A} -АБ? Установлено, что через 1-3 суток ЛКТ имела место гиперреактивность аденозинового А2А-рецептора, P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора и нормореактивность α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, TR-рецептора. Через 4-6 суток активность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора снизилась, соответственно, на 8,5% и 15,2% (P<0,001) по сравнению с исходными значениями и достигала уровня нормореактивности. Активность P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и А2-рецептора повышалась, соответственно, на 14,4%, 31,8% и 39,5% (P<0,001), по сравнению с исходными значениями, и соответствовала уровню гиперреактивности. Анализ множественной корреляции, выявил: во-первых, связь между активностью P2X₁-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r=0,415$; $p<0,05$), что подтверждает возможность синергизма P2X₁-рецептора и α_2 -адренорецептора в плане усиления сократительной активности ГМК; во-вторых, отрицательную корреляционную связь между активностью А2А-рецептора и АТ₁-рецептора ($r=-0,580$; $p<0,05$), смыслом которой, вероятно, являлось ограничение силы сокращения гладкой мышечной ткани. Таким образом, одной из причин отсутствия элиминации средних конкрементов из мочеточника в течение 4-6 суток ЛКТ могло быть сохранение гипертонуса ГМК, связанного с поддержанием высокого содержания внутриклеточного Ca²⁺, которое недостаточно ограничивалось α_{1A} -АБ и компенсаторным усилением аденозинергической сигнализации. Через 7-9 суток ЛКТ элиминация конкрементов происходила на фоне изменения активности рецепторов, сопряженных с G-белками. Так, реактивность P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов снизилась, соответственно, на 17,9% и 11,4% (P<0,001) и достигала уровня нормореактивности. Активность α_2 -адренорецептора повысилась на 7,9% (P<0,001) и возвращалась до уровня гиперреактивности на этапе предшествующем ЛКТ. Реактивность АТ₁-рецептора уменьшилась на 12,8% и TR-рецептора – на 11,1% (P<0,001), т.е. достигалась десенситизация рецепторов. Активность А2А-рецептора увеличилась на 5,3% ($p<0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, что позволило достигнуть нового уровня гиперреактивности. Корреляционный анализ выявил, во-первых, отрицательную связь между активностью А2А-рецептора и P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора, соответственно, $r_{A2A-P2X}=-0,588$ ($p<0,05$), $r_{A2A-P2Y}=-0,607$ ($p<0,05$) и $r_{A2A-AT1}=-0,555$ ($p<0,05$).

Вероятно, достижение критического значения внеклеточного содержания аденозина обеспечивало потенцирование эффектов стимуляции А2А-рецептора и блокады α_{1A} -адренорецептора. В результате ЛКТ достигался необходимый уровень релаксации гладкой мышечной ткани, позволяющий обеспечить траффик конкрементов средних размеров в мочеточнике. Во-вторых, усиливалась связь между активностью α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора ($r=0,633$; $p<0,05$). Данный факт представляет особый интерес, поскольку означает, что наряду с индуцированной ЛКТ релаксацией ГМК функционируют механизмы, обеспечивающие моторику мочеточника необходимую для траффика конкрементов средних размеров.

Исследовательский вопрос – влияет ли НЛТ на активность основных рецепторов, модулирующих сокращение и расслабление ГМК, у пациентов с НЭК средних размеров из мочеточника на фоне стандартной ЛКТ? На этапе госпитализации обнаружена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора, P2X₁-рецептора и TR-рецептора; активность P2Y-рецепторов соответствовала уровню нормореактивности, тогда как – А2-рецептора находилась в диапазоне гипореактивности. Через 1-3 суток ЛКТ имела место гиперреактивность TR-рецептора, АТ₁-рецептора, α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, нормореактивность P2Y-рецепторов и А2А-рецептора. Через 4-6 суток введения α_{1A} -АБ активность α_2 -адренорецептора снизилась на 5,9% ($p<0,05$) и TR-рецептора на 10,8% ($P<0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, причем активность АТ₁-рецептора, P2X₁-рецептора, TR-рецептора оставалась на уровне нижней границы гиперреактивности. Активность P2Y-рецепторов и А2-рецептора сохранялась на уровне исходных значений и соответствовала уровню нормореактивности. Таким образом, нарушение траффика конкрементов средних размеров при ЛКТ, включающей α_{1A} -АБ, может быть связано с (а) гиперреактивностью α_2 -адренорецептора (сопряженного с Gi-белком), АТ₁-рецептора и TR рецептора (сопряженных с Gq-белком), P2X₁-рецептора, являющегося лиганд-зависимым Ca²⁺-каналом; данные рецепторные системы способны поддерживать высокий уровень внутриклеточного Ca²⁺; (б) нормореактивностью аденозинового А2А-рецептора, не позволяющей в должной мере «откачивать» избыток ионов Ca²⁺ из ГМК. Через 7-9 суток система GPCRs видоизменялась. Так, реактивность α_2 -адренорецептора возросла на 12,3%, АТ₁-рецептора – на 14,2%, P2X₁-рецептора – на 8,9%, TR рецептора – на 15,2% и P2Y-рецепторов – на 36,2% ($P<0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; при этом достигался новый уровень гиперреактивности рецепторов. Активность А2А-рецептора снизилась на 7,7% ($p<0,05$), по сравнению со сроком наблюдения 4-6 суток, и возвращалась к уровню гипореактивности. Анализ множественной корреляции выявил, усиление связи между активностью АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r=0,522$; $p<0,05$), а также между активностью P2Y-рецепторов и АТ₁-рецептора, TR-рецептора, соответственно, $r_{P2Y-AT1} = 0,619$

