

## ОГЛЯДИ

### **МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ. АБАКТЕРІЙНИЙ ПРОСТАТИТ В АСПЕКТІ ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОФЕРТИЛЬНОСТІ (огляд літератури)\***

**Коренева Є. М.<sup>1</sup>, Філімонова Н. І.<sup>2</sup>, Бречка Н. М.<sup>1</sup>, Чистякова Е. Є.<sup>1</sup>,  
Смоленко Н. П.<sup>1</sup>, Белкіна І. О.<sup>1</sup>, Карпенко Н. О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна  
*Eugenia\_koreneva@i.ua*

Погіршення репродуктивного здоров'я населення та зростання кількості безплідних подружніх пар є нагальною проблемою таких країн, де спостерігається депопуляція. В Україні, яка за прогнозами ООН входить у десятку країн Європи, в яких населення зменшиться до 2050 року більш, ніж на 15 % [1], приблизно кожне п'яте подружжя не може мати дітей. При цьому, виявлена тенденція до поширення чоловічого безпліддя [2, 3], ефективність лікування якого складає лише 16–32 % [4, 5]. У 50 % пар із незапланованою бездітністю аномальні параметри сперми вказують на етіологічну роль у цій проблемі чоловічого фактору [6]. Збільшення відсотку останнього пов'язана з погіршенням якості сперматозоїдів, у тому числі, зі зниженням запліднювальної здатності [7–10], що може бути наслідком порушень не тільки у самих гонадах (гаметах), а й в інших органах

репродуктивної системи, зокрема, передміхуровій залозі (ПЗ), що як само по собі, так і у сукупності може знижувати плідність чоловіків. Внаслідок хронічного запалення ПЗ нерідко змінюється обмін статевих гормонів, що веде до андрогенно-естрогенного дисбалансу, до відхилень в утворенні та транспорті, погіршення якісних і кількісних показників сперми — виникають порушення відтворювальної функції [11, 12].

Нажаль, дуже часто зустрічаються репродуктопатії, які резистентні до чинних засобів корекції. Це свідчить про необхідність урахування етіології чоловічої гіпофертильності не тільки при терапії, але й при розробці відповідних лікувальних засобів [13–15].

На сьогодні з огляду на різний патогенез простатиту та в залежності від форми спермопатій лікування проводиться кон-

\* Автори гарантують відповідальність за об'єктивність опублікованої інформації та відповідність наведених у огляді даних первинним матеріалам наукових джерел, що наведені у Переліку посилань.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 25.10.2018.

сервативним, хірургічним або альтернативними методами. Терапія патоспермії, як одного з провідних чинників гіпофертильності, зазвичай, базується на використанні гормональних препаратів (андрогенів, гонадотропінів), але складність визначення адекватної дози часто призводить до зворотного результату або, навіть, до азооспермії [16, 17]. Гормонотерапія об'єктивно має велику кількість протипоказань та побічні ефекти, що обмежує застосування останньої [18]. За нормального рівня чоловічого статевих гормонів або коли він знаходиться на нижній межі, доцільним є використання негормональних засобів, які здатні стимулювати стероїдогенез та сперматогенез.

При розробці нових засобів та методів лікування простатиту та вивченні механізмів корекції відтворюються різні за етіологією експериментальні моделі патології [19–23]. Незважаючи на безумовний прогрес у створенні простатопротекторів [20, 24], особливо, здатних корегувати гіпофертильність, існує проблема відтворення простатитів в експерименті на тваринах. У зв'язку з цим експериментальне моделювання патології ПЗ, спостереження за перебігом її розвитку та пошук чинників, що спричиняють зниження генеративної функції при простатиті є актуальним питанням.

### Етіологія, патогенез

#### та клінічні прояви простатитів

Простатит посідає перше місце за поширеністю серед запальних захворювань чоловічої статеві сфери. На хронічний простатит (ХП) страждає 30–45 % чоловіків, із них майже 30 % — чоловіки репродуктивного віку. На сьогодні зростає кількість пацієнтів із цим захворюванням, що пов'язують зі зниженням імунорезистентності та адаптованості організму до негативного впливу забрудненого довкілля, стресів та захворювань, що передаються статевим шляхом [25].

Виникненню простатиту сприяють дизритмія сексуального життя, переохолодження, травми, зниження імунного захисту організму, порушення крово- та лім-

фообігу, застійні явища в органах малого тазу, гормональні порушення (абсолютна або відносна андрогенна недостатність), інфекції.

Існує декілька класифікацій простатитів. Сьогодні прийнято виділяти за перебігом дві основні форми: гостру та хронічну. Для першої характерна яскрава клінічна картина.

Однак симптоми турбують пацієнта протягом нетривалого періоду часу (кілька днів) і можуть самостійно зникнути. Гострий простатит (ГП) без лікування завжди призводить до виникнення ХП, який характеризується тривалим перебігом із чергуванням рецидивів і ремісії.

