

ЗАКОНОМЕРНОСТИ АКТИВАЦИИ ВАНИЛЛОИДНЫХ И ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ УРОТЕЛИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У МУЖЧИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ГИПЕРФУНКЦИИ УРОТЕЛИЯ, АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ИХ СОЧЕТАНИИ

К.И. Прощаев¹, А.Н. Ильницкий¹, А.А. Пранович², Г.И. Гурко¹, А.Н. Селиванов²

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва

² АНКО ВО научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург

В данной статье описаны закономерности активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов в тканях мочевого пузыря у лиц мужского пола разного возраста. На основе полученных данных сделаны выводы о перспективе использования активации этих рецепторов в качестве предикторов определенных заболеваний мочеполового мужского тракта, таких как идиопатическая повышенная активность мочевого пузыря (гиперактивный мочевой пузырь), и в качестве биологических маркеров оценки эффективности лечения при сочетании идиопатической повышенной активности мочевого пузыря с атеросклеротическими изменениями общего характера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старший возраст, биологические маркеры, уротелий, гиперактивный мочевой пузырь, патологические процессы старения, атеросклероз.

PATTERNS OF ACTIVATION OF VANILLOID AND PURINERGIC RECEPTORS OF THE BLADDER UROTHELIUM IN ELDERLY WITH HYPERFUNCTION OF UROTHELIUM, ATHEROSCLEROSIS AND THEIR COMBINATION

Prashchaev K. I¹, Ilnitski A. N.¹, Pranovich A. A.², Gurko G.I.¹, Selivanov A.N.²

¹ Institute of Advanced Training of the FMBA of Russia, Moscow

² Autonomous scientific non-profit organization of higher education of the research center «St. Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology», St. Petersburg

This article describes the patterns of activation of vanilloid and purinergic receptors in the bladder tissue in males of different ages. Based on the obtained data, the conclusions are made about the prospects of using activation of these receptors as predictors of certain diseases of the male urinary tract, such as idiopathic increased activity of the bladder (overactive bladder) and as biological markers for evaluating the effectiveness of treatment in the combination of idiopathic overactive bladder and atherosclerotic changes of general nature.

KEYWORDS: elderly, biological markers, urothelium, overactive bladder, pathological aging processes, atherosclerosis.

Заболевания мочеполового тракта считаются нарастающей проблемой среди мужского населения Российской Федерации. Ранняя до-зологическая и своевременная этиологическая диагностика поможет выработать адекватные лечебно-профилактические мероприятия [1].

В связи с этим в урбанистическом обществе возрастает актуальность поиска новых биологически активных маркеров для диагностики патологий, отслеживания динамики лечения и прогнозирования как дальнейших медицинских действий и ма-

нипуляций, так и исходов и осложнений конкретных заболеваний и их совокупности [2; 3].

У пациентов старших возрастных групп большое внимание исследователей привлекает такая патология, как гиперактивный мочевой пузырь (идиопатическая повышенная активность мочевого пузыря), нередко в сочетании с атеросклеротическими изменениями общего характера. Наиболее распространено данное заболевание у лиц в возрасте 65 лет, когда также отмечается пик полиморбидности. Гиперактивный мочевой

пузырь полиэтиологичен, так как причина развития подобного состояния кроется не только в возрастных мышечных нарушениях, но и в сопутствующих заболеваниях предстательной железы. Все эти сочетанные патологии снижают качество жизни мужского населения в этом возрасте [2–4].

Крайне мало обнаружено работ и исследований по поиску биологически активных маркеров заболеваний мочеполового тракта у мужчин. Еще меньше работ по идиопатической активности мочевого пузыря и сопутствующим атеросклеротическим изменениям общего характера. В связи с этим целью данного исследования стало изучение закономерностей активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов стенки мочевого пузыря у лиц мужского пола старших возрастных групп [5].

Под пуринергической активацией рецепторов понимается тип межклеточного взаимодействия, осуществляемый посредством влияния таких веществ, как пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды, в частности посредством аденозина и аденозинтрифосфата [6]. Так, у лиц мужского пола с эректильными нарушениями сосудистого происхождения отсутствие ответа пещеристых тел на аденозин обусловлено дисфункцией А2В-пуринергических рецепторов. Такая активация рецепторов в мочевом пузыре свидетельствует о развитии заболеваний и патологическом старении уротелия. Ваниллоидный рецептор является представителем ионных каналов.

Активность ваниллоидных рецепторов повышается при воздействии теплового излучения, развитии ацидоза, микроэлементарного дисбаланса. Их активация происходит при участии алкалоида капсаицина. Повышенная активность ваниллоидных рецепторов свидетельствует о развитии патологических процессов в организме, в частности процессов старения при идиопатической активности мочевого пузыря и атеросклеротических изменениях общего характера [7].