($p < 0,05$) и $r_{P2Y-TP} = 0,507$ ($p < 0,05$). На этом фоне низкая активность A2A-рецептора исключала возможность достижения необходимого уровня релаксации гладкой мышечной ткани в стенке МВП. Таким образом, отсутствие траффика конкрементов средних размеров в мочеточнике через 9 суток ЛКТ может быть связано с чрезмерной активацией системы рецепторов, повышающих уровень внутриклеточного Ca^{2+} (α_2 -адренорецептор, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторы, АТ₁-рецептор, TP-рецептор) и десенситизацией аденозинового A2A-рецептора. Возникающая гиперреактивность системы рецепторов, связанных с Gq-белком, может нивелировать эффект введения блокатора α_{1A} -адренорецептора, поскольку воспроизводится феномен «*crosstalk*» внутриклеточной сигнализации, следствием чего является сохранение избыточного уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Исследовательский вопрос – влияет ли НЛТ на активность основных рецепторов, модулирующих компенсаторное сокращение и расслабление ГМК, у пациентов 9-й группы с ЭЭК при сохранении сигнализации α_{1A} -адренорецептора? Исследование, проведенное на этапе госпитализации, выявило гиперреактивность α_2 -адренорецептора, TP-рецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов; нормореактивность A2-рецептора и АТ₁-рецептора. Таким образом, в процессе формирования конкрементов средних ($12,3 \pm 0,8$ мм) размеров, включаются компенсаторные механизмы, направленные на их выведение; при этом, вероятно, развивается гипертонус гладкой мышечной ткани, что препятствует спонтанному выведению конкрементов. Через 6 суток медикаментозной терапии, не включающей α_{1A} АБ, изменение регуляции компенсаторной реакции MOM проявляется снижением стимуляции TP-рецептора на 6,7% ($P < 0,05$), α_2 -адренорецептора – на 5,1% ($P = 0,009$), P2X₁-рецептора – на 6,4% ($P < 0,001$) и АТ₁-рецептора – на 4,8% ($P = 0,010$) по сравнению со сроком наблюдения 1-3 суток. Активность P2Y-рецепторов и A2A-рецептора не претерпевала существенных изменений. Выявлена отрицательная связь между активностью A2A-рецептора, α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора, соответственно, $r_{A2A-\alpha_2AP} = -0,511$ ($p < 0,05$) и $r_{A2A-AT1} = -0,400$ ($p < 0,05$), смыслом которой может быть ограничение силы сокращения MOM. Следовательно, через 6 суток при сохранении сигнализации α_{1A} -адренорецептора нейро-мышечного синапса реализация компенсаторных реакций MOM обусловлена (а) гиперреактивностью TP-рецептора, α_2 -адренорецептора, P2Y-рецепторов (сопряженных с G-белком) и P2X₁-рецептора, являющегося лиганд-зависимым Ca^{2+} -каналом; данные рецепторные системы способны поддерживать высокий уровень внутриклеточного Ca^{2+} ; (б) гиперреактивностью аденозинового A2A-рецептора, обеспечивающего релаксацию ГМК. Через 9 суток сохранялась гиперреактивность A2A-рецептора и P2Y-рецепторов. Активность TP-рецептора, α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора находилась в диапазоне нормореактивности и P2X₁-рецептора – гипореактивности. В процессе медикаментозной терапии увеличилась активность A2A-рецептора на 39,4%

($P < 0,001$) и P2Y-рецепторов – на 26,3% ($P < 0,001$); снизилась активность TR-рецептора на 8,8% ($P < 0,001$), α_2 -адренорецептора – на 6,4% ($P < 0,001$), АТ₁-рецептора – на 15,5% ($P < 0,001$) и P2X₁-рецептора – на 26,8% ($P < 0,001$). Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между активностью А2А-рецептора и α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора, соответственно, $r_{A2A-\alpha_2AP} = -0,730$ ($p < 0,05$) и $r_{A2A-AT1} = -0,517$ ($p < 0,05$). Таким образом, функциональная «денервация» МОМ сопровождается дисрегуляцией моторики МВП, вызванной чрезмерной активацией α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора, TR-рецептора и десенситизацией аденозинового А2А-рецептора. Гиперреактивность системы рецепторов, связанных с Gq-белком (система GPCRs) может нивелировать эффект введения блокатора α_{1A} -адренорецептора, поскольку воспроизводится «*crosstalk*» внутриклеточной сигнализации, следствием чего является сохранение избыточного уровня внутриклеточного Ca² в ГМК.

Анализ кинетики молекулярных механизмов, обеспечивающих реализацию компенсаторных механизмов при нефролитиазе, позволит усовершенствовать медикаментозную терапию и прогнозировать риски нарушения спонтанного выведения конкрементов из разных отделов мочеточника.

