

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>

Иммуновоспалительные механизмы старения мочевого пузыря

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.С. Шорманов, С.В. Куликов, А.С. Соловьев, С.А. Жигалов, К.А. Левин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д.5, ул. Революционная, г. Ярославль, 150000, Россия

Контакт: Шорманов Игорь Сергеевич, i-s-shormanov@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Несмотря на отсутствие общепризнанной теории, объясняющей механизмы старения, существующие научные данные, указывают на тесную связь между старением и хроническим низкоуровневым воспалением (low-grade inflammation). Данная теория воспалительного старения (inflammation-aging) предполагает, что старение сопровождается развитием хронического воспалительного фенотипа, который, в конечном итоге, приводит к фибропластической трансформации тканей, что проявляется функциональным дефицитом органов и, в частности, мочевого пузыря.

Цель. Изучить роль свободно-радикального окисления, эндотелиальной дисфункции и низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления как потенциальных факторов клеточной сенесценции в процессе возрастной трансформации детрузора у экспериментальных животных.

Материалы и методы. В эксперименте использовались две группы лабораторных животных: группа 1 (30-месячные беспородные белые крысы, n=10) и группа 2 (10-месячные беспородные белые крысы, n=10). В крови и гомогенате мочевого пузыря определялись маркеры низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления (TNF- α , IL-6, IL1RA), эндотелиальной дисфункции (ET-1, IL-1 β , ESM1), профибротического статуса (TGF beta 1 и CTGF), свободнорадикального окисления (8-изопропан, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, каталаза). Для сравнения двух групп с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что с возрастом у экспериментальных животных уровни маркеров воспаления (TNF- α , IL-6, IL1RA), эндотелиальной дисфункции (ET-1, IL-1 β , ESM1), перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и профибротических цитокинов (TGF beta 1 и CTGF) возрастали, в то время как уровень антиоксидантной активности (каталаза) статистически значимо снижались. Данная закономерность была выявлена как на системном (плазма крови), так и на органном (стенка мочевого пузыря) уровнях.

Заключение. Результаты исследования подтверждают роль хронического низкоуровневого воспаления в фиброз-опосредованном воспалительном старении (fibrosis-mediated inflammation-aging) органов и, в частности, в возраст-ассоциированном ремоделировании мочевого пузыря.

Ключевые слова: низкоуровневое воспаление; детрузор; старение.

Для цитирования: Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьев А.С., Жигалов С.А., Левин К.А. Иммуновоспалительные механизмы старения мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):14-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>

Immuno-inflammatory mechanisms of age-associated transformation of the bladder

EXPERIMENTAL STUDY

I.S. Shormanov, S.V. Kulikov, A.S. Soloviev, S.A. Zhigalov, K.A. Levin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000 Russia

Contacts: Igor S. Shormanov, i-s-shormanov@yandex.ru

Summary:

Introduction. Despite the absence of a generally accepted theory explaining the mechanisms of aging, existing scientific data indicate a close relationship between aging and chronic low-grade inflammation (low-grade inflammation). This theory of inflammatory aging (inflammation-aging) suggests that aging is accompanied by the development of a chronic inflammatory phenotype, which ultimately leads to fibroplastic transformation of tissues, which manifests itself in a functional deficiency of organs and, in particular, the bladder.

Aims. To study the role of free radical oxidation, endothelial dysfunction and low-level age-associated inflammation as universal mechanisms of cellular senescence in the process of age-related detrusor rearrangement in experimental animals.

Materials and methods. Two groups of laboratory animals were used in the experiment: group 1 (30-month-old white mongrel rats, n=10) and group 2 (10-month-old white mongrel rats, n=10). Markers of low-level age-associated inflammation (TNF- α , IL-6, IL1RA), endothelial dysfunction (ET-1, IL-1 β , ESM1), profibrotic status (TGF beta 1 and CTGF), and free radical oxidation (8-isoprostane) were determined in blood and bladder homogenate, malonic dialdehyde, diene conjugates). The Student's criterion was used to compare two groups with a normal distribution.

Results and discussion. It was shown that with age in experimental animals, the levels of inflammation markers (TNF- α , IL-6, IL1RA), endothelial dysfunction (ET-1, IL-1 β , ESM1), lipid peroxidation (diene conjugates, silicone dialdehyde) and profibrotic cytokines (TGF beta 1 and CTGF) increased, while the levels of antioxidant activity (catalase) decreased statistically significantly. This pattern was revealed both at the systemic (blood plasma) and organ levels (bladder wall).

