

ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРОСТАТИТ

Є.А. Литвинець, А. Кабіру

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вступ. Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що будь-які патологічні стани в організмі людини супроводжуються активацією вільнорадикальних процесів у тканинах та органах хворого [4, 7, 10]. До вільних радикалів належать сполуки, що містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю щодо їхніх нерадикальних аналогів [7]. Усі функціонально важливі вільні радикали, які утворюються в організмі людини, містять кисень. У сучасній науковій літературі всі ці сполуки об'єднують терміном «активовані форми кисню» (АФК). Основними формами АФК, які генеруються в живому організмі, є: супероксидний радикал, гідроксильний радикал, оксид азоту, пероксильний радикал, пероксид водню та інші [2, 8]. Наголошується, що основні форми АФК первинно є нормальними компонентами клітинного метаболізму і виконують певні біологічні функції. Їхня реактивна агресивність стримується потужною антиоксидантною системою. Однак за умов розвитку патологічних процесів цей баланс порушується в бік неконтрольованого синтезу АФК, що завершується формуванням окисного стресу [2]. Встановлено, що за умов окисного стресу АФК пошкоджують усі біологічні структури, але донедавна головну увагу під час вивчення модифікуючої дії АФК приділяли ліпідам. Нині інтерес дослідників підвищився до вивчення механізмів взаємодії АФК з білками [4]. Актуальність цих досліджень зумовлена надзвичайно важливим значенням білків у обмінних процесах живих організмів. Процес окисної модифікації білків (ОМБ) у зв'язку з особливостями хімічної будови і структурної організації протеїнів має складний характер, що пов'язано з утворенням великої кількості окиснених продуктів радикальної та нерадикальної природи. Вважається, що вільнорадикальне пошкодження протеїнів має також ланцюгову природу, як і ПОЛ [7, 8]. Встановлено, що при надмірній генерації АФК посилюється денатурація білків, а також утворення амінокислотних радикалів, які

далі вступають у вторинну взаємодію із сусідніми амінокислотними залишками. Усі ці процеси призводять до втрати білками їхньої біологічної активності й порушення обміну речовин. Вважається, що деструкція білків є раннім маркером окислювальних пошкоджень тканин, порівняно з ПОЛ, оскільки продукти ОМБ стабільніші порівняно з пероксидами ліпідів, які швидко метаболізують під дією пероксидаз і низькомолекулярних антиоксидантів [7].

Відомо, що для знешкодження негативної дії АФК на мембрани клітин, в організмі існує та функціонує антиоксидантна система (АОС) захисту, що об'єднує у своєму понятті декілька етапів знешкодження надлишків АФК: знешкодження кисневих радикалів (супероксиддисмутаза (СОД), церулоплазмін, токоферол та інші), інгібування впливу перекисів на мембранні структури (пероксидази, каталаза (К)): ензимне відновлення гідроперекисів, мембранозв'язаних білків та ліпідів [3, 5].

Функція АОЗ полягає в захисті клітин та тканин, який включає три етапи: 1) систему, яка локалізована в ендотеліоцитах судин і безпосередньо руйнує окислювачі (каталазу, глутатіонпероксидазу, супероксиддисмутазу); 2) систему ліквідації продуктів ПОЛ, основою якої є токоферол; 3) систему репарації пошкоджених окислювачами біополімерів (білків і ДНК), що представлена складним комплексом ферментів [2, 6].

Отже, в цілому, функціонування АОС захисту, з одного боку, є складовою неспецифічного захисту клітин та тканин від шкідливого та руйнівного впливу АФК, з іншого – разом з оцінкою активності процесів ОМБ – є однією з складових характеристик клітинного імунітету.

Виходячи з цих теоретичних положень, важливим є комплексне вивчення процесів ОМБ та АОЗ як складових неспецифічної резистентності організму та, особливо, їх ймовірної ролі у хронізації запальних захворювань простати.

Крім того, зараз ведуться наукові пошуки в питаннях підвищення захисту організму при

різних патологічних станах за рахунок застосування сполук антиоксидантної дії.