Спочатку вважалося, що ХП в залежності від поточних симптомів слід розділяти на катаральну, фолікулярну і паренхіматозну форми. Але ще на початку минулого століття вчений Хольц Б. вказав на відсутність взаємозв'язку між зазначеними формами та патологічними процесами, що протікають у ПЗ [26].

В основу ще однієї класифікації простатитів покладено причини їх виникнення: конгестивний, травматичний, асептичний, простатит при цукровому діабеті, туберкульозний, сифілітичний і так далі, а також простатит, що ускладнює перебіг інфекційних захворювань; простатит, що супроводжує інфекції статевих органів, та простатит, що виникає як наслідок первинного інфікування [25].

Натепер найбільш визнана клінічна класифікація за NIDDK/NIH (Національний Інститут Здоров'я США, 1998) [27, 28], згідно до якої виділяють наступні класифікаційні групи простатиту:

- категорія I — гострий бактерійний простатит — гостре інфекційне запалення ПЗ;
- категорія II — хронічний бактерійний простатит;
- категорія III — синдром хронічної тазової болі, основним клінічним критерієм захворювання є больовий синдром, що триває більше 3 місяців. Ця категорія ХП поділяється на:
  - запальний синдром хронічного тазового болю (III A)

- незапальний синдром хронічного тазового болю (ІІІ В);
- категорія ІV — асимптоматичний запальний простатит.

### Порушення генеративної функції при хронічному простатиті

Простатит є однією з причин безпліддя та, як вже відзначалось вище, дуже поширеною урологічною хворобою, яку згідно з даними ВООЗ діагностують у 40 % чоловічого населення в віці 20–40 років [29, 30].

Попри те, що дані про вплив ХП на фертильність суперечливі [31–33], існують численні дослідження, що підтверджують погіршення параметрів спермограми за на-

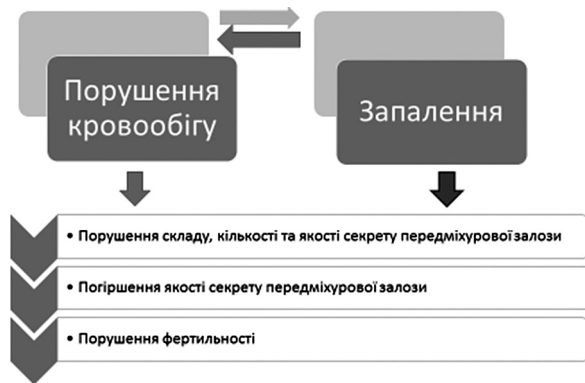


Рис. Патогенез інфертильності при простатиті ([31], Винаров А., 2017).

явності хронічного запального процесу в ПЗ (рис.) [34].

Зниження фертильності може спостерігатись за умов як бактерійного так і небактерійного простатитів.

У чотирьох метааналізах досліджень хворих на простатит «випадок-контроль» [33, 35, 36] виявлено достовірне зниження рухливості сперматозоїдів, погіршення їх життєздатності та морфології. Концентрація сперміїв, об'єм сперми та час її розрідження при ХП змінювались не завжди [34]. Патоспермія при цьому пов'язана зі зміною біохімічного складу секрету ПЗ, наявністю в ньому бактерій, прозапальних цитокінів, розвитком оксидативного стресу та появою антиспермальних антитіл [37–39], а також зниженням концентрації білків в її секреті [34, 40].

В експериментальних дослідженнях на тваринах доведено, що інтрапростатичні

введення цинку в ПЗ призводять до згасання запального процесу і, навіть, до ерадикації (повного знищення) патогенних мікроорганізмів [34, 41].

Застосування пероральних форм препаратів цинку в лікуванні хворих на ХП покращувало клінічну симптоматику (за шкалою NIH-CPSI), знижувало лабораторні ознаки запалення, а також сприяло поліпшенню морфологічних показників сперми [34, 41, 42]. Натепер роль цинку стосовно репродуктивної функції не викликає сумніву [43].

Патологічні зміни складу сім'яної плазми, яка на 40–60 % складається зі секрету ПЗ, призводить до погіршення запліднюючої здатності еякуляту. Отже, порушення функції простати, що відбувається при її запаленні, неминуче призводить до розвитку змін у спермограмі і до зниження відтворювальної функції [44].