Таким образом, эта сигнальная активация данных рецепторов может служить предиктором развития патологических процессов старения у лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и атеросклеротическими изменениями общего характера.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая выборка составила 315 пациентов разного возраста, среди них 118 лиц мужского пола среднего возраста и 197 – старшего. Пациенты были разделены на группы:

а) лица мужского пола среднего (56,8±1,4 года) и старшего возраста (69,1±2,2 года) без идиопати-

ческой повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротических изменений общего характера;

б) лица мужского пола среднего (55,7±2,4 года) и старшего возраста (71,4±2,4 года) с признаками идиопатической повышенной активности мочевого пузыря без атеросклеротических изменений общего характера;

в) лица мужского пола среднего (55,3±2,4 года) и старшего возраста (69,7±2,3 года) с сочетанием идиопатической повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротическими изменениями общего характера.

С помощью гистологического исследования биоптатов тканей мочевого пузыря нам удалось выявить уровень активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов.

Гистологическое исследование уротелия проводили следующим способом. Забор материала осуществляли стандартным путем, затем помещали в емкость с 96% спиртовым раствором в соотношении 1:10. Далее биоптат помещали на микропанель и добавляли водный раствор азура-эозина по Романовскому–Гимза в разведении 1:10, выдерживали 15 минут при температуре 25 °С. Промывали, далее с помощью радиоавтографии определяли активность ваниллоидных и пуринергических рецепторов полученного материала. Так, сочетание методов связывания высокоспецифичных радиолигандов с радиоавтографией позволило нам идентифицировать анатомическую и клеточную локализацию ваниллоидных и пуринергических рецепторов к биогенным аминам и регуляторным пептидам.

Статистически материал обработан стандартно с помощью пакета Statistica for Windows 11.0. Для выявления достоверностей применяли t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Закономерности активации ваниллоидных рецепторов уротелия у лиц разного возраста.

Выявление закономерностей активации ваниллоидных рецепторов уротелия у лиц мужского пола среднего и старшего возраста имело следующие особенности (табл. 1).

У лиц мужского пола без идиопатической повышенной активности мочевого пузыря процент активации ваниллоидных рецепторов был достаточно низок, однако у этих пациентов была обнаружена достоверная разность между лицами среднего и старшего возраста, что свидетельствует о возрастных изменениях уротелия.

Таблица 1

Закономерности активации ваниллоидных рецепторов уротелия у лиц мужского пола среднего и старшего возраста		
Распределение по заболеваниям	Активация пуринаргических рецепторов, %	
	Средний возраст, лет	Старший возраст, лет
Без идиопатической повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротических изменений общего характера	44,8±2,1	77,5±4,1*
При идиопатической повышенной активности мочевого пузыря без атеросклеротических изменений общего характера	87,5±3,2#	199,4±6,1*#
Сочетание идиопатической повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротических изменений общего характера	144,7±10,8 ##,###	205,6±21,5##,###

Примечания: * $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола среднего и старшего возраста; # $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и без заболеваний; ## $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря в сочетании с атеросклеротическими изменениями общего характера и с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря без атеросклеротических изменений общего характера; ### $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря в сочетании с атеросклеротическими изменениями общего характера и без заболеваний.

У лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря было обнаружено нарастание активации изучаемых рецепторов, которая достигла 199,1±7,3% и в 2,3 раза превысила активность у лиц старшего возраста по сравнению с показателями у лиц среднего возраста, $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола среднего и старшего возраста; $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и без патологии.

Однако, проанализировав нарастание полиморбидности у лиц мужского пола, мы обнаружили такую же закономерность, как и у лиц мужского пола только с патологией в виде идиопатической повышенной активности мочевого пузыря, причем достоверная разница между пациентами с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и сочетанной патологией идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и атеросклеротическими изменениями общего характера была найдена только среди лиц среднего возраста. В старших возрастных группах достоверной разницы с нарастанием полиморбидности обнаружено не было. Это свидетельствует о том, что активация ваниллоидных рецепторов в уротелии у лиц мужского пола старшего возраста может служить предиктором развития патологических процессов

старения, в частности развития идиопатической повышенной активности мочевого пузыря.

Следует отметить, что, по данным зарубежной литературы, в случае развития других заболеваний мужской половой системы, например доброкачественной гиперплазии предстательной железы, такой активации ваниллоидных рецепторов не отмечается у лиц старшего возраста. Так, максимальные значения достигают 125,1±7,2% [8], что в 1,6 раза ниже, чем у пациентов с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и с сочетанием идиопатической повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротическими изменениями общего характера.

Закономерности активации пуринаргических рецепторов уротелия у лиц разного возраста.

Нами были также изучены закономерности активации пуринаргических рецепторов уротелия у лиц мужского пола разного возраста (табл. 2).

У пациентов без идиопатической повышенной активности мочевого пузыря процент активации пуринаргических рецепторов был невысокий, однако у лиц старшего возраста она достигла значений в 2 раза выше, чем у лиц среднего возраста, что также подтверждает представление о патологических процессах старения уротелия мочевого пузыря в старшем возрасте.