Мета роботи: вивчити стан прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний бактеріальний простатит та дослідити антиоксидантну активність запропонованої схеми лікування з включенням флавоноїду кверцетин та цинку сульфату.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось на базі кафедри урології та лабораторії Івано-Франківського національного медичного університету. Обстежено 65 пацієнтів, які були розділені на групи: 1-ша група (n=40) хворі на хронічний бактеріальний простатит віком від 18 до 50 років; 2-га група (n=25), яка була групою контролю. Її склали 25 здорових чоловіків аналогічного віку. Поряд із вивченням даних анамнезу, об'єктивним оглядом хворі підлягали інструментальному та лабораторному обстеженню згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №330 від 15.05.2007 р. «Хронічний простатит». Першій групі, хворим на хронічний бактеріальний простатит у комплекс лікування був включений флавоноїд кверцетин та препарат цинку сульфату. Кверцетин хворі приймали по 2 г 2 рази на добу за 30 хв. до їжі, розчинивши в 1/2 склянки води, а цинку сульфат по 1 таблетці на добу упродовж 1 місяця.

Усі пацієнти обстежувались після отримання інформаційної згоди у них у відповідності до вимог GCP ІНС.

Для вивчення стану ПОБ досліджували показники ОМБ за методикою Е.Е. Дубініної і співавт. Оптичну густину реєстрували на спектрофотометрі при довжині хвилі 356 нм і 370 нм (кетоні похідні нейтрального характеру) та 430 нм і 530 нм (альдегідопохідні основного характеру). Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом С. Чеварі та співавт. Кількісне визначення каталази у сироватці крові здійснювали за методикою А.Н. Баха і С.В. Зубкової.

Одержані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів ліцензійної програми "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів визначення у сироватці крові хворих на хронічний бактеріальний простатит (ХБП) вмісту продуктів перекисного окиснення білків (ПОБ) до лікування свідчить на користь наявності у них оксидативного стресу (табл. 1).

Так, вміст ОМБ-356 у обстежених 1-ї групи вірогідно перевищував рівень аналогічного показника у здорових. Так, показник ОМБ-356, склавши (0,298±0,006) ум.од., був достовірно вищим проти (0,212±0,011) ум. од. у порівнянні зі здоровими (p_N<0,05).

Дослідження вмісту ОМБ-370 у сироватці крові хворих на хронічний бактеріальний простатит дозволило встановити, що у цій групі мало місце збільшення його рівня порівняно зі здоровими, причому ця відмінність була достовірною (p_N<0,05). Відтак, максимальне значення показника ОМБ-430 зареєстроване в групі пацієнтів на хронічний бактеріальний простатит. Цей показник вірогідно перевищував аналогічні у обстежених здорових (p_N<0,05).

Щодо вмісту ОМБ-530, то його рівень у хворих на хронічний бактеріальний простатит практично не відрізнявся від показника групи контролю.

Таким чином, аналіз показників стану ПОБ у хворих на хронічний бактеріальний простатит до лікування показав його значну активацію. Втім, якісно односпрямовані зміни були кількісно нерівнозначними. Аналіз залежності рівня показників ОМБ показав виразні зміни стану біологічних мембран, що індукує виснаження захисних механізмів. Дослідження вмісту ферментативних антиоксидантів у хворих на хронічний бактеріальний простатит показало, що АОС характеризувався вірогідним зменшенням

Таблиця 1

Стан перекисного окиснення білків у хворих на хронічний бактеріальний простатит до та після лікування (M±m)

Показник	Хворі на ХБП до лікування(n=40)	Хворі на ХБП після лікування(n=40)	Здорові (n=25)
ОМБ-356, ум. од.	0,298±0,006*	0,216±0,014**	0,212±0,011
ОМБ-370, ум. од.	0,386±0,005*	0,269±0,012**	0,262±0,010
ОМБ-430, ум. од.	0,186±0,004*	0,148±0,006**	0,143±0,006
ОМБ-530, ум. од.	0,051±0,001	0,050±0,003	0,050±0,004

Примітки: * – різниця достовірна по відношенню до групи контролю; ** – різниця достовірна в порівнянні між результатами до і після лікування

активності каталази із $(6,61 \pm 0,28)$ ум. од. у здорових до $(4,58 \pm 0,22)$ ум. од. у хворих на хронічний бактеріальний простатит ($p_N < 0,05$) та супероксиддисмутази (СОД) з $(38,82 \pm 2,24)$ МО/мг у

хворих проти $(49,05 \pm 2,51)$ МО/мг у здорових ($p_N < 0,001$), що свідчить про досягнення функціонального виснаження ферментативного ланцюга АОЗ у цієї категорії пацієнтів. (табл. 2).

