

Фундаментальные исследования в НИИ урологии

Фундаментальные исследования – основа разработки и совершенствования новых методов диагностики и лечения урологических заболеваний. Для их выполнения необходима современная экспериментальная база. НИИ урологии создавался как основное учреждение для проведения фундаментальных, экспериментальных и клинических исследований.

Моделирование заболеваний в эксперименте на животных в ситуациях, максимально воспроизводящих патогенез и клиническую картину, является обязательным этапом фундаментальных исследований. Экспериментальные исследования, проводимые в НИИ урологии в течение более 20 лет, базируются именно на этом принципе: разработан целый ряд экспериментальных моделей урологических заболеваний, изучен их патогенез и определены современные методы лечения.

Основными направлениями фундаментальных исследований в урологии являются:

- изучение биологических особенностей клеток и тканей, формирующих структуру патологического процесса;
- исследование нейроэндокринных механизмов воздействия на клеточные и тканевые структуры, как основы формирования адаптивного процесса;



*Андрей Владимирович Сивков,
Первый заместитель директора НИИ урологии по научной работе*

- изучение клеточных взаимодействий и клеточных коопераций, как формы реализации репаративной регенерации;
- изучение этиологических, морфофункциональных и патогенетических особенностей и механизмов развития различных форм воспалительной реакции;
- изучение биологических особенностей паренхиматозно-стромальных взаимодействий в опухолях мочеполовой системы для диагностики, определения прогноза и выбора лечебной тактики;
- выявление механизмов нарушения функции мочевых путей при различных урологических за-

болеваниях и методов стимуляции резервных возможностей поврежденных органов;

- изучение дисметаболических процессов, ведущих к патологическому кристаллообразованию, как основы формирования мочекаменной болезни и разработки методов профилактики и лечения;

- изучение патогенеза почечной недостаточности и путей заместительной и стимулирующей терапии;

- разработка медикаментозных и биологических методов коррекции гормональной недостаточности, нарушений сперматогенеза и эректильной функции. ■

Многочисленными экспериментальными исследованиями доказаны положения, высказанные профессором А.Л. Шабодом еще в 80-х годах прошлого века: «Развитие **инфекции органов мочеполовой системы**, в том числе пиелонефрита, происходит преимущественно восходящим путем».

В своем развитии любой воспалительный процесс может быть дифференцирован на три формы. Основанием для этой дифференцировки является соотношение разных видов мононуклеаров и цитокиновых реакций.

I. Агрессивная форма. Приводит к потере функционально-значимой паренхимы.

II. Стабилизированная форма. Характеризуется активацией противовоспалительных цитокинов.

III. Регрессивная форма. Проявляется значительным снижением репаративной регенерации и приводит к затягиванию и деформации фазы репарации и, как следствие, хронизации процесса.

Следует отметить, что существует ряд факторов, способствующих распространению мочевой инфекции. Это прежде всего многие хронические бактериальные инфекции мочевых путей, а также медицинские интервенции и связанные с ними биофильм-инфекции. Именно биопленками обусловлены до 60% внутрибольничных инфекций.

Кроме того, распространению инфекции способствуют нарушения уродинамики верхних мочевых путей, которые на фоне мочеточниково-лоханочного рефлюкса вызывают заброс инфицированной мочи в почку и приводят в дальнейшем к развитию пиелонефрита.

Разработанная в нашем институте методика многоканальной импедансной пиелоуретерографии в комбинации с пиеломанометрией позволила объективизировать варианты нарушений транспорта мочи по верхним мочевым путям,

лежащих в основе развития пиелонефрита и прогрессивного ухудшения функции почки и разработать патогенетические основы лечебной тактики.

Одним из актуальных направлений лечения инфекций мочевыводящих путей является изучение действия бактериофагов. Бактериофаги – это биологические нанообъекты, которые находятся в антагонистических отношениях с бактериальными клетками. Их антибактериальный эффект обусловлен специфическим лизисом бактерий в очаге воспаления.

С участием НИИ урологии разработана серия препаратов бактериофагов, успешно используемых в практике.

Важным является изготовление препарата бактериофага для конкретного пациента, с учетом индивидуальных особенностей штаммов патогенных микроорганизмов, так называемая персонально-ориентированная терапия.

В последние годы одним из актуальных направлений фундаментальных исследований являются работы в области **онкоурологии**.

Они касаются изучения особенностей метаболизма злокачественных новообразований с целью выявления наиболее специфичных маркеров диагностики и прогнозирования течения опухолевого процесса, а также методов воздействия на различные его этапы; выяснения особенностей морфологических трансформаций опухолевой ткани (изменение структуры ДНК, генные aberrации, появление клеток-химер, несущих признаки различных гистогенетических групп, нарастание катаплазии клеточных форм); определения вариантов и эффективности защиты макроорганизма от опухоли (оценка иммунного статуса, как прогностического фактора течения опухолевого процесса).

