

УДК. 616.65-002

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3465412>

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ТА ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ NO-СИНТАЗ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ

Мізеви́ч Ю.В.¹, Савицький І.В.², М'ястківська І.В.²

¹ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ
України».

²Одеський національний медичний університет
miastkivska@ukr.net

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ И ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Мизевич Ю.В.¹, Савицкий И.В.², Мястковская И.В.²

¹ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта
МЗ Украины».

²Одесский национальный медицинский университет
miastkivska@ukr.net

DYNAMICS OF ACTIVITY OF ENDOTHELIAL AND INDUCIBLE NO- SYNTHASE IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS

Mizevich Yu.V.¹, Savitsky I.V.², Miastkivska I.V.²

¹State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the
Ministry of Health of Ukraine".

²Odessa National Medical University
miastkivska@ukr.net

Summary/Резюме

Chronic prostatitis is one of the leading diseases among men and remains an important medical and social problem today. It is noted that from 8 to 35 % of patients aged 20-40 years suffer from this pathology.

The aim of our research — to study changes in endothelial and inducible nitric oxide synthase activities in experimental chronic prostatitis.

White rats of the Wistar line were used in the experiment. According to the tasks, the animals were divided into 2 groups:

1st group — 20 intact animals; Group 2 — 56 animals with experimental chronic prostatitis.

In the conditions of the study confirmed the violation of the functional state of the endothelium in experimental chronic prostatitis.

Reduced activity of endothelial NO synthase in simulated pathology. The decrease in the activity of endothelial NO synthase in the simulated pathological process occurs at the same time as the activity of inducible NO synthase increases, which confirms their compensatory relationship. The established increase in the activity of iNO-synthase allows to state the hyperproduction of nitric oxide in the conditions of the investigated pathological condition. The increase in the activity of inducible nitric oxide synthase indicates both the presence of the inflammatory process in the conditions of the investigated pathology and the violation of the functional state of the endothelium in experimental chronic prostatitis.

Keywords: *prostatitis, modeling, NO synthase, endothelium*

Хронічний простатит займає одне з перших місць серед захворювань у чоловіків та залишається і на сьогодні важливою медико-соціальною проблемою. Зазначається, що від 8 до 35 % пацієнтів у віці 20-40 років страждають на дану патологію.

Мета — дослідження змін активності ендотеліальної та індукцибельної синтази оксиду азоту в умовах експериментального хронічного простатиту.

В експерименті були використані білі щурі самці лінії Вістар. Відповідно до поставлених задач тварини були розподілені на 2 групи:

1-а група — 20 інтактних тварин; 2-а група — 56 тварин з експериментальним хронічним простатитом.

В умовах дослідження підтверджено порушення функціонального стану ендотелію при експериментальному хронічному простатиті.

Встановлене зменшення активності ендотеліальної NO-синтази при змодельованій патології. Зниження активності ендотеліальної NO-синтази при змодельованому патологічному процесі відбувається одночасно з підвищенням активності індукцибельної NO-синтази, що підтверджує їх компенсаторний взаємозв'язок. Встановлене збільшення активності iNO-синтази дозволяє стверджувати про гіперпродукцію оксиду азоту в умовах досліджуваного патологічного стану. Підвищення активності індукцибельної синтази оксиду азоту свідчить як про наявність запального процесу в умовах досліджуваної патології, так і про порушення функціонального стану ендотелію при експериментальному хронічному простатиті.

Ключові слова: *простатит, моделювання, NO-синтаза, ендотелій*

Хронический простатит занимает одно из первых мест среди заболеваний у мужчин и остается важной медико-социальной проблемой. Отмечается, что от 8 до 35 % пациентов в возрасте 20-40 лет страдают данной патологией.

Цель — исследование изменений активности эндотелиальной и индуцибельной синтаз оксида азота в условиях экспериментального хронического простатита.

В эксперименте были использованы белые крысы самцы линии Вистар. В соответствии с поставленными задачами животные были разделены на 2 группы:

Первая группа — 20 интактных животных; Вторая группа — 56 животных с экспериментальным хроническим простатитом.

В условиях исследования подтверждено нарушение функционального состояния эндотелия при экспериментальном хроническом простатите.

Установлено уменьшение активности эндотелиальной NO-синтазы при моделируемой патологии. Снижение активности эндотелиальной NO-синтазы при данном патологическом процессе происходит одновременно с повышением активности индуцибельной NO-синтазы, что подтверждает их компенсаторную взаимосвязь. Установленное увеличение активности iNO-синтазы позволяет утверждать о гиперпродукции оксида азота в условиях исследуемого патологического состояния. Повышение активности индуцибельной синтазы оксида азота свидетельствует как о наличии воспалительного процесса в условиях исследуемой патологии, так и о нарушении функционального состояния эндотелия при экспериментальном хроническом простатите.

Ключевые слова: простатит, моделирование, NO-синтаза, эндотелий

Вступ

Хронічний простатит (ХП) за частотою захворюваності займає одне з перших місць серед патології у чоловіків та залишається і на сьогодні важливою медико-соціальною проблемою [1]. Зазначається, що від 8 до 35 % пацієнтів у віці 20-40 років страждають на дане захворювання [2].

