

УДК 616.13-003.7+615.276-08

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, Д.И. Гиллер

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ФАРМАКОДИНАМИКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ

До настоящего времени считается, что размер и локализация конкрементов в мочевыводящих путях не связаны с эффективностью литокинетической терапии (ЛКТ) [1]. Такое утверждение является дискуссионным, поскольку отсутствие теоретических знаний, касающихся патофизиологических механизмов элиминации конкрементов, ставит под сомнение эффективность предлагаемой схемы ЛКТ. Логично предположить, что в случае локализации крупного конкремента (>10мм) в верхней трети мочеточника элиминация может быть достигнута при максимальной релаксации гладкомышечных клеток (ГМК) и дилатации просвета мочевыводящих путей (МВП). Данную цель преследует назначение блокаторов α 1А-адреноблокаторов (α -АБ) при нефролитиазе [2]. Однако, желаемое функциональное состояние мочеточника достигается не у всех пациентов. Причины этого явления следует искать в десенситации α 1А-адренорецептора или уменьшении секреции норадреналина их пресинаптической части нейро-мышечного синапса; и/или повышении активности α 2-адренорецепторов, провоцирующих сокращение ГМК, что препятствует траффингу конкрементов. При этом вне зоны обсуждения остается роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые вводят в схему ЛКТ с целью анальгезии. Актуальность этого вопроса продиктована двумя обстоятельствами: во-первых, ингибирование ЦОГ сопровождается релаксацией стенки мочеточника, вследствие снижения внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} в ГМК [3]; во-вторых, у ряда пациентов имеется резистентность к НПВП [4], а следовательно, не во всех случаях в равной степени можно добиться дилатации стенки мочеточника. Причины разной фармакодинамики НПВП у пациентов с нефролитиазом при назначении ЛКТ не получили должного отражения в литературе. Гипотеза. Если предположить, что в когорте больных с нефролитиазом имеется индивидуальная резистентность к НПВП, то при

прочих равных условиях (прежде всего сходной чувствительности α 1А-адренорецептора) будут различаться параметры элиминации конкрементов из МВП (эффективность элиминации и скорость выведения).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности фармакодинамики НПВП при разной эффективности литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 61 пациента с визуализационными признаками наличия конкрементов в верхней трети мочеточника. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики нефролитиаза (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клиническо-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). Стандартная ЛКТ включала НПВП (диклофенак натрия, 100-150 мг/сут), α 1А-адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут) и антибиотики. Когорта больных распределена на две группы: с эффективной элиминацией конкремента – 40 пациентов (1-я группа), у которых по данным визуализационного контроля в течение 7 суток произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в среднюю треть мочеточника; а также с неэффективной элиминацией конкремента – 21 пациент (2-я группа), у которых локализация конкремента в МВП в течении 7 суток не изменилась. Анализ сроков выведения конкрементов из верхней трети мочеточника в 1-й группе позволил выде-

лить две подгруппы пациентов: с быстрой (в течении 72 ч) – подгруппа А и медленной – подгруппа Б (в течении 7 суток) элиминацией конкрементов. Средний размер конкремента составил в 1-й группе – 15,1±0,9 мм (min-max 7,0-25,0мм), во 2-й группе – 16,9±1,8 мм (min-max 7,0-25,0мм); межгрупповых различий не выявлено (p>0,05).

Анализ функциональной активности рецепторов проводили in vitro на суспензии тромбоцитов (Тц), для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание Тц в 1 мкл составляло 200 000 ± 20 000. В исследовании применяли арахидоновую кислоту (АА) и аспирин (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия). Для определения способности аспирина ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоциты предварительно инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [7]. В данном тесте критерием активности ЦОГ является чувствительность рецептора к ТхА2, синтез которого при метаболизме арахидоновой кислоты зависит от ингибирующего влияния аспирина. Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc. Во всех случаях отличие считалась статистически значимым при уровне значимости p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовательский вопрос – отличается ли активность ЦОГ в Тц на фоне стандартной ЛКТ при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника?

