

УДК 616.65-002: 616-092.6/9

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тюзиков И.А.

*Медицинский центр диагностики и профилактики, Ярославль, Россия (150000, г. Ярославль, пр. Ленина, д. 33), ymc2003@list.ru*

В эксперименте на лабораторных крысах-самцах изучена динамика биогенных аминов в ткани простаты и тестостерона в крови в течение 30 суток после экспериментального моделирования острого операционного стресса. Выявлено достоверное превалирование в ткани простаты эффектов сосудосуживающих аминов над эффектами сосудорасширяющих факторов, а также снижение уровня тестостерона в крови у всех стрессированных животных. При обследовании 250 больных синдромом хронической тазовой боли / хронический простатит категории III (СХТБ/ХП-III) также выявлены признаки симпатической гиперактивности, системного оксидативного стресса и высокая частота андрогенного дефицита. Сделан вывод, что влияние этих метаболических факторов на ткань предстательной железы может быть опосредовано биогенными аминами, существенный дисбаланс которых выявлен в эксперименте. Данное исследование демонстрирует возможные механизмы ранних (доклинических) стадий патогенеза заболеваний предстательной железы.

Ключевые слова: биогенные амины, заболевания предстательной железы, андрогенный дефицит, симпатическая гиперактивность, системный оксидативный стресс.

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL PARALLELS IN PATHOGENESIS OF PROSTATITIS

Tyuzikov I.A.

*Medical Centre of Diagnostics and Preventive Maintenance, Yaroslavl  
Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, Lenin Prospect, 33) ymc2003@list.ru*

In experiment on laboratory rats-males dynamics of biogenic amines in Prostate tissue and blood level Testosterone within 30 day after experimental modeling of sharp operational stress were investigated. The authentic prevalence of vasoconstrictor amines above effects of vasodilated factors in Prostate tissue, and also decrease of blood level Testosterone ( $p < 0,05$ ) at all Stressing animals were revealed. At inspection 250 patients of Chronic Pelvic Pain Syndrome/Chronic Prostatitis-III (CPPS/CP-III) attributes of Sympathic Overactivity, System Oxidative Stress and high frequency of Testosterone deficiency also are revealed. The conclusion was made, that the influence of these Metabolic factors on a Prostate tissue can be intermediated by biogenic amines, essential Dysbalance of which was revealed in experiment. The given Study demonstrates probable mechanisms of early (preclinical) stages of Prostate Diseases Pathogenesis.

Key words: biogenic amines, Prostate Diseases, Androgen Deficiency, Sympathic Overactivity, System Oxidative Stress.

**Введение.** Изучение обмена биогенных аминов как медиаторов вегетативной нервной системы и возможных факторов патогенеза различных заболеваний человека имеет давнюю историю [1; 2]. Именно биогенные амины могут выступать в роли патофизиологических посредников между эндогенными и экзогенными факторами и органно-тканевым метаболизмом [3–5].

В последние годы в условиях междисциплинарного подхода и полиэтиологичности урологических заболеваний активно развивается метаболическая концепция патогенеза заболеваний предстательной железы, включающая в себя метаболический синдром, симпатическую гиперактивность, системный оксидативный стресс, андрогенный дефицит и целый ряд других пока недостаточно изученных системных гормональных и метаболических механизмов [6–10]. Изучение обмена биологически активных веществ в ткани предстательной железы у больных в клинической практике по понятным причинам невозможно. Поэтому экспериментальные модели на лабораторных животных могут предоставить уникальные данные о начальных (клеточных) нарушениях метаболизма предстательной железы, которые, очевидно, являясь триггером, с течением времени могут способствовать инициации ее дальнейших повреждений и приводить уже к манифестации симптомов заболевания, что является крайне важным для врача-клинициста.

**Цель исследования:** изучить особенности обмена биогенных аминов и тестостерона у животных в условиях экспериментального стресса и провести параллели с клиническими находками у больных синдромом хронической тазовой боли / хроническим простатитом категории III (СХТБ/ХП–III) (по классификации НИИ, 1995) для уточнения роли выявленных гормонально-медиаторных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на 100 белых беспородных крысах – самцах весом 180–200 г. Поскольку клиницист имеет дело с весьма неоднородной популяцией людей, то большой интерес представляют именно беспородные животные, имеющие более широкую норму реакции, чем линейные особи. Это позволяет с большой точностью экстраполировать результаты эксперимента в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985). Все животные находились в одинаковых условиях обитания и кормления и были разделены на две группы: одной группе белых крыс выполнялась нефрэктомия – экспериментальная модель острого стресса (70 крыс), вторая группа животных явилась контрольной (30 крыс). В обеих группах до операции и на 7, 16 и 30-е сутки после нее в ткани простаты определяли уровни биогенных аминов (адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин, серотонин, 11-оксикетостероиды (11-ОКС)), а в крови – уровень общего тестостерона. Расчет показателей биогенных аминов производился в мкг/мл и мкг/г, уровень тестостерона крови измерялся в нг/мл (радиоиммунный метод).

