

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved70710>

Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах

© И.С. Шорманов¹, А.С. Соловьев¹, И.А. Тюзиков², С.В. Куликов¹¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;² Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль, Россия

В обзорной статье на основе результатов современных клинко-экспериментальных исследований рассматриваются гендерные и возрастные особенности анатомии, физиологии и патофизиологии нижних мочевых путей. Подробно описаны особенности строения и функционирования уротелия, миотелия, нейротелия и эндотелия нижних мочевых путей у мужчин и женщин. Отдельный раздел обзора посвящен особенностям гормональной регуляции нижних мочевых путей в зависимости от половой принадлежности и возраста.

Ключевые слова: половой диморфизм; нижние мочевые пути; детрузор; уретра; тазовое дно; уротелий; эндотелий; миотелий; нейротелий; половые стероидные гормоны.

Как цитировать:

Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 3. С. 241–256. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved70710>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved70710>

Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects

© Igor S. Shormanov¹, Andrey S. Solovyov¹, Igor A. Tyuzikov², Sergey V. Kulikov¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

² Medical Center "Tandem-Plus", Yaroslavl, Russia

In the review article, based on the results of modern clinical and experimental studies, gender and age-related features of the anatomy, physiology and pathophysiology of the lower urinary tract are considered. The features of the structure and functioning of the urothelium, myoethelium, neurothelium and endothelium of the lower urinary tract in men and women are described in detail. A separate section of the review is devoted to the peculiarities of hormonal regulation of the lower urinary tract, depending on gender and age.

Keywords: sexual dimorphism; lower urinary tract; detrusor; urethra; pelvic floor; urothelium; endothelium; myoethelium; neurothelium; sex steroid hormones.

To cite this article:

Shormanov IS, Solovyov AS, Tyuzikov IA, Kulikov SV. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(3):241-256. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved70710>

Received: 17.05.2021

Accepted: 06.08.2021

Published: 23.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Половая принадлежность — фундаментальный аспект человеческой физиологии, разделяющий все население планеты на две примерно равные половины, но эта существенная биологическая переменная редко учитывается при разработке фундаментальных физиологических исследований, при переводе результатов из фундаментальной науки в клинические исследования или при разработке персонализированных медицинских стратегий [1]. Половая дифференцировка является одной из важнейших биологических характеристик всех живых объектов, включая человека, оказывающая существенное, а порой ключевое влияние на формирование, развитие и функционирование многих органов и систем органов [2, 3].

С гендерной точки зрения нижние мочевые пути (НМП) — это один из классических примеров полового структурно-функционального диморфизма, который продолжает активно изучаться в настоящее время с целью оптимизации современной диагностики и фармакотерапии заболеваний нижних мочевых путей с учетом половой принадлежности пациентов [4–6]. Следует

отметить, что половой диморфизм характерен практически для всех анатомических структур, образующих нижние мочевые пути, но при этом существует новая гипотетическая эндокринно-аутокринно-паракринная модель взаимодействий между уротелием, афферентными и эфферентными нервными окончаниями (нейротелием), сосудами (эндотелием), мышечными клетками (миотелием) и миофибробластами всех структур нижних мочевых путей, согласно которой все они составляют единую анатомо-функциональную систему, элементы которой находятся в постоянном взаимодействии и взаимовлиянии [7–11] (рис. 1).

Гендерные особенности уротелия нижних мочевых путей

Уротелий является специализированным эпителием, который расположен на собственной соединительнотканной пластинке (lamina propria) и выстилает нижние мочевые пути изнутри в виде 5–7 рядов клеток, разделенных на 3 слоя: верхушечный (представляет собой один слой зонтичных клеток, которые непосредственно контактируют с мочой и служат физиологическим

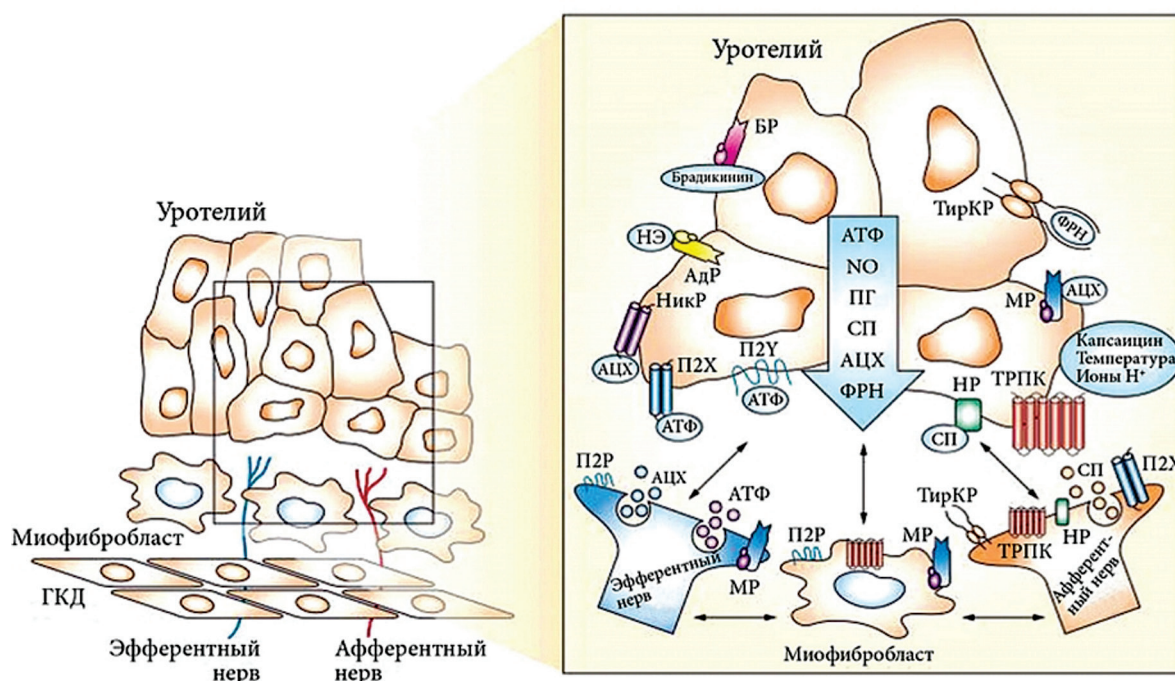


Рис. 1. Гипотетическая модель взаимодействий между уротелиальными клетками (уротелием), афферентными и эфферентными нервными окончаниями (нейротелием), сосудами (эндотелием), гладкомышечными клетками и миофибробластами нижних мочевых путей [10, 11]. NO — оксид азота; АдР — адренергический рецептор; АТФ — аденозинтрифосфат; АЦХ — ацетилхолин; БР — брадикининовый рецептор; ГКД — гладкомышечная клетка детрузора; МР — мускариновый рецептор; НикР — никотиновый рецептор; НР — нейрокининовый рецептор; НЗ — норэпинефрин; П2Р — пуринергический рецептор подтипа 2; П2Х и П2У — пуринергические рецепторы подтипов Х и У; ПГ — простагландины; СП — субстанция Р; ТирКР — тирозинкиназный рецептор с высокой аффинностью к фактору роста нервов; ТРПК — транзитный рецептор потенциальных каналов; ФРН — фактор роста нервов

Fig. 1. A hypothetical model of interactions between urothelial cells (urothelium), afferent and efferent nerve endings (neurothelium), vessels (endothelium), smooth muscle cells and myofibroblasts of the lower urinary tract [10, 11]. NO — nitrogen oxide; AdP — adrenergic receptor; ATP — adenosine triphosphate; ACh — acetylcholine; BR — bradykinin receptor; ГКД — detrusor smooth muscle cell; MR — muscarinic receptor; НикР — nicotinic receptor; НР — neurokinin receptor; НЗ — norepinephrine; П2Р — purinergic receptor subtype 2; П2Х and П2У — purinergic receptors of the X and Y subtypes; ПГ — prostaglandins; СП — substance P; ТирКР — tyrosine kinase receptor with high affinity for nerve growth factor; ТРПК — transit receptor of potential channels; ФРН — nerve growth factor

барьером между ней и подлежащими тканями); промежуточный (состоит из 2–3 слоев промежуточных клеток) и базальный (состоит из 2–3 слоев базальных клеток) [12]. При заполнении мочевого пузыря зонтичные клетки растягиваются и сплющиваются, а когда он пуст клетки имеют кубовидную форму [13]. Свое название поверхностные зонтичные клетки уротелия получили за то, что в 70–90 % случаев на их мембране, обращенной в просвет мочевых путей, имеются своеобразные выросты (бляшки), придающие клеткам «зубчатый» вид и состоящие из белков уроплакинов, которые образуют макромолекулярные структуры шестиугольной формы, обеспечивающие наряду с белками плотного соединения дополнительную барьерную функцию уротелия [14].

В настоящее время в уротелии идентифицировано несколько типов уроплакинов: UP-Ia (молекулярная масса 27 кД), UP-Ib (молекулярная масса 28 кД), UP-II (молекулярная масса 15 кД) и UP-III (молекулярная масса 47 кД) [15–17]. Р. Ну и соавт. [18] в экспериментальном исследовании у самцов и самок крыс установили, что идентификация у них уроплакина UP-II ассоциировалась с его дефектным гликозилированием, меньшими размерами уротелиальных бляшек зонтичных клеток и их повышенной водопроницаемостью. Т. Aboushwareb и соавт. [19] обнаружили специфические гендерные различия у мышей, нокаутированных по уроплакинам UP-II и UP-III. Так, у самцов мышей с нокаутом уроплакина UP-II отмечались признаки функциональной декомпенсации мочевого пузыря в виде снижения эффективного давления и повышения количества остаточной мочи, в то время как у самок с таким же нокаутом никаких изменений не выявлялось. При изучении возбудимости миоцитов детрузора мышей с нокаутом по уроплакинам обнаружены гендерные различия: у самок отмечена пониженная возбудимость, в то время как у самцов изменений возбудимости миоцитов не выявлено [19]. Эти данные подтверждают факт, что дефицит уроплакинов в уротелии способен индуцировать дисфункцию мочевого пузыря.