При дослідженні патогенезу ХП виявлено, що його ключовими ланками є порушення мікроциркуляції та гемодинаміки передміхурової залози. Згідно з гемодинамічною теорією, значна роль відводиться саме порушенню гемодинаміки, а також розвитку венозної гіперемії при запаленні простати [3-5].

Враховуючи вищезазначене, актуальним є детальне дослідження патогенезу маркерів ендотеліальної дисфункції при хронічному простатиті.

Мета - дослідження змін активності ендотеліальної та індуктибельної синтаз оксиду азоту в умовах експериментального хронічного простатиту.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті були використані білі щурі самці лінії Вістар. Відповідно до поставлених задач тварини були розподілені на 2 групи:

1-а група — 20 інтактних тварин;

2-а група — 56 тварин з експериментальним хронічним простатитом.

Патологічний процес відтворювали одноразовим введенням 0,5 % розчину скипидару з 5 % розчином димексиду із подальшим відтворенням гіпокінетичного стресу протягом 10 днів (16 годин на добу). Щурів виводили з експерименту на 1-у добу після закінчення моделювання хронічного простатиту (на 12-у добу дослідження), на 7-у добу (на 18-у добу від початку всього дослідження), на 14-у (на 25-у добу від початку дослідження) та 21-у добу розвитку експериментального хронічного простатиту (на 32 -у добу від початку моделювання). Проводили забір крові для біохімічного дослідження, яке здійснювали спектрофотометричним методом. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою математично-статистичних методів в пакеті аналізу SPSS 19.0. Перед тим, як використовувати параметричні, базовані на нормальності статистичного розподілу, методи, була проведена перевірка досліджуваних рядів кількісних даних на нормальність за допомогою критерія Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test) з подальшим використанням параметричного критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) були отримані наступні результати (Табл. 1).

На першу добу моделювання патологічного процесу встановлене виражене зниження активності досліджуваного ферменту на рівні значущості $p < 0,001$ у порівнянні з даними інтактних тварин. На сьому добу виявлене не виражене підвищення активності даного ферменту: відмінності між даними цієї групи тварин на 1-у та 7-у добу дослідження виявлені на рівні значущості $p < 0,05$, але різниця між даними цих щурів та тварин без змодельованої патології залишається на рівні статистичної значущості $p < 0,001$. На 14-у добу зберігається тенденція, виявлена на сьому: активність eNOS дещо підвищилася у порівнянні з значеннями, виявленими на попередньому етапі ($p < 0,05$), але вона значно нижча, ніж у щурів контрольної групи ($p < 0,001$). Збільшення активності eNOS на 21-у добу було статистично незначущим. Встановлено, що значення досліджуваного показника залишаються і на цьому етапі набагато нижчими, ніж у інтактних тварин ($p < 0,001$).

Відомо, що синтез оксиду азоту із L-аргініну відбувається під дією NO-синтаз. Ендотеліальна NO-синтаза забезпечує синтез оксиду азоту у нормальних фізіологічних умовах і зниження її активності свідчить про порушення нормального функціонування ендотеліоцитів [6, 7]. Отримані в нашому дослідженні дані свідчать про те, що при експериментальному хронічному простатиті відбувається порушення роботи ендотелію судин.

При дослідженні активності індукцйбельної синтази оксиду азоту були встановлені наступні дані (Табл. 2).

На першу добу після моделювання експериментального хронічного простатиту виявлене значне підвищення активності індукцйбельної синтази оксиду азоту ($p < 0,001$) у порівнянні з даними інтактних тварин, на 7-у добу це підвищення дещо менш виражене (але відмінності між даними 1-ї та 7-ї доби у групі експерименту незначущі; відмінності між даними на 7-у добу у експериментальній групі та інтактними тваринами зберігаються на рівні статистичної значущості $p < 0,001$). На 14-у добу в експериментальних тварин встановлене більш виражене зниження активності і NOS: вона нижча у порівнянні з даними цієї ж групи на попередньому етапі на рівні значущості p

Таблиця 1

Динаміка активності ендотеліальної NO-синтази при експериментальному хронічному простатиті (мкмоль/л/годину), ($M \pm m$)

Інтактні тварини	Експеримент 1 доба	Експеримент 7 доба	Експеримент 14 доба	Експеримент 21 доба
0,76 ± 0,02	0,30 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,44 ± 0,01

Таблиця 2

Динаміка активності індукцйбельної NO-синтази (i NOS) при експериментальному хронічному простатиті (мкмоль/л/годину), ($M \pm m$)

Інтактні тварини	Експеримент 1 доба	Експеримент 7 доба	Експеримент 14 доба	Експеримент 21 доба
0,18 ± 0,01	0,48 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,31 ± 0,01	0,29 ± 0,01

< 0,001, але варто зауважити, що її активність у порівнянні з даними контрольної групи залишається більшою на такому ж рівні значущості. На 21-у добу зниження активності досліджуваного ферменту у порівнянні з попереднім етапом є статистично незначущими. Також варто зауважити, що на цьому етапі активність і NOS хоча і виражено знизилась в порівнянні з даними першої доби, але є набагато вищою за нормативні значення ($p < 0,001$ у порівнянні з даними інтактних тварин).