ВЫВОДЫ.

1. Факторами риска дисфункции мочеточника при нефролитиазе являются возраст пациентов, размер и локализация конкрементов, наличие пиелонефрита и назначение НПВП, гематурия и лейкоцитурия; патогенетические механизмы воздействия факторов риска связаны с активацией симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, нарушением микроциркуляции и развитием гипоксии/ишемии тканей мочеточника, реализацией компенсаторных реакций клеток крови, что проявляется изменением активности α_2 -адренорецепторов и АТ₁-рецепторов, пуриновых P2Y-, P2X- и А2А-рецепторов, TR-рецептора и ФАТ-рецептора на клетках-мишенях.

2. При коморбидности нефролитиаза с артериальной гипертензией активность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора тромбоцитов у мужчин, больше ($p < 0,05$), чем у женщин, что отражает гендерные различия реактивности организма и обосновывает целесообразность индивидуализации схемы ЛКТ. Влияние СД 2 типа на патогенез осложнений нефролитиаза связано с усилением ишемии тканей почки, системной воспалительной реакцией и ремоделированием стенки сосудов, что проявляется гиперреактивностью P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPRVI-рецептора. Активность указанных рецепторов можно рассматривать как систему потенциальных биомаркеров и прогностических индикаторов развития дисфункции мочеточника при нефролитиазе.

3. При наличии конкрементов средних размеров ($15,1 \pm 0,9$ мм) в верхней трети мочеточника имеет место гиперреактивность α_2 -адренорецептора, TR-рецептора, P2X₁-рецептора; нормореактивность P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора и гипореактивность аденозинового A2A-рецептора, что направлено на обеспечение спонтанной элиминации конкрементов. Через 7 суток ЛКТ перемещение конкрементов в среднюю треть мочеточника происходит на фоне гиперреактивности A2A-рецептора и гипореактивности P2X₁-рецептора, TR-рецептора, α_2 -адренорецептора. Нарушение элиминации конкрементов связано с сохраняющейся дисрегуляцией путей сигнализации, обеспечивающих транспорт ионов Ca²⁺.

4. Однофакторная модель логистической регрессии, использованная для прогнозирования риска нарушения элиминации конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника, оказалась наиболее информативной через 48ч ЛКТ – при критическом пороге α_2 -адренорецептора (α_2AR-R_{crit}) >52% чувствительность диагностического теста составляет 80,6% (95% ДИ 64,0%-91,8%), специфичность – 76,0% (95% ДИ 54,9%-90,6%), AUC= 0,809 (95% ДИ 0,689 –0,899); через 72ч – при P2X₁-R_{crit} >58% чувствительность составляет 88,2% (95% ДИ 72,5%-96,7%), специфичность –83,3% (95% ДИ 62,3%-95,3%), AUC=0,866 (95% ДИ 0,751-0,941); через 7 суток – при TR-R_{crit} ≤35% чувствительность составляет 88,9% (95% ДИ 65,3%-98,6%), специфичность 92,1% (95% ДИ 78,6%-98,3%), AUC=0,904 (95% ДИ 0,796–0,967).

5. При ЛКТ скорость траффика средних конкрементов из верхней трети мочеточника зависит от активности α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, TR-рецептора и A2A-рецептора, которые модулируют функцию гладких миоцитов. При быстрой элиминации конкрементов воспроизводится десенситизация TR-рецептора, α_2 -адренорецептора через 48ч и P2X₁-рецептора через 72ч; нормореактивность A2A-рецептора восстанавливается в течение 48ч, гиперреактивность – через 72ч ЛКТ. При медленной элиминации гипореактивность α_2 -адренорецептора регистрируется на 5 сутки, а P2X₁-рецептора и TR-рецептора – на 7 сутки; восстановление нормореактивности A2A-рецептора наблюдается на 5 сутки, гиперреактивность рецептора – на 7 сутки ЛКТ.

6. Неэффективная элиминация мелких конкрементов (≤6мм) из средней трети мочеточника через 3 суток ЛКТ характеризуется гиперреактивностью AT₁-рецептора, нормореактивностью α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, TR-рецептора и A2A-рецептора, что не обеспечивает необходимого усиления моторики мочеточника. Через 6 суток нарушение траффика конкрементов связано с гиперреактивностью A2A-рецептора, модулирующего релаксацию гладких миоцитов, через 9 суток ЛКТ – с десенситизацией α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора.

7. Быстрая элиминация мелких конкрементов из средней трети мочеточника (в течение 3 суток ЛКТ) происходит при гиперреактивности α_2 -адренорецептора, P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора, TP-рецептора и нормореактивности A2A-рецептора; регуляция промежуточной скорости траффика конкрементов (в течение 6 суток ЛКТ) отличается нормореактивностью P2Y-рецепторов и TP-рецептора, а медленной элиминации (в течение 9 суток ЛКТ) – нормореактивностью α_2 -адренорецептора и TP-рецептора.