Деякі автори рекомендують при терапії ХП перш за все відновлювати функціональні можливості органу без призначення антибактерійних препаратів, незважаючи на наявність лейкоцитів у секреті ПЗ і висіану мікрофлору [45], основний акцент роблячи при цьому на мікроциркуляції в ПЗ, яка страждає практично завжди, незалежно від причини морфофункціональних змін. Хворим призначають медикаментозні препарати, що мають органотропну дію на простату [34, 45]. Встановлено, що процес підвищення рухливості сперматозоїдів у пацієнтів із патогенетичною терапією відбувається значно швидше і є стійкішим, ніж в інших групах, а зникнення макрофагів і спермаглютинації в еякуляті свідчить про відновлення цілісності гістогематичного бар'єру в ПЗ. Цікаво, що, титр антиспермальних антитіл у сироватці крові, якщо вони і виявлялися, був діагностично незначущим [45].

Відновлення функцій ПЗ і гістогематичного бар'єру приводять до нормалізації показників спермограми та підвищення фертильності чоловіків [45].

Таким чином, нові патогенетично обґрунтовані методи лікування хворих на ХП, які позитивно впливають на функціональний стан ПЗ, будуть сприяти відновленню

якості спермальної плазми, а для цього потрібна експериментальна робота по відтворенню абактерійних ХП із різною етіологією [23]. Натепер вважають, що основними механізмами виникнення простатитів є гемодинамічний, абактерійний, інфекційний та автоімунний [45].

Незважаючи на використання різноманітної фармакотерапії, у тому числі, комбінованих схем із застосуванням лікарських препаратів різних фармакологічних груп, багатофакторність етіопатогенезу захворювань ПЗ сприяє тому, що ефективність терапії досягається не більш, ніж у 60 % хворих, має ряд протипоказань та часто ускладнюється побічними ефектами [25, 46]. Тому розробка нових засобів корекції розладів репродуктивного здоров'я, при яких є наявним ХП, — актуальна медична та соціальна проблема, а моделювання експериментального простатиту є дуже важливим і привертає увагу багатьох дослідників.

Моделювання простатиту при розробці засобів корекції потребує врахування етіології захворювання. Перші дві категорії — гострий бактерійний простатит (гостре інфекційне запалення ПЗ) та хронічний бактерійний простатит — у своїй основі мають бактерійну основу. В якості етіологічного фактору такого простатиту найбільш часто виступають грамнегативні мікроорганізми. Серед них переважають бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*, виділені із секрету ПЗ — *Escherichia coli* (80–90 % випадків), із меншою частотою виявляють — *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Тому для моделювання бактерійного простатиту використовують різні види мікроорганізмів, частіше за все — умовно-патогенні.

Гострий бактерійний простатит — гостре інфекційне запалення ПЗ (категорія I) та хронічний бактерійний простатит (категорія II) лікуються, і моделюються на експериментальних тваринах з урахуванням вищезазначеного. Деякі мікробіологічні аспекти моделювання бактерійного простатиту нами були викладені раніше [47]. У цій роботі наша увага буде зосереджена на питаннях експериментального абактерійного ХП.

### Експериментальне відтворення абактерійного простатиту

Для скринінгу простатотропних лікарських речовин часто використовують інформативну та просту у виконанні модель хронічного абактерійного простатиту у щурів, що викликається одноразовим ректальним введенням суміші димексиду та скипидару [48], де скипидар виступає у якості флогогенного агенту, а димексид — як пенетрант, що сприяє посиленню ефекту скипидару за рахунок активізації його проникнення через слизову оболонку кишки, а також є знеболюючим засобом. Тварини вводять ректально 1 мл (0,75–1,25 мл) суміші скипидару та 10 % димексиду в об'ємному співвідношенні 1:4. Емульсію вводять щурам (тварин фіксують рукою в горизонтальному положенні) на глибину 20–25 мм за допомогою пристрою для ректальних вливань, що забезпечує атравматичність процедури [49].

Через 28–30 діб у 100 % тварин спостерігається важке запальне ураження ПЗ, що виражається в порушенні їх загального стану і сечовидільної функції. Для оцінки тяжкості стану щурів використовують гістологічний контроль, а також визначення маси простати після її видалення для морфологічного дослідження і прижиттєву оцінку діурезу на різних етапах лікування. Вибір критеріїв оцінки тяжкості патологічного процесу обґрунтований в першу чергу тим, що в клінічних умовах саме за зміною розмірів ПЗ і характеру сечовипускання судять не лише про перебіг захворювання, але й про ефективність його лікування. Зважування ПЗ через 28–30 діб після моделювання показує істотне збільшення її маси в порівнянні з нормальними показниками — в середньому в 1,5–1,8 рази.

Ректальне введення флогогену призводить до ураження дорсолатеральної частини ПЗ. На гістологічних зрізах виявляються ознаки запалення: сплюснення епітелію кінцевих відділів простатичних залозок, розтягнутих щільними білковими масами, атрофія; набряк, запалення (скупчення лімфоцитів, макрофагів) і розростання стромы ПЗ; повнокров'я капілярів; потовщення стінок артерій. При цьому у біль-

шості тварин виявляється протеїн — і гематурія [49].