В 1-й группе до назначения ЛКТ ТхА2-рецептор характеризовался гиперреактивностью (табл. 1). Через 24 ч после введения высоких доз НПВП имело место ингибирование ЦОГ, отражением чего было снижение активности ТхА2-рецептора на 19,1% (P<0,001) по сравнению со значениями до начала ЛКТ. Обращает на себя внимание, что у 16 (40,0%) больных сохранялась гиперреактивность данного рецептора на уровне 59,9±0,5 (95% ДИ 58,8-60,9%). Данный факт, вероятно, можно трактовать как сохранение в течение 24 ч резистентности ЦОГ к НПВП у данной когорты пациентов [5]. Через 48 ч после начала ЛКТ у 5 (12,5%) пациентов отмечена элиминация конкрементов из МВП, при этом активность ТхА2-рецептора соответствовала диапазону гипореактивности – 37,0±0,4% (95% ДИ 35,8-38,2%). У оставшихся в 1-й группе пациентов активность данного рецептора значимо не изменялась (p>0,05) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. При этом у 22 пациентов имела место нормореактивность (44,5±1,3%; 95% ДИ 38,0-55,0%) и у 13 пациентов поддерживалась гиперреактивность ТхА2-рецептора (60,3±0,6%; 95% ДИ 56,0-63,0%). Следовательно, через 48 ч ЛКТ сохранялся контингент больных с резистентностью к НПВП. Через 72 ч по данным визуализационных методов исследования

Таблица 1.

Активность ТхА2-рецептора у пациентов при элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника на фоне стандартной литокинетической терапии (n=61)

Срок наблюдения	Активность ТхА2-рецептора (%)			
	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=21)	
	$\bar{X} \pm m$	Min – Max	$\bar{X} \pm m$	Min – Max
Исходный	63,4±0,8 (n=40)	53,0-74,0	68,9±0,9 P ₁₋₂ <0,001	62,0-75,0
24 ч	51,3±1,2 [#] (n=40)	40,0-63,0	63,1±0,8 [#] P ₁₋₂ <0,01	59,0-71,0
48 ч	50,4±1,5 (n=35)	38,0-63,0	61,9,0±0,6 P ₁₋₂ <0,001	56,0-67,0
72 ч	50,7±0,8 (n=20)	44,0-55,0	59,7±0,5* P ₁₋₂ <0,001	57,0-65,0
7 суток	38,1±0,8 [#] (n=20)	31,0-42,0	60,9±0,6 P ₁₋₂ <0,001	57,0-67,0

Примечание: * – достоверность различий показателя относительно предыдущего срока наблюдения на уровне p < 0,01; [#] – на уровне p < 0,001. P₁₋₂ – достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группой.