Кроме барьерной функции, уротелий выполняет важнейшую сенсорную функцию, реализуемую за счет наличия в нем многочисленных ионных каналов и регуляторных белков различных рецепторов (аденозинергических, пуринергических, адренергических, брадикининовых, нейрокининовых, мускариновых, холинергических), что обеспечивает взаимодействие клеток уротелия между собой и объединяет их в единую функциональную систему [20, 21]. Уротелий высвобождает множество мелких молекул и нейромедиаторов в ответ на любые механические и химические стимулы, а за счет наличия в нем специализированных кислотно-чувствительных ионных каналов (acid-sensitive ion channel, ASIC) уротелий поддерживает постоянный уровень pH и таким образом контролирует чувствительность мочевого пузыря, причем экспрессия ионных каналов типа ASIC1 более

выражена у самцов крыс, а экспрессия ASIC2 — соответственно, у самок [22]. Функциональный результат этой разницы в экспрессии данных каналов в мочевом пузыре пока остается неизвестным, хотя показано, что нарушение экспрессии каналов типа ASIC1 в кишечнике приводит к снижению его механической чувствительности [23].

Уротелий мочевого пузыря также играет важную роль в реализации механизмов врожденного иммунного ответа при проникновении в него уропатогенов, а более высокая частота инфекций НМП у женщин позволяет предполагать существенную регулируемую роль эстрогенов в данном процессе. Проведенные исследования на самках мышей и уротелиальных тканях женщин показали, что эстрогены опосредуют защитные механизмы уротелия в отношении уропатогенной кишечной палочки посредством регуляции активности выявленных в уротелии эстрогеновых рецепторов типа β (ER- β), поэтому именно ER- β играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний мочевого пузыря у женщин [24–26].

Недавние исследования выявили в зонтичных клетках поверхностного слоя уротелия калиевые каналы (BK-каналы) высокой проводимости, регулируемые кальцием и липополисахаридами [27, 28]. Существует точка зрения, что имеется связь между активностью уротелиальных BK-каналов и экспрессией эстрогеновых рецепторов типа ER- β в реализации уротелиального врожденного иммунного ответа при инфекциях НМП у женщин, при этом эстрадиол увеличивает экспрессию BK-каналов, а блокада его эффектов в экспериментальной модели овариэктомии у мышей приводила к обратному эффекту [29].

Миотелиальный половой диморфизм нижних мочевых путей

Детрузор. Мочевой пузырь в норме является надежным и контролируемым нервной системой резервуаром для хранения мочи и периодического его опорожнения. Он представляет собой совокупность гладкомышечных элементов, объединенных в единый функциональный синцитий [30, 31]. Мышца детрузора у мужчин толще, чем у женщин, так как для опорожнения мочевого пузыря через более длинную уретру у мужчин требуется большее давление [32]. Соотношение между гладкими мышцами и соединительной тканью в детрузоре не отличается у женщин и мужчин любого возраста, и есть данные, что сократительная способность детрузора человека не зависит от пола [12, 33].

При внутриутробном развитии мочевого пузыря у человека можно обнаружить уже на 10-й неделе. Хотя считается, что мочепузырный треугольник имеет мезодермальное происхождение, а вся остальная часть пузыря происходит из энтодермы; некоторые исследования показали, что треугольник также имеет энтодермальное

происхождение [34]. L.A. Favorito и соавт. [35] оценивали морфологические различия гладкой мускулатуры детрузора у женщин и мужчин и не наблюдали различий в объемной плотности фетальных нервов, гладкомышечных клеток или коллагена через 13–20 нед. после зачатия [35].

Мочеиспускательный канал. Мышечный слой уретры содержит косые и продольные мышечные волокна, окруженные круговыми волокнами как у женщин, так и у мужчин. Мышечный слой обеспечивает базовое сопротивление потоку мочи, которое дополнительно усиливается богатой васкуляризацией мочеиспускательного канала [36]. Свой вклад в функционирование уретры у обоих полов вносят адренорецепторы $\alpha 1$ и $\alpha 2$, состоящие из нескольких подтипов и регулирующие сократительную способность гладких миоцитов. Установлено, что у кроликов-самцов одинаковое количество адренорецепторов $\alpha 1$ и $\alpha 2$, в то время как у самок плотность $\alpha 2$ -адренорецепторов значительно выше [37]. E.C. Alexandre и соавт. [38] изучали влияние различных агонистов и антагонистов на гладкие мышцы уретры в эксперименте и показали, что фенилэфрин, норадреналин, хлорид калия и стимуляция электрическим полем вызывали более сильные мышечные сокращения у самцов. Однако в ответ на введение N-нитро-L-аргинина, атропина или антагониста P2X1-пуриновых рецепторов половых различий не наблюдалось. Экспрессиям РНК $\alpha 1A$ -адренорецептора и тирозингидроксилазы в уретре у мужчин была значительно выше, чем у женщин. Поэтому вполне возможно, что $\alpha 1$ -адренорецепторы не так важны для сокращения и функциональности уретры у самок [38].

J. Oswald и соавт. [39] изучали внутриутробное развитие внутреннего сфинктера уретры у 37 плодов человека и обнаружили, что внутренний сфинктер плодов мужского пола имеет значительно больший объем по сравнению с плодами женского пола частично из-за мышечной гипертрофии, что приводит к уменьшению просвета уретры [39]. Это может быть следствием транзитной уретральной обструкции дистальнее шейки мочевого пузыря на фоне гормонально-зависимой стимуляции роста тестостероном у самцов. Z.W. Jin и соавт. [40] показали, что дифференцировка гладкомышечных клеток в мочевом пузыре и мочеиспускательном канале имеет решающее значение для инициации опущения вольфова протока при внутриутробном развитии плода [40].

Поперечнополосатая мускулатура необходима для обеспечения поддержки тазового дна и координации инициации мочеиспускания и опорожнения мочевого пузыря. Архитектура поперечнополосатых мышц в детрузоре и уретре совпадает по расположению мышечных волокон и соединительной ткани [41, 42]. Как известно, существует две разновидности поперечнополосатых мышечных волокон: медленного сокращения (тип I) и быстрого сокращения (тип II) [43]. Волокна типа I обладают

большим количеством кислотоустойчивых АТФаз, большим числом митохондрий, более толстыми Z-дисками, увеличенным количеством окислительных ферментов и временем сокращения ~100 мс. Волокна типа II имеют более высокую концентрацию щелочно-устойчивых АТФаз, меньшее количество митохондрий и время сокращения ~30 мс [43, 44]. Тип волокон поперечнополосатых мышц влияет на их восприимчивость к повреждению и восстановлению и, как показали исследования, варьируется в зависимости от пола. Наиболее подробно это исследовано у крыс, у которых женские и мужские уретры различаются макро- и микроскопически. В отличие от типичных скелетных мышц миофибриллы женского сфинктера уретры в 3–5 раз меньше в диаметре, чем поперечнополосатые мышцы тазового дна за счет отсутствия в этих клетках периферической локализации ядер [45]. Вместо этого ядра миоцитов локализуются в центре и имеют размер, аналогичный диаметру фибриллы. Кроме того, в отличие от других скелетных мышц, эти клетки не имеют точек крепления и находятся в непосредственном контакте с соседней соединительной тканью [46]. Подобно скелетным мышцам, поперечнополосатая мускулатура уретры крыс экспрессирует белки десмин и дистрофин, при этом десмин проходит ортогонально Z-образными линиям, очерчивая саркомеры, а дистрофин локализуется в сарколемме миоцитов самок крыс [45]. У самцов крыс две продольные полосы соединительной ткани сегментируют сфинктер на два боковых пучка, а миофибриллы не образуют миотендинозных соединений с соседней соединительной тканью. Поперечнополосатые элементы сфинктера образуют продольный толстый слой, видимый глазом, у самцов крыс, тогда как у самок сфинктер тонкий и более округлый [46]. A.S. Bierinx и соавт. [47] обнаружили два типа миофибрилл в уретре самцов крыс, при этом все они характеризовались преимущественным наличием «быстрых» волокон типа II, подобно самкам крыс, однако в отдельных волокнах, взятых вблизи просвета уретры, находились миофибриллы медленного сокращения (типа I). Кроме шейки мочевого пузыря поперечнополосатые мышцы располагаются в средней части уретры, а недавние исследования с использованием иммуногистохимических методов показали, что среди волокон преобладают мышечные волокна быстрого сокращения [48]. У самцов крыс S.L. Chen и соавт. [49] выявили «быстрые» волокна типа II в проксимальной части уретры.

У человека так же выявлены существенные различия между мужчинами и женщинами в строении мышечного аппарата уретры. При использовании гистохимических методов и электронно-микроскопического анализа образцов, полученных с помощью цистуретрэктомии, J.A. Gosling и соавт. [44] выявили мышечные волокна диаметром 15–20 мкм типа I (волокна медленного сокращения) в уретре как мужчин, так и женщин, а в *m. levator ani 3* — мышечные волокна обоих типов. По данным других

авторов, у женщин поперечнополосатые мышцы уретры состоят преимущественно из волокон медленного сокращения типа I [50–52], а у мужчин поперечнополосатая мускулатура простирается от мочеиспускательного канала через простату и состоит как из медленных, так и быстрых волокон обоих типов различного диаметра, функциональное значение которого остается пока неизвестным [53, 54]. Идентификация нитроергических нервных волокон в рабдосфинктере человека позволяет утверждать, что оксид азота (NO) играет важную роль в контроле поперечнополосатых мышц в уретре, регулируя их релаксацию и контрактильность [55–57]. К.М. Но и соавт. [53] показали наличие NO-синтаз (NOS) в 86 % мышечных волокон быстрого типа и в 29 % мышечных волокон медленного типа в сарколемме миоцитов мужской уретры [53].