8. Частота выведения мелких (≤ 6 мм) конкрементов из средней и нижней трети мочеточника определяется компенсаторными возможностями мышечной оболочки, обеспечивающей траффик конкрементов, и не зависит от назначения α_{1A} -адреноблокатора. На фоне блокады α_{1A} -адренорецептора усиление сокращения гладких миоцитов достигается при гиперреактивности P2X₁-рецептора и AT₁-рецептора; в случае сохранения сигнализации α_{1A} -адренорецептора в нейро-мышечном синапсе эффективность компенсаторных реакций мочеточника регулируется стимуляцией P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора и P2Y-рецепторов.

9. Эффективная элиминация конкрементов (10,0–20,0мм) из средней и нижней трети мочеточника при стандартной ЛКТ связана с гиперреактивностью A2A-рецептора, который модулирует расслабление гладких миоцитов и может усиливать эффект блокады α_{1A} -адренорецептора. Гиперреактивность α_2 -адренорецептора и его взаимодействие с P2X₁-рецептором позволяют увеличить силу сокращения мышечной оболочки мочеточника.

10. Отсутствие траффика конкрементов (10,0–20,0мм) через 9 суток ЛКТ, включающей блокатор α_{1A} -адренорецептора, связано с чрезмерной стимуляцией системы рецепторов, повышающих уровень внутриклеточного Ca²⁺ (α_2 -адренорецептор, P2X₁-рецептора, P2Y-рецептор, AT₁-рецептор и TP-рецептор) и десенситизацией A2A-рецептора. Возникающая гиперреактивность системы рецепторов, ассоциированных с Gq-белком, может нивелировать эффект блокады α_{1A} -адренорецептора, поскольку воспроизводится «*crosstalk*» сигнализации, следствием чего является сохранение избыточного уровня внутриклеточного Ca²⁺.

11. При сохранении сигнализации α_{1A} -адренорецептора нейро-мышечного синапса эффективная элиминация конкрементов (10,0–20,0мм) из средней и нижней трети мочеточника может быть следствием: гиперреактивности A2A-рецептора, обеспечивающего релаксацию гладкой мышечной ткани; гиперреактивности P2Y-рецепторов, поддерживающих силу сокращения гладких миоцитов, необходимую для траффика конкрементов; нормореактивности α_2 -адренорецептора, TP-рецептора и гипореактивности P2X₁-рецептора, что ограничивает их участие в аддитивных механизмах усиления моторики мочеточника.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Возраст больных, размер и локализация конкрементов, наличие гематурии и пиелонефрита, назначение НПВП являются факторами риска дисфункции мочеточника при нефролитиазе, которые необходимо учитывать для прогнозирования эффективности ЛКТ.

2. Пожилой возраст пациента, уровень гипергликемии и размер конкремента в мочеточнике являются значимыми факторами риска инфицирования мочевыводящих путей. При нефролитиазе, осложненном ИМП, возрастает выраженность микрогематурии и частота макрогематурии, что обосновывает необходимость коррекции медикаментозной терапии.

3. В когорте мужчин с нефролитиазом инфекция МВП, пожилой возраст, коморбидность с артериальной гипертензией и СД 2 типа являются факторами риска гематурии. У женщин при ассоциации нефролитиаза с СД 2 типа чаще выявляется ИМП, чем в случаях коморбидности НЛТ с артериальной гипертензией. Учет гендерных особенностей реактивности организма позволяет оптимизировать методы профилактики и лечения осложнений при нефролитиазе.

4. Гиперреактивность A2A-рецептора и гипореактивность P2X₁-рецептора, TP-рецептора, α_2 -адренорецептора через 7 суток стандартной ЛКТ являются индикаторами перемещения конкрементов средних размеров из пиело-уретерального сегмента в среднюю треть мочеточника.

5. Прогностическим фактором нарушения элиминации конкрементов средних размеров из верхней трети мочеточника через 48ч ЛКТ является активность α_2 -адренорецептора (критический порог, α_2 -ARcrit >52%); через 72ч – активность P2X₁-рецептора (критический порог P2X₁-Rcrit > 58%); через 7 суток – активность TP-рецептора (критический порог TP-R crit>35%).

6. Быстрая элиминация средних конкрементов из верхней трети мочеточника воспроизводится при поддержании нормореактивности A2A-рецептора на протяжении 48ч ЛКТ и развитии гиперреактивности рецептора в течение последующих 24ч. Медленная элиминация прогнозируется в случае десенситизации α_2 -адренорецептора на 5 сутки, а P2X₁-рецептора и TP-рецептора – на 7 сутки; при этом на 5 сутки должна восстановиться нормореактивность A2A-рецептора, а на 7 сутки – его гиперреактивность.

7. Неэффективная элиминация мелких конкрементов (≤ 6 мм) из средней трети мочеточника при ЛКТ связана с гиперреактивностью аденозинового A2A-рецептора.

8. Гиперреактивность α_2 -адренорецептора, P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора, TP-рецептора, и нормореактивность A2A-рецептора являются прогностическими индикаторами быстрой (в течение 3 суток ЛКТ) элиминации мелких конкрементов из средней и нижней трети мочеточника. Медленная скорость элиминации конкрементов (в течение 7-9 суток ЛКТ) воспроизводится в случае гиперреактивности P2X₁-рецептора,

P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора и нормореактивности α_2 -адренорецептора, TP-рецептора, A2A-рецептора.

