

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-12>

## Эффективность литокинетической терапии при нефролитиазе: роль компенсаторных механизмов, обеспечивающих трафик конкрементов средних размеров в мочеточнике

**Э.Ф. Баринов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Ю.Ю. Малинин**, кандидат медицинских наук,  
**Х.В. Григорян**, кандидат медицинских наук  
 Донецкий национальный медицинский университет  
 им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика  
**E-mail:** barinov.ef@gmail.com

**Цель** – проанализировать активность основных рецепторов, контролирующих сокращение ( $\alpha_2$ -адренорецептор, пуриновые  $P2X_1$ - и  $P2Y$ -рецепторы, ангиотензиновый  $AT_1$ -рецептор,  $TxA_2$ -рецептор) и релаксацию (аденозиновый  $A2$ -рецептор) гладкомышечных клеток (ГМК), на фоне блокады и сохранения активности  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора в процессе литокинетической терапии (ЛКТ) у пациентов с локализацией конкрементов средних размеров в мочеточнике.

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование с участием 30 пациентов с эффективной (1-я группа) и неэффективной (2-я группа) элиминацией конкрементов размерами 11–13 мм. Различия ЛКТ касались назначения  $\alpha_{1A}$ -адреноблокатора. Анализ функциональной активности рецепторов, участвующих в регуляции перистальтики мочеточника, выполнили *in vitro* на суспензии тромбоцитов. Использовали агонисты: АТФ, АДФ, аденозин, эпинефрин, ангиотензин-2 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия). Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США).

**Результаты.** До начала ЛКТ выявлена реактивность рецепторов, сигнальные пути которых могут модулировать нарушение трафика конкрементов средних размеров в мочеточнике. Эффективная элиминация конкрементов через 7–9 сут ЛКТ при сохранении функционирования  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора воспроизводилась в когорте пациентов с наличием гиперреактивности  $A2A$ - и  $P2X_1$ -рецепторов и гипореактивности  $\alpha_2$ -адренорецептора и  $TxA_2$ -рецептора. Неэффективная элиминация конкрементов при ЛКТ, включающей блокатор  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, связана с нарушением внутриклеточной сигнализации вследствие чрезмерной активации  $\alpha_2$ -адренорецептора,  $P2X_1$ -,  $P2Y$ -,  $AT_1$ -,  $TxA_2$ -рецепторов и десенситизацией аденозинового  $A2A$ -рецептора. Гиперреактивность системы рецепторов, связанных с Gq-белком (система GPCR) может нивелировать эффект введения блокатора  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, поскольку воспроизводится crosstalk внутриклеточной сигнализации, следствием чего является сохранение избыточного уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в ГМК.

**Заключение.** Анализ *in vitro* внутриклеточной сигнализации, регулирующей поступление ионов  $Ca^{2+}$  в клетку при активации системы GPCR и удаление избытка  $Ca^{2+}$  посредством аденозинергической системы, позволяет уточнить механизмы, поддерживающие баланс процессов релаксации и сокращения ГМК при трафике конкрементов средних размеров.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, литокинетическая терапия, трафик конкрементов средних размеров, суспензия тромбоцитов, рецепторы, связанные с G-белком (система GPCR), аденозинергическая система, внутриклеточные сигнальные пути.

**Для цитирования:** Баринов Э.Ф., Малинин Ю.Ю., Григорян Х.В. Эффективность литокинетической терапии при нефролитиазе: роль компенсаторных механизмов, обеспечивающих трафик конкрементов средних размеров в мочеточнике. Врач. 2022; 33 (12): 65–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-12>