Мочеполовая диафрагма таза. Мускулатура тазового дна поддерживает органы брюшной полости и таза и регулирует механизмы удержания кала и мочи [58]. Мышечные компоненты тазового дна включают леваторные мышцы и копчиковую мышцу [59]. *M. levator ani* содержат гетерогенную популяцию мышечных волокон типов I и II, но гистологические исследования показали преобладание волокон типа I, что клинически коррелирует со статической природой тазового дна и его ролью в поддержании внутренних органов брюшной полости и таза [44]. Меньшая популяция волокон типа II предназначена для поддержки тазового дна в периоды повышения абдоминального давления, при этом количество и диаметр этих волокон уменьшаются с возрастом, но о каких-либо различиях в их пропорциях у мужчин и женщин не сообщается [60, 61]. С. Tobin и соавт. [62] выявили, что *m. levator ani* плода крысы проявляет половой диморфизм, который заключается в том, что у плодов мужского пола при антенатальном развитии она содержит значительно меньше двигательных единиц (153 против 350), и каждая единица имеет сравнительно меньшую площадь поперечного сечения (89,2 мкм² по сравнению с 120,8 мкм²) по сравнению с плодами женского пола. По мере постнатального развития крыс площадь поперечного сечения двигательных единиц несколько уменьшалась у обоих полов, но количество двигательных единиц у самцов быстро увеличилось до 2726 к шестому дню после рождения, что, по мнению авторов, вызвано влиянием тестостерона [62]. Экспериментальные исследования L. Niel и соавт. [63] показали, что сателлитные клетки (популяция миогенных стволовых клеток), расположенные на периферии мышечных волокон тазового дна, по-видимому, находятся под влиянием андрогенов и могут играть определенную роль в половом диморфизме, в результате чего количество сателлитных клеток в *m. levator ani* новорожденных самцов крыс было больше, чем у новорожденных самок. При пренатальном воздействии тестостерона количество и размеры сателлитных мышечных клеток у самок

увеличивалось, поэтому авторы сделали вывод, что половые различия мышечной ткани, обнаруженные у развивающихся крыс, объясняются половым диморфизмом в сателлитных клетках, чувствительных к андрогенам [63]. Эти исследования на животных согласуются с исследованием, в котором изучались половые различия *m. levator ani* у плодов человека и которое показало, что в процессе закладки у мальчиков он образует толстый мышечный слой, в то время как у девочек данная мышца тонкая, а ее пучки интегрированы с соединительной тканью [64].

Гендерные особенности регуляции эндотелиальной функции и кровоснабжения нижних мочевых путей в возрастном аспекте

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, синтезируя и секретируя вещества, участвующие в расширении (вазодилаторы) и сужении (вазоконстрикторы) сосудов. Прогрессирующая эндотелиальная дисфункция — один из аспектов старения сосудов — была идентифицирована как ключевой иницирующий этап в патогенезе атеросклероза [65]. Функция эндотелия находится под контролем большого количества факторов, которые различаются у мужчин и женщин, что связано с экспрессией в эндотелии рецепторов к половым гормонам, оказывающим важнейшее влияние на эндотелиальный метаболизм и, как следствие, тонус сосудистой стенки и регионарный кровоток [65]. Так, установлены различия в реакции кровотока на инфузию внутрибрюшинного ацетилхолина у мужчин и женщин. В частности, у нормотензивных женщин в пременопаузе наблюдалось небольшое снижение вазодилатации, опосредованной ацетилхолином (примерно на 0,5 % в год), однако нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации стали очевидными только после менопаузы, при которой реакция на ацетилхолин снижалась быстрее (2,1 % в год). Никаких половых различий в функции гладких мышц, оцениваемых по реакции на введение нитропруссид натрия, не наблюдалось, что подтверждает влияние менопаузы на эндотелий-зависимую, а не на эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин [66]. Общеизвестными последствиями менопаузы со стороны нижних мочевых путей считаются снижение в них объема и скорости кровообращения, истончение слизистых оболочек и уротелия, снижение бактерицидной и барьерной функции уротелия, развитие гипоксии, ишемии и фиброза в органах малого таза, что существенно повышает риск развития вульво-вагинальных и цистоуретральных атрофических изменений, объединяемых термином «гениитоуринарный менопаузальный синдром» [67]. У женщин репродуктивного возраста за счет циклических изменений половых гормонов в течение менструального цикла наблюдаются такие же циклические изменения

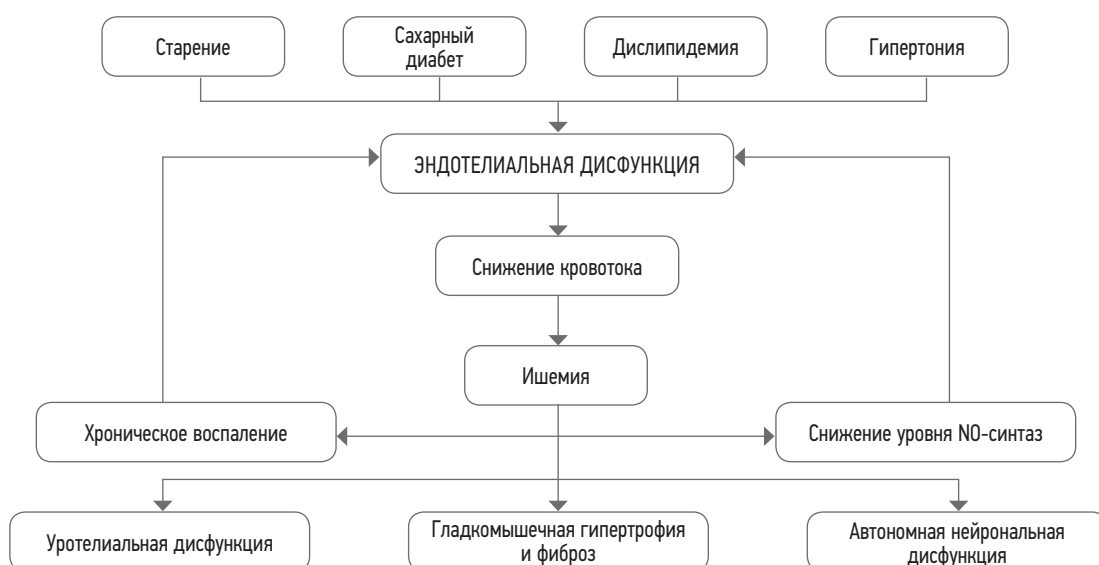


Рис. 2. Схема связи между эндотелиальной дисфункцией и дисфункцией нижних мочевых путей у мужчин [76]

Fig. 2. Scheme of the relationship between endothelial dysfunction and lower urinary tract dysfunction in men [76]

кровотока нижних мочевых путей: от магистрального выраженного артериального кровотока в первую фазу цикла (эффекты эстрогенов) до его некоторого снижения и развития вено-дисциркуляторных явлений в малом тазу во вторую фазу (эффекты прогестерона). При этом циклические изменения уровней эстрогенов и прогестерона у женщин связаны с усилением выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) непосредственно перед менструацией [67]. Женщины в постменопаузе с умеренным ожирением могут быть более восприимчивы к нарушениям функции эндотелия, чем мужчины и женщины в постменопаузе без умеренного ожирения, независимо от наличия или отсутствия у них сахарного диабета 2-го типа [68]. Кроме того, длина уретры у женщин увеличивается в середине менструального цикла на пике влияния эстрогена [69]. С другой стороны, у мужчин с нормальным уровнем артериального давления наблюдалось снижение индуцированной ацетилхолином вазодилатации с возрастом (около 1,8 % в год), что совпадало со средней скоростью снижения уровня секреции тестостерона у них, что может указывать на роль тестостерона в синтезе NO в эндотелии сосудов и его выраженном вазопротективном эффекте, а многочисленные клиничко-экспериментальные исследования доказали наличие достоверной связи между низким уровнем тестостерона, атеросклерозом тазовых сосудов, ишемией и фиброзом нижних мочевых путей у мужчин [70–72].

Общая площадь артериального русла малого таза как у мужчин, так и у женщин существенно ниже общей плотности всех венозных коллекторов, что обуславливает высокую частоту формирования венозной конгестии в данной анатомической области с вовлечением в процесс нижних мочевых путей, нередко симулируя урологическую патологию [73]. При этом у мужчин имеется

связь между плотностью сосудистого русла малого таза и скоростью кровотока в нем, с одной стороны, и уровнем тестостерона — с другой [74]. Согласно данным последних обзоров и метаанализов, мужчины с умеренными или тяжелыми СНМП имеют повышенный риск развития большинства осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а связующим звеном между ними выступает именно эндотелиальная дисфункция [75, 76] (рис. 2).

Гендерные особенности болевой рецепции нижних мочевых путей

Нижние мочевые пути имеют обширную иннервацию, представленную как смешанными, чувствительными и двигательными вегетативными нервными окончаниями (симпатическими и парасимпатическими), так и двигательными соматическими нервными волокнами. В настоящее время хорошо известен факт полового диморфизма в отношении особенностей болевой рецепции и перцепции у мужчин и женщин, что позволяет сделать вывод о косвенном участии половых стероидных гормонов в реализации их механизмов. Традиционно считается, что эстрогены являются про-болевыми гормонами, а прогестерон и тестостерон — антиболевыми, соответственно, поэтому эволюционно мужчины более устойчивы к различным видам острой и хронической боли [77, 78], а у женщин часто отмечается снижение толерантности к боли [79–81]. Недавние исследования показали также различия между мужчинами и женщинами с точки зрения того, как запоминается переживание перенесенной боли. Мужчины в отличие от женщин проявляли повышенную гиперчувствительность к боли, если поместить их в контекст, похожий на предыдущие болезненные переживания, и это может быть опосредовано снижением