9. Гиперреактивность P2Y-рецептора при блокаде α_{1A} -адренорецептора и его нормореактивность при сохранении сигнализации в нейро-мышечном синапсе являются индикатором эффективной элиминации мелких конкрементов из средней и нижней трети мочеточника при ЛКТ.

10. Исследование кластера рецепторов тромбоцитов позволяет оценивать влияние блокатора α_{1A} -адренорецептора на трафик конкрементов средних размеров в мочеточнике. При наличии гиперреактивности A2A-рецептора и α_2 -адренорецептора; гипореактивности P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора и TP-рецептора можно прогнозировать эффективную элиминацию конкрементов из среднего и нижнего отделов мочеточника.

11. Нарушение трафика конкрементов размерами 10,0-20,0мм в среднем и нижнем отделах мочеточника при стандартной ЛКТ связано с гиперреактивностью α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора, TP-рецептора и десенситизацией A2A-рецептора. Данный кластер рецепторов может использоваться как прогностический индикатор неэффективной элиминации средних конкрементов из мочеточника.

12. При отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в схеме ЛКТ эффективная элиминация конкрементов размерами 10,0-20,0мм из среднего и нижнего отделов мочеточника прогнозируется в случае гиперреактивности A2A-рецептора, P2Y-рецепторов, нормореактивности α_2 -адренорецептора, TP-рецептора и гипореактивности P2X₁-рецептора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Баринов Э.Ф. Гематурия при хроническом обструктивном пиелонефрите: необходимость контроля функциональной активности тромбоцитов (Текст) /Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян** // Врач. – 2017.–№11.– С.85–86. (Диссертант провел клинико-лабораторное обследование пациентов и проанализировал результаты).

2. Баринов Э. Молекулярные механизмы регуляции функциональной активности клеток крови: совершенствование таргетной противовоспалительной терапии (Текст) / Э.Баринов, **Х.Григорян**, Т.Фабер, В. Сохина, А.Перенесенко // Врач. – 2019.–Т.30, №11.– С.15–22. (Диссертант подготовил фрагмент, касающийся пуринергической сигнализации в клетках крови).

3. Баринов Э.Ф. Реализация воспалительной реакции при хроническом обструктивном пиелонефрите: роль адренергических и пуриновых рецепторов (Текст) /Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян** // Клиническая нефрология. – 2019.–№2—С.27-31. (Диссертант провел клиническое обследование, проанализировал механизмы системной и паракринной регуляции клеток крови).

4. **Григорян Х.В.** Нефролитиаз как фактор риска инфекции мочевыводящих путей у женщин (Текст) // Медико-социальные проблемы семьи. –2021. –Т.26, №1. – С.78-86.

5. **Баринов Э.Ф.** Ассоциация нефролитиаза с артериальной гипертензией: гендерные особенности патогенеза коморбидности (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян**, Ю. Ю. Малинин // Клиническая нефрология. – 2021. – № 2 – С. 59-63. *(Диссертант изучил гендерные особенности реактивности организма при коморбидности нефролитиаза).*

6. **Баринов Э.Ф.** Молекулярные механизмы развития осложнений нефролитиаза, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян**, Ю. Ю. Малинин // Нефрология. –2021. –Т.25, №4. –С.57-63. *(Диссертант провел клиническое обследование, создал систему прогностических маркеров развития осложнений при коморбидности нефролитиаза).*

7. **Григорян Х.В.** Могут ли рутинные лабораторные показатели быть информативными предикторами гематурии при нефролитиазе? (Текст) // Архив клинической и экспериментальной медицины. –2021. –Т.30,№3.– С.250-257.

8. **Баринов Э.Ф.** Факторы риска инфекции мочевыводящих путей при нефролитиазе. (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян**, Ю. Ю. Малинин // Врач. – 2021. – Т. 30, № 10. – С. 36–41. *(Диссертант изучил влияние инфицирования мочеточника на выраженность гематурии при нефролитиазе).*

9. **Баринов Э.Ф.** Особенности развития осложнений нефролитиаза у мужчин. (Текст) /Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян**, Ю.Ю. Малинин, Д. И. Гиллер // Вестник неотложной и восстановительной медицины. –2021–Т.6, №2. –С.27-37. *(Диссертант исследовал влияние факторов риска на развитие осложнений нефролитиаза у мужчин).*

10. **Баринов Э.Ф.** Является ли гематурия при нефролитиазе следствием ремоделирования стенки сосудов в слизистой мочевыводящих путей? (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян**, Ю. Ю. Малинин // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, №4. – С. 107-117. *(Диссертант обосновал возможность использования рецепторного аппарата клеток крови для мониторинга состояния сосудистой стенки).*

11. **Баринов Э.Ф.** Гендерные особенности влияния факторов риска на развитие осложнений при нефролитиазе. (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Х.В. Григорян**, Ю. Ю. Малинин // Университетская клиника. – 2021. –Т. 39, №2. – С. 51-57. *(Диссертант провел клиническое обследование, изучил гендерные особенности выраженности гематурии при нефролитиазе).*

12. **Баринов Э.Ф.** Молекулярные механизмы, контролирующие выраженность геморрагии при ингибировании синтеза ТхА2 в тромбоцитах. (Текст) / Э.Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х.В. Григорян** // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 2022. – Т. 65, №1. – С. 78-84.