Conclusion. *The results of our experimental study confirm the role of chronic low-level inflammation in fibrosis-mediated inflammatory aging of organs and, in particular, in age-associated bladder reconstruction.*

Key words: *low-level inflammation; detrusor; aging.*

For citation: *Shormanov I.S., Kulikov S.V., Soloviev A.S., Zhigalov S.A., Levin K.A. Immuno-inflammatory mechanisms of age-associated transformation of the bladder. Experimental and Clinical Urology 2023;16(4):14-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>*

ВВЕДЕНИЕ

Старение представляет собой одно из самых сложных биологических явлений, которое затрагивает все органы и системы организма человека, в том числе мочевыделительную. В настоящее время не существует единой общепризнанной теории старения, и точные патофизиологические механизмы сенесценции мочевого пузыря еще предстоит выяснить. При этом накапливающиеся научные данные свидетельствуют о том, что старение тесно связано с хроническим низкоуровневым воспалением (low-grade inflammation) [1, 2]. Данная теория воспалительного старения (inflammaging) позволяет по-новому взглянуть на процесс сенесценции. Она подразумевает формирование фенотипа хронического воспаления, сопровождающегося хронической активацией оксидативного стресса и выработкой воспалительных/профибротических цитокинов, в итоге приводящих к развитию фиброзной трансформации тканей (фиброз-опосредованное старение), а на клиническом уровне проявляющегося функциональным дефицитом органов [1, 3].

Цель. Изучить роль свободно-радикального окисления, эндотелиальной дисфункции и низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления как потенциальных факторов клеточной сенесценции в процессе возрастной перестройки детрузора у экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей», «Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных» и «Международным советом по науке о лабораторных животных». Исследования были разрешены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол №57 от 19.09.2022 года). Использовались 20 беспородных половозрелых здоровых белых крыс (10 самок и 10 самцов) массой тела 180–200 граммов. Группу 1 (старые животные) составили 10 (5 самок и 5 самцов) белых крыс. Выведение из эксперимента, декапитация и забор биологического материала у них выполнялись в возрасте 30 месяцев с последующим исследованием

периферической крови и гомогенатов мочевого пузыря. Группу 2 (молодые животные) составили 10 белых крыс (5 самок и 5 самцов), не подвергавшихся никаким экспериментальным воздействиям. Декапитация и забор биологического материала у них производились в возрасте 10 месяцев.

В качестве маркеров низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления использовали: Фактор некроза опухолей альфа, ФНО- α (Rat Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α , ELISA Kit, Fine Biotech); Антагонист рецептора интерлейкина-1, АР ИЛ-1 (Rat Interleukin 1 receptor antagonist, IL1RA, ELISA kit, Cusabio); Интерлейкин-6, ИЛ-6 (Rat Interleukin 6, IL-6, ELISA kit, Cusabio). В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции использовали: Эндотелин-1, ЭТ-1 (Rat Endothelin 1, ET-1, ELISA kit, Cusabio); Специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, СМЭК-1 (Rat Endothelial Cell Specific Molecule 1, ESM1, ELISA kit, Fine Biotech); Интерлейкин - 1 бета, ИЛ-1 бета (Rat Interleukin 1 β , IL-1 β , ELISA kit, Cusabio). В качестве маркеров фибропластической трансформации (профибротические цитокины) использовали: Трансформирующий ростовой фактор бета-1, ТРФ бета-1 (Rat Transforming Growth Factor β 1, TGF- β 1, ELISA kit, ELISA kit, Cusabio); Фактор роста соединительной ткани, ФРСТ, (Rat connective tissue growth factor, CTGF, ELISA Kit, Puda Scientific). Для оценки маркеров свободнорадикального окисления выполняли определение уровней: 8-изопростаглана (методом иммуноферментного анализа, ELISA, производитель Cayman, США), малонового диальдегида (по методу Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г., 1977) [4], каталазы (по методу Aebi, 1984, модифицированного Королюком М.А. и Ивановой Л.И., 1988) [5], а также диеновых конъюгатов (по методике И.Д. Стальной, 1977) [6]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась по двум группам с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (data analysis software system, StatSoft Inc, 2011). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания нормально распределенных количественных признаков было использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для сравнения двух групп с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента. Различия и взаимосвязи между признаками считали достоверными при $p < 0,05$. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведена сравнительная оценка статуса низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления (TNF- α , IL-6, IL1RA) в крови и гомогенате стенки мочевого пузыря в группах молодых и старых животных. Результаты раздельного изучения показателей цитокинового статуса представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, средние значения всех показателей низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления, определяемые в крови у старых животных (группа 1), были значительно выше в сравнении с группой молодых животных (группа 2) и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Отметим, что по некоторым показателям превалирование над группой контроля

составляло более 3-х раз. Выявлена аналогичная статистически достоверная разница между группами молодых и старых крыс по показателям низкоуровневого воспаления гомогената мочевого пузыря.

