

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ НОЦИЦЕПЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПРОСТАТИТІ

Ігор І. Горпинченко, Каміль Р. Нуріманов, Олена А. Недогонова

ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Необхідність розуміння патофізіології простатиту визначається його поширеністю, зазвичай хронічним прогресуючим перебігом, значимим впливом на якість життя, фертильність та сексуальність. Сучасний арсенал лікарських засобів дозволяє досягти клінічно значимого ефекту. Поряд з цим, для підвищення ефективності лікування широко застосовують нефармакологічні методики. Однак, не зважаючи на значні успіхи лікування простатиту, проблеми недостатньої ефективності залишаються невирішеними сучасною урологією і допомогти цим хворим вкрай важко. Розуміння патофізіології захворювання завжди було ключем для успіхів діагностики та лікування. Саме тому актуальне визначення механізмів розвитку больових проявів простатиту.

Мета. Описати основні молекулярні механізми рецепції пошкодження тканин, зокрема передміхурової залози, які сприймаються як больові відчуття.

Матеріали та методи. Проведено оцінку сучасної літератури, присвяченої механізмам створення нервових імпульсів внаслідок пошкодження та запалення передміхурової залози. Проведено пошук у базах даних MEDLINE та Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського.

Результати. Визначено основні молекулярні механізми ноцицепції при хронічному простатиті. Представлено огляд сучасної літератури, присвяченої дослідженню механізмів болю, як біологічно значимого сигналу про пошкодження на молекулярному рівні рецепції. Зосереджено увагу на особливостях ноцицепції при простатиті, її зв'язку з продукцією медіаторів запалення, можливих механізмах гіпералгезії та алодинії. Внаслідок стресу та пошкодження тканин посилюється продукція і вивільнення медіаторів запалення, таких як інтерлейкіни, інтерферон, простагландини, брадикінін, аденозинтрифосфат, протони та фактор росту нервів. Ці медіатори активують больові рецептори, які розташовані на нервових закінченнях та являють собою іонні канали різних типів: транзиторного рецепторного потенціалу, кислотні, пурінергічні та канали витоку іонів калію.

Висновок. Представлені дані літератури описують механізми ноцицепції, гіпералгезії та алодинії при хронічному простатиті, розуміння яких може бути підґрунтям для розробки нових методів діагностики та лікування.

Ключові слова: простата, медіатори запалення, інтерлейкіни, ноцицепція, рецептори болю, гіпералгезія, алодинія

ВСТУП

Хронічний простатит – це поширена патологія зі складним патогенезом. Клінічні прояви захворювання визначаються комбінацією дизуричного, больового, простатоспецифічного, інфекційного, неврологічного та м'язово-тонічного доменів, які мають власні специфічні механізми. Беззаперечний вплив проста-

титу на сексуальність, якість життя та фертильність. В зв'язку з цим дослідження природи симптомів хронічного простатиту, зокрема болю, залишаються актуальними для сучасної урології.

При хронічному простатиті відбуваються пов'язані з імунологічними механізмами запалення модуляція та/або збільшення експресії специфічних

іонних каналів, які призводять до відчуття болю з ознаками гіпералгезії та аллодинії, регіонарної гіперактивності внутрішніх органів. Біль при простатиті зосереджується не лише в передміхуровій залозі, але зазвичай вражає прилеглі до неї ділянки, які іннервуються спинномозковими нервами L5–S2. Рецептори цих нервів відіграють роль біологічних сенсорів у нормальній фізіологічній діяльності цих органів та значно активізуються при запаленні передміхурової залози [1]. Стрес та пошкодження тканин посилюють продукцію та вивільнення медіаторів запалення, таких як інтерлейкіни (IL), інтерферон (IFN), простагландини, брадикінін, аденозинтрифосфат (АТФ), протони та фактор росту нервів (NGF). Ці медіатори активують больові рецептори, які розташовані на нервових закінченнях та включають іонні канали типів ASIC, TRPV і P2X [2]. Таким чином, запускається механізм відчуття болю, який є предметом даної роботи.