Одним из основных методов диагностики рака предстательной железы до настоящего времени остается определение ПСА крови. Однако, имеющиеся ограничения метода, связанные с недостаточной специфичностью измерений в «серой зоне», в ряде случаев вызывают затруднения выявления заболеваний.

В связи с этим актуальными являются исследования молекулярных нарушений при раке предстательной железы. В НИИ урологии проведенные разработки в этом направлении позволили доказать диагностическую значимость ряда белков, в том числе AGR2, для выявления РПЖ и создать панель белковых маркеров с чувствительностью 79%. Отмечена важность хипсина как нового высокоспецифичного маркера РПЖ, определяемого энзимным методом на стандартном оборудовании.

Другим важным аспектом прогнозирования развития злокачественных новообразований является определение преимущественного пути метаболизма опухоли (аэробный, представленный циклом трикарбоновых кислот или анаэробный – представленный гликолизом). В случаях доминанты гликолиза (филогенетически более древнего пути метаболизма), по сравнению с циклом Кребса, опухоль проявляет большие признаки злокачественности.

Использование электронной автордиографии позволяет по увеличению числа автографов судить об интенсивности обмена ДНК, пролиферативной активности клеток паренхимы опухоли и скорости роста новообразования. Именно интенсивность обмена ДНК лежит в основе диагностической и лечебной эффективности применения всех вариантов фотодинамического феномена.

Следующим направлением фундаментальных исследований является **функциональная диагностика**

верхних и нижних мочевых путей в эксперименте и клинике.

Разработан комплекс методов и аппаратура для функциональной оценки состояния верхних мочевых путей:

- пиело-уретероманометрия;
- электро-пиело-уретерография;
- импедансная уретерография.

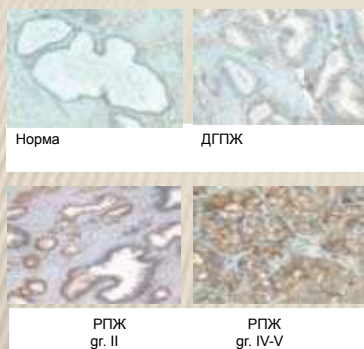
В настоящее время изучены следующие патологические состояния: изменение уродинамики при стриктурах мочеточника разной локализации; разные варианты нарушений уродинамики у больных МКБ; влияние ДЛТ на сократимость мочеточника в зависимости от исходных функциональных нарушений; влияние длительности стентирования мочеточника на функцию мочевыводящих путей; влияние эндопротезирования мочеточника на эвакуаторную функцию; особенности функционирования единственной почки.

Интересными являются исследования мочевых путей *in vitro* в условиях электро- и фармакостимуляции.

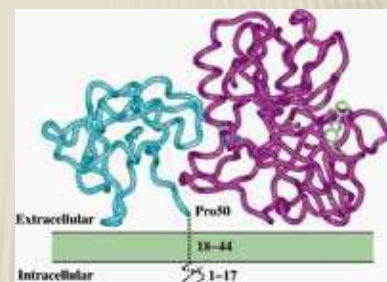
Изучены: характер нарушений сократимости мочеточника у взрослых и детей с обструктивными уропатиями; нарушения адрено- и холинэргической регуляции детрузора; нарушения сократительной активности гипертрофированного мочевого пузыря при обструкции и механизмы терапевтического эффекта α -адреноблокаторов при ДГПЖ.

Экспериментальными исследованиями было показано, что важным фактором развития ДГПЖ является адекватность компенсаторной реакции детрузора в ответ на увеличенное сопротивление уретры. Дисбаланс между увеличением массы миоцитов и неоваскуляризацией приводит к уменьшению активности части мышечных клеток и развитием соединительной ткани между пучками мышечных волокон (перимускулярный склероз).

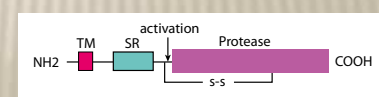
СТРУКТУРА БЕЛКА ХЕПСИНА



Immunohistochemical detection of hepsin in tissue sections. Antibodies Neutralizing Hepsin Protease Activity Do Not Impact Cell Growth but Inhibit Invasion of Prostate and Ovarian Tumor Cells in Culture J. Xuan et al. Cancer Research 2006; 66(7): 3611-3619



сиреневый – протеазный домен, голубой – SRCR домен, зеленый – активный центр



Последний фактор может лежать в основе нарушения генерации и распространения возбуждения по детрузору, что приводит к формированию состояния, называемого гиперактивным мочевым пузырем.