Эффективность элиминации конкрементов разных размеров зависит от особенностей регуляции перистальтики мочевыводящих путей (МВП) [1]. Логично предположить, что трафик средних (10–20 мм) и крупных (>20 мм) конкрементов, сопровождающийся обтурацией просвета мочеточника, требует максимальной релаксации гладкомышечных клеток (ГМК). В этой связи попытка селективного выключения  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, контролирующего сокращение гладкой мышечной ткани мочеточника, представляется логичной, однако не всегда гарантирует элиминации конкрементов [2]. Причин этого явления может быть несколько. Во-первых, для трафика конкрементов требуется не только разница гидростатического давления выше и ниже локализации конкремента, но и усиление перистальтики мышечной оболочки МВП. Состояние сократительной активности ГМК при трафике конкрементов остается малоизученной проблемой биомеханики. В физиологических условиях перистальтика мочеточника обеспечивается как адренергическими, так и неадренергическими механизмами [3], поэтому при селективном выключении  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора могут сохраняться механизмы, поддерживающие гипертонус гладкой мышечной ткани мочеточника. Во-вторых, введение  $\alpha_{1A}$ -адреноблокатора ( $\alpha_{1A}$ АБ) в процессе литокинетической терапии (ЛКТ) может оказаться малоэффективным при низкой чувствительности  $\alpha_1$ -адренорецепторов или уменьшении секреции норадреналина из пресинаптической части нейромышечного синапса в МВП. Фактором риска нарушения моторики мочеточника может быть активация симпатoadrenalовой системы при нефролитиазе, поскольку при введении  $\alpha_{1A}$ АБ снижается стимуляция  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора на ГМК, но сохраняется возможность сокращения мышечной оболочки МВП вследствие стимуляции адреналином  $\alpha_2$ -адренорецептора. При стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецептора на пресинаптической части нервного окончания может снижаться секреция норадреналина в синаптическую щель [4]; как следствие, уменьшается стимуляция  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, что ставит под сомнение целесообразность назначения  $\alpha_{1A}$ АБ. В-третьих, при нефролитиазе в случае стимуляции системы рецепторов, связанных с G-белком ( $\alpha_2$ -адренорецептора и ангиотензинового  $AT_1$ -рецептора, пуриновых  $P2X_1$ - и  $P2Y$ -рецепторов), возможна трансдукция внутриклеточной сигнализации в ГМК. Возникновение crosstalk (появление «перекрестных помех» в сигнализации) между сигнальными путями  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора и системой рецепторов, связанных с Gq-белком, может быть причиной низкой эффективности назначения  $\alpha_{1A}$ АБ [5]. В-четвертых, на эффективность назначения  $\alpha_{1A}$ АБ может влиять спектр и выраженность компенсаторных механизмов, сформировавшихся в процессе нефролитиаза, целью которых является элиминация конкрементов из просвета МВП. В контексте анализа молекулярных механизмов, релаксирующих компенсаторные изменения гладкой мышечной ткани при обструкции мочеточника, представляет интерес пуринергическая сигнализация. Известно, что  $P2X_1$ -рецепторы экспрессируются на ГМК МВП, причем молекула аденозинтрифосфата (АТФ) участвует в модуляции фаз сокращения и расслабления мочеточника [6, 7]. Установлено, что стимуляция пуриновых  $P2Y$ -рецепторов вызывает повышение тонуса гладкомышечной ткани мочевого пузыря [8]. Идентифицировано несколько рецепторов аденозина, участвующих в реакции расслабления ГМК [9]. Вызванная аденозином гиперполяризация мембраны и расслабление гладкой мускулатуры МВП опосредованы

A<sub>2</sub>-рецептором и активацией K<sup>+</sup>-каналов посредством аденилатциклазы-цАМФ [10]. Нельзя исключить участие аденозина в компенсаторных механизмах при нефролитиазе, направленных на ограничение гипоксии/ишемии и воспаления; следствием повышения пуринового метаболизма может быть выраженная релаксация гладкой мышечной ткани, при которой назначение  $\alpha_{1A}$ АБ окажется малоэффективным.

**Гипотеза.** Трафик конкрементов, диаметр которых превышает просвет мочеточника (>10 мм), вероятно, обеспечивается как гидродинамическим градиентом, так и компенсаторными механизмами, регулируемыми релаксацию и сокращение гладкой мышечной ткани при обструкции мочеточника. Отсутствие знаний о патохимической кинетике, лежащей в основе развития компенсаторных механизмов в гладкой мышечной ткани при обструкции мочеточника, затрудняет прогноз эффективности элиминации конкрементов средних размеров. Можно предположить, что:

- а) эффективная элиминация воспроизводится при функционировании  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора на ГМК, если «работают» компенсаторные механизмы, оптимизирующие фазы перистальтики мочеточника;
- б) несмотря на блокаду  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора возможно нарушение трафика конкрементов в мочеточнике.

Цель исследования – проанализировать активность основных рецепторов, контролирующих сокращение ( $\alpha_2$ -адренорецептор, пуриновые P2X<sub>1</sub>- и P2Y-рецепторы, ангиотензиновый AT<sub>1</sub>-рецептор, TxA<sub>2</sub>-рецептор) и релаксацию (аденозиновый A<sub>2</sub>-рецептор) ГМК на фоне блокады и сохранения активности  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора в процессе ЛКТ у пациентов с локализацией конкрементов средних размеров в мочеточнике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование с участием 30 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов размерами 11–13 мм в средней трети мочеточника. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики нефролитиаза (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, УЗИ и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). Средний размер конкрементов составил 11,9±0,3 мм (min-max – 11,0–13,0 мм). Стандартная ЛКТ включала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; диклофенак натрия – 100–150 мг/сут), антибиотики, спазмолитики (платифиллин – 12 мг/сут; папаверин – 120 мг/сут; бенциклан – 200 мг/сут; дротаверин – 150 мг/сут). Когорта пациентов была распределена на 2 группы в зависимости от включения в состав ЛКТ  $\alpha_{1A}$ АБ (тамсулозин – 0,4 мг/сут):

- 1-я группа (n=15) пациентам не вводился  $\alpha_{1A}$ АБ; по данным визуализационного контроля в течение 7–9 сут произошло перемещение конкремента из средней трети мочеточника в его нижнюю треть, интрамуральный отдел или просвет мочевого пузыря;
- 2-я группа (n=15) – пациентам назначался  $\alpha_{1A}$ АБ, при этом локализация конкремента в МВП на протяжении 9 сут не изменилась (т.е. имела место неэффективная элиминация конкремента).