Метою даного дослідження було описати основні молекулярні механізми рецепції пошкодження тканин, зокрема передміхурової залози, які сприймаються як больові відчуття.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено оцінку сучасної літератури, присвяченої механізмам створення нервових імпульсів внаслідок пошкодження та запалення передміхурової залози. Проведено пошук у базах даних MEDLINE та Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського. Дослідження проводилось із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» та схвалене локальною комісією з питань етики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Огляд літератури показав, що однією з ключових ланок реакції на пошкодження тканин є відповідна запальна реакція, медіатори якої змінюють клітинний та тканинний гомеостаз, що супроводжується відчуттям болю. Так підвищення рівня фактору некрозу пухлини (TNF)- α та IL-1 β у секреті передміхурової залози характерні для пацієнтів з хронічним простатитом/синдромом хронічного тазового болю (ХП/СХТБ) [3, 4]. Підвищення рівня IL-10, IL-8, IL-6, IL-2, IL-17, IL-1 β , IL-8 та наявність аутореактивних імунних клітин (Th1 і Th17) визначені у зразках сперми пацієнтів з ХП/СХТБ [5, 6]. Поряд з цим клінічне значення змін вмісту цитокінів вивчене недостатньо. Показано, що значне підвищення IL-10, IL-8, IL-6, IL-2, а також IFN- γ у сім'яній плазмі прямо корелює з тяжкістю болю у чоловіків із ХП/СХТБ [7, 8]. Навпаки, одне дослідження повідомило про відсутність суттєвої різниці в IL-8 між пацієнтами та контрольною групою [9].

Результати наших досліджень також не завжди відповідали роботам інших авторів. Так було встановлено, що ХП/СХТБ супроводжується достовірним збільшенням у сім'яній плазмі та сироватці крові концентрації секреторного лейкопротеазного інгібітора (SLPI), туморнекротичного фактора- α , IL-8, IL-17 та зниженням концентрації IL-6 та TGF- β 1 порівняно з даними здорових чоловіків ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці між показниками SLPI, IL-8, TNF- α , IL-23, IL-17, TGF- β 1 в еякуляті хворих запальної та незапальної форм ХП/СХТБ не встановлено ($p < 0,05$). Концентрація IL-6 в еякуляті хворих на запальну форму ХАП більша, ніж у хворих з незапальною формою ХАП ($p = 0,010$) [10].

Поряд зі значимими змінами рівнів інтерлейкінів еякуляту у пацієнтів з простатитом, дані щодо їх кореляції з активністю клінічних симптомів ми отримали неоднозначні результати. На нашу думку це пояснюється різноманітністю індивідуальних реакцій, та невеликим об'ємом матеріалу дослідження [11, 12].

Окрім продукції медіаторів запалення експериментально показано підвищену щільність сенсорних нервових волокон та тучних клітин, як морфологічне підґрунтя хронізації болю при ХП/СХТБ [13, 14]. Участь тучних клітин у виникненні болю також була показана експериментально на моделі аутоімунного простатиту [15, 16]. Передбачається, що хронічний біль при ХП/СХТБ може бути наслідком дегрануляції тучних клітин на нервових закінченнях, що змінює характер нейротрансмісії [17]. Клінічні дослідження пацієнтів з ХП/СХТБ також показали підвищений рівень тучних клітин і NGF у простатичному секреті та зразках сечі [18, 19]. Відомо також, що NGF сприяє запаленню шляхом дегрануляції тучних клітин і сенсибілізації С-волокон аферентних нейронів, залучених до передачі болю [20]. Зокрема NGF може посилювати виділення сенсорними нейронами медіаторів болю — субстанції Р і пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну [21]. Також внаслідок активації циклооксигенази виявлено присутність дуже високих рівнів простагландину E₂ (PGE₂) в секреті простати, що викликало такі ознаки запалення як біль, лихоманка та набряк. Крім того, показано антагоністичний вплив PGE₂ на вплив β -ендорфіну [22].

Ряд статей висвітлює роль в патогенезі хронічного простатиту центральної сенсибілізації, яку ми не розглядаємо докладно у даному огляді. Однак відмітимо, що в експериментальних моделях виявлено ознаки центральної сенсибілізації внаслідок хімічного подразнення тканин простати. Подібно до пацієнтів із ХП/СХТБ, ці експериментальні моделі можуть викликати у тварин класичні ознаки запалення простати. Про розвиток центральної сенсибілізації свідчив підвищений рівень експресії білку c-fos нервовими клітинами сегментів L6 і S1 спинного мозку [23, 24].