элиминация конкрементов из МВП подтверждена у 15 пациентов (37,5% от общей когорты 1-й группы); при этом активность ТхА2-рецептора снизилась на 40,0% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и составила $30,4 \pm 0,9\%$ (95% ДИ 28,4–32,4%). У оставшихся 20 пациентов активность ТхА2-рецептора находилась на уровне нормореактивности. Таким образом, элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника наблюдалась у пациентов с гипореактивностью ТхА2-рецептора, т.е. когда достигалось ингибирование ЦОГ на уровне 60–70%. Через 7 суток после начала ЛКТ у 20 (50%) обследованных пациентов 1-й группы подтверждена элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника. При этом активность ТхА2-рецептора снизилась на 24,9% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и соответствовала уровню гипореактивности. Данный феномен, судя по данным I и III квартилей активности ТхА2-рецептора (соответственно 33,5% и 36,9%), воспроизводился у всех пациентов данной группы. Таким образом, при назначении стандартной ЛКТ через 7 суток у всех пациентов 1-й группы наблюдалась элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника. При этом наблюдалось два пика выраженной элиминации конкрементов – 72 ч и 7 суток, когда эффект воспроизводился, соответственно, у 15 (37,5%) пациентов и 20 (50%) обследованных пациентов. Эффект элиминации конкрементов имел место во всех случаях когда на фоне ЛКТ воспроизводилось гипореактивность ТхА2-рецептора; через 72 ч активность данного рецептора снижалась до $30,4 \pm 0,9\%$ и через 7 суток – до $38,1 \pm 0,8\%$. Во 2-й группе до назначения ЛКТ также выявлена гиперреактивность ТхА2-рецептора, причем активность рецептора превышала таковую в 1-й группе на 8,7% ($p < 0,001$). Данный факт может отражать более высокий метаболизм арахидоновой кислоты связанный с развитием воспаления в МВП [6]. Через 24–48–72 ч после введения высоких доз НПВП активность ТхА2-рецептора постепенно снижалась, соответственно, на 8,4%, 10,2% и 13,4% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, назначение высоких доз НПВП в составе ЛКТ не обеспечивает элиминации конкрементов у пациентов 2-й группы. Обсуждая возможные причины повышения активности ТхА2-рецептора при нефролитиазе, следует упомянуть наличие хронического воспаления в МВП и нарушение пассажа мочи. На связь воспаления и усиления продукции простаноидов в мочеточнике впервые обратили внимание [7]. Было доказано, что неселективный (индометацин) и селективный ингибитор ЦОГ-2 (NS-398) подавляли сократи-

мость мочеточника и высвобождение простаноидов. При хронической обструкции мочеточника человека повышаются уровни мРНК и ЦОГ-2, тогда как при остром нарушении оттока мочи – возрастает активность микросомальной простагландин Е2-синтазы-1 (mPGES-1), обеспечивающей синтез ПГЕ2 [8].

В связи с актуальностью прогнозирования риска резистентности ЦОГ к НПВП у больных с нефролитиазом, представляет интерес межгрупповая разница активности ТхА2-рецептора. Установлено, что через 24 ч после введения высоких доз НПВП активность ТхА2-рецептора во 2-й группе была на 23,0% ($p < 0,01$), через 48 ч – на 22,8% ($p < 0,001$), через 72 ч – на 17,7% ($p < 0,001$) и через 7 суток на 59,8% ($p < 0,001$) больше, чем в 1-й группе. Наибольший интерес представляет точка исследования 7 суток после начала ЛКТ, поскольку к этому сроку элиминация конкрементов происходила у всех пациентов 1-й группы. Для прогнозирования использовали метод построения однофакторной модели логистической регрессии. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог активности ТхА2-рецептора (ТхА2-R crit) на уровне $\leq 35\%$. При значении показателя ТхА2 crit $> 35\%$ у пациента имела место резистентность ЦОГ к ингибирующему воздействию НПВП, при значении показателя ТхА2-R crit $\leq 35\%$ – высокая эффективность ингибирования ЦОГ. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляла 88,9% (95% ДИ 65,3%–98,6%) и специфичность – 92,1% (95% ДИ 78,6%–98,3%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,904 (95% ДИ 0,796 – 0,967).

Гипотеза. Если при эффективной и неэффективной элиминации конкремента выявлены различия активности ТхА2-рецептора, отражающие участие метаболита арахидоновой кислоты в тоническом сокращении стенки мочеточника, то логично предположить зависимость скорости перемещения конкрементов от (а) неадренергической стимуляции ГМК; (б) индивидуальной резистентности ЦОГ на введение НПВП в составе ЛКТ.

Исследовательский вопрос – зависит ли скорость траффика крупного конкремента в верхней трети мочеточника от активности ТхА2-рецептора, если таковая модулирует степень сокращения стенки мочеточника?

В когорте больных с подтвержденной элиминацией конкремента выявлена исходная гиперреактивность ТхА2-рецептора (табл. 2.), которая у пациентов с медленной элиминацией (7 суток, подгруппа Б) превышала таковую при быстром выведении конкрементов (72 ч, подгруппа А)

Таблица 2.