Средний размер конкремента в 1-й группе составил 12,1±0,2 мм (min-max – 11,0–13,0 мм), во 2-й группе –

11,7±0,2 мм (min-max – 11,0–13,0 мм); межгрупповых различий не выявлено (p>0,05).

Изолированные тромбоциты больных использовали в качестве модели для оценки функциональной активности  $\alpha_2$ -адренорецептора, пуриновых P2X<sub>1</sub>- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT<sub>1</sub>-рецептора, TxA<sub>2</sub>-рецептора и аденозинового A<sub>2</sub>-рецептора. В исследовании использовали агонисты соответствующих рецепторов: эпинефрин, АТФ, аденозиндифосфат (АДФ), ангиотензин-2 и аденозин (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия) в концентрациях EC<sub>50</sub>, вызывающих амплитуду агрегации 50% у здоровых лиц. При инкубации тромбоцитов с аспирином и арахидоновой кислотой оценивали активность TxA<sub>2</sub>-адренорецептора [11]. Протокол исследования агрегационной способности тромбоцитов соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [12]. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (Донецк). У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ MedCalc. Во всех случаях отличия считались статистически значимыми при уровне значимости p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

*Исследовательский вопрос* – влияет ли нефролитиаз на активность основных рецепторов, модулирующих сокращение и расслабление ГМК, у пациентов 1-й группы с эффективной элиминацией конкрементов при сохранении функции  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора? Исследование, проведенное на этапе госпитализации пациентов (до начала ЛКТ), выявило сопоставимую гиперреактивность  $\alpha_2$ -адренорецептора, TxA<sub>2</sub>-рецептора, ангиотензинового AT<sub>1</sub>-рецептора, пуриновых P2X<sub>1</sub>- и P2Y-рецепторов; тогда как активность аденозинового A<sub>2</sub>-рецептора находилась в диапазоне гипореактивности (табл. 1). Повышение функциональной активности  $\alpha_2$ -адренорецептора и AT<sub>1</sub>-рецептора отражает активацию симатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем при нефролитиазе, которая может способствовать развитию компенсаторных механизмов в гладкой мышечной ткани, направленных на элиминацию конкрементов посредством усиления моторики мочеточника. Этой цели может служить стимуляция TxA<sub>2</sub>-рецептора, связанная с активацией циклооксигеназы при наличии пиелонефрита, а также – пуриновых P2X<sub>1</sub>- и P2Y-рецепторов при повышении уровня внеклеточного АТФ и АДФ, возникающего вследствие вазоконстрикции, нарушения микроциркуляции и развития гипоксии/ишемии тканей МВП. Известно, что при стимуляции рецепторов, связанных с G-белком, система GPCR (G-protein [guanine nucleotide-binding protein]-coupled receptors) передает и усиливает клеточные сигналы к внутриклеточным эффекторам [13], причем большинство GPCR вовлечено в мобилизацию ионов Ca<sup>2+</sup>, а также в функционирование Ca<sup>2+</sup>-каналов [14], следствием чего может быть усиление тонуса ГМК. Также можно 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 A<sub>2</sub>-рецептора, имеет место низкая продукция

аденозина, способного обеспечить релаксацию ГМК. Таким образом, компенсаторные механизмы, сформировавшиеся в процессе образования конкремента средних размеров, направлены на его выведение, однако при этом, вероятно, развивается гипертонус мышечной оболочки мочеточника, что не располагает к самопроизвольному выведению конкрементов.

**Исследовательский вопрос** – изменяется ли активность рецепторов, модулирующих трафик конкрементов, у пациентов 1-й группы с эффективной элиминацией при назначении ЛКТ, если не назначается  $\alpha_{1A}$ АБ? Установлено, что через 4–6 сут активность  $\alpha_2$ -адренорецептора, ТхА<sub>2</sub>-рецептора и ангиотензинового АТ<sub>1</sub>-рецептора снизилась на 11,0; 6,3 и 6,4% соответственно ( $p=0,001$ ) по сравнению с исходными значениями и находилась на уровне нижней границы гиперреактивности. Активность пуриновых P2X<sub>1</sub>- и P2Y-рецепторов не претерпевала существенных изменений, тогда как активность аденозинового А2-рецептора повышалась на 35,7% ( $p<0,001$ ) по сравнению с исходными значениями и соответствовала уровню гиперреактивности. Увеличение продукции аденозина и активация А2А-рецептора, вероятно, происходит вследствие неспецифического влияния ЛКТ и может рассматриваться как защитная компенсаторная реакция организма [15]. Последняя, как уже отмечалось, может обеспечить не только устранение вазоконстрикции, связанной со стимуляцией  $\alpha_2$ -адренорецептора и АТ<sub>1</sub>-рецептора, но и поддерживать релаксацию ГМК в стенке мочеточника. Анализ множественной корреляции выявил отрицательную связь между активностью А2А-рецептора и активностью  $\alpha_2$ -адренорецептора и АТ<sub>1</sub>-рецептора ( $r_{A2A-\alpha2AP}=-0,511$ ;  $p<0,05$  и  $r_{A2A-AT1}=-0,400$ ;  $p<0,05$  соответственно), смыслом которой является ограничение силы сокращения гладкой мышечной ткани. Таким образом, одной из причин отсутствия элиминации конкрементов >10 мм в течение 4–6 сут ЛКТ могло быть сохранение гипертонуса ГМК, связанного с поддержанием высокого уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> при чрезмерной стимуляции P2Y-, ТхА<sub>2</sub>- и P2X<sub>1</sub>-рецепторов, а также недостаточным компенсаторным усилением аденозинергической сигнализации.