Таблица 2

Закономерности активации пуриnergических рецепторов уротелия у лиц мужского пола среднего и старшего возраста		
Распределение по заболеваниям	Активация пуриnergических рецепторов, %	
	Средний возраст, лет	Старший возраст, лет
Без идиопатической повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротических изменений общего характера	44,4±3,2	88,8±5,1*
При идиопатической повышенной активности мочевого пузыря без атеросклеротических изменений общего характера	67,1±3,7 [#]	99,9±6,2 ^{##}
Сочетание идиопатической повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротических изменений общего характера	169,2±8,1 ^{##,###}	201,8±9,5 ^{##,###}

Примечания: * $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола среднего и старшего возраста; [#] $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и без заболеваний; ^{##} $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря в сочетании с атеросклеротическими изменениями общего характера и с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря без атеросклеротических изменений общего характера; ^{###} $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря в сочетании с атеросклеротическими изменениями общего характера и без заболеваний.

У лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря было обнаружено нарастание активации изучаемых рецепторов, однако следует отметить, что эта активация была незначительной. Например, у лиц старшего возраста активность пуриnergических рецепторов была достоверно в 1,1 раза выше, чем у лиц мужского пола старшего возраста без изучаемых патологий, $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола среднего и старшего возраста; $p < 0,05$ между показателями в группах лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и без патологии.

Значительный прирост активности пуриnergических рецепторов был отмечен у лиц мужского пола с полиморбидностью в виде наличия идиопатической повышенной активности мочевого пузыря и атеросклеротических изменений общего характера, что достигло значений 169,2±8,1% у лиц среднего возраста и 201,8±9,1% у лиц старшего возраста. Такое нарастание активности в 2,0 раза у лиц старшего возраста с сочетанной патологией идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и атеросклеротическими изменениями общего характера по сравнению с лицами старшего возраста с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря без атеросклеротических изменений общего

характера может свидетельствовать о том, что у лиц старшего возраста активация пуриnergических рецепторов является предиктором развития патологических процессов старения при нарастании полиморбидности и в перспективе может применяться для оценки комплексного лечения у лиц мужского пола с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и атеросклеротическими изменениями общего характера [9]. В дополнение к этому возникает необходимость разработки лечебных манипуляций для снижения активности пуриnergических рецепторов, поскольку для их активации необходимы такие вещества, как аденозин и аденозинтрифосфорная кислота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что уровень активности ваниллоидных рецепторов может служить предиктором развития патологических процессов старения уротелия у лиц мужского пола старших возрастных групп с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря. В то время как уровень активации пуриnergических рецепторов может быть применен для оценки эффективности лечебных манипуляций у лиц старшего возраста с идиопатической повышенной активностью мочевого пузыря и атеросклеротическими изменениями общего характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллазов С.А., Кодиров С.К., Дарханов Ж.А. и др. Гиперактивный мочевого пузыря у больных с доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы // Академический журнал Западной Сибири. 2014. № 3 (52). С. 37–38.
2. Veit-Rubin N., Meyer S., Ahtari C. Overactive bladder syndrome-a public health challenge // Rev Med Suisse. 2016. No. 11. P. 492–495.
3. Бердичевский В.Б. Гиперактивный мочевого пузыря // Медицинская наука и образование Урала. 2015. № 2-1 (82). С. 146–149.
4. Martín A., Domercq M., Matute C. Inflammation in bladder: The role of cholinergic, purinergic and glutamatergic signaling // Ther Adv Neurol Disord. 2018. No. 4. P. 11–17.
5. Salazar B.H., Hoffman K.A., Zhang C.I. et al. Electrical activity of the bladder is attenuated by intravesical inhibition of P2X2/3 receptors during micturition in female rats // Int Neurourol J. 2017. Vol. 21. No. 4. P. 259–264.
6. Gormley E.A., Lightner D.J., Faraday M., Vasavada S.P. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment // The Journal of Urology. 2015. Vol. 193. No. 5. P. 1572–1580.
7. Grundy L., Daly D.M., Chapple C. et al. TRPV1 enhances the afferent response to P2X receptor activation in the mouse urinary bladder // Sci Rep. 2018. No. 8 (1). P. 197.
8. Cao H.L., Liu Z.J., Chang Z. Cordycepin induces apoptosis in human bladder cancer cells via activation of A3 adenosine receptors // Tumour Biol. 2017. No. 6. P. 28–33.
9. Kamei J., Ito H., Aizawa N. et al. Age-related changes in function and gene expression of the male and female mouse bladder // Sci Rep. 2018. No. 8 (1). P. 2089.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Прощаев Кирилл Иванович, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва, e-mail: prashchayeu@yandex.ru, тел.: +7 (962) 982 15 63;

Ильницкий Андрей Николаевич, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва, e-mail: a-ilynitski@yandex.ru, тел.: +7 (968) 672 65 92;

Пранович Александр Анатольевич, научный сотрудник научно-исследовательского центра АНКО ВО «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, e-mail: ibg@gerontology.ru, e.pranovicch@yandex.ru, тел.: +7 (999) 856 69 80;

Гурко Глеб Игоревич, научный сотрудник ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва, e-mail: gurko@yandex.ru, тел.: +7 (968) 567-34-76;

Селиванов Андрей Николаевич, научный сотрудник АННО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», e-mail: ibg@gerontology.ru, врач-уролог Городской клинической больницы № 31, г. Санкт-Петербург, e-mail: selivanov789@mail.ru, тел.: +7 (999) 782 35 68.