(Диссертант провел агрегатометрические исследования тромбоцитов и статистическую обработку данных).

13. Баринов Э. Ф. Неспецифическое влияние литокинетической терапии на сократительную активность мочеточника. (Текст) / Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х. В. Григорян** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2022 – Т. 7, № 1. – С. 29-39. *(Диссертантом изучена in vitro активность P2X₁-рецептора в процессе ЛКТ).*

14. Баринов Э.Ф. Пуринергическая регуляция элиминации конкрементов из верхнего отдела мочеточника при литокинетической терапии. (Текст) / Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, **Х.В. Григорян** // Молекулярная медицина. – 2022. –Т.20, №2. – С.46-52. *(Диссертант доказал зависимость эффекта блокаторов α_{1A} -адренорецептора от пуринергической сигнализации).*

15. Баринов Э. Ф. Анализ in vitro механизмов развития острого пиелонефрита после контактной уретеролитотрипсии в верхней трети мочеточника. (Текст) / Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х. В. Григорян**, Д. И. Гиллер // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т.27, №4. – С. 58-66. *(Диссертантом установлена зависимость лейкоцитурии от реактивности α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора).*

16. Баринов Э. Ф. Молекулярные механизмы элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника. (Текст) / Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х. В. Григорян** // Врач. – 2022 – №6. – С. 58-64. *(Диссертант разработал модель прогнозирования элиминации конкрементов при литокинетической терапии).*

17. Баринов Э. Ф. Адренергические механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом. (Текст) / Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х. В. Григорян**, Д. И. Гиллер // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.31, №2. – С. 105-111. *(Диссертант изучил взаимодействие α -адренорецепторов при литокинетической терапии).*

18. Малинин Ю. Ю. Локализация мелких конкрементов в средней трети мочеточника: возможные направления совершенствования литокинетической терапии. (Текст) / Ю. Ю. Малинин, **Х. В. Григорян**, Э. Ф. Баринов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2022 – Т. 7, №1. – С .143-151. *(Диссертант провел анализ внутриклеточной сигнализации при стимуляции рецепторов тромбоцитов).*

19. Баринов Э. Ф. Циркулирующие тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты – индикатор раннего этапа лейкоцитурии после контактной уретеролитотрипсии. (Текст) / Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х. В. Григорян**, А. О. Перенесенко // Университетская клиника. – 2022. – Т.43, №2. – С.5-10. *(Диссертант изучил влияние блокады ЦОГ на формирование циркулирующих в крови агрегатов при пиелонефрите).*

20. Баринов Э. Ф. Патогенез дисфункции мочеточника и компенсаторные механизмы траффика мелких конкрементов: роль пуринергической сигнализации. (Текст) / Э.Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х. В. Григорян** // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 2022. – Т.66, №3. – С. 129-136. *(Диссертант исследовал in vitro внутриклеточную сигнализацию при элиминации мелких конкрементов).*

21. Баринов Э. Ф. Эффективность блокатора α_{1A} -адренорецептора при элиминации средних конкрементов из мочеточника: роль рецепторов, связанных с G-белком. (Текст) / Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х.В. Григорян** // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 34-41. *(Диссертант исследовал роль системы GPCR в механизмах релаксации и сокращения гладких миоцитов при траффике конкрементов).*

22. Баринов Э. Ф. Факторы риска и механизмы развития острого пиелонефрита после контактной уретеролитотрипсии. (Текст) // Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х.В. Григорян** // Урология. – 2022. – № 5. – С. 28-32. *(Диссертантом выполнены лабораторные исследования, статистическая обработка данных).*

23. Баринов Э.Ф. Эффективность литокинетической терапии при нефролитиазе: роль компенсаторных механизмов, обеспечивающих траффик конкрементов средних размеров в мочеточнике. (Текст) / Э. Ф. Баринов, Ю. Ю. Малинин, **Х.В. Григорян** // Врач. – 2022–№12. – С. 64-70. *(Диссертантом выполнены агрегатометрические исследования, проведена статистическая обработка данных).*

24. Баринов Э.Ф. Влияние блокатора α_{1A} -адренорецептора на механизмы элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника. (Текст) / Э. Ф. Баринов, **Х.В. Григорян**, Ю. Ю. Малинин // Нефрология. – 2023.–Т.25, №1. –С.49-56. *(Диссертантом исследована роль компенсаторных механизмов в траффике конкрементов при литокинетической терапии).*

Материалы конгрессов, форумов и конференций:

25. Структура минерального состава конкрементов у больных мочекаменной болезнью в ДНР. (Текст) / Ю.Ю. Малинин., Э.В. Шапаренко, В.В. Захаров, А.А. Кривобок, В.В. Волошин, **Х.В. Григорян**, Г.Ю. Малинин // Университетская клиника. – 2020. – Приложение. (Наука побеждать... болезнь: материалы IV Международного медицинского форума Донбасса, 12-13 ноября 2020 г). – С. 319-320.

26. Молекулярні механізми реалізації лейкоцитурії при нефролітіазі. (Текст) / **Х.В. Григорян** // Тези допов. Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Фізіологія, валеологія, медицина: сучасний стан та перспективи розвитку» (6 квітня 2021 р).– Харків, 2021.– С.56-58.