Ноцицептори як вхідні ворота болю при ХП/СХТБ

Показано, що при простатиті може спостерігатися підвищена експресія ноцицептивних іонних каналів і рецепторів нервових закінчень передміхурової залози, а також у клітинах дорзального рогу спинного мозку. Показано наявність прямого зв'язку між ацидозом тканин і болем. Звичайно запалення супроводжується зниженням рН (збільшенням концентрації протонів), що, у свою чергу, активує ноцицептори [25]. Крім того, ендогенні медіатори запалення, такі як PGE₂, брадикінін, АТФ і хемокіни, вивільнені та накопичені в уражених тканинах, сенсibiliзують ноцицептори, що призводить до тривалого болю [26, 27]. Основні іонні канали, пов'язані із відчуттям болю, це канали транзитного рецепторного потенціалу (TRP), як V1-ванілоїдного підтипу (TRPV1), так і A1 (TRPA1), кислотні ASIC, іонотропні пуринергічні канали типу P2X 59 і «канали відтоку калію» TREK-1 і TREK-2.

Ванілоїдні рецептори

У людини канали TRP, безпосередньо залучені до передачі болю при простатиті. Часто біль при ХП/СХТБ описується пацієнтами як пекучий біль, який можна порівняти з болем, про який повідомляють люди після внутрішньоміхурового застосування капсаїцину. Тому, вважається, що рецептор тепла та капсаїцину TRPV1 відіграє вирішальну роль у відчутті болю при простатиті [2].

Канали TRP включають 6 підродин і 28 типів каналів, які відіграють важливу роль у сприйнятті тепла та кислого рН [28, 29]. Вони в основному експресуються в нейронах, які посилають сенсорні сигнали вісцеральних органів, таких як простата, область навколо уретри, еякуляційні протоки, шкіра та м'язові структури сечостатевого тракту. При больових патологічних станах сечостатевих органів має місце збільшена експресія TRPV1 [30, 31].

Посилену експресію цих каналів викликають медіатори запалення, такі як NGF. Це відбувається як на генному рівні, так і за рахунок перенесення функціональних каналів до плазматичної мембрани [32]. Моделі TRPV1-нокаутних мишей показали, що TRPV1 необхідний для відчуття болю та термічної гіпералгезії [33]. Використання блокаторів або антагоністів TRPV1 викликає зменшення гіпералгезії та аллодинії, що вказує на прямий зв'язок болю та функцією каналів TRPV1 [34, 35, 36]. Останні мають кілька ділянок для фосфорилування протеїнкіназами, що призводить до збільшення ймовірності відкриття каналів, залучення більшої кількості каналів на поверхні клітинної мембрани, а також зворотної десенситизації [37].

Пуринергічні рецептори

Відомим медіатором запалення, який може активувати ноцицептори, сенсibiliзувати їх до інших

шкідливих подразників та викликати біль є АТФ [38]. Використання селективних антагоністів і нокаутних тваринних моделей пуринергічних рецепторів демонструють їх роль у розвитку стійкого хронічного запального болю [39-41]. Епітеліальні клітини вісцеральних порожнистих органів, наприклад, сечовий міхур або товста кишка, у відповідь на розтягнення, вивільняють АТФ, який служить лігандом для рецепторів P2X_{2/3} у нервовому сплетінні для генерації потенціалів дії, які активують сенсорні нейрони, що призводить до відчуття болю [42].

Підвищена експресія рецепторів P2X₃ була показана на моделях хімічно індукованого простатиту у щурів. Також експериментально встановлено, що рецептор P2X₇ бере участь у механізмі болю шляхом активації мікроглії та астроцитів у дорзальному розі спинного мозку, що призводить до вивільнення запальних цитокінів та розвитку болю. Навпаки при інгібуванні рецепторів мікроглії та/або P2X₇ міноцикліном спостерігається зменшення болю, що підтверджує їх роль у розвитку хронічного болю при простатиті [43, 44].

Канали витоку іонів калію

Канали витоку іонів калію (K₂P) відкриваються та створюють струми витоку без помітних змін напруги в експериментах електрофізіологічного запису. Канали K₂P присутні в різних тканинах, зокрема, в нейронах вони беруть участь у встановленні мембранних потенціалів спокою. З 15 підтипів K₂P TRAAK, TREK-1 і TREK-2 є підтипами, які мають велике значення для сенсорних функцій через їх високу механічну та термічну чутливість. У регуляції функції теплових каналів K₂P також можуть брати участь ліганди G-білкових рецепторів [45]. Вважається, що теплові канали K₂P забезпечують полімодальне сприйняття болю, зокрема, контролюють сприйняття як тепла, так і холоду [46, 47]. При запаленні тканин зміни експресії цих каналів можуть бути пов'язані зі спонтанною больовою поведінкою [48].