Зазначається, що синтез індукцибельної NOS активується у як відповідь на дію патогенних факторів, зокрема при запальному процесі [6]. Надлишкова концентрація NO, яка виробляється внаслідок активації iNOS, негативно впливає на метаболізм ендотелію, спричиняючи дефіцит енергії. Також при гіперпродукції оксиду азоту його токсичний ефект підсилюється пероксинітритом, який здатний ініціювати апоптоз [8]. Враховуючи вищезазначене, можемо стверджувати, що підвищення активності індукцибельної синтази оксиду азоту підтверджує наявність запального процесу та розвиток ендотеліальної дисфункції при експериментальному хронічному простатиті.

Висновки

1. В умовах дослідження підтверджується порушення функціонального стану ендотелію при експериментальному хронічному простатиті.
2. Встановлене зменшення активності ендотеліальної NO-синтази при змодельованій патології.
3. Зниження активності ендотеліальної NO-синтази при змодельованому патологічному процесі відбувається одночасно з підвищенням активності індукцибельної NO-синтази, що підтверджує їх компенсаторний взаємозв'язок.

4. Встановлене збільшення активності iNO-синтази дозволяє стверджувати про гіперпродукцію оксиду азоту в умовах досліджуваного патологічного стану.
5. Підвищення активності індукцибельної синтази оксиду азоту свідчить як про наявність запального процесу в умовах досліджуваної патології, так і про порушення функціонального стану ендотелію при експериментальному хронічному простатиті.

Література

1. Сивков А.В. Опыт лечения пациентов с хроническим неинфекционным простатитом / А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешишев, О.В. Шкабко // Медицинский совет. — 2011. — №7 — 8. — С.65 — 69.
2. Интегративная урология. Под ред. Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. — М.:Медфорум. — 2014. — 432 с.
3. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. — Медицина, М. — 1984. — 429.
4. Князькин И.В. Патогенетическая модель простатита в эксперименте на мелких лабораторных животных / И.В. Князькин, А.Г.Горбачев, С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, А.Г.Тюрин // Нефрология. — 2012. — Т.16. — №3. — С. 109 — 113.
5. Лугин И.А. Экспериментальное моделирование простатита у крыс на основе гипокинетического стресса / И.А. Лугин // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15. — № 3. — С.191 — 194.
6. Петухов В.А., Семёнов Ж.С. Современный взгляд на проблему эндотоксиновой агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии (обзор литературы) //Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2008.№3. С. 32-46.
7. Савицкий И.В. Динамика эндотелиальной дисфункции под воздействием нитратной нагрузки / И.В. Савицкий, Т.В. Горбач, И.В. Мясковская, П.Е. Григорьев, Е.Ю. Якушкин, А.А. Слю-

сарь // Journal of Education, Health and Sport. — 2016. — V. 6 — № 2. — С.337 — 348.

8. Hibbs J.B., Vavrin Z., Taintor R.R. L-arginin is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells // Hi.Immunol. / /. — 1987. — Vol. 138. — P. 550 — 565

References

1. Sivkov AV, Oshhepkov NV, Keshishev NG, Shkabko OV. Opyt lechenija pacientov s hronicheskim neinfekcionnym prostatitom. Medicinskij sovet. 2011; 7-8: 65-69. (in Russian)
2. Integrativnaja urologija. Pod red. Glybochko P.V., Aljaeva Ju.G. — M.: Medforum. 2014: 432. (in Russian)
3. Chernuh AM, Aleksandrov PN, Alekseev OV. Mikrocirkuljacija Medicina, M. 1984: 429. (in Russian)
4. Knjaz'kin IV, Gorbachev AG, Al'-Shukri SH, Borovec SJu, Tjurin AG. Patogeneticheseskaja model' prostatita v jeksperimente na melkih laboratornyh zhivotnyh. 2012; 16 (3): 109 — 113. (in Russian)
5. Lugin IA Jeksperimental'noe modeliro-

vanie prostatita u krysa na osnove gipokineticheskogo stressa Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012; 15 (3): 191 — 194. м

6. Petuhov VA, Semjonov ZhS. Sovremennij vzgljad na problemu jendotoksinovoj agressii i disfunkcii jendotelija v hirurgii (obzor literatury). Ambulatojnaja hirurgija Stacionarozameshchajushhie tehnologii. 2008; 3: 32-46. (in Russian)
7. Savickij IV, Gorbach TV, Mjastkovskaja IV, Grigor'ev PE, Jakushkin EJu, Sljusar' AA Dinamika jendotelial'noj disfunkcii pod vozdejstviem nitratnoj zagruzki. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (2): 337-348. (in Russian)
8. Hibbs JB, Vavrin Z. Taintor RR. L-arginin is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. Hi.Immunol.1987; 138: 550 — 565

*Впервые поступила в редакцию 27.07.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*