При анализе статуса эндотелиальной дисфункции крови у экспериментальных животных выявлено, что средние значения всех изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции (ET-1, IL-1 β , ESM1), определяемые в крови у старых животных (группа 1), также значительно превышали аналогичные показатели в группе молодых животных (группа 2), во всех случаях достигая статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Данная статистически значимая разница между группами старых и молодых крыс по исследуемым маркерам (ET-1, IL-1 β , ESM1) также наблюдалась при исследовании гомогената стенки мочевого пузыря (табл. 2).

Таблица 1. Маркеры низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления крови и гомогенате стенки мочевого пузыря
Table 1. Markers of low-level age-associated inflammation in the blood and bladder wall homogenate

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M \pm SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M \pm SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)	54,5 \pm 13,4	21,8 \pm 3,4	0,03
Интерлейкин-6 (IL-6) Interleukin-6 (IL-6)	3,9 \pm 0,3	1,03 \pm 0,1	<0,01
Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL1RA) Interleukin-1 receptor antagonist (IL1RA)	222,9 \pm 25,2	135,4 \pm 23,8	0,02
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)	45,7 \pm 5,7	16,8 \pm 2,5	<0,01
Интерлейкин-6 (IL-6) Interleukin-6 (IL-6)	4,9 \pm 0,4	1,1 \pm 0,2	<0,01
Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL1RA) Interleukin-1 receptor antagonist (IL1RA)	249,5 \pm 29,9	156,1 \pm 32,2	0,04

Таблица 2. Показатели статуса эндотелиальной дисфункции в группах эксперимента и группе контроля
Table 2. Indicators of endothelial dysfunction status in the experimental and control groups

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M \pm SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M \pm SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Эндотелин-1 (ET-1) Endothelin-1 (ET-1)	29,7 \pm 4,0	7,9 \pm 1,2	0,03
Интерлейкин – 1 бета (IL-1 β) Interleukin – 1 beta (IL-1 β)	443,1 \pm 47,9	171,5 \pm 66,5	<0,01
Специфическая молекула эндотелиальных клеток 1 (ESM1) Endothelial cell specific molecule 1 (ESM1)	674,4 \pm 101,9	245,4 \pm 52,1	<0,01
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Эндотелин-1 (ET-1) Endothelin-1 (ET-1)	27,3 \pm 5,4	10,9 \pm 2,6	0,01
Интерлейкин – 1 бета (IL-1 β) Interleukin – 1 beta (IL-1 β)	675,2 \pm 44,1	147,5 \pm 39,5	<0,01
Специфическая молекула эндотелиальных клеток 1 (ESM1) Endothelial cell specific molecule 1 (ESM1)	782,0 \pm 92,3	283,1 \pm 72,6	<0,01

Анализ полученных данных показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты у экспериментальных животных показал, что молодые животные контрольной группы в норме имеют невысокие показатели ПОЛ, и, соответственно, активности каталазы как сыворотки крови, так и мочевого пузыря, что свидетельствует о сбалансированности системы антиоксидантной защиты. Также показано, что средние значения продуктов ПОЛ, определяемые в крови у старых животных (группа 1), были значительно выше (для диеновых конъюгатов в 2 раза, для малонового диальдегида в 3,5 раза) в сравнении с группой молодых животных (группа 2) и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Одновременно с этим уро-

вень каталазы был выше у старых животных в 1,5 раза как на системном, так и на органном уровнях (гомогенат мочевого пузыря) (табл. 3).

Анализ первичных данных отдельного изучения профибротического статуса - TGF beta 1 и CTGF (табл. 4), выявил, что средние значения всех изучаемых профибротических цитокинов, определяемых в крови у пожилых крыс (группа 1) были значительно выше в сравнении с группой молодых крыс (группа контроля) и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). В гомогенате мочевого пузыря зафиксирована аналогичная статистически достоверная разница между группами молодых и пожилых крыс по показателям профибротических цитокинов. ■

Таблица 3. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты крови и гомогената стенки мочевого пузыря
Table 3. Lipid peroxidation and antioxidant defense systems of blood and bladder wall homogenate