Через 7–9 сут ЛКТ подтвержденная элиминация конкрементов происходила на фоне снижения активности  $\alpha_2$ -адренорецептора и ТхА<sub>2</sub>-рецептора на 23,7 и 21,6% соответственно ( $p<0,001$ ) по сравнению со сроком наблюдения 4–6 сут и находилась на уровне гипореактивности. Сохранялась гиперреактивность P2X<sub>1</sub>- и P2Y-рецепторов, а также нормореактивность АТ<sub>1</sub>-рецептора. Активность А2А-рецептора увеличилась на 7,3% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ( $p=0,001$ ), что позволило достигнуть нового уровня гиперреактивности. Корреляционный анализ выявил, во-первых, отрицательную связь между активностью А2А-рецептора и активностью  $\alpha_2$ -адренорецептора и ТхА<sub>2</sub>-рецептора

( $r_{A2A-\alpha2AP}=-0,730$ ;  $p<0,05$  и  $r_{A2A-TxA2}=-0,655$ ;  $p<0,05$  соответственно). Взаимодействие рецепторов подтверждает наличие антигипоксического механизма аденозина, направленного на устранение вазоконстрикции путем снижения чувствительности рецепторов, модулирующих сокращение ГМК в стенке артерий мышечного типа [16]. Применительно к факту удаления конкремента можно констатировать достижение критического значения внеклеточного содержания аденозина, что и обеспечивало необходимый уровень релаксации гладкой мышечной ткани в стенке мочеточника, позволяющий обеспечить трафик конкрементов >10 мм. Во-вторых, установлено наличие связи между активностью P2X<sub>1</sub>- и АТ<sub>1</sub>-рецепторов ( $r_{P2X-AT1}=0,549$ ;  $p<0,05$ ), что может трактоваться как синергизм рецепторов, обеспечивающий повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> для поддержания сократительной активности ГМК. Таким образом, через 7–9 сут ЛКТ эффективная элиминация конкрементов средних размеров могла быть следствием:

- а) гиперреактивности А2А-рецептора, обеспечивающего релаксацию ГМК в отсутствие блокады  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора;
- б) гипореактивности  $\alpha_2$ -адренорецептора и ТхА<sub>2</sub>-рецептора, ограничивающей «чрезмерное» сокращение гладкой мышечной ткани, вследствие снижения транспорта Ca<sup>2+</sup>;
- в) гиперреактивности P2X<sub>1</sub>-рецептора, позволяющей при необходимости увеличить силу сокращения мышечной оболочки мочеточника.

**Исследовательский вопрос** – влияет ли нефролитиаз на активность основных рецепторов, модулирующих сокращение и расслабление ГМК, у пациентов 2-й группы

Таблица 1

**Активность рецепторов тромбоцитов у пациентов 1-й группы при трафике конкрементов средних размеров в мочеточнике при сохранении активности  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора (n=15); %**

Table 1

**The activity of platelet receptors in Group 1 patients during the traffic of medium calculi in the ureter while maintaining the activity of  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor (n=15); %**

Агонист	Сроки наблюдения					
	До ЛКТ		4–6 сут		7–9 сут	
	$\bar{X} \pm m$	min-max	$\bar{X} \pm m$	min-max	$\bar{X} \pm m$	min-max
Адреналин	63,5±0,9	58,0–69,0	56,5±1,0 P <sub>A-B</sub> <0,001	50,0–62,0	43,1±0,8 P <sub>B-C</sub> <0,001	38,0–48,0
ТхА <sub>2</sub>	62,2±0,8	54,0–66,0	58,3±0,7 P <sub>A-B</sub> <0,001	55,0–65,0	45,7±0,9 P <sub>B-C</sub> <0,001	41,0–53,0
АДФ	60,9±0,8	53,0–65,0	60,2±0,7	52,0–63,0	57,3±0,8 P <sub>B-C</sub> =0,008	49,0–60,0
Ангиотензин-2	59,3±0,9	54,0–65,0	55,5±0,6 P <sub>A-B</sub> =0,001	50,0–60,0	53,7±0,9	47,0–59,0
АТФ	59,4±0,6	54,0–63,0	59,2±0,8	53,0–64,0	58,3±0,7	53,0–62,0
Аденозин	43,4±0,7	39,0–48,0	58,9±0,9 P <sub>A-B</sub> =0,001	52,0–64,0	63,2±0,8 P <sub>B-C</sub> =0,001	57,0–68,0

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: достоверность различий между показателями в разные периоды наблюдения: P<sub>A-B</sub> – до начала ЛКТ и на 4–6 сут ЛКТ; P<sub>B-C</sub> – 4–6 сут и 7–9 сут проведения ЛКТ.