Є й інші модифікації цієї експериментальної моделі. Наприклад, скипидарний простатит викликали дворазовим (раз на добу) ректальним введенням щурам самцям 1 мл суміші скипидару з димексидом у співвідношенні 3:1 [49–52]. Відомо, що в великих концентраціях скипидар викликає порушення мікроциркуляції, активацію прозапальних медіаторів та розвиток запального процесу, який підвищує проникність біомембран [53]. Доказом порушення функції ПЗ в умовах скипидарного простатиту було вірогідне підвищення активності кислої фосфатази в сироватці крові в 1,4 рази з одночасним зниженням її активності в гомогенаті простати в 1,6 рази. Це вказує на збільшення проникності мембран ацинусів ПЗ і виходу проста-тоспецифічного ферменту в кров. Розвиток патологічного процесу, як показано цими авторами, супроводжувався підсиленням процесів перекисного окиснення ліпідів та зниженням антиоксидантного захисту, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів як у сироватці крові, так і в гомогенаті ПЗ, в середньому, в 2 рази та вірогідне зменшення рівня відновленого глутатіону в сироватці крові в 2,3 рази.

Водночас, не зважаючи на той факт, що модель має перевагу у простоті та швидкості відтворення, треба враховувати, що частина токсикантів всмоктується у кров та розповсюджується по організму, що призводить до системних змін [54].

**Модель кріотравми** — є прямим кріо-ураженням тканини ПЗ, порушенням гемодинаміки та запаленням залозистої тканини, що відповідає деяким патогенетичним аспектам розвитку простатиту у чоловіків [54]. Моделювання здійснюють місцевим зрошенням передньої поверхні ПЗ (перешийок та вентральні частини) протягом 5 секунд аплікатором для видалення бородавок фармзасобу «Вартнер». Вартнер® (Фармаспрей, Нідерланди) — це аерозоль, до складу якого входить ефір та пропан, який при нанесенні на поверхню шкіри, слизових оболонок та інших тканин викли-

кає різке охолодження останніх та розвиток кріотравматичного запалення.

Простатит унаслідок холодової травми ПЗ можна викликати й іншими методами. Наприклад, хлоретилловий простатит у щурів супроводжувався ангіоспазмом, ішемією залозистої тканини, підвищенням проникності стінки судин, порушенням мікроциркуляції з подальшим розвитком вираженої запальної реакції та структурними змінами тканини ПЗ. На 10-ту добу після альтерації у щурів, навіть при макроскопічному дослідженні виявлені ознаки запалення ПЗ: зони некрозу, гнійні відділення. Останнє підтвердилось зміною гематологічних показників: лейкоцитозом на тлі підвищеної кількості сегментоядерних нейтрофілів і збільшенням показника швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) [55]. У тварин при такій холодovій травмі спостерігалось вірогідне підвищення рівня ТБК-реактивних і виснаження пулу вільного глутатіону у сироватці крові та гомогенаті ПЗ. Про порушення функціонального стану ПЗ та зменшення андрогенної насиченості організму експериментальних тварин свідчило зниження фосфатазного індексу, який був у 2,8 рази меншим, ніж у інтактних щурів. За результатами мікроскопічного дослідження вентральної та дорсолатеральної частини ПЗ виявлено виражене продуктивне запалення капсули, яка оточувала залозисту тканину простати. Виявлені різні за формою та розміром секреторні одиниці зі зниженим тургором, дистрофічні зміни епітелію, набряк рихлої волокнистої строми зі геморагічним випотом, повна дистрофія та десквамація епітелію сечовидільного каналу.

Наявність запального процесу та супутнє зниження рівня андрогенізації при кріотравмі ПЗ супроводжуються ослабленням гонадопростатичних зв'язків, зменшенням андрогенної регуляції секреції простатичних залоз, що обумовлює погіршення не тільки функціональної активності сперматозоїдів у щурів, а й спермограми у тварин в цілому [56]. Було виявлено вірогідне зменшення у тварин показників концентрації сперміїв у 2 рази, кількості їх активно рухливих форм та скорочення часу



збереження рухової активності статевих клітин в 1,6 рази при незмінності частки патологічних форм [57]. Таким чином, внаслідок кріотравми ПЗ відмічено гематологічні, біохімічні та морфологічні порушення, які властиві для простатиту та зниження генеративної функції за показниками спермограми.