Таким чином, ці канали є механотермальними K₂P-каналами або тепловими K₂P-каналами [45, 49, 50]. Вони також дуже чутливі до вмісту арахідонової кислоти [51, 52], поліненасичених жирних кислот, лізофосфоліпідів [45], а також до внутрішньоклітинного та позаклітинного рН [52, 53, 54].

Експериментально було показано, що мРНК каналів TREK-1 присутні в дорзальних гангліях. Їх рівні підвищуються внаслідок хронічної інфравезикальної обструкції [55], а також після хронічного стиснення нерва [56]. Встановлено, що при запаленні передміхурової залози експресія теплових каналів K₂P посилюється в грудо-поперекових і попереково-крижових відділах [57]. Однак, їх вплив неоднозначний. Наприклад, при коліті експресія цих каналів в сенсорних нейронах товстої кишки знижується [58].

Частково пояснити молекулярні особливості больової чутливості намагаються за допомогою генетичних досліджень. Встановлено, що чоловіки з CP/CPPS значимо відрізняються від контрольної групи за набором нейрозапальних генів з диференціальною експресією, що також залежить від клінічного фенотипу хронічного простатиту. У крові пацієнтів було виявлено 5 генів із суттєво відмінною експресією від здорових чоловіків. Найбільші відмінності виявлені у FOS1, що відповідає за контроль невропатичного болю; PROS1, що бере участь у функціонуванні системи згортання крові і DDX58, що має значення для протівірусного вродженого імунітету. Виконаний аналіз набору даних генів показав особливості розвитку запалення, ангіогенезу та передачі сигналів цитокінів у пацієнтів з ХП/СХТБ.

У сечі було виявлено 48 генів зі значимо відмінною експресією між хворими та здоровими чоловіками. Це стосується гену SLAMF8 (відповідального за активацію лімфоцитів) та LAIR1 (який пригнічує функцію В- і Т-клітин). Аналіз набору цих генів виявлених у сечі показав відмінності у вуглеводному обміні, нейротрансмісії, адаптивному імунітеті та запальній сигналізації.

ВИСНОВКИ

Таким чином, ноцицепція при хронічному простатиті це складний процес, молекулярні та клітинні механізми якого відтворюють схильність до підвищення чутливості. Це, в свою чергу, визначає особливості перебігу больового синдрому у вигляді

гіпералгезії та алодинії. Подальше дослідження механізмів ноцицепції покликане покращити ефективність лікування пацієнтів з резистентним перебігом захворювання.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані в результаті огляду літератури уявлення про молекулярні аспекти ноцицепції при хронічному простатиті можуть бути поглиблені шляхом подальшого вивчення впливу медіаторів запалення та змін стану відповідного рецепторного апарату, як патофізіологічного підґрунтя хронічного болю.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Підготовку публікації виконано за рахунок державного фінансування в рамках виконання науково-дослідної роботи відділу сексопатології та андрології і лабораторії імунології ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування хворих на хронічний калькульозний простатит» (номер державної реєстрації 0121U114621).

ВНЕСОК АВТОРІВ

Горпинченко І. І. – концепція і дизайн;

Нуріманов К. Р., Недогонова О. А. – збір, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

REFERENCES

1. Fu, X., He, H. D., Li, C. J., Li, N., Jiang, S. Y., Ge, H. W., Wang, R., & Wang, X. L. (2020). MicroRNA-155 deficiency attenuates inflammation and oxidative stress in experimental autoimmune prostatitis in a TLR4-dependent manner. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 36(9), 712-720. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12229>.
2. Huang, J., Zhang, X., & McNaughton, P. A. (2006). Inflammatory pain: the cellular basis of heat hyperalgesia. *Current neuropharmacology*, 4(3), 197-206. <https://doi.org/10.2174/157015906778019554>.
3. Alexander, R. B., Ponniah, S., Hasday, J., & Hebel, J. R. (1998). Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 52(5), 744-749. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00390-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00390-2).
4. Orhan, I., Onur, R., Ilhan, N., & Ardiçoglu, A. (2001). Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 8(9), 495-499. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2001.00358.x>.
5. Motrich, R. D., Breser, M. L., Molina, R. I., Tissera, A., Olmedo, J. J., & Rivero, V. E. (2020). Patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome show T helper type 1 (Th1) and Th17 self-reactive immune responses specific to prostate and seminal antigens and diminished semen quality. *BJU international*, 126(3), 379-387. <https://doi.org/10.1111/bju.15117>.
6. M Murphy, S. F., Schaeffer, A. J., Done, J., Wong, L., Bell-Cohn, A., Roman, K., Cashy, J., Ohlhausen, M., & Thumbikat, P. (2015). IL17 Mediates Pelvic Pain in Experimental Autoimmune Prostatitis (EAP).