**Note.** \* Here and in Table. 2: epy significance of differences between the parameters in different follow-up periods: P<sub>A-B</sub> – before lithokinetic therapy (LKT) and on its days 4–6; P<sub>B-C</sub> – on days 4–6 and 7–9 days of LKT.

с неэффективной элиминацией конкрементов средних размеров? На этапе госпитализации обнаружена гиперреактивность  $\alpha_2$ -адренорецептора,  $AT_1$ -,  $TxA_2$ - и  $P2X_1$ -рецепторов; активность пуриновых  $P2Y$ -рецепторов и аденозинового  $A2$ -рецептора находилась в диапазоне гипореактивности (табл. 2). Обращает на себя внимание гипореактивность пуриновых  $P2Y$ -рецепторов и аденозинового  $A2$ -рецептора, что свидетельствует об исходно сниженной трансформации пуриновых нуклеотидов до аденозина у данного контингента пациентов, вероятно, вследствие детерминированного снижения активности нуклеотидаз (CD39 и CD73) [17]. Таким образом, на этапе госпитализации у пациентов обеих групп с наличием в просвете мочеточника конкрементов средних размеров выявлена *стереотипная* компенсаторная реакция, направленная на усиление сократительной активности ГМК посредством системы GPCR. При этом не запускается компенсаторная реакция, обеспечивающая релаксацию ГМК с участием аденозинергической сигнализации, без чего невозможно спонтанное выведение конкрементов средних размеров.

*Исследовательский вопрос* – изменяется ли активность рецепторов, регулирующих функцию ГМК, в случае неэффективной элиминации конкрементов при ЛКТ, включающей блокатор  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора? Установлено, что через 4–6 сут активность  $\alpha_2$ -адренорецептора,  $AT_1$ -,  $P2X_1$ - и  $TxA_2$ -рецепторов снизилась на 13,4; 3,7; 5,7 и 5,6% соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями, хотя и оставалась на уровне нижней границы гиперреактивности (56,0%). Активность пуриновых  $P2Y$ -рецепторов и аденозинового  $A2$ -рецептора сохранялась на уровне исходных значений и соответствовала уровню нормореактивности. На фоне достигнутой сигнализации можно было ожидать положительную динамику трафика конкрементов, которую, однако, не удалось подтвердить результатами визуализационного контроля. Причины этого явления можно уточнить при сопоставлении показателей активности рецепторов

и их взаимосвязи у пациентов 1-й и 2-й групп, отличающихся функционированием  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора. Так, во 2-й группе имелось снижение активности  $P2Y$ -рецепторов и аденозинового  $A2$ -рецептора на 21,1 и 23,3% соответственно ( $p < 0,001$ ) по сравнению с 1-й группой. Наличие связи между активностью  $AT_1$ -рецептора и  $\alpha_2$ -адренорецептора ( $r_{AT_1-\alpha_2AP} = 0,330$ ;  $p < 0,05$ ) свидетельствует о появлении в этот срок наблюдения новой причинно-следственной связи, способной усиливать сократительную активность ГМК. Обнаруженная корреляционная связь между активностью  $P2Y$ -рецепторов и  $AT_1$ -,  $TxA_2$ -рецепторов ( $r_{P2Y-AT_1} = 0,475$ ;  $p < 0,05$  и  $r_{P2Y-TxA_2} = 0,483$ ;  $p < 0,05$  соответственно) может трактоваться как проявление взаимодействия рецепторов, связанных с Gq-белком, результатом которого может быть поддержание гипертонуса мышечной оболочки мочеточника [18]. В то же время отсутствие корреляционной связи между активностью  $A2A$ -рецептора и рецепторов, способных повысить содержание внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , позволяет констатировать сохранение низкой эффективности аденозинергической сигнализации, позволяющей нивелировать данный патохимический процесс. Таким образом, нарушение трафика конкрементов средних размеров через 4–6 сут ЛКТ, включающей блокатор  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, может быть связано:

- с гиперреактивностью  $\alpha_2$ -адренорецептора,  $AT_1$ - и  $TxA_2$ -рецепторов (сопряженных с G-белком) и  $P2X_1$ -рецептора, являющегося лигандзависимым  $Ca^{2+}$ -каналом, поскольку данные рецепторные системы способны поддерживать высокий уровень внутриклеточного  $Ca^{2+}$ ;
- с нормореактивностью аденозинового  $A2A$ -рецептора, не позволяющей в должной мере «откачивать» избыток ионов  $Ca^{2+}$  из клетки.