Лугин І. А. та Троценко Б. В. (2014) повідомляють про виникнення **простатиту у щурів при дії гіпокінетичного стресу** [58]. Щурів різних вікових груп (75, 135, 210 та 420 діб постнатального розвитку) піддавали дії гіпокінетичного стресу різної тривалості (від 9 до 14 діб) шляхом розміщення самців поодиноко у спеціальні плексигласові клітини-пенали (140 × 60 × 60 мм). Тварини щодня перебували в стані іммобілізації 22 години на добу. При цьому протягом останніх двох годин, здійснювали годування, догляд за тваринами, коли останні могли вільно рухатися [58]. У таких щурів цей вид стресу викликав дисциркуляторні порушення в судинах мікроциркуляторного русла, ступінь прояву цих патологічних змін максимальна на периферії органу і мінімальна в залозистих часточках центральних зон, де спостерігаються компенсаторно-відновні процеси.

**Абактерійний простатит** у щурів моделюється також за допомогою одноразової ін'єкції капсаїцину, який вводять безпосередньо в ПЗ [59].

Для поглибленої оцінки засобів, призначених для лікування простатиту також використовують й інші моделі:

- **автоімунного простатиту** (імунізація мишей, щурів або собак гомогенатом ПЗ в суміші з ад'ювантом Фрейнда) [23, 60];
- **прошивки ПЗ** кролика шовковою лігатурою викликає порушення гемодинаміки та гострий простатит або ХП (через 1–2 місяці) та повну втрату функції залози (через 4–6 місяців), що викликає аналогічний ланцюг патогенетичних реакцій [22, 61].

При **моделюванні прошивного (травматичного) простатиту** в експерименті використовували білих нелінійних щурів самців масою 250–310 г, вік яких (18 міся-

ців) відповідає передстаречому віку людини (45–55 років), коли захворюваність на простатит у чоловіків зростає. Хронічне асептичне запалення ПЗ викликали шляхом прошивання її шовковою ниткою на межі між частинами ПЗ [62]. Механічне травмування тканини простати дозволило до розвитку загального запального процесу: на 22 добу експерименту, у нелікованих тварин спостерігалось вірогідне збільшення кількості лейкоцитів та підвищення в середньому вдвічі ШЗЕ. При цьому масовий коефіцієнт простати вірогідно знижувався в 1,3 рази, що свідчило про негативні наслідки хронічного запального процесу в органі [63].

Подібні методи моделювання рекомендують використовувати коли завданням дослідження є відносно швидке проведення первинного відбору потенційних речовин із простатотропними властивостями. Прогностичне значення отриманих експериментальних даних: при виявленні протизапальної дії препарату на цій моделі можна припустити його ефективність на інших моделях. Тривалість експерименту від початку введення речовини до відбору матеріалу для гістологічних досліджень — 10 діб. Експерименти проводять на щурах лінії Вістар або безпородних тваринах репродуктивного віку (2–4 місяці). **Гостре асептичне запалення ПЗ** у щурів викликається шляхом прошивки під наркозом її правої передньої долі шовковою ниткою. Досліджуваний препарат вводиться тваринам в 2–3-х дозах впродовж 3-х діб до операції та 7 діб після. Ознаки гострого запалення проявляються впродовж семи діб після операції у вигляді набряку, гіперемії, появи інфільтрату, загибелі та злущування епітеліальних клітин в просвіт ацинусів. На сьому добу після операції тварин зважують, проводять евтаназію, препарують прошиту шовковою ниткою праву частину передньої долі передміхурової залози. Визначають масу прошитої долі ПЗ, обчислюють її ваговий коефіцієнт. Частина експериментального матеріалу (не менше ніж 5-ть тварин з кожної групи) береться для гістологічного дослідження патологічних змін, що розвиваються в ПЗ при про-

шивці її ниткою та при введенні речовини розчинника. Також визначають об'єм залози. Оцінюють гістологічну картину та секреторну активність ПЗ при забарвленні гематоксилін-еозином. Автори для визначення функціонального стану ПЗ рекомендують вимірювати вміст цинку або лимонної кислоти [22].

Протизапальну дію оцінюють за допомогою кількісних показників, що характеризують міру виразності запалення. При проведенні морфометричних досліджень підраховується кількість клітинних елементів в стромі ПЗ, вимірюється площа кровоносних судин на стандартній площі гістологічного зрізу. На цих же зрізах підраховується кількість ацинусів із злущеним епітелієм на 100 послідовно розташованих кінцевих відділів [22].

**Моделювання хронічного абактерійного простатиту нанесенням метаксилолу.** Метаксилолом змащують задню поверхню ПЗ, що викликає порушення гемодинаміки та гострий простатит або ХП (через 1–2 місяці) та повну втрату функції простати (через 4–6 місяців) [22, 61].