Активность ТхА2-рецептора при быстрой (подгруппа А) и медленной (подгруппа Б) элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника на фоне стандартной

Срок наблюдения	Активность ТхА2-рецептора			
	Подгруппа А		Подгруппа Б (n=20)	
	$\bar{X} \pm m$	Min – Max	$\bar{X} \pm m$	Min – Max
Исходный	60,2±0,8 (n=20)	53,0-66,0	66,6±0,9 (n=20) P _{А-Б} <0,001	61,0-74,0
24 ч	44,4±0,6 [#] (n=20)	40,0-51,0	58,2±0,8 [#] (n=20) P _{А-Б} <0,001	52,0-63,0
48 ч	40,7±0,6 [#] (n=15)	38,0-45,0	57,6±1,0 (n=20) P _{А-Б} <0,001	50,0-63,0
72 ч	30,4±0,9 [#] (n=15)	25,0-36,0	50,7±0,8 [#] (n=20) P _{А-Б} <0,001	44,0-55,0
5 суток	–		49,7±0,8 (n=20)	43,0-55,0
7 суток	–		38,5±0,8 [#] (n=20)	31,0-42,0

Примечание: * – достоверность различий показателя относительно предыдущего срока наблюдения на уровне $p < 0,05$; [#] – на уровне $p < 0,001$. P_{А-Б} – достоверность различий показателя между подгруппами А и Б.

на 10,6% ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с медленной элиминацией конкрементов возможно более высокое повышение тонического сокращения ГМК мочеточника, связанное с усилением синтеза ТхА2 при нефролитиазе.

Через 24 ч после начала ЛКТ в подгруппах А и Б активность рецептора снизилась, соответственно, на 26,3% и 12,6% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Через 48 ч у 5 (25,0%) у пациентов подгруппы А с завершённой элиминацией конкрементов активность ТхА2-рецептора уменьшилась на 38,5% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). У оставшихся пациентов подгруппы А активность данного рецептора понижалась на 32,4% по сравнению с исходным уровнем и – на 8,3% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$). Для сравнения в подгруппе Б активность рецептора уменьшилась на 13,5% по сравнению с исходным уровнем и не изменилась по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$). Таким образом, если через 24 ч после начала ЛКТ проявлялась первая волна снижения активности ЦОГ, причем более выраженная в подгруп-

пе А, то в течении последующих 24 ч выраженность ингибирующего эффекта НПВП заметно снижалась, особенно демонстративно это явление представлено в подгруппе Б. Через 72 ч после начала ЛКТ элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника подтверждена у 15 пациентов подгруппы А (75,0% от общей когорты данной подгруппы); при этом активность ТхА2-рецептора снизилась на 49,5% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и на – на 25,3% относительно предыдущего срока наблюдения ($p < 0,001$). В подгруппе Б активность ТхА2-рецептора снизилась значительно меньше – на 23,9% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и на 12,0% в сравнении с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$). Динамика снижения активности рецептора в обеих подгруппах свидетельствует, что через 24 ч, 48 ч и 72 ч после ЛКТ активность ТхА2-рецептора в подгруппе Б была выше, соответственно, на 31,1%, 41,5% и 66,8% ($p < 0,001$), чем в подгруппе А. Следовательно, при медленной элиминации конкремента степень ингибирования ЦОГ значительно ниже в подгруппе Б.