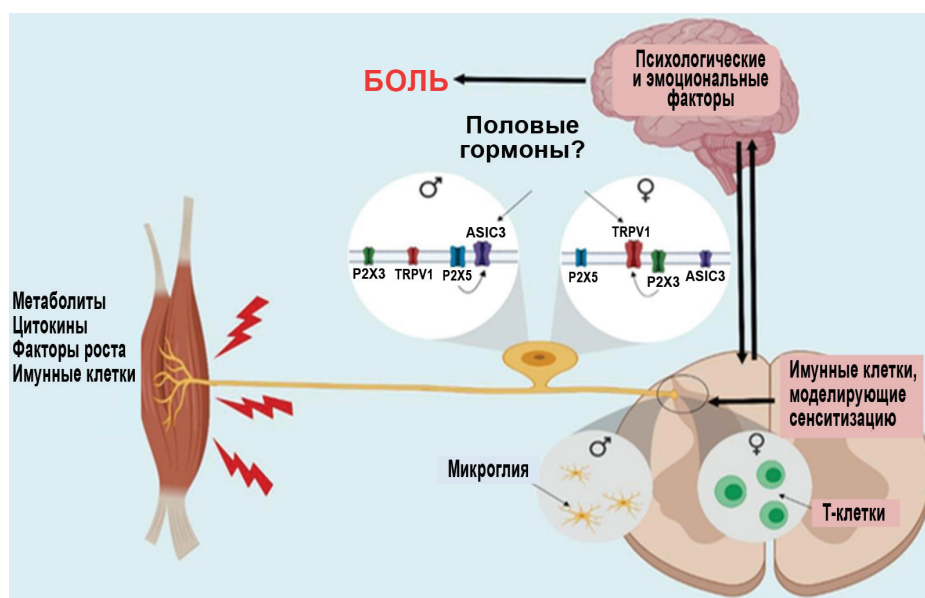


Рис. 3. Гендерные особенности патогенеза мышечной боли [89]. TRPV1 — транзитный рецепторный потенциал ваниллоидного типа 1; P2X3 — аденозиновый рецептор типа 3; P2X5 — аденозиновый рецептор типа 5; ASIC3 — кислотно-чувствительный ионный канал типа 3

Fig. 3. Gender characteristics of the pathogenesis of muscle pain [89]. TRPV1 – transient receptor potential of vanilloid type 1; P2X3 – type 3 adenosine receptor; P2X5 – type 5 adenosine receptor; ASIC3 – type 3 acid-sensitive ion channel

у них тестостерона [82]. Исследования, анализирующие половые различия у людей, перенесших отсроченную мышечную боль, не обнаружили каких-либо существенных различий между полами [83]. Исследование мышечной боли, вызванной введением физиологического раствора, показало повышение порогов точки давления у мужчин, но не у женщин [84]. В модели эндотоксемии — одном из способов вызвать распространенную воспалительную боль — было выявлено снижение исходных болевых порогов давления у женщин, но без половых различий после развития воспаления [85]. Изменение восприятия боли может быть обусловлено многими факторами, в частности, возрастом. При этом различий в чувствительности к боли между пожилыми мужчинами и женщинами не обнаружено [86], в отличие от результатов, полученных у молодых взрослых [87]. С механистической точки зрения вариации болевой перцепции могут быть связаны с различиями в паттернах активации мозга, вызванных мышечной болью, поскольку было показано, что значительные изменения интенсивности сигнала в средней поясной коре и дорсолатеральной префронтальной коре головного мозга происходят по гендерно-зависимому диморфному паттерну, что свидетельствует о важных половых различиях в эмоциональном восприятии боли [88]. При заболеваниях или травмах мышечная ткань выделяет различные метаболиты, цитокины и факторы роста, которые могут сопровождаться инфильтрацией иммунных клеток. Эти сигналы сочетаются с дифференциальными паттернами экспрессии генов и рецепторными взаимодействиями, как у самцов, так и у самок. Между тем в спинном

мозге повышенные сигналы от мышечных афферентов, возможно, модулируются повышенной иммунной реактивностью микроглии у мужчин и Т-клеток у женщин. Восприятие боли в головном мозге может дополнительно зависеть от специфических для пола психологических и эмоциональных факторов и может сопровождаться у мужчин болевыми ощущениями, отличными от таковых у женщин [89] (рис. 3).

Половые различия были обнаружены у здоровых людей и у пациентов с хроническими мышечными болями, однако необходимы дополнительные исследования для выяснения механизмов, лежащих в основе этих явлений.

Особенности гормональной регуляции нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах

Рецепторы для эстрогенов, прогестерона и тестостерона можно обнаружить в мочевых путях у представителей обоих полов. Регуляторные механизмы экспрессии рецепторов половых гормонов различаются в зависимости от возраста [90–94]. У самок и самцов мышей миоциты и фибробласты собственной пластинки стенки уретры имеют высокую плотность рецепторов эстрогенов типа α (ER- α) и β (ER- β), рецепторов прогестерона и андрогеновых рецепторов [95]. У самцов в поперечнополосатых мышечных клетках рабдосфинктера выявлена экспрессия андрогеновых рецепторов, эстрогеновых рецепторов типа ER- β и прогестероновых рецепторов (PR), а у самок — экспрессия преимущественно рецепторов типа ER- α , связанных с PR [95]. При этом

экспериментальный нокаут рецепторов ER- α в нижних мочевых путях самок мышей приводил к снижению количества PR-позитивных клеток в уретре, что позволяет предположить, что ER- α модулирует экспрессию PR в женской уретре, хотя при этом нарушения экспрессии как ER- α , так и ER- β не изменяло экспрессию PR в уретре самцов [95]. Клетки с экспрессией рецепторов ER- β и PR выявлены в эпителии уретры, в то время как ER- β^+ -клетки обнаружены в эпителии мочевого пузыря и детрузоре обоих полов [96]. Экспрессия рецепторов ER- β была обнаружена в уретрии мочевого пузыря только у женщин [97].

У самок кроликов инъекции прогестерона или тестостерона снижали емкость и растяжимость мочевого пузыря, в то время как лечение эстрогенами их увеличивало. У самцов кроликов инъекции тестостерона или эстрогена значительно увеличивают емкость мочевого пузыря, но лечение прогестероном не оказывает никакого эффекта [98]. Многочисленные клинические исследования показали, что терапия тестостероном у мужчин обладает достоверными позитивными прямыми и опосредованными эффектами в отношении практически всех структур нижних мочевых путей (эндотелия сосудов, нейротелия, мышечных структур и уротелия) [99, 100]. Опосредованное влияние тестостерона на нижние мочевые пути обусловлено целым рядом механизмов (регуляция нейронов вегетативной нервной системы, активности клеточных ферментов системы Rho-киназы и фосфодиэстеразы типа 5 и др.). Кроме того, тестостерон активирует эндотелиальную NO-синтазу в малом тазу, что может привести к расширению сосудов и облегчению тазовой ишемии. Кровоток в мочевом пузыре часто снижен у пациентов с СНМП, а снижение кровотока в мочевом пузыре и ишемия, вызванные старением, связаны с развитием анатомо-функциональных нарушений в детрузоре [101–103]. В лабораторной модели дефицита тестостерона у самцов крыс Y. Zhang и соавт. [104] выявили быстрое развитие фиброза стенки

мочевого пузыря, что приводило к уменьшению объема и сокращаемости мочевого пузыря и повышению в нем экспрессии мРНК проколлагена I — одного из основных маркеров возрастного фиброза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная медицина требует рассматривать пациента через призму пола с целью индивидуализации обследования и потенциального улучшения результатов любой терапии. Первый шаг к этой цели для фундаментальной науки, очевидно, состоит в предоставлении большего объема доказательных данных о механистических и регуляторных процессах, которые, с одной стороны, схожи, а с другой стороны, совершенно различны у мужчин и женщин. Физиология неизменно вносит решающий вклад в понимание регуляторных процессов, развивающихся в организме в норме и при патологии, и в будущем ее вклад будет продолжать формировать основу для развития персонализированной медицины. Когда изучение научно-практических медицинских проблем будет включено в качестве основного условия достижения научного совершенства в области исследований и медицинского образования, очевидно, что диспропорции в области здравоохранения и практической медицины между женщинами и мужчинами существенно сократятся, а эффективность терапии заболеваний у пациентов разных полов поднимется на качественно более высокую ступень своей реализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller V.M. Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine? // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014. Vol. 306, No. 6. P. H781–H788. DOI: 10.1152/ajpheart.00994.2013
2. Institute of Medicine. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? Washington, DC: The National Academies Press; 2001. Режим доступа: <https://www.nap.edu/read/10028/chapter/1>. Дата обращения: 09.08.2021.
3. Collins F.S., Tabak L.A. Policy: NIH plans to enhance reproducibility // *Nature*. 2014. Vol. 505, No. 7485. P. 612–613. DOI: 10.1038/505612a
4. Losada L., Amundsen C.L., Ashton-Miller J., et al. Expert panel recommendations on lower urinary tract health of women across their life span // *J Women's Health (Larchmt)*. 2016. Vol. 25, No. 11. P. 1086–1096; DOI: 10.1089/jwh.2016.5895
5. Clayton J.A., Collins F.S. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies // *Nature*. 2014. Vol. 509, No. 7500. P. 282–283. DOI: 10.1038/509282a
6. Abelson B., Sun D., Que L., et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology // *Biol Sex Differences*. 2018. Vol. 9, No. 1. P. 45–58. DOI: 10.1186/s13293-018-0204-8
7. Parsons C.L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis / prostatitis / urethritis // *Urol*. 2007. Vol. 69, Suppl. 4. P. 9–16. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.084
8. Russo G.I., Castelli T., Urzi D., et al. Emerging links between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic

- obstruction, metabolic syndrome and its components: A systematic review // *Int J Urol*. 2015. Vol. 22, No. 11. P. 982–990. DOI: 10.1111/iju.12877
9. Matthews C.A. Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014. Vol. 26, No. 5. P. 393–397. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000094
 10. Birder L.A., de Groat W.C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction // *Nat Clin Pract Urol*. 2007. Vol. 4, No. 1. P. 46–54. DOI: 10.1038/ncpuro0672
 11. Тюзиков И.А. Эндокринологические аспекты хронического цистита у женщин. Часть 1. Общие эндокринологические аспекты // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016. № 3. С. 120–126.
 12. Fry C.H., Bayliss M., Young J.S., Hussain M. Influence of age and bladder dysfunction on the contractile properties of isolated human detrusor smooth muscle // *BJU Int*. 2011. Vol. 108, No. 2. P. E91–E96. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09845.x
 13. Khandelwal P., Abraham S.N., Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium // *Am J Physiol Ren Physiol*. 2009. Vol. 297, No. 6. P. F1477–1501. DOI: 10.1152/ajprenal.00327.2009
 14. Walz T., Haner M., Wu X.R., et al. Towards the molecular architecture of the asymmetric unit membrane of the mammalian urinary bladder epithelium: a closed «twisted ribbon» structure // *J Mol Biol*. 1995. Vol. 248, No. 5. P. 887–900. DOI: 10.1006/jmbi.1995.0269
 15. Lin J.H., Wu X.R., Kreibich G., Sun T.T. Precursor sequence, processing, and urothelium-specific expression of a major 15-kDa protein subunit of asymmetric unit membrane // *J Biol Chem*. 1994. Vol. 269, No. 3. P. 1775–1784.
 16. Wu X.R., Sun T.T. Molecular cloning of a 47 kDa tissue-specific and differentiation dependent urothelial cell surface glycoprotein // *J Cell Sci*. 1993. Vol. 106, No. 1. P. 31–43.
 17. Yu J., Lin J.H., Wu X.R., Sun T.T. Uroplakins Ia and Ib, two major differentiation products of bladder epithelium, belong to a family of four transmembrane domain (4TM) proteins // *J Cell Biol*. 1994. Vol. 125. P. 171–182. DOI: 10.1083/jcb.125.1.171
 18. Hu P., Meyers S., Liang F.X., et al. Role of membrane proteins in permeability barrier function: uroplakin ablation elevates urothelial permeability // *Am J Physiol Ren Physiol*. 2002. Vol. 283, No. 6. P. F1200–1207. DOI: 10.1152/ajprenal.00043.2002
 19. Aboushwareb T., Zhou G., Deng FM, et al. Alterations in bladder function associated with urothelial defects in uroplakin II and IIIa knockout mice // *Neurourol Urodyn*. 2009. Vol. 28, No. 8. P. 1028–1033. DOI: 10.1002/nau.20688
 20. Apodaca G., Balestreire E., Birder L.A. The uroepithelial-associated sensory web // *Kidney Int*. 2007. Vol. 72, No. 9. P. 1057–1064. DOI: 10.1038/sj.ki.5002439
 21. Birder L.A. Urothelial signaling // *Handb Exp Pharmacol*. 2011. No. 202. P. 207–231. DOI: 10.1007/978-3-642-16499-6_10
 22. Kobayashi H., Yoshiyama M., Zakoji H., et al. Sex differences in the expression profile of acid-sensing ion channels in the mouse urinary bladder: a possible involvement in irritative bladder symptoms // *BJU Int*. 2009. Vol. 104, No. 11. P. 1746–1751. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08658.x
 23. Page A.J., Brierley S.M., Martin C.M., et al. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function // *Gut*. 2005. Vol. 54, No. 10. P. 1408–1415. DOI: 10.1136/gut.2005.071084
 24. Luthje P., Brauner H., Ramos N.L., et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms // *Sci Transl Med*. 2013. Vol. 5. No. 190. P. 190ra180. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005574
 25. Wang C., Symington J.W., Ma E., et al. Estrogenic modulation of uropathogenic *Escherichia coli* infection pathogenesis in a murine menopause model // *Infect Immun*. 2013. Vol. 81, No. 3. P. 733–739. DOI: 10.1128/IAI.01234-12
 26. Tincello D.G., Taylor A.H., Spurling S.M., Bell S.C. Receptor isoforms that mediate estrogen and progestagen action in the female lower urinary tract // *J Urol*. 2009. Vol. 181, No. 3. P. 1474–1482. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.104
 27. Lu M., Li J.R., Alvarez-Lugo L., et al. Lipopolysaccharide stimulates BK channel activity in bladder umbrella cells // *Am J Phys Cell Physiol*. 2018. Vol. 314, No. 6. P. 643–653. DOI: 10.1152/ajpcell.00339.2017
 28. Papavlassopoulos M., Stamme C., Thon L., et al. MaxiK blockade selectively inhibits the lipopolysaccharide-induced I kappa B-alpha / NF-kappa B signaling pathway in macrophages // *J Immunol*. 2006. Vol. 177, No. 6. P. 4086–4093. DOI: 10.4049/jimmunol.177.6.4086
 29. Acevedo-Alvarez M., Yeh J., Alvarez-Lugo L., et al. Mouse urothelial genes associated with voiding behavior changes after ovariectomy and bladder lipopolysaccharide exposure // *Neurourol Urodyn*. 2018. Vol. 37, No. 8. P. 2398–2405. DOI: 10.1002/nau.23592
 30. Andersson K.E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology // *Physiol Rev*. 2004. Vol. 84, No. 3. P. 935–986. DOI: 10.1152/physrev.00038.2003
 31. DeLancey J., Gosling J., Creed K., et al. Gross anatomy and cell biology of the lower urinary tract. In: Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A., editors. Second international consultation on incontinence. Plymouth: Health Publication; 2002. P. 17–82.
 32. Mangera A., Osman N.I., Chapple C.R. Anatomy of the lower urinary tract // *Surgery (Oxford)*. 2013. Vol. 31, No. 7. P. 319–325. DOI: 10.1016/j.mpsur.2010.03.002
 33. Lepor H., Machi G. Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age // *Urology*. 1993. Vol. 42. P. 36–40. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90332-5
 34. Tanaka S.T., Ishii K., Demarco R.T., et al. Endodermal origin of bladder trigone inferred from mesenchymal-epithelial interaction // *J Urol*. 2010. Vol. 183, No. 1. P. 386–391. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.107
 35. Favorito L.A., Pazos H.M., Costa S.F., et al. Morphology of the fetal bladder during the second trimester: comparing genders // *J Pediatr Urol*. 2014. Vol. 10, No. 6. P. 1014–1019. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.11.006
 36. Baggish M.S., Karram M.M. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011.
 37. Morita T., Latifpour J., O'Hollaren B., et al. Sex differences in function and distribution of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors in rabbit urethra // *Am J Phys*. 1987. Vol. 252, No. 6, pt 2. P. F1124–1128. DOI: 10.1152/ajprenal.1987.252.6.F1124
 38. Alexandre E.C., de Oliveira M.G., Campos R., et al. How important is the alpha1-adrenoceptor in primate and rodent proximal urethra? Sex differences in the contribution of alpha1-adrenoceptor to urethral contractility // *Am J Physiol Ren Physiol*. 2017. Vol. 312, No. 6. P. F1026–1034. DOI: 10.1152/ajprenal.00013.2017
 39. Oswald J., Heidegger I., Steiner E., et al. Gender-related fetal development of the internal urethral sphincter // *Urology*. 2013. Vol. 82, No. 6. P. 1410–1415. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.096
 40. Jin Z.W., Abe H., Hinata N., et al. Descent of mesonephric duct to the final position of the vas deferens in human embryo and fetus // *Anat Cell Biol*. 2016. Vol. 49, No. 4. P. 231–240. DOI: 10.5115/acb.2016.49.4.231