Існують **експериментальні моделі простатиту, пов'язані із гормональним впливом** [23]. Так, у щурів ліній Вістар, Левіс, Спрейг–Доулі ХП індукували введенням молодим особинам 17  $\beta$ -естрадіолу з подальшим введенням в статевозрілому віці — пропіонату тестостерону (Тс) [23, 64]. За таких умов у 100 % щурів лінії Вістар під впливом надлишку статевих стероїдів у порівнянні з 27 % в контролі розвивається ХП, який характеризується лімфоїдно-гістіоцитарною інфільтрацією, набряком і фіброзом простати. У щурів лінії Спрейг–Доулі введення 17 $\beta$ -естрадіолу та Тс не викликало ХП. Ці дані вказують на важливу роль у розвитку ХП не тільки порушення балансу статевих стероїдних гормонів, а й генетичних факторів.

Цветков І. С. та співавтори вивчали морфологічні особливості простатиту на тлі гіперандрогенемії [65, 23]. В експерименті моделювали гіперандрогенемію шляхом введення фармакологічного препарату омнадрен 250 (Jelfa, Польща). Омнадрен 250

є сумішшю ефірів Тс капронату, із окапронату, пропіонату та фенолпропіонату, які характеризуються різною фармакокінетикою, що й забезпечує пролонговану дію препарату. Для моделювання гіперандрогенемії експериментальним шляхом підбирали оптимальну дозу омнадрену 250, яка склала 165 мг/кг маси тіла. При внутрішньом'язовому введенні омнадрену 250 в цій дозі рівень Тс перевищував фізіологічні межі та стабільно зберігався 7 діб.

Введення масляного розчину Тс щурам групи з гіперандрогенемією було зроблено за тиждень до першої ін'єкції гомогенату додаткових статевих залоз. Надалі введення Тс тваринам цієї групи збігалось у часі з введенням гомогенату додаткових статевих залоз із ад'ювантом Фрейнда, який вводили 3 рази з інтервалом 7 діб [23, 65].

Морфологічні прояви хронічного автоімунного простатиту, що розвивається на тлі гіперандрогенемії, в порівнянні з хронічним автоімунним простатитом на тлі фізіологічного рівня Тс характеризуються збільшенням об'ємної частки ацинусів, у яких є або немає секрету, і зниженням десквамації епітелію. На тлі гіперандрогенемії в складі запального інфільтрату знижується вміст лімфоцитів, що відображає імуносупресивну дію чоловічого статевих гормону. Тс підсилює процеси фіброзу в ПЗ, збільшуючи об'ємну частку стромы і фіброцитів. Структурні зміни більш виражені у ВПЗ [23].

**Відтворення хронічного простатиту на тлі дисгормональної гіперплазії передміхурової залози.** При гормональному дисбалансі розвиваються не тільки автоімунні процеси, а можливе виникнення дисгормональної гіперплазії ПЗ (ДГПЗ), яка супроводжується абактерійним простатитом. Зазвичай використовують модель індуковану в/ш введенням щурам сульпіриду протягом 30 діб (індукція гиперпролактинемії з подальшим розвитком ДГПЗ) [25]. ДГПЗ є дисгормональною гіперпластичною простатопатією, що призводить до порушення та/або послаблення статевої функції. Залоza збільшується у розмірах (особливо середня її частина, яка видається у просвіт сечового міхура), гіпертрофують-

ся залозиста та/або м'язова й сполучна тканини ПЗ. До ускладнень ДГПЗ відносять здавлення та деформація сечовипускального каналу та шийки сечового міхура, внаслідок чого утруднюється відтік сечі. Стінка сечового міхура піддається компенсаторній гіпертрофії. Проте ця компенсація виявляється недостатньою, в ньому накопичується надлишок сечі, приєднується вторинна інфекція, розвиваються цистит, висхідний пієліт та пієлонефрит та виникає простатит.

Описані й інші експериментальні моделі ДГПЗ у щурів, наприклад, можна викликати гормональний дисбаланс у щурів кастрацією та введенням Тс протягом 3 тижнів; або із використанням щотижневих внутрішньом'язових ін'єкцій Тс та 17  $\beta$ -естрадіолу впродовж 4 тижнів або трансдермальної обробки цитралем протягом 4 місяців. У останньому випадку розвивається не лише ДГПЗ, але й виявляються ознаки атипової гіперплазії залози [61].

Є дані про *моделювання абактерійного простатиту шляхом впливу на процес тромбоутворення*. Такі дослідження було проведено на щурах, у яких тромбоз венул викликали дією на стінку судини пучком лазера [66].

Найбільш поширеним типом простатиту, на долю якого доводиться приблизно 90 % цієї поширеної хвороби є хронічний простатит/хронічний синдром тазового болю (ХП/ХСТБ) [67]. Захворювання може протікати із або без звільнення уропатогенних бактерій. Хронічний біль може виникати у ділянках тазу, статевого члену та яєчок або при сечовипусканні та еякуляції. Проте етіологія та механізм розвитку болю до тепер не з'ясовані [68].