Клинические исследования выполнены у 250 больных СХТБ/ХП–III (средний возраст  $43,7 \pm 4,5$  лет), у которых определяли характер кожного дермографизма (маркер функционального состояния вегетативной нервной системы), протеолитическую активность

плазмы крови (в у.е.) и уровень общего тестостерона в крови (радиоимунный метод) (нижний референт значений -3,46 нг/мл) (ISSAM, 2008). Группу клинического контроля составили 30 здоровых мужчин в возрасте 30–50 лет. Статистический анализ данных исследования проводился с использованием набора статистических стандартных программ Statistica for Window v.6.0. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проведен с использованием г-критерия Пирсона для непрерывных величин.

**Результаты и их обсуждение.** В предстательной железе стрессированных животных к 7-му дню эксперимента уровень адреналина падал в 3,2 раза, затем несколько повышался к 16-му дню (+60% к 7-му дню, но -48% к контролю) и выражено возрастал на 65% к окончанию эксперимента ( $p < 0,05$ ).

Концентрация норадреналина в ткани предстательной железы на 7-й день повышалась в 1,8 раза, а затем до конца эксперимента стабилизировалась на повышенном уровне +20% от интактного контроля ( $p < 0,05$ ). Кроме того, имелись тенденции к повышению уровня 11-ОКС на 7 и 16-е сутки эксперимента. Уровень дофамина в простате на 7-й день резко увеличивался в 3,2 раза, затем резко снижался к 16-му дню (-81% к 7-му дню и -43% к контролю) и нормализовался к 30-му дню. В предстательной железе дефицит дофамина в целом оказался не столь выраженным и длительным, как дисбаланс катехоламинов. Динамика обмена гистамина в ткани предстательной железы характеризовалась так называемыми патофизиологическими «качелями»: его уровень к 7-му дню достоверно падал на 31%, затем к 16-му дню поднимался в 2 раза и оставался достоверно высоким (+69% по отношению к контролю) к окончанию эксперимента ( $p < 0,05$ ).

Аналогичным образом был нарушен обмен серотонина в простате у стрессированных животных: его уровень на 7-й день повышался на 31%, затем к 16-му дню резко увеличивался в 3,2 раза и оставался достоверно более высоким (+132%) до конца эксперимента ( $p < 0,05$ ). На фоне острого стресса выявлено достоверное снижение уровня общего тестостерона в крови у животных уже на 7-й день эксперимента (-32% по сравнению с контрольной группой) ( $p < 0,05$ ). К 16-му дню эксперимента у испытуемых животных отмечалось дальнейшее прогрессирующее снижение уровня общего тестостерона по отношению к исходному на -38% ( $p < 0,05$ ). К концу эксперимента уровень эндогенного тестостерона в крови оставался достоверно ниже исходных показателей (-23%) ( $p < 0,05$ ). Отрицательная динамика уровня общего тестостерона крови положительно коррелировала с высокими уровнями гистамина ( $n=70$ ;  $r=+0,34$ ,  $p < 0,05$ ) и серотонина ( $n=70$ ;  $r=+0,42$ ,  $p < 0,05$ ). Проведенное экспериментальное исследование продемонстрировало существенную

патофизиологическую роль медиаторов симпато-адреналовой системы в патогенезе нарушений органного кровотока в предстательной железе, которые оказались более выраженными на уровне ее микроциркуляторного русла. Острый стресс обладал выраженным ингибирующим эффектом на стероидогенез у крыс, особенно выраженным в течение первых 16 суток после введения крыс в состояние стрессированности. Это можно было расценивать как острый стресс-индуцированный функциональный андрогенный дефицит. Можно предположить, что инициируемый острым стрессом острый андрогенный дефицит может быть дополнительным сосудистым фактором риска развития сначала функциональных, а затем и органических нарушений метаболизма предстательной железы.

Клинические исследования выявили следующие особенности больных. При исследовании кожного дермографизма признаки системного гиперсимпатического тонуса выявлены в целом у 62,9% больных СХТБ/ХП–III, при этом указанный феномен чаще наблюдался у больных СХТБ/ХП–IIIВ по сравнению с больными СХТБ/ХП–IIIА (68,6% против 57,3%,  $p < 0,05$ ). Анализ уровня депрессированности выявил недостоверное превалирование данной симптоматики также у больных СХТБ/ХП–IIIВ ( $p > 0,05$ ).