41. Downing K. Chapter Eight; Biochemistry and ultrastructure of pelvic floor tissues and organs. In: Biomechanics of the female pelvic floor. 1st edition. Hoyte L., Damaster M., eds. Elsevier, 2016. P. 181–208. DOI: 10.1016/B978-0-12-803228-2.00008-8
42. Frontera W.R., Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function // *Calcif Tissue Int.* 2015. Vol. 96. P. 183–195. DOI: 10.1007/s00223-014-9915-y
43. Dixon J., Gosling J. Structure and innervation in the human. In: The physiology of the lower urinary tract. London: Springer, 1987. P. 3–22.
44. Gosling J.A., Dixon J.S., Critchley H.O., Thompson S.A. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles // *Br J Urol.* 1981. Vol. 53, No. 1. P. 35–41. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1981.tb03125.x
45. Praud C., Sebe P., Mondet F., Sebillé A. The striated urethral sphincter in female rats // *Anat Embryol (Berl.)*. 2003. Vol. 207, No. 2. P. 169–175. DOI: 10.1007/s00429-003-0340-7
46. Lim S.H., Wang T.J., Tseng G.F., et al. The distribution of muscles fibers and their types in the female rat urethra: cytoarchitecture and three-dimensional reconstruction // *Anat Rec (Hoboken)*. 2013. Vol. 296, No. 10. P. 1640–1649. DOI: 10.1002/ar.22740
47. Bierinx A.S., Sebillé A. The urethral striated sphincter in adult male rat // *Anat Embryol (Berl.)*. 2006. Vol. 211, No. 5. P. 435–441. DOI: 10.1007/s00429-006-0093-1
48. Buffini M., O'Halloran K.D., O'Herlihy C., et al. Comparison of the contractile properties, oxidative capacities and fibre type profiles of the voluntary sphincters of continence in the rat // *J Anat.* 2010. Vol. 217, No. 3. P. 187–195. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2010.01263.x
49. Chen S.L., Wu M., Henderson J.P., et al. Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection // *Sci Transl Med.* 2013. Vol. 5, No. 184. P. 184ra160. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005497
50. Benoit G., Quillard J., Jardin A. Anatomical study of the inframontanal urethra in man // *J Urol.* 1988. Vol. 139, No. 4. P. 866–868. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42664-4
51. Brading A.F. The physiology of the mammalian urinary outflow tract // *Exp Physiol.* 1999. Vol. 84. P. 215–221.
52. Ho K.M., McMurray G., Brading A., Noble J. The human female striated urethral sphincter consists of a heterogeneous population of muscle fibres // *Br J Urol.* 1997. Vol. 79. P. 13.
53. Ho K.M., McMurray G., Brading A.F., et al. Nitric oxide synthase in the heterogeneous population of intramural striated muscle fibres of the human membranous urethral sphincter // *J Urol.* 1998. Vol. 159. P. 1091–1096.
54. Tokunaka S., Okamura K., Fujii H., Yachiku S. The proportions of fiber types in human external urethral sphincter: electrophoretic analysis of myosin // *Urol Res.* 1990. Vol. 18, No. 5. P. 341–344. DOI: 10.1007/BF00300784
55. Bridgewater M., MacNeil H.F., Brading A.F. Regulation of tone in pig urethral smooth muscle // *J Urol.* 1993. Vol. 150, No. 1. P. 223–228. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35451-4
56. Persson K., Andersson K.E. Non-adrenergic, non-cholinergic relaxation and levels of cyclic nucleotides in rabbit lower urinary tract // *Eur J Pharmacol.* 1994. Vol. 268, No. 2. P. 159–167. DOI: 10.1016/0922-4106(94)90185-6
57. Persson K., Igawa Y., Mattiasson A., Andersson K.E. Effects of inhibition of the L-arginine / nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract *in vivo* and *in vitro* // *Br J Pharmacol.* 1992. Vol. 107, No. 1. P. 178–184. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14483.x
58. Livingston B.P. Anatomy and neural control of the lower urinary tract and pelvic floor // *Top Geriatr Rehabil.* 2016. Vol. 32, No. 4. P. 280–294. DOI: 10.1097/TGR.0000000000000123
59. Hull T., Zutshi M. Chapter 78. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of defecatory dysfunction. In: Female urology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. P. 761–72. DOI: 10.1016/B978-1-4160-2339-5.50127-0
60. Koelbl H., Strassegger H., Riss P.A., Gruber H. Morphologic and functional aspects of pelvic floor muscles in patients with pelvic relaxation and genuine stress incontinence // *Obstet Gynecol.* 1989. Vol. 74. P. 789–795.
61. Jundt K., Kiening M., Fischer P., et al. Is the histomorphological concept of the female pelvic floor and its changes due to age and vaginal delivery correct? // *Neurourol Urodyn.* 2005. Vol. 24, No. 1. P. 44–50. DOI: 10.1002/nau.20080
62. Tobin C., Joubert Y. Testosterone-induced development of the rat levatorani muscle // *Dev Biol.* 1991. Vol. 146, No. 1. P. 131–138. DOI: 10.1016/0012-1606(91)90453-a
63. Niel L., Willemsen K.R., Volante S.N., Monks D.A. Sexual dimorphism and androgen regulation of satellite cell population in differentiating rat levator ani muscle // *Dev Neurobiol.* 2008. Vol. 68, No. 1. P. 115–122. DOI: 10.1002/dneu.20580
64. Fritsch H., Frohlich B. Development of the levator ani muscle in human fetuses // *Early Hum Dev.* 1994. Vol. 37, No. 1. P. 15–25. DOI: 10.1016/0378-3782(94)90143-0
65. Anderson T.J., Charbonneau F., Title L.M., et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study // *Circulation.* 2011. Vol. 123, No. 2. P. 163–169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953653
66. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women // *Hypertension.* 1996. Vol. 28, No. 4. P. 576–582. DOI: 10.1161/01.hyp.28.4.576
67. Robinson D., Toozs-Hobson P., Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract // *Menopause Int.* 2013. Vol. 19, No. 4. P. 155–162. DOI: 10.1177/1754045313511398
68. Somani Y.B., Pawelczyk J.A., De Souza M.J., et al. Aging women and their endothelium: Probing the relative role of estrogen on vasodilator function // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019. Vol. 317, No. 2. P. H395–H404. DOI: 10.1152/ajpheart.00430.2018
69. Van Geelen J.M., Doesburg W.H., Thomas C.M., Martin C.B. Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle and the urethral pressure profile // *Am J Obstet Gynecol.* 1981. Vol. 141, No. 4. P. 384–392. DOI: 10.1016/0002-9378(81)90599-8
70. Ansari M.A., Begum D., Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia // *Ann Saudi Med.* 2008. Vol. 28, No. 3. P. 174–178. DOI: 10.5144/0256-4947.2008.174
71. Ito S., Juncos L.A., Nushiro N., et al. Endothelium-derived relaxing factor modulates endothelin action in afferent arterioles // *Hypertension.* 1991. Vol. 17, 6 Pt. 2. P. 1052–1056. DOI: 10.1161/01.hyp.17.6.1052
72. Тюзиков И.А. Патогенетические механизмы влияния дефицита тестостерона на симптомы нижних мочевых путей у мужчин // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16, № 20. С. 32–42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-32-42
73. Riding D.M., Hansrani V., McCollum C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. // *Vasc Health Risk Manag.* 2017. Vol. 13. P. 439–447. DOI: 10.2147/VHRM.S132827

74. Shigehara K., Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms // *Korean J Urol*. 2011. Vol. 52, No. 10. P. 657–663. DOI: 10.4111/kju.2011.52.10.657
75. Gacci M., Corona G., Sebastianelli A., et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis // *Eur Urol*. 2016. Vol. 70, No. 5. P. 788–796. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.007
76. Semczuk-Kaczmarek K., Płatek A.E., Filip M. Szymański FM. Co-treatment of lower urinary tract symptoms and cardiovascular disease — where do we stand? // *Cent European J Urol*. 2020. Vol. 73, No. 1. P. 42–45. DOI: 10.5173/cej.2020.0029
77. Sorge R.E., Totsch S.K. Sex Differences in Pain // *J Neurosci Res*. 2017. Vol. 95, No. 6. P. 1271–1281. DOI: 10.1002/jnr.23841
78. Li J., Baccei M.L. Functional Organization of Cutaneous and Muscle Afferent Synapses onto Immature Spinal Lamina I Projection Neurons // *J Neurosci*. 2017. Vol. 37, No. 6. P. 1505–1517. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3164-16.2016
79. Bueno C.H., Pereira D.D., Pattussi M.P., et al. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis // *J Oral Rehabil*. 2018. Vol. 45, No. 9. P. 720–729. DOI: 10.1111/joor.12661
80. Mogil J.S. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon // *Nat Rev Neurosci*. 2012. Vol. 13, No. 12. P. 859–866. DOI: 10.1038/nrn3360
81. Rovner G.S., Sunnerhagen K.S., Bjorkdahl A., et al. Chronic pain and sex-differences; women accept and move, while men feel blue // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No. (4). P. e0175737. DOI: 10.1371/journal.pone.0175737
82. Martin L.J., Acland E.L., Cho C., et al. Male-Specific Conditioned Pain Hypersensitivity in Mice and Humans // *Current Biol*. 2019. Vol. 29, No. 2. P. 192–201. DOI: 10.1016/j.cub.2018.11.030
83. Dannecker E.A., Liu Y., Rector R.S., et al. Sex differences in exercise-induced muscle pain and muscle damage // *J Pain*. 2012. Vol. 13, No. 12. P. 1242–1249. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.09.014
84. Arendt-Nielsen L., Sluka K.A., Nie H.L. Experimental muscle pain impairs descending inhibition // *Pain*. 2008. Vol. 140, No. 3. P. 465–471. DOI: 10.1016/j.pain.2008.09.027
85. Wegner A., Elsenbruch S., Rebernik L., et al. Inflammation-induced pain sensitization in men and women: does sex matter in experimental endotoxemia? // *Pain*. 2015. Vol. 156, No. 10. P. 1954–1964. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000256
86. Monroe T.B., Fillingim R.B., Bruehl S.P., et al. Sex Differences in Brain Regions Modulating Pain Among Older Adults: A Cross-Sectional Resting State Functional Connectivity Study // *Pain Medicine*. 2018. Vol. 19, No. 9. P. 1737–1747. DOI: 10.1093/pm/pnx084
87. Gupta A., Mayer E.A., Fling C., et al. Sex-based differences in brain alterations across chronic pain conditions // *Journal of Neuroscience Research*. 2017. Vol. 95, No. 1–2. P. 604–616. DOI: 10.1002/jnr.23856
88. Henderson L.A., Gandevia S.C., Macefield V.G. Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data // *Neuroimage*. 2008. Vol. 39, No. 4. P. 1867–1876. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.045
89. Queme L.F., Jankowski M.P. // *Curr Opin Physiol*. 2019. Vol. 11. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.cophys.2019.03.006
90. Blakeman P.J., Hilton P., Bulmer J.N. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status // *BJU Int*. 2000. Vol. 86, No. 1. P. 32–38. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00724.x
91. Celayir S. Is there a “bladder sex”? The relation of different sex hormones and sex hormone receptors in bladder in childhood // *Med Hypotheses*. 2002. Vol. 59, No. 2. P. 186–190. DOI: 10.1016/s0306-9877(02)00245-1
92. Keast J.R., Saunders R.J. Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat // *Neuroscience*. 1998. Vol. 85, No. 2. P. 543–556. DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00631-3
93. Makela S., Strauss L., Kuiper G., et al. Differential expression of estrogen receptors alpha and beta in adult rat accessory sex glands and lower urinary tract // *Mol Cell Endocrinol*. 2000. Vol. 170, No. 1–2. P. 219–229. DOI: 10.1016/s0303-7207(00)00441-x
94. McKenna K.E., Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat // *J Comp Neurol*. 1986. Vol. 248, No. 4. P. 532–549. DOI: 10.1002/cne.902480406
95. Savolainen S., Santti R., Streng T., et al. Sex specific expression of progesterone receptor in mouse lower urinary tract // *Mol Cell Endocrinol*. 2005. Vol. 230, No. 1–2. P. 17–21. DOI: 10.1016/j.mce.2004.11.008
96. Tincello D.G., Taylor A.H., Spurling S.M., Bell S.C. Receptor isoforms that mediate estrogen and progestagen action in the female lower urinary tract // *J Urol*. 2009. Vol. 181, No. 3. P. 1474–1482. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.104
97. Bødker A., Balslev E., Juul B.R., et al. Estrogen receptors in the human male bladder, prostatic urethra, and prostate: an immunohistochemical and biochemical study // *Scand J Urol Nephrol*. 1995. Vol. 29, No. 2. P. 161–165. DOI: 10.3109/00365599509180557
98. Celayir S. Effects of different sex hormones on male rabbit urodynamics: an experimental study // *Horm Res*. 2003. Vol. 60, No. 5. P. 215–220. DOI: 10.1159/000074034
99. Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Urol*. 2007. Vol. 69, No. 4. P. 708–713. DOI: 10.1016/j.urology.2007.01.011
100. Navarro-Dorado J., Orensanz L.M., Recio P. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries // *Life Sci*. 2008. Vol. 83, No. 15–16. P. 569–573. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.009
101. Mitterberger M., Pallwein L., Gradl J., et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder // *BJU Int*. 2007. Vol. 99, No. 4. P. 831–835. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06735.x
102. McVary K.T. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH // *Eur Urol*. 2005. Vol. 47, No. 6. P. 838–845. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.02.001
103. Azadzoi K.M., Tarcan T., Kozłowski R., et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder // *J Urol*. 1999. Vol. 162, No. 5. P. 1768–1778.
104. Zhang Y., Chen J., Hu L., Chen Z. Androgen deprivation induces bladder histological abnormalities and dysfunction via TGF- β in orchiectomized mature rats // *Tohoku J Exp. Med*. 2012. Vol. 226, No. 2. P. 121–128. DOI: 10.1620/tjem.226.121