За останні три десятиліття дослідники розробили декілька моделей на тваринах, включаючи автоімунні (індуковані введенням гомогенату простати), моделі простатиту пов'язані з гормональним дисбалансом, та іншими порушеннями функціонування ПЗ, в надії створити нову надійну модель простатиту на тваринах, щоб виявити етіологію і патогенез ХП/ХСТБ [69]. Проте, переважна більшість експериментальних моделей зазвичай має в основі запалення

ПЗ та ніяк не характеризує больову поведінку, що викликана запальним простатитом [67].

Через відсутність відповідної адекватної експериментальної моделі патогенез цього стану є й досі частково неясним. Пошуки продовжуються. Останнім часом увагу дослідників привертає *експериментальна модель абактерійного простатиту та індукованого запалення ПЗ хронічного тазового болю у щурів із використанням інтрапростатичної ін'єкції  $\lambda$ -карагінану* [67].

Є повідомлення про моделювання ХП/ХСТБ шляхом інтропростатичних ін'єкцій таких хімічних речовин як формалін, капсаїцин, динітрбензосульфонова кислота та етанол. Недоліками використання цих хімікатів є те, що вони можуть викликати явне руйнування тканин, а велика частина індукованого ними запалення розвивається та обумовлена короточасним гострим запаленням [67]. На відміну від цих хімікалій  $\lambda$ -карагінан може викликати значне хронічне зниження механічного та теплового порогу в мошонці до стимуляції теплом і механічними стимулами у щурів без надмірного ушкодження тканини ПЗ. Інтрапростатична ін'єкція  $\lambda$ -карагінану може індукувати нейрогенний простатит та біль при запаленні ПЗ, яке триває не менше двох тижнів [67].

В інших дослідженнях, які також виконані на моделі ХП/ХСТБ за допомогою інтрапростатичного карагінанового запалення, доведено, що ця модель характеризується підвищеною тактильною гіпералгезією та місцевим запаленням ПЗ. Показано, що існує тісний взаємозв'язок між активацією запальних та патофізіологічних змін ХП/ХСТБ у щурів. Виникнення запалення може бути можливим механізмом цієї категорії простатиту [70]. Вважають, що ця модель може стати цінним доклінічним інструментом для вивчення нейробіологічних механізмів чоловічого хронічного тазового болю, але не відомо, чи буде таке моделювання викликати зниження фертильності тварин.

Для поглибленої оцінки простатотропних засобів використовують відразу де-



кілька експериментальних моделей та проводять додаткові дослідження, вивчають протизапальну дію — моделі набряку задньої кінцівки у мишей (щурів), перитоніту у щурів, ватної (фетровою) гранульоми у щурів; протимікробну — активність відносно штамів грампозитивної (стафілококи, стрептококи) мікрофлори, що відіграє важливу роль в патогенезі неспецифічних запальних захворювань ПЗ і сечовивідних шляхів, а також відносно грамнегативних бактерій і дріжджоподібних грибків; ангіопротекторну — моделі підвищеної судинної проникності шкіри у мишей та щурів (за виходом трипанової сини у осередок запалення або кількості петехій, що утво-

рилися); анальгетичну — моделі гарячої пластинки, електричного роздратування хвоста, тиски на лапу у щурів, оцтовокислотних корчей у мишей [61]. Описи цих методик є у відповідних методичних рекомендаціях щодо проведення доклінічних досліджень.