- PloS one, 10(5), e0125623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125623>.
7. Pontari, M. A., & Ruggieri, M. R. (2008). Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of urology*, 179(5 Suppl), S61–S67. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.139>.
 8. Nurimanov K. R. (2015). Effect of white blood cells and γ -interferon in sperm on fertility rates in patients with chronic abacterial prostatitis. *Health of Man*, (4(55)), 82–84; [https://doi.org/10.30841/2307-5090.4\(55\).2015.104713](https://doi.org/10.30841/2307-5090.4(55).2015.104713).
 9. Miller, L. J., Fischer, K. A., Goralnick, S. J., Litt, M., Burleson, J. A., Albertsen, P., & Kreutzer, D. L. (2002). Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of urology*, 167(2 Pt 1), 753–756. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)69139-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)69139-0).
 10. Gorpynchenko I. I., Nurimanov K. R., Savchenko V. S., Poroshina T. V., Drannik G. M. (2017). Immune factors in the pathogenesis of inflammatory and non-inflammatory forms of chronic abacterial prostatitis. *Health of Man*, (4(63)), 9–15; [https://doi.org/10.30841/2307-5090.4\(63\).2017.123465](https://doi.org/10.30841/2307-5090.4(63).2017.123465).
 11. Shulyak, A., Gorpynchenko, I., Drannik, G., Poroshina, T., Savchenko, V., & Nurimanov, K. (2019). The effectiveness of the combination of rectal electrostimulation and an antidepressant in the treatment of chronic abacterial prostatitis. *Central European journal of urology*, 72(1), 66–70. <https://doi.org/10.5173/cej.2018.1719>.
 12. Gorpynchenko, I., Nurimanov, K., Poroshina, T., Savchenko, V., Drannik, G., & Shulyak, A. (2021). Antibiotic therapy effectiveness as an outcome predictor of complex treatment in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Central European journal of urology*, 74(2), 241–248. <https://doi.org/10.5173/cej.2021.0195.R2>.
 13. Keith, I. M., Jin, J., Neal, D., Jr, Teunissen, B. D., & Moon, T. D. (2001). Cell relationship in a Wistar rat model of spontaneous prostatitis. *The Journal of urology*, 166(1), 323–328.
 14. Miller, L. J., Fischer, K. A., Goralnick, S. J., Litt, M., Burleson, J. A., Albertsen, P., & Kreutzer, D. L. (2002). Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 59(4), 603–608. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01597-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01597-7).
 15. Rudick, C. N., Schaeffer, A. J., & Thumbikat, P. (2008). Experimental autoimmune prostatitis induces chronic pelvic pain. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 294(4), R1268–R1275. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00836.2007>.
 16. Wong, L., Done, J. D., Schaeffer, A. J., & Thumbikat, P. (2015). Experimental autoimmune prostatitis induces microglial activation in the spinal cord. *The Prostate*, 75(1), 50–59. <https://doi.org/10.1002/pros.22891>.
 17. Scholz, J., & Woolf, C. J. (2007). The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature neuroscience*, 10(11), 1361–1368. <https://doi.org/10.1038/nn1992>.
 18. Done, J. D., Rudick, C. N., Quick, M. L., Schaeffer, A. J., & Thumbikat, P. (2012). Role of mast cells in male chronic pelvic pain. *The Journal of urology*, 187(4), 1473–1482. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.11.116>.
 19. Watanabe, T., Inoue, M., Sasaki, K., Araki, M., Uehara, S., Monden, K., Saika, T., Nasu, Y., Kumon, H., & Chancellor, M. B. (2011). Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment. *BJU international*, 108(2), 248–251. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09716.x>.
 20. Tal, M., & Liberman, R. (1997). Local injection of nerve growth factor (NGF) triggers degranulation of mast cells in rat paw. *Neuroscience letters*, 221(2–3), 129–132. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(96\)13318-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(96)13318-8).
 21. Lindsay, R. M., & Harmar, A. J. (1989). Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature*, 337(6205), 362–364. <https://doi.org/10.1038/337362a0>.
 22. Shahed, A. R., & Shoskes, D. A. (2001). Correlation of beta-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostatic fluid of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. *The Journal of urology*, 166(5), 1738–1741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11586213/>.
 23. Korkmaz, S., Karadag, M. A., Hamamcioglu, K., Sofikerim, M., & Aksu, M. (2015). Electrophysiological Identification of Central Sensitization in Patients with Chronic Prostatitis. *Urology journal*, 12(4), 2280–2284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341773/>.
 24. Ishigooka, M., Zermann, D. H., Doggweiler, R., & Schmidt, R. A. (2000). Similarity of distributions of spinal c-Fos and plasma extravasation after acute chemical irritation of the bladder and the prostate. *The Journal of urology*, 164(5), 1751–1756. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025764/>.
 25. Issberner, U., Reeh, P. W., & Steen, K. H. (1996). Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia?. *Neuroscience letters*, 208(3), 191–194. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12576-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12576-3).
 26. Dev Deval, E., Noël, J., Lay, N., Alloui, A., Diochot, S., Friend, V., Jodar, M., Lazdunski, M., & Lingueglia, E. (2008). ASIC3, a sensor of acidic and primary inflammatory pain. *The EMBO*