Через 7–9 сут ЛКТ реактивность  $\alpha_2$ -адренорецептора возросла на 12,3%,  $AT_1$ -рецептора – на 14,2%,  $P2X_1$ -рецептора – на 8,9%,  $TxA_2$ -рецептора – на 15,2%,  $P2Y$ -рецепторов – на 36,2% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; при этом достигался новый уровень гиперреактивности рецепторов. Активность  $A2A$ -рецептора снизилась на 7,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со сроком наблюдения 4–6 сут и возвращалась к уровню гипореактивности. Анализ множественной корреляции выявил связь между активностью  $AT_1$ -рецептора и  $\alpha_2$ -адренорецептора ( $r_{AT_1-\alpha_2AP} = 0,522$ ;  $p < 0,05$ ), а также между активностью  $P2Y$ -рецепторов и  $AT_1$ -,  $TxA_2$ -рецепторов ( $r_{P2Y-AT_1} = 0,619$ ;  $p < 0,05$  и  $r_{P2Y-TxA_2} = 0,507$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Наличие данных причинно-следственных связей позволяет считать, что длительная ЛКТ, включающая  $\alpha_{1A}$ АБ, не устраняет негативное взаимодействие рецепторов, поддерживающих высокий уровень внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . При этом низкая активность  $A2A$ -рецептора исключала возможность достижения необходимого уровня релаксации гладкой мышечной ткани в стенке мочеточника. Следовательно,  $\alpha_{1A}$ АБ не гарантировало релаксацию мышечной оболочки мочеточника, которая

Активность рецепторов тромбоцитов у пациентов 2-й группы при локализации конкрементов средних размеров в мочеточнике при блокаде  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора (n=15); %

Таблица 2

The activity of platelet receptors in Group 2 patients with the localization of medium calculi in the ureter during  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor block (n=15); %

Table 2

Агонист	Сроки наблюдения					
	До ЛКТ		4–6 сут		7–9 сут	
	$\bar{X} \pm m$	min-max	$\bar{X} \pm m$	min-max	$\bar{X} \pm m$	min-max
Адреналин	64,0±0,9	55,0–69,0	55,4±0,6 $P_{A-B} < 0,001$	50,0–60,0	62,2±0,8 $P_{B-C} < 0,001$	57,0–67,0
Ангиотензин-2	59,9±0,8 $p=0,002$	54,0–64,0	57,7±0,6 $P_{A-B} < 0,05$	53,0–62,0	65,9±0,6 $P_{B-C} < 0,001$	63,0–70,0
АТФ	59,7±1,0 $p=0,003$	54,0–65,0	56,3±0,8 $P_{A-B} = 0,012$	50,0–61,0	61,3±0,7 $P_{B-C} < 0,001$	58,0–65,0
$TxA_2$	59,3±0,9 $p=0,001$	53,0–64,0	56,0±0,6 $P_{A-B} = 0,007$	52,0–59,0	64,5±1,0 $P_{B-C} < 0,001$	58,0–70,0
АДФ	45,1±1,0 $p < 0,001$	39,0–51,0	47,5±0,9	43,0–53,0	64,7±0,7 $P_{B-C} < 0,001$	60,0–70,0
Аденозин	43,1±1,0 $p < 0,001$	39,0–51,0	45,2±0,9	40,0–52,0	41,7±0,9 $P_{B-C} < 0,05$	37,0–49,0

позволила бы обеспечить трафик конкрементов средних размеров. Одной из причин этого явления может быть наличие *crossstalk* («перекрестных помех») в сигнальной трансдукции у данного контингента пациентов. Известно, что  $\alpha_1$ -адренергический рецептор связан с  $\alpha$ -субъединицей Gq-белка; стимуляция данного типа адренорецептора приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , следствием чего может быть сокращение гладкой мышечной ткани. Введение  $\alpha_{1A}$ АБ должно сопровождаться снижением активации Gq-белка, уменьшением внутриклеточного содержания  $Ca^{2+}$  и релаксацией ГМК. Однако, эффект  $\alpha_{1A}$ АБ может снижаться, или даже отменяться, если одновременно поддерживается стимуляция Gq-белка, т.е. когда существует конкурентная сигнализация, например, P2Y-рецепторов,  $AT_{1-}$  и  $TxA_2$ -рецепторов [19]. При низкой эффективности  $\alpha_{1A}$ АБ уменьшить содержание  $Ca^{2+}$  в ГМК могло бы компенсаторное усиление аденозинергической сигнализации, однако при ЛКТ не достигалась необходимая стимуляция A2A-рецептора. Таким образом, отсутствие трафика конкрементов средних размеров через 7–9 сут ЛКТ, включающей  $\alpha_{1A}$ АБ, может быть связано с чрезмерной активацией системы рецепторов, повышающих уровень внутриклеточного  $Ca^{2+}$  ( $\alpha_2$ -адренорецептор, P2X<sub>1</sub>-, P2Y-,  $AT_{1-}$  и  $TxA_2$ -рецепторы), и десенситизацией аденозинового A2A-рецептора, позволяющего удалять избыток  $Ca^{2+}$  из клетки. Анализ кинетики молекулярных механизмов, обеспечивающих реализацию компенсаторных процессов при нефролитиазе, позволит усовершенствовать консервативную терапию и прогнозировать риски нарушения спонтанного выведения конкрементов из мочеточника.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная элиминация конкрементов средних размеров через 7–9 сут ЛКТ, не влияющей на функционирование  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, воспроизводилась в когорте пациентов при наличии гиперреактивности A2A-рецептора, обеспечивающей оптимальную релаксацию гладкой мышечной ткани, гипореактивности  $\alpha_2$ -адренорецептора и  $TxA_2$ -рецептора, вследствие ограничения гипертонуса гладкой мышечной ткани, и гиперреактивности P2X<sub>1</sub>-рецептора, позволяющего при необходимости кратковременно увеличить силу сокращения мышечной оболочки мочеточника. Неэффективная элиминация конкрементов через 7–9 сут ЛКТ, включающей блокатор  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, связана с дисрегуляцией моторики МВП, вызванной чрезмерной активацией  $\alpha_2$ -адренорецептора, P2X<sub>1</sub>-, P2Y-,  $AT_{1-}$ ,  $TxA_2$ -рецепторов, и десенситизацией аденозинового A2A-рецептора. Гиперреактивность системы рецепторов, связанных с Gq-белком (система GPCR) может нивелировать эффект введения блокатора  $\alpha_{1A}$ -адренорецептора, поскольку воспроизводится *crossstalk* внутриклеточной сигнализации, следствием чего является сохранение избыточного уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в ГМК.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов в написание статьи:** Баринов Э.Ф. — концепция и дизайн исследования, интегральный анализ полученных данных, редактирование рукописи; Малинин Ю.Ю. — набор клинического материала, анализ полученных результатов, написание текста статьи; Григорян Х.В. — агрегатометрические исследования у пациентов с нефролитиазом, статистическая обработка данных.