27. Стереотипные механизмы развития гематурии и воспаления при нефролитиазе. (Текст) / **Х.В. Григорян** // Университетская клиника. – 2021. – Приложение II. (Наука побеждать... болезнь: материалы V Международного медицинского форума Донбасса, 11-12 ноября 2021 г). – С. 111-112.

28. Регуляция перистальтики мочеточника при элиминации конкрементов из верхнего отдела мочеточника (Текст). / **Х.В. Григорян**, Е.А. Великий, Д.И. Гиллер, Э.Ф. Баринов // Университетская клиника. –2022. – Приложение II. (Наука побеждать...болезнь: материалы VI Международного медицинского форума Донбасса, 15-16 декабря, 2022г). – С.224-225.

29. Анализ механизмов развития острого пиелонефрита *in vitro* / Ю.Ю. Малинин, **Х.В. Григорян**, Э.В. Шапаренко //Мат. II Республиканской науч.-практ. конф. «Репродуктивное здоровье семьи как фактор демографической безопасности Донбасса», сентябрь 2022 – Донецк, 2022.

30. Influence of “crosstalk” signaling on the efficiency of litokinetic therapy / **Kh.V Grigoryan**, D.I.Giller // Тези допов. V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (17 листопада 2022р).– Харків,2022. – С.29-30.

АННОТАЦИЯ

Григорян Хачен Володяевич. Механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2023.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной проблемы – выявить факторы риска, изучить патогенез дисфункции мочеточника при нефролитиазе; установить молекулярные механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии (ЛКТ) конкрементов мелких и средних размеров; повысить эффективность диагностики и прогнозирования элиминации мелких, средних конкрементов из мочеточника при назначении блокатора α_{1A} -адренорецептора; обосновать подходы к совершенствованию медикаментозной терапии у пациентов с локализацией конкрементов в разных отделах мочевыводящих путей. Исследование носило проспективный характер и включало 196 пациентов с визуализационными признаками наличия мелких (≤ 6 мм) и средних (10,0-20,0мм) конкрементов в различных отделах мочеточника. Стандартная ЛКТ включала НПВП, α_{1A} -адреноблокатор, антибиотики и спазмолитики. *In vitro* на тромбоцитах (Тц) исследовали активность α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A₂-рецептора, ангиотензинового AT₁-рецептора, TR-рецептора к TxA₂. Анализ внутриклеточной сигнализации проводили путем исследования индуцированной агрегации Тц турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA).

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов MedStat и MedCalc.

Установлено, что факторами риска дисфункции мочеточника при нефролитиазе являются возраст пациентов, размер и локализация конкрементов, наличие пиелонефрита и назначение НПВП, гематурия и лейкоцитурия, коморбидность с артериальной гипертензией и СД 2-типа. Перемещение конкрементов средних размеров из пиело-уретерального сегмента через 7 суток ЛКТ происходит на фоне гиперреактивности A2A-рецептора и гипореактивности P2X₁-рецептора, TP-рецептора, α_2 -адренорецептора. Скорость траффика средних конкрементов из верхней трети мочеточника зависит от активности α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, TP-рецептора и A2A-рецептора, которые модулируют внутриклеточный транспорт Ca²⁺. Неэффективная элиминация мелких конкрементов из средней трети мочеточника в течение 9 суток ЛКТ обусловлена десенситизацией α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора, а также гиперреактивностью P2Y-рецепторов A2A-рецептора, AT₁-рецептора и TP-рецептора. Частота выведения мелких конкрементов из средней и нижней трети мочеточника не зависит от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора; достигнутый эффект элиминации связан с компенсаторными механизмами мышечной оболочки, обеспечивающей траффик конкрементов. На фоне блокады α_{1A} -адренорецептора усиление сокращения гладких миоцитов может быть достигнуто при гиперреактивности P2X₁-рецептора и AT₁-рецептора. Эффективная элиминация конкрементов средних размеров из мочеточника при ЛКТ связана с гиперреактивностью A2A-рецептора и α_2 -адренорецептора. Нарушение траффика средних конкрементов связано с чрезмерной стимуляцией системы рецепторов, повышающих уровень внутриклеточного Ca²⁺ (α_2 -адренорецептор, P2X₁-рецептора, P2Y-рецептор, AT₁-рецептор и TP-рецептор) и десенситизацией аденозинового A2A-рецептора. При сохранении сигнализации α_{1A} -адренорецептора нейромышечного синапса эффективная элиминация конкрементов средних размеров может быть следствием: гиперреактивности A2A-рецептора, обеспечивающего релаксацию гладких миоцитов; гиперреактивности P2Y-рецепторов, поддерживающих силу сокращения мышечной оболочки мочеточника, необходимую для траффика конкрементов. Анализ молекулярных механизмов, регулирующих компенсаторные реакции гладкой мышечной ткани при локализации конкрементов мелких и средних размеров в различных отделах мочевыводящих путей, открывает новые возможности в разработке методов селективной фармакологической коррекции нарушений перистальтики мочеточника при нефролитиазе.

Ключевые слова: нефролитиаз, литокинетическая терапия, траффик конкрементов, мочеточник, система рецепторов, связанных с G-белками (GPCRs).