- journal, 27(22), 3047-3055. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.213>.
27. Zhang, N., Inan, S., Cowan, A., Sun, R., Wang, J. M., Rogers, T. J., Caterina, M., & Oppenheim, J. J. (2005). A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated ion channel TRPV1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(12), 4536-4541. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406030102>.
 28. Hardie R. C. (2011). A brief history of trp: commentary and personal perspective. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 461(5), 493-498. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0922-9>.
 29. Zheng J. (2013). Molecular mechanism of TRP channels. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 221-242. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120001>.
 30. Light, A. R., Huguen, R. W., Zhang, J., Rainier, J., Liu, Z., & Lee, J. (2008). Dorsal root ganglion neurons innervating skeletal muscle respond to physiological combinations of protons, ATP, and lactate mediated by ASIC, P2X, and TRPV1. *Journal of neurophysiology*, 100(3), 1184-1201. <https://doi.org/10.1152/jn.01344.2007>.
 31. Gomtsyan A, Faltynek CR. (2010) Vanilloid receptor TRPV1 in drug discovery: targeting pain and other pathological disorders. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, (pp.151-174). DOI: 10.1002/9780470588284.ch5.
 32. Ji, R. R., Samad, T. A., Jin, S. X., Schmall, R., & Woolf, C. J. (2002). p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*, 36(1), 57-68. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00908-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00908-x).
 33. Rong, W., Hillsley, K., Davis, J. B., Hicks, G., Winchester, W. J., & Grundy, D. (2004). Jejunal afferent nerve sensitivity in wild-type and TRPV1 knockout mice. *The Journal of physiology*, 560(Pt 3), 867-881. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.071746>.
 34. Caterina, M. J., & Julius, D. (2001). The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annual review of neuroscience*, 24, 487-517. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.487>.
 35. Chizh, B. A., O'Donnell, M. B., Napolitano, A., Wang, J., Brooke, A. C., Aylott, M. C., Bullman, J. N., Gray, E. J., Lai, R. Y., Williams, P. M., & Appleby, J. M. (2007). The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans. *Pain*, 132(1-2), 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.006>.
 36. Roman, K., Hall, C., Schaeffer, A. J., & Thumbikat, P. (2020). TRPV1 in experimental autoimmune prostatitis. *The Prostate*, 80(1), 28-37. <https://doi.org/10.1002/pros.23913>.
 37. Morenilla-Palao, C., Planells-Cases, R., García-Sanz, N., & Ferrer-Montiel, A. (2004). Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *The Journal of biological chemistry*, 279(24), 25665-25672. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311515200>.
 38. Dunn, P. M., Zhong, Y., & Burnstock, G. (2001). P2X receptors in peripheral neurons. *Progress in neurobiology*, 65(2), 107-134. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(01\)00005-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(01)00005-3).
 39. Cockayne, D. A., Hamilton, S. G., Zhu, Q. M., Dunn, P. M., Zhong, Y., Novakovic, S., Malmberg, A. B., Cain, G., Berson, A., Kassotakis, L., Hedley, L., Lachnit, W. G., Burnstock, G., McMahon, S. B., & Ford, A. P. (2000). Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature*, 407(6807), 1011-1015. <https://doi.org/10.1038/35039519>.
 40. Sharp CJ, Reeve AJ, Collins SD, et al. Investigation into the role of P2X(3)/P2X(2/3) receptors in neuropathic pain following chronic constriction injury in the rat: an electrophysiological study. *Br J Pharmacol*. 2006;148(6):845-852; <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706790>.
 41. Sharp, C. J., Reeve, A. J., Collins, S. D., Martindale, J. C., Summerfield, S. G., Sargent, B. S., Bate, S. T., & Chessell, I. P. (2006). Investigation into the role of P2X(3)/P2X(2/3) receptors in neuropathic pain following chronic constriction injury in the rat: an electrophysiological study. *British journal of pharmacology*, 148(6), 845-852. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706790>.
 42. Weng, Z. J., Wu, L. Y., Zhou, C. L., Dou, C. Z., Shi, Y., Liu, H. R., & Wu, H. G. (2015). Effect of electroacupuncture on P2X3 receptor regulation in the peripheral and central nervous systems of rats with visceral pain caused by irritable bowel syndrome. *Purinergic signalling*, 11(3), 321-329. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9447-6>.
 43. Zhang, H., Liu, L., Yang, Z., Pan, J., Chen, Z., Fang, Q., Li, W., Li, L., Lu, G., & Zhou, Z. (2013). P2X7 receptor mediates activation of microglial cells in prostate of chemically irritated rats. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*, 39(2), 276-285. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.02.17>.
 44. Ledeboer, A., Sloane, E. M., Milligan, E. D., Frank, M. G., Mahony, J. H., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation. *Pain*, 115(1-2), 71-83. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.02.009>.
 45. Enyedi, P., & Czirják, G. (2010). Molecular background of leak K⁺ currents: two-pore domain