## Литература/References

1. Scotland K.B., Bidnur S., Wang L. et al. Mediators of human ureteral smooth muscle contraction—a role for erythropoietin, tamsulosin and Gli effectors. *Transl Androl Urol.* 2021; 10 (7): 2953–61. DOI: 10.21037/tau-20-1342
2. Gottlieb M., Long B., Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *Am J Emerg Med.* 2018; 36 (4): 699–706. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.003
3. Shen H., Chen Z., Mokhtar A.D. et al. Expression of  $\beta$ -adrenergic receptor subtypes in human normal and dilated ureter. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49 (10): 1771–8. DOI: 10.1007/s11255-017-1667-y
4. Bobalova J., Mutafova-Yambolieva V.N. Presynaptic alpha2-adrenoceptor-mediated modulation of adenosine 5' triphosphate and noradrenaline co-release: differences in canine mesenteric artery and vein. *J Auton Pharmacol.* 2001; 21 (1): 47–55. DOI: 10.1046/j.1365-2680.2001.00207.x
5. Parker B.M., Wertz S.L., Pollard C.M. et al. Novel Insights into the Crosstalk between Mineralocorticoid Receptor and G Protein-Coupled Receptors in Heart Adverse Remodeling and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (12): 3764. DOI: 10.3390/ijms19123764
6. Yu W., Hill W.G., Robson S.C. et al. Role of P2X4 Receptor in Mouse Voiding Function. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1838. DOI: 10.1038/s41598-018-20216-4
7. Aronsson P., Andersson M., Ericsson T. et al. Assessment and characterization of purinergic contractions and relaxations in the rat urinary bladder. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010; 107 (1): 603–13. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00554.x
8. Yu W., Sun X., Robson S.C. et al. ADP-induced bladder contractility is mediated by P2Y12 receptor and temporally regulated by ectonucleotidases and adenosine signaling. *FASEB J.* 2014; 28 (12): 5288–98. DOI: 10.1096/fj.14-255885
9. Silva I., Magalhães-Cardoso M.T., Ferreira F. et al.  $\beta_3$  Adrenoceptor-induced cholinergic inhibition in human and rat urinary bladders involves the exchange protein directly activated by cyclic AMP 1 favoring adenosine release. *Br J Pharmacol.* 2020; 177 (7): 1589–608. DOI: 10.1111/bph.14921
10. Gopalakrishnan S.M., Buckner S.A., Milicic I. et al. Functional characterization of adenosine receptors and coupling to ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in Guinea pig urinary bladder smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 300 (3): 910–7. DOI: 10.1124/jpet.300.3.910
11. Al-Sofiani M.E., Yanek L.R., Faraday N. et al. Diabetes and Platelet Response to Low-Dose Aspirin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (12): 4599–608. DOI: 10.1210/je.2018-01254
12. Harrison P., Mackie I., Mumford A. et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol.* 2011; 155 (1): 30–44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x
13. Patel J., Chuaiphichai S., Douglas G. et al. Vascular wall regulator of G-protein signalling-1 (RGS-1) is required for angiotensin II-mediated blood pressure control. *Vascul Pharmacol.* 2018; 108: 15–22. DOI: 10.1016/j.vph.2018.04.002
14. Woszczek G., Fuerst E., Maguire T.J.A. FLIPR Calcium Mobilization Assays in GPCR Drug Discovery. *Methods Mol Biol.* 2021; 2268: 193–205. DOI: 10.1007/978-1-0716-1221-7\_13
15. Hao Y., Wang L., Chen H. et al. Targetable purinergic receptors P2Y12 and A2b antagonistically regulate bladder function. *JCI Insight.* 2019; 4 (16): e122112. DOI: 10.1172/jci.insight.122112
16. Gaudry M., Vairo D., Marlinge M. et al. Adenosine and Its Receptors: An Expected Tool for the Diagnosis and Treatment of Coronary Artery and Ischemic Heart Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (15): 5321. DOI: 10.3390/ijms21155321
17. Kishore B.K., Robson S.C., Dwyer K.M. CD39-adenosinergic axis in renal pathophysiology and therapeutics. *Purinergic Signal.* 2018; 14 (2): 109–20. DOI: 10.1007/s11302-017-9596-x
18. Yu W., Sun X., Robson S.C. et al. Extracellular UDP enhances P2X-mediated bladder smooth muscle contractility via P2Y(6) activation of the phospholipase C/inositol trisphosphate pathway. *FASEB J.* 2013; 27 (5): 1895–903. DOI: 10.1096/fj.12-219006
19. Sharma P., Yadav S.K., Shah S.D. et al. Diacylglycerol Kinase Inhibition Reduces Airway Contraction by Negative Feedback Regulation of Gq-Signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021; 65 (6): 658–71. DOI: 10.1165/rcmb.2021-01060C