Таблиця 2

Показники активності каталази та супероксиддисмутази у хворих на хронічний бактеріальний простатит до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХБП до лікування (n=40)	Хворі на ХБП після лікування (n=40)	Здорові (n=25)
СОД, МО/мг	$38,82 \pm 2,24^*$	$48,74 \pm 2,36^{**}$	$49,05 \pm 2,51$
Каталаза, ум. од.	$4,58 \pm 0,22^*$	$6,12 \pm 0,28^{**}$	$6,61 \pm 0,28$

Примітки: * – різниця достовірна по відношенню до групи контролю; ** – різниця достовірна в порівнянні між результатами до і після лікування

Отже, отримані результати до лікування демонструють системну активацію процесів ПОБ у хворих на хронічний бактеріальний простатит. Посилення процесів ПОБ супроводжується ослабленням АОЗ, що проявляється зниженням активності СОД, яка каталізує дисмутацію супероксидних аніон-радикалів та антиоксидантного бар'єра першої лінії захисту – каталази – засвідчує значне послаблення захисту клітин простати при хронічному бактеріальному простатиті від накопичення активних форм кисню.

На ранніх етапах перебігу хронічного бактеріального простатиту інтенсифікація продуктів ПОБ є незначною. По мірі прогресування захворювання активація ПОБ стає більш вагомою, що частково можна пояснити послабленням функціонування антиоксидантних механізмів.

Активізація оксидативних механізмів у хворих на хронічний бактеріальний простатит поряд із прямою токсичністю (деградація ДНК, запуск ланцюгової реакції ПОЛ), опосередковано впливає на велику кількість інших негативних процесів у організмі: пошкоджуються фібробласти, знижують активність місцевого захисту, стимулюється утворення тромбоксану, підвищується проникливість епітелію і ендотелію, підсилюється секреція слизу та ін. Викликане окисним пошкодженням інгібування активності мембранних ферментів поглиблюється змінами фізико-хімічних властивостей ліпідного біошару. Такий механізм лежить в основі процесів оксидантного стресу і є однією із ланок патогенезу хронічного простатиту [1, 5, 9].

Після проведеного лікування відмічена тенденція до суттєвого зниження показників ОМБ у наших хворих у порівнянні з початковим рівнем ($p < 0,05$). Так, ОМБ-356, ОМБ-370, ОМБ-430 наближались до значень групи контролю (табл.1) ($p > 0,05$), що вказує на антиоксидантні властивості запропонованих препаратів. Також застосування запропонованої схеми привело до покращення функціональної здатності АОС. Так, рівень каталази зріс до $6,12 \pm 0,28$ ум. од., а супероксиддисмутази до – $48,74 \pm 2,36$ МО/мг ($p < 0,05$) (табл. 2), що наближається до показників здорових.

Проведені нами дослідження АОС у хворих на хронічний бактеріальний простатит показали, що ферменти АОС виснажуються під час захворювання і ці зміни поглиблюються в залежності від тривалості захворювання. Застосування ж запропонованої схеми лікування призвело до суттєвого підвищення досліджуваних ферментів.

Висновки

1. У хворих на хронічний бактеріальний простатит має місце розвиток оксидативного стресу, який проявляється достовірним збільшенням та накопиченням вмісту продуктів перекисного окиснення білків на тлі зростання напруженості адаптаційних механізмів системи антиоксидантного захисту.

2. Використання комплексної терапії із включенням запропонованої нами схеми лікування дозволяє коригувати метаболічні розлади, що проявляється відновленням антиоксидантної активності сироватки крові, зниженням продуктів окисної модифікації білків.