- potassium channels. *Physiological reviews*, 90(2), 559-605. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2009>.
46. Alloui, A., Zimmermann, K., Mamet, J., Duprat, F., Noël, J., Chemin, J., Guy, N., Blondeau, N., Voilley, N., Rubat-Coudert, C., Borsotto, M., Romey, G., Heurteaux, C., Reeh, P., Eschalier, A., & Lazdunski, M. (2006). TREK-1, a K⁺ channel involved in polymodal pain perception. *The EMBO journal*, 25(11), 2368-2376. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601116>.
47. Noël, J., Zimmermann, K., Busserolles, J., Deval, E., Alloui, A., Diochot, S., Guy, N., Borsotto, M., Reeh, P., Eschalier, A., & Lazdunski, M. (2009). The mechano-activated K⁺ channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception. *The EMBO journal*, 28(9), 1308-1318. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.57>.
48. Marsh, B., Acosta, C., Djouhri, L., & Lawson, S. N. (2012). Leak K⁺ channel mRNAs in dorsal root ganglia: relation to inflammation and spontaneous pain behaviour. *Molecular and cellular neurosciences*, 49(3), 375-386. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.01.002>.
49. Kang, D., Choe, C., & Kim, D. (2005). Thermosensitivity of the two-pore domain K⁺ channels TREK-2 and TRAAK. *The Journal of physiology*, 564(Pt 1), 103-116. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.081059>.
50. Maingret, F., Lauritzen, I., Patel, A. J., Heurteaux, C., Reyes, R., Lesage, F., Lazdunski, M., & Honoré, E. (2000). TREK-1 is a heat-activated background K⁽⁺⁾ channel. *The EMBO journal*, 19(11), 2483-2491. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.11.2483>.
51. Fink, M., Lesage, F., Duprat, F., Heurteaux, C., Reyes, R., Fosset, M., & Lazdunski, M. (1998). A neuronal two P domain K⁺ channel stimulated by arachidonic acid and polyunsaturated fatty acids. *The EMBO journal*, 17(12), 3297-3308. <https://doi.org/10.1093/emboj/17.12.3297>.
52. Kim, Y., Bang, H., Gnatenco, C., & Kim, D. (2001). Synergistic interaction and the role of C-terminus in the activation of TRAAK K⁺ channels by pressure, free fatty acids and alkali. *Pflügers Archiv: European journal of physiology*, 442(1), 64-72. <https://doi.org/10.1007/s004240000496>.
53. Cohen, A., Ben-Abu, Y., Hen, S., & Zilberberg, N. (2008). A novel mechanism for human K2P2.1 channel gating. Facilitation of C-type gating by protonation of extracellular histidine residues. *The Journal of biological chemistry*, 283(28), 19448-19455. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801273200>.
54. Maingret, F., Patel, A. J., Lesage, F., Lazdunski, M., & Honoré, E. (1999). Mechano- or acid stimulation, two interactive modes of activation of the TREK-1 potassium channel. *The Journal of biological chemistry*, 274(38), 26691-26696. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.38.26691>.
55. Zhang, J., Cao, M., Chen, Y., Wan, Z., Wang, H., Lin, H., Liang, W., & Liang, Y. (2018). Increased Expression of TREK-1 K⁺ Channel in the Dorsal Root Ganglion of Rats with Detrusor Overactivity After Partial Bladder Outlet Obstruction. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 1064-1071. <https://doi.org/10.12659/msm.908792>.
56. Han, H. J., Lee, S. W., Kim, G. T., Kim, E. J., Kwon, B., Kang, D., Kim, H. J., & Seo, K. S. (2016). Enhanced Expression of TREK-1 Is Related with Chronic Constriction Injury of Neuropathic Pain Mouse Model in Dorsal Root Ganglion. *Biomolecules & therapeutics*, 24(3), 252-259. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.038>.
57. Schwartz, E. S., Xie, A., La, J. H., & Gebhart, G. F. (2015). Nociceptive and inflammatory mediator upregulation in a mouse model of chronic prostatitis. *Pain*, 156(8), 1537-1544. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000201>.
58. La, J. H., & Gebhart, G. F. (2011). Colitis decreases mechanosensitive K2P channel expression and function in mouse colon sensory neurons. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 301(1), G165-G174. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00417.2010>.
59. Shoskes, D. A., Keslar, K. S., Gotwald, P., Berglund, R., & Vij, S. (2021). Neuroinflammatory gene expression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients: insights into etiology and phenotype biology. *Translational andrology and urology*, 10(8), 3340-3347. <https://doi.org/10.21037/tau-21-387>.