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M±SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M±SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Диеновые конъюгаты (ммоль/л) Diene conjugates (mmol/l)	49,3±7,1	24,5 ±6,6	0,02
Малоновый диальдегид (ммоль/л) Malondialdehyde (mmol/l)	60,4±9,3	21,4±4,2	<0,01
Активность каталазы(мкат/л) Catalase activity (mkat/l)	48,3±4,7	32,5±5,3	0,03
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Диеновые конъюгаты (мкмоль/г ткани) Diene conjugates (mmol/g tissue)	56,3±10,2	25,7±7,2	0,03
Малоновый диальдегид (нмоль/г ткани) Malondialdehyde (nmol/g tissue)	86,1±12,3	35,3±6,7	<0,01
Активность каталазы (мкмоль/мин x мг белка) Catalase activity (mkmol/min x mg proteine)	56,2±5,4	26,1±6,4	<0,01

Таблица 4. Профибротические цитокины в крови и гомогенате стенки мочевого пузыря
Table 4. Profibrotic cytokines in blood and bladder wall homogenate

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M±SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M±SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Трансформирующий ростовой фактор, бета-1 (TGF beta 1) Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1)	49,3±7,1	24,5 ±6,6	0,02
Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Connective tissue growth factor (CTGF)	60,4±9,3	21,4±4,2	<0,01
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Трансформирующий ростовой фактор, бета-1 (TGF beta 1) Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1)	56,3±10,2	25,7±7,2	0,03
Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Connective tissue growth factor (CTGF)	86,1±12,3	35,3±6,7	<0,01

ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс старения является одним из самых сложных биологических процессов, затрагивающим все системы человеческого организма. В 2000 году итальянскими исследователями была представлена теория «inflammaging» (теория воспалительного старения) [3], согласно которой хроническое низкоуровневое воспаление является неотъемлемым «спутником» старения. Это состояние характеризуется значительным увеличением содержания в крови различных воспалительных медиаторов, включая цитокины, активные формы кислорода, реакционноспособные нитрозирующие соединения, факторы роста и др. Данная провоспалительная «смесь» через паракринные сигнальные пути приводит к негативному воздействию на ремоделирование тканей и, в конечном счете, результируется в фибропластическую трансформацию тканей [7]. В настоящее время все больше данных свидетельствует о том, что хроническое воспаление играет ключевую роль в возрастных дисфункциях и заболеваниях [8]. Однако, несмотря на множество проведенных исследований в данной области, влияние «inflammaging» на старение мочевого пузыря остается малоизученным.

Целью данного исследования стало экспериментальное изучение низкоуровневого воспаления и индуцированной им эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и профибротической активности как на системном, так и на органном (мочевой пузырь) уровнях в эксперименте у молодых и старых крыс. В результате работы было продемонстрировано, что у животных с возрастом уровни как сывороточных, так и тканевых маркеров воспаления (ФНО-альфа, Интерлейкин-6, антагонист рецептора интерлейкина-1), эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-1 бета, специфическая молекула эндотелиальных клеток-1), перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и профибротических цитокинов (трансформирующий ростовой фактор бета-1, фактор роста соединительной ткани) повышаются, а уровни антиоксидантной активности (каталаза) статистически значимо снижаются. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых сообщалось, что окислительное повреждение и провоспалительный статус тесно связаны с процессом старения. Так, было показано, что образование активных форм кислорода является решающим элементом в формировании провоспалительного потенциала тка-

ней. [9-11]. P. Davalli и соавт. продемонстрировали, что скорость старения напрямую связана с образованием высоких уровней активных форм кислорода и реакционноспособных нитрозирующих соединений [12]. K. Richter и соавт. выявили аналогичную закономерность и показали, что темпы старения имели прямую корреляцию с уровнями активных форм кислорода (АФК) [13]. Исследование, проведенное R. Lutolf и соавт., продемонстрировало, что провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β приводят к денервации мочевого пузыря, вызывая его гиперактивность. В исследовании P. He и соавт. сообщалось, что IL-1 β повреждает афферентные и эфферентные нейроны, которые опосредуют сокращение детрузора, и оказывает прямое апоптотическое действие на нейроны [14]. В работе L.L. Ren и соавт. указывают на ключевую роль суперсемейства трансформирующих факторов роста бета (TGF- β) в развитии фиброза, ассоциированного со старением (aging-related fibrosis) [15]. На аналогичные результаты ссылаются L. Ferrucci и соавт., указывая, что хроническое низкоуровневое воспаление приводит к формированию профибротического фенотипа, в котором суперсемейство трансформирующих факторов роста бета (TGF- β) играет решающую роль в фибропластической трансформации тканей, ассоциированной со старением [16]. В заключение отметим, что приведенные выше литературные данные согласуются с результатами нашего экспериментального исследования. Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышение провоспалительных и профибротических цитокинов, нарушение ПОЛ вероятно являются одними из значимых факторов процесса сенесценции мочевого пузыря, тем самым подтверждая актуальность теории воспалительного старения (inflamm-aging) и открывая широкий круг перспектив геропротективной стратегии в урологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническое низкоуровневое воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и фибропластическая трансформация являются элементами единого патогенетического континуума фиброз-опосредованного воспалительного старения (fibrosis-mediated inflamm-aging), играющими ключевую роль в возраст-ассоциированной трансформации мочевого пузыря. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen L, He PL, Yang J, Yang YF, Wang K, Amend B, et al. NLRP3/IL1 β inflammatory associated with the aging bladder triggers bladder dysfunction in female rats. *Mol Med Rep* 2019;19(4):2960-8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9919>.

2. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: Insights into inflammaging. *Longev Healthspan* 2013;2:8. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-2-8>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
- Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977, с. 66–68. [Stal'naya I.D., Garishvilli T.G. Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry. M.: Medicina, 1977, p. 66–68. (In Russian)].
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело* 1988;1:16-9. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokareva V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoye delo = Laboratory Science* 1988;1:16-9. (In Russian)].
- Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977, р. 63–64. [Steel I.D. Method for determining diene conjugation of unsaturated higher fatty acids. Modern methods in biochemistry. M.: Medicine, 1977, p. 63–64. (In Russian)].
- Uyar B, Palmer D, Kowald A, Murua Escobar H, Barrantes I, Möller S, et al. Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res Rev* 2020;64:101156. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101156>.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagnana F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22(2):75-95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>.
- Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol* 2018;105:10-8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.015>.
- Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambriini JVM, et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population-based cohort. *Exp Gerontol* 2018;103:47-56. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.006>.
- Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem* 2017;86:715-48. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>.
- Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3565127. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>.
- Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016;365(3):591-605. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2445-3>.
- Lutolf R, Hughes FM, Jr, Inouye BM, Jin H, McMains JC, Pak ES, et al. NLRP3/IL-1beta mediates denervation during bladder outlet obstruction in rats. *Neurourology and urodynamics* 2017. *NeuroUrol Urodyn* 2018;37:1506. <https://doi.org/10.1002/nau.23478>.
- Ren LL, Miao H, Wang YN, Liu F, Li P, Zhao YY. TGF-β as A Master Regulator of Aging-Associated Tissue Fibrosis. *Aging Dis* 2023;14(5):1633-50. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0222>.
- Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):505-22. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>.

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Куликов С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 715490, <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>

Соловьев А.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 975843, <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Жигалов С.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 1162237, <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Левин К.А. – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия

Вклад авторов:

Шорманов И.С. – концепция и дизайн исследования, 20%
Куликов С.В. – поиск и анализ данных по теме исследования, 20%
Соловьев А.С. – написание текста рукописи, 20%
Жигалов С.А. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 20%
Левин К.А. – анализ и систематизация экспериментальных данных, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

При проведении экспериментального исследования на животных авторы соблюдали институциональные и национальные стандарты по использованию лабораторных животных.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 10.09.23

Результаты рецензирования: 17.10.23

Исправления получены: 05.11.23

Принята к публикации: 15.11.23

Information about authors:

Shormanov I.S. – Dr. Sci., Professor, head of the Department of urology and Nephrology, «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Kulikov S.V. – Dr.Sci., Professor, head of the Department of pathological anatomy of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Yaroslavl state Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, associate; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 715490, <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>

Soloviev A.S. – PhD, docent of Department of Urology with Nephrology, «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 975843, <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Zhigalov S.A. – PhD, docent of Department of Urology with Nephrology of the «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 1162237, <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Levin K.A. – 6th year student of the Faculty of Medicine of the «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yaroslavl, Russia

Authors' contributions:

Shormanov I.S. – concept and design of the study, 20%
Kulikov S.V. – search and analysis of data on the research topic, 20%
Soloviev A.S. – writing the text of the manuscript, 20%
Zhigalov S.A. – analysis of relevant scientific publications on the topic, 20%
Levin K.A. – analysis and systematization of experimental data, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

When conducting the experimental animal study, the authors complied with institutional and national standards for the use of laboratory animals.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 10.09.23

Peer review: 17.10.23

Corrections received: 05.11.23

Accepted for publication: 15.11.23