SUMMARY

Grigoryan KhV. Mechanisms of regulation the ureteral motility during lithokinetic therapy in patients with nephrolithiasis – The manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor Medical Sciences in the specialty 03.03.03 Pathological physiology. - M. Gorky Donetsk National Medical University, the DPR Ministry of Health, Donetsk, 2023.

The dissertation work is devoted to deciding an current scientific problem - to identify risk factors, to study the pathogenesis of ureteral dysfunction in nephrolithiasis; to establish the molecular mechanisms of regulation the ureteral motility in lithokinetic therapy (LKT) calculi; to increase the efficiency of diagnosis and prediction of small and medium the elimination of calculi from the ureter. The study was prospective and included 196 patients with imaging signs of the presence of small (≤ 6 mm) and medium (10.0-20.0 mm) calculi in different parts of the ureter. Standard LKT included NSAIDs, α_{1A} -blocker, antibiotics and antispasmodics. Functional activity of α_2 -adrenergic receptor, purine P2X₁- and P2Y receptors, adenosine A2A receptor, angiotensin AT₁ receptor, and TP receptor was studied in vitro on a suspension of platelets. The study of aggregation was carried out by the turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was carried out using the MedStat and MedCalc packages. It has been established that the risk factors for ureteral dysfunction in nephrolithiasis are the age of patients, the size and location of stones, the presence of pyelonephritis and NSAIDs, hematuria and leukocyturia, comorbidity with arterial hypertension and type 2 diabetes. The movement of medium calculi from the pyelo-ureteral segment after 7 days of LKT occurs with hyperreactivity of the A2A receptor and hyporeactivity of the P2X₁ receptor, TP receptor, and α_2 -adrenergic receptor. The speed of traffic the middle calculi from the upper part of the ureter depends on the activity of the α_2 -adrenergic receptor, P2X₁ receptor, TP receptor and A2A receptor, which modulate the functioning of smooth myocytes. Ineffective elimination of small stones from the middle part of the ureter within 9 days of LKT is due to desensitization of the α_2 -adrenergic receptor and P2X₁ receptor, as well as hyperreactivity of the P2Y receptors, A2A receptor, AT₁ receptor, and TP receptor. The frequency of removal of small stones from the middle and lower parts of the ureter does not depend on the α_{1A} -adrenergic receptor blocker; the achieved elimination effect is associated with the functioning of compensatory mechanisms that ensure the traffic of calculi. With the blockade of the α_{1A} -adrenoreceptor, an increase in the contraction of smooth myocytes is achieved with hyperreactivity of the P2X₁ receptor and the AT₁ receptor. Effective elimination of medium calculi from the ureter in LKT is associated with hyperreactivity of the A2A receptor and α_2 -adrenergic receptor. Violation of stone traffic after standard LKT is associated with excessive stimulation of the receptor system that increases the level of intracellular Ca²⁺ (α_2 -adrenergic receptor, P2X₁ receptor, P2Y receptor, AT₁ receptor and TP receptor) and desensitization of the A2A receptor. While maintaining the activity of the α_{1A} -adrenoreceptor in neuromuscular synapse, the effective elimination of medium calculi may be the

result of: hyperreactivity of the A_{2A} receptor, which ensures relaxation of smooth myocytes; hyperreactivity of P_{2Y} receptors, which maintain the force of the muscular contraction of the ureter, necessary for the movement of calculi. An analysis of the molecular mechanisms that regulate compensatory reactions of the ureter in the localization of stones in various parts of the urinary tract opens up new possibilities in the development of selective pharmacological correction of ureteral motility disorders.

Keywords: nephrolithiasis, lithokinetic therapy, stone traffic, ureter, G-protein-coupled receptor system (GPCR).

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТц	–агрегация тромбоцитов
АТФ	–(Adenosine 5'-triphosphate disodium salt hydrate) нуклеотид
АДФ	–(Adenosine 5'-diphosphate sodium salt) – нуклеотид
Ан-2	–ангиотензин-2, олигопептидный гормон
ГМК	–гладкие мышечные клетки
ДИ	–доверительный интервал
ЕС	–эффективная концентрация агониста
ЛКТ	–литокинетическая терапия
МВП	–мочевыводящие пути
МОМ	–мышечная оболочка мочеточника
НЭК	–неэффективная элиминация конкрементов
РАС	–ренин-ангиотензиновая система
САС	–симпато-адреналовая система
ТхА ₂	–тромбоксан А ₂
Тц	–тромбоциты
ЦОГ	–циклооксигеназа
ЭЭК	– эффективная элиминация конкрементов
α _{1A} –АБ	–блокатор α _{1A} -адренорецептора
A _{2A} -2R	–аденозиновый A _{2A} -рецептор к аденозину
α ₂ -AR	–α ₂ - адренорецептор к адреналину
АТ ₁ -R	–ангиотензиновый АТ ₁ -рецептор к ангиотензину II
P _{2X} ₁ -R	–пуриновый P _{2X} ₁ -рецептор к АТФ.
P _{2Y} -R	–пуриновый P _{2Y} -рецептор к АДФ
TP-R	–тромбоксановый рецептор к ТхА ₂
GPCRs	G-protein-coupled receptors