Таким образом, при проведении ЛКТ выявлены различия фармакодинамики НПВП, значение которых предусмотрено протоколами консервативного лечения пациентов с нефролитиазом. Во-первых, при быстрой элиминации конкрементов, процесс ингибирования ЦОГ включал две волны. Первая волна состояла из двух фаз – более выраженной фазы, проявляющейся в первые 24 ч, и меньшей по амплитуде снижения активности ТхА2-рецептора во второй фазе, которая приходилась на последующие 24 ч ЛКТ. С точки зрения совершенствования схемы консервативного лечения нефролитиаза, целесообразно выяснить причины ограничивающие ингибирование ЦОГ и при необходимости разработать альтернативные механизмы релаксации ГМК мочеточника уже через 48 ч после начала ЛКТ. Быстрая элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника завершалась через 72 ч на фоне заметного снижения активности ТхА2-рецептора (вторая волна десенситизации). Степень ингибирования ЦОГ при второй волне превосходила значения таковой при первой волне, если сравнивать амплитуду активности рецептора с исходным значением. Складывается впечатление, что у части больных чувствительных к НПВП происходит усиление ингибирующего эффекта за счет влияния других фармакологических препаратов входящих в состав ЛКТ. Поскольку стимуляция $\alpha 1$ -адренорецептора и ТхА2-рецептора сопровождается повышением внутриклеточного содержания Ca^{2+} [9,10], то можно предположить потенцирование эффектов норадреналина и ТхА2 на ГМК. В этом случае, блокада $\alpha 1$ -адренорецептора может проявляться снижением стимуляции ТхА2-рецептора. Во-вторых, при медленной элиминации конкрементов, процесс ингибирования ЦОГ включал три волны. Первая волна снижения активности ЦОГ и, соот-

ветственно, активности ТхА2-рецептора (менее выраженная, чем в подгруппе А) возникала через 24 ч с переходом на плато в течение следующих 24 ч. Вторая волна ингибирования ЦОГ проявлялась через 72 ч ЛКТ, в результате чего снижение амплитуды активности рецептора было сопоставимым с таковым при первой волне; более того степень ингибирования была аналогичной таковой при первой волне в подгруппе А, соответственно 23,9% и 26,3%. Достигнутое ингибирование ЦОГ сохранялось у пациентов в течение 48 ч (до 5 суток включительно). Снижение активности ТхА2-рецептора возобновилось через 7 суток – третья волна ингибирования ЦОГ, в процессе которой активность рецептора снизилась на 42,2% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и на 22,5% относительно предыдущего срока наблюдения ($p < 0,001$). Следовательно, фармакодинамика НПВП при медленной элиминации конкрементов характеризовалась торможением ингибирования фермента в двух временных промежутках – между 24 ч и 48 ч, а также между 3 и 5 сутками после назначения НПВП. При прочих равных условиях (размер конкремента, отсутствие возрастных и гендерных различий, одинаковая доза НПВП) наличие таких промежутков можно объяснить установлением динамического равновесия между сигнальными механизмами, ограничивающими и повышающими уровень внутриклеточного Ca^{2+} в ГМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование *in vitro* степени ингибирования ЦОГ при назначении НПВП позволит оптимизировать схему ЛКТ за счет включения фармакологических препаратов обеспечивающих усиление релаксации мышечной оболочки мочевыводящих путей.

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, Д.И. Гиллер.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ФАРМАКОДИНАМИКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ

Причины разной фармакодинамики нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с нефролитиазом при назначении литокинетической терапии (ЛКТ) не получили должного отражения в литературе. Цель исследования – установить особенности фармакодинамики НПВП при разной эффективности литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом. Материал и методы. Исследование носило проспективный характер и вклю-

чало 61 пациента с наличием конкрементов в верхней трети мочеточника. В течении 7 суток пациентам проводили стандартную ЛКТ, включающую $\alpha 1$ -адреноблокатор, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антибиотики. По данным визуализационного контроля траффика конкремента когорта больных распределили на две группы: с эффективной (1-я группа) и неэффективной (2-я группа) элиминацией конкремента. Критерием активно-

сти ЦОГ являлась чувствительность рецептора к ТхА2, синтез которого зависел от ингибирующего влияния аспирина. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Результаты. На момент госпитализации у пациентов выявлена гиперреактивность ТхА2-рецептора. При назначении стандартной ЛКТ через 7 суток у пациентов 1-й группы наблюдалась элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника; эффект достигался на фоне гипореактивности ТхА2-рецептора. Кинетика ингибирования ЦОГ-индуцированной внутриклеточной сигнализации определяла быструю и медленную элиминацию конкрементов. Во 2-й группе данный феномен не воспроизводился, при этом у пациентов на протяжении 7 суток сохранялась гиперреактивность ТхА2-рецептора. По результатам моделирования риска не-