При исследовании протеолитической активности плазмы крови у больных СХТБ/ХП–IIIА и СХТБ/ХП–IIIВ получены данные, которые свидетельствовали о существенном повышении активности системы перекисного окисления липидов у больных второй группы в сравнении с первой ( $p < 0,05$ ). У больных обеих групп отмечалось достоверное повышение протеолитической активности плазмы крови в отношении группы контроля ( $p < 0,05$ ). У больных СХТБ/ХП–IIIА наблюдалось умеренное повышение протеолитической активности плазмы крови, а частота абсолютно высоких уровней показателя протеолитической активности плазмы крови у этих больных составила 40,0%. Для больных СХТБ/ХП–IIIВ было характерно существенное повышение протеолитической активности плазмы крови, которое достоверно отличалось как от показателей первой группы, так и от группы контроля ( $p < 0,05$ ). При этом высокие абсолютные показатели протеолитической активности плазмы крови наблюдались у 65,0% больных данной группы ( $p < 0,05$ ). Результаты этих исследований позволили предположить, что клиническое течение СХТБ/ХП–IIIВ происходило в условиях выраженной активации системы перекисного окисления липидов крови, которая носила преимущественно системный характер (системный оксидативный стресс). Корреляционный анализ продемонстрировал более высокие показатели протеолитической активности плазмы крови у больных СХТБ/ХП–IIIВ с более выраженным ожирением ( $n=20$ ;  $r=+0,108$ ;  $p < 0,05$ ).

Частота андрогенного дефицита у больных СХТБ/ХП–III зависела от возраста больных, что в целом отражало общебиологические тенденции возрастного дефицита тестостерона. Так, в возрасте 20–30 лет признаки андрогенного дефицита имели 6,4%

больных, в возрасте 31–40 лет – 16,3% больных, в возрасте 41–50 лет – 23,4% больных, в возрасте старше 51 года – 37,5% больных соответственно. Однако скорость возрастного снижения уровня общего тестостерона крови была более быстрой у больных СХТБ/ХП–ШВ. Между выраженностью ожирения (окружность талии) и уровнем общего тестостерона в крови была выявлена отрицательная корреляционная связь ( $n=250$ ;  $r= -0,322$ ;  $p<0,005$ ), что подчеркивало теснейшие патогенетические связи между ожирением и андрогенным дефицитом у мужчин.

**Заключение.** Нарушения обмена биогенных аминов в ткани предстательной железы под воздействием острого стресса вызывали существенные гемодинамические и трофические нарушения в органе, реализуемые через сосудистые реакции вазоконстрикторного типа и посредством нарушений микроциркуляции. Индуцированный стрессом острый функциональный дефицит тестостерона мог быть как следствием указанных медиаторных нарушений преимущественно адренергического характера, так и, возможно, самостоятельным фактором метаболического дисбаланса в ткани предстательной железы, усугубляя индуцированные медиаторной «бурей» механизмы клеточного повреждения.

Проведенные параллели между экспериментальными и клиническими данными показали, что практически все патофизиологические реакции, выявленные у лабораторных животных в ткани предстательной железы, имели место и у больных СХТБ/ХП–Ш в виде различных клинико-лабораторных симптомов.

На основании проведенного исследования можно с высокой долей достоверности утверждать, что стресс-индуцированные гормонально-медиаторные нарушения являются одним из начальных (доклинических) этапов патогенеза заболеваний предстательной железы у человека. Для уточнения полученных предварительных данных необходимы дальнейшие углубленные исследования.

### **Список литературы**

1. Айнсон Х.Х., Айнсон Э.И. Влияние изменений в метаболизме серотонина на его содержание в лимфе и крови. Сравнительно-физиологические исследования вегетативных функций. – М. : Медицина, 1988. – С. 98–105.
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М. : Наука, 1975. – 447 с.
3. Бизунок Н.А. Биогенные амины – эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4 (10). – С. 11–18.

4. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – М. : Знание, 2000. – 344 с.
5. Иванов А.П., Фатеев Д.М. Влияние нефрэктомии и резекции почки на обмен катехоламинов у крыс // Ярославский педагогический вестник. – 2011. – № 1. – Т. 3 (Естественные науки). – С. 104–108.
6. Heistadt D.D. Serotonin and Histamin experiment vascular disease // Int. J. of Cardiol. – 1987. – Vol. 14. – P. 205–212.
7. Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study // BJU Int. – 2008. – № 101. – P. 1542–1546.
8. Miller H.C. Stress- prostatitis // Urol. – 1988. – № 32. – P. 507–510.
9. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat // Curr. Opin. Lipidol. – 2003. – № 14. – P. 281–287.
10. Yassin A.A., Saad F., Gooren L.J. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // Andrologia. – 2008. – № 40. – P. 259–264.

**Рецензенты:**

Стрельников А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии и урологии, проректор по научной работе ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия», г. Иваново.

Сафаров Р.М., д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделом ФГУ НИИ урологии МЗиСР РФ, г. Москва.