REFERENCES

1. Miller VM. Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(6): H781–H788. DOI: 10.1152/ajpheart.00994.2013
2. Institute of Medicine. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? Washington, DC: The National Academies Press; 2001. Available from: <https://www.nap.edu/read/10028/chapter/1>
3. Collins FS, Tabak LA. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. *Nature.* 2014;505(7485):612–613. DOI: 10.1038/505612a
4. Losada L, Amundsen CL, Ashton-Miller J, et al. Expert panel recommendations on lower urinary tract health of women across their life span. *J Women's Health (Larchmt).* 2016;25(11):1086–1096. DOI: 10.1089/jwh.2016.5895
5. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature.* 2014;509(7500):282–283. DOI: 10.1038/509282a
6. Abelson B, Sun D, Que L, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differences.* 2018;9(1):45–58. DOI: 10.1186/s13293-018-0204-8
7. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis / prostatitis / urethritis. *Urol.* 2007;69(4): 9–16. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.084
8. Russo GI, Castelli T, Urzi D, et al. Emerging links between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: A systematic review. *Int J Urol.* 2015;22(11):982–990. DOI: 10.1111/iju.12877
9. Matthews CA. Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(5):393–397. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000094
10. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(1):46–54. DOI: 10.1038/ncpuro0672
11. Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu. Endocrinological aspects of chronic cystitis in women. *Experimental and Clinical Urology.* 2016;(3):120–126.
12. Fry CH, Bayliss M, Young JS, Hussain M. Influence of age and bladder dysfunction on the contractile properties of isolated human detrusor smooth muscle. *BJU Int.* 2011;108(2): E91–E96. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09845.x
13. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2009;297(6): F1477–1501. DOI: 10.1152/ajprenal.00327.2009
14. Walz T, Haner M, Wu XR, et al. Towards the molecular architecture of the asymmetric unit membrane of the mammalian urinary bladder epithelium: a closed “twisted ribbon” structure. *J Mol Biol.* 1995;248(5):887–900. DOI: 10.1006/jmbi.1995.0269
15. Lin JH, Wu XR, Kreibich G, Sun TT. Precursor sequence, processing, and urothelium-specific expression of a major 15-kDa protein subunit of asymmetric unit membrane. *J Biol Chem.* 1994;269(3):1775–1784.
16. Wu XR, Sun TT. Molecular cloning of a 47 kDa tissue-specific and differentiation dependent urothelial cell surface glycoprotein. *J Cell Sci.* 1993;106(Pt 1):31–43.
17. Yu J, Lin JH, Wu XR, Sun TT. Uroplakins Ia and Ib, two major differentiation products of bladder epithelium, belong to a family of four transmembrane domain (4TM) proteins. *J Cell Biol.* 1994;125:171–182. DOI: 10.1083/jcb.125.1.171
18. Hu P, Meyers S, Liang FX, et al. Role of membrane proteins in permeability barrier function: uroplakin ablation elevates urothelial permeability. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2002;283(6): F1200–1207. DOI: 10.1152/ajprenal.00043.2002
19. Aboushwareb T, Zhou G, Deng FM, et al. Alterations in bladder function associated with urothelial defects in uroplakin II and IIIa knockout mice. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(8):1028–1033. DOI: 10.1002/nau.20688
20. Apodaca G, Balestreire E, Birder LA. The uroepithelial-associated sensory web. *Kidney Int.* 2007;72(9):1057–1064. DOI: 10.1038/sj.ki.5002439
21. Birder LA. Urothelial signaling. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(202):207–231. DOI: 10.1007/978-3-642-16499-6_10
22. Kobayashi H, Yoshiyama M, Zakoji H, Takeda M, Araki I. Sex differences in the expression profile of acid-sensing ion channels in the mouse urinary bladder: a possible involvement in irritative bladder symptoms. *BJU Int.* 2009;104(11):1746–1751. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08658.x
23. Page AJ, Brierley SM, Martin CM, et al. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function. *Gut.* 2005;54(10):1408–1415. DOI: 10.1136/gut.2005.071084
24. Luthje P, Brauner H, Ramos NL, et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med.* 2013;5(190):190ra180. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005574
25. Wang C, Symington JW, Ma E, et al. Estrogenic modulation of uropathogenic *Escherichia coli* infection pathogenesis in a murine menopause model. *Infect Immun.* 2013;81(3):733–739. DOI: 10.1128/IAI.01234-12
26. Tincello DG, Taylor AH, Spurling SM, Bell SC. Receptor isoforms that mediate estrogen and progestagen action in the female lower urinary tract. *J Urol.* 2009;181(3):1474–1482. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.104
27. Lu M, Li JR, Alvarez-Lugo L, et al. Lipopolysaccharide stimulates BK channel activity in bladder umbrella cells. *Am J Phys Cell Physiol.* 2018;314(6):643–653. DOI: 10.1152/ajpcell.00339.2017
28. Papavlassopoulos M, Stamme C, Thon L, et al. MaxiK blockade selectively inhibits the lipopolysaccharide-induced I kappa B-alpha / NF-kappa B signaling pathway in macrophages. *J Immunol.* 2006;177(6):4086–4093. DOI: 10.4049/jimmunol.177.6.4086
29. Acevedo-Alvarez M, Yeh J, Alvarez-Lugo L, et al. Mouse urothelial genes associated with voiding behavior changes after ovariectomy and bladder lipopolysaccharide exposure. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(8):2398–2405. DOI: 10.1002/nau.23592
30. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3): 935–986. DOI: 10.1152/physrev.00038.2003
31. DeLancey J, Gosling J, Creed K, et al. Gross anatomy and cell biology of the lower urinary tract. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Second international consultation on incontinence.* Plymouth: Health Publication; 2002. P. 17–82.
32. Mangera A, Osman NI, Chapple CR. Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford).* 2013;31(7):319–325. DOI: 10.1016/j.mpsur.2010.03.002
33. Lepor H, Machi G. Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. *Urology.* 1993;42:36–40. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90332-5

34. Tanaka ST, Ishii K, Demarco RT, et al. Endodermal origin of bladder trigone inferred from mesenchymal-epithelial interaction. *J Urol*. 2010;183:386–391. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.107
35. Favorito LA, Pazos HM, Costa SF, et al. Morphology of the fetal bladder during the second trimester: comparing genders. *J Pediatr Urol*. 2014;10(6):1014–1019. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.11.006
36. Baggish MS, Karram MM. *Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery*. Philadelphia: Elsevier / Saunders; 2011.
37. Morita T, Latifpour J, O'Hollaren B, et al. Sex differences in function and distribution of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors in rabbit urethra. *Am J Phys*. 1987;252(6 pt 2): F1124–1128. DOI: 10.1152/ajprenal.1987.252.6.F1124
38. Alexandre EC, de Oliveira MG, Campos R, et al. How important is the alpha1-adrenoceptor in primate and rodent proximal urethra? Sex differences in the contribution of alpha1-adrenoceptor to urethral contractility. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2017;312(6): F1026–1034. DOI: 10.1152/ajprenal.00013.2017
39. Oswald J, Heidegger I, Steiner E, et al. Gender-related fetal development of the internal urethral sphincter. *Urology*. 2013;82(6):1410–1415. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.096
40. Jin ZW, Abe H, Hinata N, et al. Descent of mesonephric duct to the final position of the vas deferens in human embryo and fetus. *Anat Cell Biol*. 2016;49(4):231–240. DOI: 10.5115/acb.2016.49.4.231
41. Downing K. Chapter Eight. Biochemistry and ultrastructure of pelvic floor tissues and organs. In: Hoyte L, Damaster M, editors. *Biomechanics of the female pelvic floor*. 1st edition. Elsevier; 2016. P. 181–208. DOI: 10.1016/B978-0-12-803228-2.00008-8
42. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int*. 2015;96(3):183–195. DOI: 10.1007/s00223-014-9915-y
43. Dixon J, Gosling J. Structure and innervation in the human. In: *The physiology of the lower urinary tract*. London: Springer; 1987. P. 3–22.
44. Gosling JA, Dixon JS, Critchley HO, Thompson SA. A comparative study of the human external sphincter and peri-urethral levator ani muscles. *Br J Urol*. 1981;53(1):35–41. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1981.tb03125.x
45. Praud C, Sebe P, Mondet F, Sebillé A. The striated urethral sphincter in female rats. *Anat Embryol (Berl)*. 2003;207(2):169–175. DOI: 10.1007/s00429-003-0340-7
46. Lim SH, Wang TJ, Tseng GF, et al. The distribution of muscles fibers and their types in the female rat urethra: cytoarchitecture and three-dimensional reconstruction. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013;296(10):1640–1649. DOI: 10.1002/ar.22740
47. Bierinx AS, Sebillé A. The urethral striated sphincter in adult male rat. *Anat Embryol (Berl)*. 2006;211(5):435–441. DOI: 10.1007/s00429-006-0093-1
48. Buffini M, O'Halloran KD, O'Herlihy C, et al. Comparison of the contractile properties, oxidative capacities and fibre type profiles of the voluntary sphincters of continence in the rat. *J Anat*. 2010;217(3):187–195. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2010.01263.x
49. Chen SL, Wu M, Henderson JP, et al. Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. *Sci Transl Med*. 2013;5(184):184ra160. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005497
50. Benoit G, Quillard J, Jardin A. Anatomical study of the infra-montanal urethra in man. *J Urol*. 1988;139(4):866–868. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42664-4
51. Brading AF. The physiology of the mammalian urinary outflow tract. *Exp Physiol*. 1999;84(1):215–21.
52. Brading AF. The physiology of the mammalian urinary outflow tract. *Exp Physiol*. 1999;84:215–21. DOI: 10.1111/j.1469-445x.1999.tb00084.x
53. Ho KM, McMurray G, Brading AF, et al. Nitric oxide synthase in the heterogeneous population of intramural striated muscle fibres of the human membranous urethral sphincter. *J Urol*. 1998;159: 1091–1096.
54. Tokunaka S, Okamura K, Fujii H, Yachiku S. The proportions of fiber types in human external urethral sphincter: electrophoretic analysis of myosin. *Urol Res*. 1990;18(5):341–344. DOI: 10.1007/BF00300784
55. Bridgewater M, MacNeil HF, Brading AF. Regulation of tone in pig urethral smooth muscle. *J Urol*. 1993;150(1):223–228. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35451-4
56. Persson K, Andersson KE. Non-adrenergic, non-cholinergic relaxation and levels of cyclic nucleotides in rabbit lower urinary tract. *Eur J Pharmacol*. 1994;268(2):159–167. DOI: 10.1016/0922-4106(94)90185-6
57. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract *in vivo* and *in vitro*. *Br J Pharmacol*. 1992;107(1):178–184. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14483.x
58. Livingston BP. Anatomy and neural control of the lower urinary tract and pelvic floor. *Top Geriatr Rehabil*. 2016;32(4):280–294. DOI: 10.1097/TGR.0000000000000123
59. Hull T, Zutshi M. Chapter 78. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of defecatory dysfunction. In: *Female urology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. P. 761–72. DOI: 10.1016/B978-1-4160-2339-5.50127-0
60. Koelbl H, Strassegger H, Riss PA, Gruber H. Morphologic and functional aspects of pelvic floor muscles in patients with pelvic relaxation and genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol*. 1989;74(5):789–795.
61. Jundt K, Kiening M, Fischer P, et al. Is the histomorphological concept of the female pelvic floor and its changes due to age and vaginal delivery correct? *Neurourol Urodyn*. 2005;24(1):44–50. DOI: 10.1002/nau.20080
62. Tobin C, Joubert Y. Testosterone-induced development of the rat levatorani muscle. *Dev Biol*. 1991;146(1):131–138. DOI: 10.1016/0012-1606(91)90453-a
63. Niel L, Willemsen KR, Volante SN, Monks DA. Sexual dimorphism and androgen regulation of satellite cell population in differentiating rat levator ani muscle. *Dev Neurobiol*. 2008;68(1):115–122. DOI: 10.1002/dneu.20580
64. Fritsch H, Frohlich B. Development of the levator ani muscle in human fetuses. *Early Hum Dev*. 1994;37(1):15–25. DOI: 10.1016/0378-3782(94)90143-0
65. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123(2):163–169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953653
66. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28(4):576–582. DOI: 10.1161/01.hyp.28.4.576
67. Robinson D, Tooze-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int*. 2013;19(4):155–162. DOI: 10.1177/1754045313511398
68. Somani YB, Pawelczyk JA, De Souza MJ, et al. Aging women and their endothelium: Probing the relative role of estrogen on