эффективной элиминации конкрементов через 7 суток после начала ЛКТ критический порог активности ТхА2-рецептора (ТхА2-R crit) составил $\geq 35\%$. При быстрой элиминации конкрементов процесс ингибирования ЦОГ включал две волны, которые проявлялись через 24 ч и 72 ч после начала ЛКТ. При медленной элиминации конкрементов ингибирования ЦОГ включал три волны, которые воспроизводились, соответственно, через 24 ч, 72 ч и 7 суток ЛКТ. Заключение. Исследование *in vitro* степени ингибирования ЦОГ при назначении НПВП позволит оптимизировать схему ЛКТ за счет включения фармакологических препаратов, обеспечивающих усиление релаксации мышечной оболочки мочевыводящих путей

Ключевые слова: нефролитиаз, литокINETическая терапия, моторика мочеточника, циклооксигеназа, ТхА2-рецептор.

E.F. Barinov, Yu.Yu. Malinin, Kh.V. Grigoryan, D.I. Giller

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

PHARMACODYNAMICS OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN LITOKINETIC THERAPY IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS

The reasons for the different pharmacodynamics of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with nephrolithiasis during lithokinetic therapy (LKT) have not been adequately reflected in the literature.

The purpose of the study was to establish the features of the pharmacodynamics of NSAIDs with different effectiveness of LKT in patients with nephrolithiasis. Material and methods. The study was prospective and included 61 patients with calculi in the upper third of the ureter. For 7 days, patients underwent standard LBT, including an $\alpha 1A$ -blocker, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and antibiotics. According to the imaging control of calculus traffic, the cohort of patients was divided into two groups: with effective (group 1) and ineffective (group 2) elimination of calculus. The criterion of COX activity *in vitro* was the sensitivity of the receptor to ТхА2, the synthesis of which was depended on the inhibitory effect of aspirin. Platelet aggregation was assessed by the turbidimetric method using a ChronoLog analyzer (USA). Results. During hospitalization of patients, the ТхА2-receptor hyperreactivity was revealed.

When the standard LCT was prescribed after 7 days in the 1st group, the elimination of calculi from the upper third of the ureter was observed; the effect was reproduced in case of ТхА2 receptor hyporeactivity. Fast and slow elimination of calculi. was determined by the kinetics of inhibition of COX-induced intracellular signaling. In group 2, this phenomenon was not reproduced, while the ТхА2 receptor hyperreactivity persisted for 7 days. According to the results of modeling the risk of ineffective elimination of calculi 7 days the onset of LKT, the critical threshold of ТхА2 receptor activity (ТхА2-R crit) was $\geq 35\%$. With the rapid elimination of calculus, COX inhibition was observed 24 hours and 72 hours after the start of LKT. With slow elimination of calculus, COX inhibition included three waves, which were reproduced, respectively, after 24 hours, 72 hours and 7 days of LKT. Conclusion. An *in vitro* analysis the degree of COX inhibition will allow optimizing the scheme LKT that will provide increase the relaxation of the muscular tunica of the urinary tract.

Key words: nephrolithiasis, lithokinetic therapy, ureteral motility, $\alpha 1A$ -adrenergic receptor blocker, P2X receptor.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zi-Hao X., Yang Y.-H., Zhou Sh., Lv J.-L. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stent for acute upper urinary tract obstruction with urosepsis. *J Infect Chemother.* 2021; 27 (2): 323-328. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.022
2. Koski R.R., Zufall W.H. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. *J Pharm Technol.* 2018; 34 (2): 54-61. doi: 10.1177/8755122517750398