Важную роль играют фундаментальные исследования, посвященные изучению дисметаболических процессов, ведущих к патологическому кристаллообразованию, как основы формирования **мочекаменной болезни**. По результатам этих исследований разрабатываются схемы профилактики и лечения МКБ.

В институте разработана схема образования мочевых конкрементов из оксалата кальция. Изучены ингибиторы и активаторы (промоторы) кристаллообразования. Выявлено, что макромолекулы мочи (гликопротеидами почечного происхождения), проявляют свойства ингибиторов (при некоторых условиях промоторов) нуклеации, роста, агрегации кристаллов и их адгезии на поверхности эпителиоцитов. Оценена вероятность кристалло- и камнеобразования по степени относительной перенасыщенности мочи, прямого измерения дина-

мики кристаллообразования, а также по изменению интенсивности светорассеяния в модельной системе, содержащей мочу больного, в которой индуцируется процесс образования кристаллов оксалата кальция. Последнее позволяет определить прогноз вероятности рецидивов мочевых камней, оценить эффективность лечения, провести тестирование препаратов, применяемых для предупреждения камнеобразования и разработать новые схемы противорецидивного лечения.

В клинической практике по-прежнему актуальным остается вопрос профилактики и лечения **острой и хронической почечной недостаточности**. При изучении патогенеза острой постишемической почечной недостаточности была продемонстрирована важная роль активных форм кислорода, инициирующих перекисное окисление мембранных липидов почечных структур, а также избыточной генерации оксида азота, вызывающих так называемый оксидативный и нитрозативный стресс, в развитии постишемических функциональных расстройств. В недавно проведенных совместно с Институтом

ОБРАЗОВАНИЕ МОЧЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ ИЗ ОКСАЛАТА КАЛЬЦИЯ



физико-химической биологии им. Белозерского исследования было показано, что основным источником генерации патогенных активных форм кислорода и оксида азота являются митохондрии эпителия почечных канальцев. Избыточная продукция активных радикалов, повреждающих клеточные структуры, возрастает по мере утраты способности митохондриями поддерживать трансмембранный потенциал и АТФ-синтезирующую активность.

Использование как традиционных (локальное охлаждение органа, антиоксиданты), так и новых средств противоишемической защиты позволяет в значительной мере предотвратить развитие постишемических функциональных расстройств. Из новых перспективных направлений мы изучили возможность использования нового класса антиоксидантов, селективно накапливающихся в митохондриях, способствующих сохранению их функциональной полноценности и препятствующих активации окислительного и нитрозативного повреждения клеток почки. Их эффективность существенно

превосходит противоишемическую защиту традиционными антиоксидантами.

Другим подходом, разработка которого началась относительно недавно, является стимуляция регенераторного потенциала поврежденного органа с помощью фармакологических или биологических средств. Исследованиями наших сотрудников показано, что, введение гипохлорита натрия в доишемическом периоде активирует адаптогенные реакции в клетках почки за счет предварительной «окислительной тренировки». Это ускоряет репаративные процессы и восстановление функциональной полноценности органа.

Сходные эффекты оказывает предварительная «ишемическая тренировка органа», заключающаяся в кратковременном пережатии сосудов перед основным ишемическим этапом операции, или «гипоксическая тренировка организма», состоящая в цикле сеансов дыхания смесью, обедненной кислородом.

Стимуляция регенераторного потенциала ишемизированной почки достигается также введе-

нием **стволовых клеток**, полученных из костного мозга, как непосредственно в орган, так и в системный кровоток. Это предупреждает гибель животных от острой почечной недостаточности и ускоряет восстановление функциональной полноценности почки в постишемическом периоде.

Клеточные технологии за счет стимуляции регенераторных процессов позволяют существенно улучшить состояние органов мочеполовой системы не только при их остром повреждении, но и при хронических заболеваниях. На экспериментальных моделях хронической почечной недостаточности и стойкого нарушения сперматогенеза у крыс сотрудниками нашего института было показано, что введение костномозговых мезенхимальных стволовых клеток, а также ткане-специфических клеток-предшественников, способствует нормализации биохимических показателей функции поврежденной почки, улучшению параметров сперматогенеза с восстановлением в большинстве случаев ранее утраченной фертильности самцов.

Проведение фундаментальных исследований поднимает на качественно новый уровень методологическое понимание проблем патогенеза уронефрологических заболеваний и открывает широкие перспективы использования результатов этих исследований в клинической практике для разработки углубленных стандартов диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Все это ведет к повышению эффективности оказания специализированной помощи и улучшению качества жизни урологических больных. ■

**О.И. Аполихин,
А.В. Сивков,
Ю.В. Кудрявцев,
В.И. Кирпатовский,
С.А. Голованов**