## EFFICIENCY OF LITHOKINETIC THERAPY IN NEPHROLITHIASIS: THE ROLE OF COMPENSATORY MECHANISMS PROVIDING TRAFFIC OF MEDIUM-SIZED STONES IN THE URETER

Professor **E. Barinov**, MD; **Yu. Malinin**, Candidate of Medical Sciences;

**Kh. Grigoryan**, Candidate of Medical Sciences

**M. Gorky** Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic

**Aim of the study** was to analyze the activity of receptors that control contraction ( $\alpha_2$ -adrenergic receptor, purine P2X<sub>1</sub>- and P2Y receptors, angiotensin AT<sub>1</sub> receptor,  $TxA_2$  receptor) and relaxation of smooth muscle cells (adenosine A<sub>2</sub> receptor) while maintaining and blocking  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptor during lithokinetic therapy (LCT) in patients with medium-sized calculi in the ureter.

**Material and methods.** The study was prospective and included 30 patients with effective (Group 1) and ineffective (Group 2) elimination of stones 11–13 mm in size. Differences in LCT related to the appointment of an  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor antagonist. Analysis of the functional activity of receptors involved in the

regulation of ureteral motility was performed *in vitro* on platelet suspensions. The following agonists were used: ATP, ADP, adenosine, epinephrine, angiotensin-2 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany). Platelet aggregation was assessed by the turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA).

**Results.** Before LCT, the reactivity of receptors was revealed, signaling pathways of which can modulate the violation of the traffic medium-sized calculi in the ureter. Effective elimination of calculi after 7–9 days of LCT with the functioning of the  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor was reproduced in a cohort of patients with the presence of: hyperreactivity of the A2A receptor, P2X<sub>1</sub> receptor and hyporeactivity of the  $\alpha_2$ -adrenoreceptor, TxA<sub>2</sub> receptor. Ineffective elimination of calculi in LCT with an  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptor antagonist is associated with impaired intracellular signaling due to excessive activation of the  $\alpha_2$ -adrenoreceptor, P2X<sub>1</sub> receptor, P2Y receptors, AT<sub>1</sub> receptor, TxA<sub>2</sub> receptor and desensitization of the adenosine A2A receptor. The hyperreactivity of the Gq-protein-coupled receptor system (GPCR system) can neutralize the effect of the administration  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor antagonist, since the «crosstalk» of intracellular signaling is reproduced, resulting in the preservation of an excess level of intracellular Ca<sup>2+</sup> in smooth muscle cells.

**Conclusion.** *In vitro* analysis of intracellular signaling, which regulates the entry of Ca<sup>2+</sup> into the cell upon activation of the GPCR system and the removal of excess Ca<sup>2+</sup> through the adenosinergic system, makes it possible to clarify the mechanisms that maintain the balance of relaxation and contraction of smooth muscle cells during the traffic of medium-sized calculi.

**Key words:** nephrolithiasis, lithokinetic therapy, medium calculus traffic, platelet suspension, G protein-coupled receptors (GPCR system), adenosinergic system, intracellular signaling pathways.

**For citation:** Barinov E., Malinin Yu., Grigoryan Kh. Efficiency of lithokinetic therapy in nephrolithiasis: the role of compensatory mechanisms providing traffic of medium-sized stones in the ureter. *Vrach.* 2022; 33 (12): 65–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-12>

**Об авторax/About the authors:** Barinov E.F. ORCID: 0000-0002-8070-2242; Malinin Yu.Yu. ORCID: 0000-0002-7809-5260; Grigoryan Kh.V. ORCID: 0000-0002-8785-1662