Summary

MOLECULAR MECHANISMS OF NOCICEPTION IN CHRONIC PROSTATITIS

Igor I. Gorpynchenko, Kamil R. Nurimanov, Olena A. Nedogonova

State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Introduction. The need to understand the pathophysiology of prostatitis is determined by its prevalence, usually chronic progressive course, significant impact on quality of life, fertility and sexuality. The modern arsenal of medicines allows us to achieve a clinically significant effect. Along with this, non-pharmacological methods are widely used to increase the effectiveness of treatment. However, despite significant successes in the treatment of prostatitis, the problems of insufficient efficiency remain unsolved by modern urology, and it is extremely difficult to help these patients. Understanding the pathophysiology of the disease has always been the key to successful diagnosis and treatment. That is why it is important to determine the mechanisms of development of painful manifestations of prostatitis.

The aim. To describe the main molecular mechanisms of tissue damage reception, in particular of the prostate gland, which are perceived as pain sensations.

Materials and methods. An evaluation of modern literature devoted to the mechanisms of creation of nerve impulses due to damage and inflammation of the prostate gland was carried out. The search was conducted in the MEDLINE and databases of the National Library of Ukraine named after V. I. Vernadsky.

Results. The main molecular mechanisms of nociception in chronic prostatitis have been determined. A review of modern literature devoted to the study of pain mechanisms as a biologically significant signal of damage at the molecular level of reception is presented. Attention is focused on the features of nociception in prostatitis, its connection with the production of inflammatory mediators, possible mechanisms of hyperalgesia and allodynia.

As a result of stress and tissue damage, the production and release of inflammatory mediators such as interleukins, interferon, prostaglandins, bradykinin, adenosine triphosphate, protons and nerve growth factor increase. These mediators activate pain receptors located on nerve endings and are ion channels of various types: transient receptor potential, acid, purinergic, and potassium ion leak channels.

Conclusions. The presented literature data describe the mechanisms of nociception, hyperalgesia and allodynia in chronic prostatitis, the understanding of which can be the basis for the development of new methods of diagnosis and treatment.

Key words: prostate, inflammatory mediators, interleukins, nociception, pain receptors, hyperalgesia, allodynia