Список літератури

1. Горпинченко И.И. Применение препарата Анипрост в лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом / И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов // *Здоровье мужчины*. – 2009. – № 2. – С. 83–84.
2. Литвинець Є.А., Зеляк М.В., Соломчак Д.Б. та ін. Стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту при патології сечовидільної системи та доцільність використання біофлавоноїдів у комплексному лікуванні // *Галицький лікарський вісник*. – 2004. – № 3. – С. 110–113.
3. Литвинець Є.А. Нові можливості в терапії хворих на хронічний бактеріальний простатит, ускладнений екскреторно-токсичним безпліддям / Є.А. Литвинець, О.П. Сандурський // *Здоровье мужчины*. – 2013. – № 4. – С. 122–124.
4. Карімов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І.З. Карімов // *Лабораторна діагностика*. – 2005. – № 1(31). – С. 7–13.
5. Переверзев А.С. Новые принципы лечения хронического простатита / А.С. Переверзев, А.В. Чепенко // *Здоровье мужчины*. – 2006. – № 2. – С. 173–177.
6. Современное состояние проблемы диагностики и лечения больных хроническим бактериальным простатитом / К.И. Забиров, В.И. Кусина, В.Ю. Мусаков [и др.] // *Здоровье мужчины*. – 2007. – № 4. – С. 66–69.
7. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева // *Пульмонология*. – 2006. – № 5. – С. 122–126.
8. Elsas L.J. Approach to inborn errors of metabolism / L.J. Elsas, L. Gladman, D. Ausiello // *Cecil Medicine, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008*. – P. 216.
9. Lytvynets Ye.A. Investigation of the Functional State of the Vascular Endothelium in Patients with Various Form of Chronic Prostatitis / Ye.A. Lytvynets, O.P. Sandursky, V.I. Trishch // *British journal of science, education and culture*. – 2014. – № 1. – P. 239–241.
10. Rink L. Zinc-altered immune function and cytokine production / L. Rink, H. Kirchner // *J. Nutr.* – 2008. – V. 130. – P. 1407–1411.

Реферат

ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

Е.А. Литвинец, А. Кабиру

Обследованы 65 пациентов, которые были разделены на 2 группы. 1-я группа (n=40) больных на хронический бактериальный простатит в возрасте от 18 до 50 лет; 2-я группа (n=25) – группа контроля аналогичного возраста. Первой группе пациентов в комплекс лечения был включен флавоноид кверцетин по 2 г 2 раза в сутки и цинка сульфат по 1 таблетке в сутки на протяжении 1 месяца.

Установлено, что у больных с хроническим бактериальным простатитом имеет место прооксидантная активация, проявляющаяся достоверным повышением уровня окислительно-модифицированных белков. В то же время, у всех пациентов ослабевала антиоксидантная защита, о чем свидетельствует значительное снижение активности ферментов супероксиддисмутазы и,

Summary

WAYS OF IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Ye.A. Lytvynets, A. Kabiru

We examined 65 patients, which were divided into groups: 1 group (n=40) patients with chronic bacterial prostatitis aged from 18 to 50 years; 2 group (n=25), which is a control group of the same age. First group of patients received in complex treatment flavonoid quercetin 2 g twice a day and zinc sulfate 1 tablet per day within a month.

Found that in patients with chronic bacterial prostatitis occurs oxidative activation, shown a significant increase in the level of oxidation-modified proteins. However, in all patients antioxidant defense weakened, which demonstrates a significant reduction in enzyme activity of superoxide dismutase and especially catalase. After treatment we indicated the tendency to significantly decrease of oxidation-modified proteins in our patients compared to the original level, which shows the antioxidant features

особенно, каталазы. После проведенного лечения отмечена тенденция к существенному снижению показателей ОМБ в сравнении с начальным уровнем, что свидетельствует об антиоксидантных свойствах предложенных препаратов. Применение предложенной схемы лечения также привело к улучшению функциональной способности АОЗ.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, перекисное окисление белков, лечение.

Адреса для листування

Є.А. Литвінець

E-mail: doclitvinets@rambler.ru

of proposed medications. Also usage of proposed scheme of treatment led to improvement of functional capacity of antioxidant system.

Keywords: chronic bacterial prostatitis, peroxide oxidation of proteins, treatment.