- vasodilator function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(2):H395–H404. DOI: 10.1152/ajpheart.00430.2018
69. Van Geelen JM, Doesburg WH, Thomas CM, Martin CB Jr. Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle and the urethral pressure profile. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141(4):384–392. DOI: 10.1016/0002-9378(81)90599-8
70. Ansari MA, Begum D, Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia. *Ann Saudi Med*. 2008;28(3):174–178. DOI: 10.5144/0256-4947.2008.174
71. Ito S, Juncos LA, Nushiro N., et al. Endothelium-derived relaxing factor modulates endothelin action in afferent arterioles. *Hypertension*. 1991;17(6 Pt. 2):1052–1056. DOI: 10.1161/01.hyp.17.6.1052
72. Tyuzikov IA. Pathogenetic Mechanisms of Influence of Testosterone Deficiency on Lower Urinary Tract Symptoms in Men. *Jeftektivnaja Farmakoterapija*. 2020;16(20):32–42. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-32-42
73. Riding DM, Hansrani V, McCollum C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:439–447. DOI: 10.2147/VHRM.S132827
74. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol*. 2011;52(10):657–663. DOI: 10.4111/kju.2011.52.10.657
75. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(5):788–796. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.007
76. Semczuk-Kaczmarek K, Platek AE, Filip M. Szymański FM. Co-treatment of lower urinary tract symptoms and cardiovascular disease — where do we stand? *Cent European J Urol*. 2020;73(1):42–45. DOI: 10.5173/cej.2020.0029
77. Sorge RE, Totsch SK. Sex Differences in Pain. *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1271–1281. DOI: 10.1002/jnr.23841
78. Li J, Baccei ML. Functional Organization of Cutaneous and Muscle Afferent Synapses onto Immature Spinal Lamina I Projection Neurons. *J Neurosci*. 2017;37(6):1505–1517. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3164-16.2016
79. Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, et al. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2018;45(9):720–729. DOI: 10.1111/joor.12661
80. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(12):859–866. DOI: 10.1038/nrn3360
81. Rovner GS, Sunnerhagen KS, Bjorkdahl A, et al. Chronic pain and sex-differences; women accept and move, while men feel blue. *PLoS One*. 2017;12(4): e0175737. DOI: 10.1371/journal.pone.0175737
82. Martin LJ, Acland EL, Cho C, et al. Male-Specific Conditioned Pain Hypersensitivity in Mice and Humans. *Current Biol*. 2019;29(2):192–201. DOI: 10.1016/j.cub.2018.11.030
83. Dannecker EA, Liu Y, Rector RS, et al. Sex differences in exercise-induced muscle pain and muscle damage. *J Pain*. 2012;13(12):1242–1249. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.09.014
84. Arendt-Nielsen L, Sluka KA, Nie HL. Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *Pain*. 2008;140(3):465–471. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.09.027
85. Wegner A, Elsenbruch S, Rebernik L, et al. Inflammation-induced pain sensitization in men and women: does sex matter in experimental endotoxemia? *Pain*. 2015;156(10):1954–1964. DOI: 10.1097/j.jpain.0000000000000256
86. Monroe TB, Fillingim RB, Bruehl SP, et al. Sex Differences in Brain Regions Modulating Pain Among Older Adults: A Cross-Sectional Resting State Functional Connectivity Study. *Pain Medicine*. 2018;19(9):1737–1747. DOI: 10.1093/pm/pnx084
87. Gupta A, Mayer EA, Fling C, et al. Sex-based differences in brain alterations across chronic pain conditions. *Journal of Neuroscience Research*. 2017;95(1–2):604–616. DOI: 10.1002/jnr.23856
88. Henderson LA, Gandevia SC, Macefield VG. Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data. *Neuroimage*. 2008;39(4):1867–1876. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.045
89. Queme LF, Jankowski MP. Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr Opin Physiol*. 2019;11:1–6. DOI: 10.1016/j.cophys.2019.03.006
90. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int*. 2000;86(1):32–38. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00724.x
91. Celayir S. Is there a “bladder sex”? The relation of different sex hormones and sex hormone receptors in bladder in childhood. *Med Hypotheses*. 2002;59(2):186–190. DOI: 10.1016/s0306-9877(02)00245-1
92. Keast JR, Saunders RJ. Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat. *Neuroscience*. 1998;85(2):543–556. DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00631-3
93. Makela S, Strauss L, Kuiper G, et al. Differential expression of estrogen receptors alpha and beta in adult rat accessory sex glands and lower urinary tract. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;170(1–2):219–229. DOI: 10.1016/s0303-7207(00)00441-x
94. McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol*. 1986;248(4):532–549. DOI: 10.1002/cne.902480406
95. Savolainen S, Santti R, Streng T, et al. Sex specific expression of progesterone receptor in mouse lower urinary tract. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;230(1–2):17–21. DOI: 10.1016/j.mce.2004.11.008
96. Tincello DG, Taylor AH, Spurling SM, Bell SC. Receptor isoforms that mediate estrogen and progestagen action in the female lower urinary tract. *J Urol*. 2009;181(3):1474–1482. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.104
97. Bødker A, Balslev E, Juul BR, et al. Estrogen receptors in the human male bladder, prostatic urethra, and prostate: an immunohistochemical and biochemical study. *Scand J Urol Nephrol*. 1995;29(2):161–165. DOI: 10.3109/00365599509180557
98. Celayir S. Effects of different sex hormones on male rabbit urodynamics: an experimental study. *Horm Res*. 2003;60(5):215–220. DOI: 10.1159/000074034
99. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *Urol*. 2007;69(4):708–713. DOI: 10.1016/j.urolgy.2007.01.011
100. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci*. 2008;83(15–16):569–573. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.009

101. Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *BJU Int.* 2007;99(4):831–835. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06735.x

102. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol.* 2005;47(6):838–845. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.02.001

103. Azadzo KM, Tarcan T, Kozlowski R, et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol.* 1999;162(5):1768–1778.

104. Zhang Y, Chen J, Hu L, Chen Z. Androgen deprivation induces bladder histological abnormalities and dysfunction via TGF- β in orchiectomized mature rats. *Tohoku J Exp Med.* 2012;226(2):121–128. DOI: 10.1620/tjem.226.121

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Сергеевич Шорманов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией; адрес: Россия, 150000, Ярославская область, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; Scopus: 6507085029; eLibrary SPIN: 7772-8420; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Андрей Сергеевич Соловьев, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

Игорь Адамович Тюзиков, канд. мед. наук, врач-уролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-9020>; eLibrary SPIN: 3026-1218; e-mail: phoenix-67@list.ru

Сергей Владимирович Куликов, д-р мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>; eLibrary SPIN: 8894-6060; e-mail: kulikov268@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Igor S. Shormanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology; address: 5, Revolyutsionnaya str., 150000, Yaroslavl, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; Scopus: 6507085029; eLibrary SPIN: 7772-8420; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Andrey S. Solovyov, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

Igor A. Tyuzikov, Cand. Sci. (Med.), urologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>; eLibrary SPIN: 8894-6060; e-mail: kulikov268@yandex.ru

Sergey V. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>; eLibrary SPIN: 8894-6060; e-mail: kulikov268@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author