REFERENCES

1. Zi-Hao X., Yang Y.-H., Zhou Sh., Lv J.-L. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stent for acute upper urinary tract obstruction with urosepsis. *J Infect Chemother.* 2021; 27 (2): 323-328. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.022
2. Koski R.R., Zufall W.H. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. *J Pharm Technol.* 2018; 34 (2): 54-61. doi: 10.1177/8755122517750398

3. Wang J., Han M., Kuang J. et al. Personalized antiplatelet therapy based on clopidogrel/aspirin resistance tests in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: Study protocol of a multi-center, single-blinded and randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2021; 108: 106507. doi: 10.1016/j.cct.2021.106507
4. Huang Z.A., Scotland K.B., Li Y. Determination of urinary prostaglandin E(2) as a potential biomarker of ureteral stent associated inflammation. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2020; 1145: 122107. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122107
5. Jerde T.J., Calamon-Dixon J.L., Bjorling D.E., Nakada S.Y. Celecoxib inhibits ureteral contractility and prostanoid release. *Urology*. 2005; 65 (1): 185-190. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.057
6. Luo R., Kakizoe Y., Wang F. et al. Deficiency of mPGES-1 exacerbates renal fibrosis and inflammation in mice with unilateral ureteral obstruction *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 312 (1): F121-F133. doi: 10.1152/ajprenal.00231.2016
7. Jiang R.-S., Zhang L., Yang H., Zhou M.-Y., Deng C.-Y., Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48 (7): 996-1006. doi: 10.1111/1440-1681.13502
8. Liyan Xu, Yan W. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients *Acta Neurol Belg*. 2022; 122: 1057-1064. doi: 10.1007/s13760-021-01714-1
9. Hennenberg M., Tamalunas A., Wang Y. et al. Inhibition of agonist-induced smooth muscle contraction by picotamide in the male human lower urinary tract outflow region. *Eur J Pharmacol*. 2017; 803: 39-47. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.022
10. Drumm B.T., Rembetski B.E., Cobine C.A. et al. Ca²⁺ signalling in mouse urethral smooth muscle in situ: role of Ca²⁺ stores and Ca²⁺ influx mechanisms. *J Physiol*. 2018; 596 (8): 1433-1466. doi: 10.1113/JP275719
3. Wang J., Han M., Kuang J. et al. Personalized antiplatelet therapy based on clopidogrel/aspirin resistance tests in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: Study protocol of a multi-center, single-blinded and randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2021; 108: 106507. doi: 10.1016/j.cct.2021.106507
4. Huang Z.A., Scotland K.B., Li Y. Determination of urinary prostaglandin E(2) as a potential biomarker of ureteral stent associated inflammation. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2020; 1145: 122107. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122107
5. Jerde T.J., Calamon-Dixon J.L., Bjorling D.E., Nakada S.Y. Celecoxib inhibits ureteral contractility and prostanoid release. *Urology*. 2005; 65 (1): 185-190. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.057
6. Luo R., Kakizoe Y., Wang F. et al. Deficiency of mPGES-1 exacerbates renal fibrosis and inflammation in mice with unilateral ureteral obstruction *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 312 (1): F121-F133. doi: 10.1152/ajprenal.00231.2016
7. Jiang R.-S., Zhang L., Yang H., Zhou M.-Y., Deng C.-Y., Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48 (7): 996-1006. doi: 10.1111/1440-1681.13502
8. Liyan Xu, Yan W. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients *Acta Neurol Belg*. 2022; 122: 1057-1064. doi: 10.1007/s13760-021-01714-1
9. Hennenberg M., Tamalunas A., Wang Y. et al. Inhibition of agonist-induced smooth muscle contraction by picotamide in the male human lower urinary tract outflow region. *Eur J Pharmacol*. 2017; 803: 39-47. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.022
10. Drumm B.T., Rembetski B.E., Cobine C.A. et al. Ca²⁺ signalling in mouse urethral smooth muscle in situ: role of Ca²⁺ stores and Ca²⁺ influx mechanisms. *J Physiol*. 2018; 596 (8): 1433-1466. doi: 10.1113/JP275719