Таким чином, узагальнюючи літературні дані, слід зазначити, що експериментальне моделювання ХП є актуальним питанням важливим не тільки для вивчення перебігу цього поширеного захворювання, але й для розробки нових методів і заходів лікування простатитів та порушень репродуктивного здоров'я, що виникають на тлі або супроводжуються запаленням.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- World population prospects. Key findings and advanced tables, *New York*, 2017, available at: [https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017\\_KeyFindings.pdf](https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf).
- Klymenko VI, Denysenko IM. *Ukrain'a Zdorov'ja naciï* 2011; 3: 25-29.
- Gorpinchenko II, Nikitin OD. *Zdorov'e Muzhchiny* 2010; 3: 184-190.
- Gorpinchenko VI, Grishhenko VI. *Zdorov'e Muzhchiny* 2008; 4: 91-94.
- Bondarenko VA. 100 izbrannykh lekcij po jendokrinologii, *Har'kov*, 2009: 548-560.
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. *Eur Urol* 2012; 62 (2): 324-332. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048.
- Gorpychenko II, Gurzhenko JuM, Imshynec'ka LP. *Zdorov'e Muzhchiny* 2014; 4: 137-149.
- Pavlovich OV, Revenko OB, Gapon GO. *Probl Cryobiol Cryomed* 2016; 26 (1): 45-52.
- Aitken RJ, Baker MA, De Iuliis GN, Nixon B. *Hand Exp Pharmacol* 2010; 198: 99-115. doi: 10.1007/978-3-642-02062-9\_7.
- Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, Bonde JP. *Int J Occup Med Environ Hlth* 2009; 22 (4): 305-329. doi: 10.2478/v10001-009-0036-1.
- Nikitin OD. *Zdorov'e Muzhchiny* 2010; 2: 229-232.
- Minuhin AS, Bondarenko VA, Kononenko NN. *Science Rise: Medical Science* 2018; 2 (22): 14-18.
- Nikitin OD. *Zdorov'e Muzhchiny* 2010; 3: 108-116.
- Ivahnenko OL, Strilec' OP, Kabachnyj GI, et al. *Zaporozh Med Zhurn* 2010; 12 (2): 65-69.
- Luchytskyy YV, Luchytskyy VY, Tronko MD. *Int J Endocrinol* 2017; 13 (4): 281-289.
- Bansal MR, Davies AG. *J Reprod Fertil* 1986; 78 (219): 219-224.
- Born HJ, Hörster-Poschmann P, Stoll W, et al. *Acta Endocrinol* 1988; 117 (4): 536-544.
- Bondarenko VA. *Ukrain's'ka shkola endokrynologii: zbirnyk lekcij, Harkiv*, 2013: 20-27.
- Zajchenko GV, Jakovljeva LV, Grashhenkova SA, et al. *Ukr Biofarmaceutych Zhurn* 2008; 1: 16-21.
- Drogovoz SM, Rossihin VV, Buhtiatova TA, et al. *Prostatoprotektory, Har'kov*, 2005: 184 p.
- Zajchenko AV, Soldatova EA, Gricenko VI. *Nauchnye vedomosti BelGU. Serija: Medicina. Farmacija* 2013; 25 (168): 18-27.
- Dygaj AM. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv, Moskva*, 2012: 725-750.
- Cvetkov IS, Makarova OV, Mhitarov VA. *Klin Jeksperim Morfologija* 2013; 1 (5): 60-65.
- Karnauh JeV, Olefir AS. *Eksperyml Klin Medycyna* 2014; 1 (62): 17-26.
- Markin PM. Eksperymental'ne obgruntuvannja zastosuvannja novogo pohidnogo (2-oksoindoliniliden-3)-2-oksoctovoi' kysloty pry zahvorjuvannjah peredmihurovoi' zalozy, *Harkiv*, 2013: 12 p.
- Klasyfikacija prostatytu, available at: <http://tonsuaici.ru/rizne/22062-jaka-klasifikacija-prostatitu-isnue.html>.
- Sindrom hronicheskoy tazovoj boli, available at: <http://medukrok.ru/rizne/18395-sindrom-hronichnoi-tazovoi-boli.html>.
- Rekomendacii' z diagnostyky, likuvannja infekcij sechovogo traktu ta cholovichykh statevykh organiv: Prostatyt (za NIDDK\_NIH) (Urologija): Klinichnyj protokol, available at: <http://medstandart.net/browse/2482>.

29. Prostatyt u cholorikov — symptomy i likuvannja, *available at: <http://medicine.co.ua/cholorovich-xvoroby/104-prostatit-y-cholorikov.html>*.
30. Hronicheskij prostatit, *available at: <http://www.24farm.ru/andrologiya/hronicheskij-prostatit>*.
31. Vinarov AZ. Hronicheskij prostatit, *available at: <https://www.slideshare.net/uroschool/ss-73600673>*.
32. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, et al. *Arzteblatt Int* 2017; 19 (114): 339-346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339.
33. Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, et al. *J Endocrinol Invest* 2017; 40 (11): 1209-1218.
34. Monakov DM. Patospermija pri hronicheskom prostatite: vozmozhnosti ejo korrekcii, *available at: [http://uroweb.ru/news/patospermija\\_pri\\_hronicheskom\\_prostatite\\_vozmozhnosti\\_ejo\\_korrekcii](http://uroweb.ru/news/patospermija_pri_hronicheskom_prostatite_vozmozhnosti_ejo_korrekcii)*.
35. *hronicheskom\_prostatite\_vozmozhnosti\_ejo\_korrektsii*.
36. Shang Y, Liu C, Cui D, et al. *Sci Rep* 2014; 4: 7233. doi: 10.1038/srep04976.
37. Fu W, Zhou Z, Liu S, et al. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94991.
38. Punab M, Kullisaar T, Mändar R. *PloS One* 2013; 8 (12): e82776. doi: 10.1371/journal.pone.0082776.
39. Castiglione R, Salemi M, Vicari LO, Vicari E. *Andrologia* 2014; 46 (10): 1148-1155. doi: 10.1111/and.12207.
40. Jiang Y, Cui D, Du Y, et al. *J Reprod Immunol* 2016; 118: 85-91. doi: 10.1016/j.jri.2016.09.004.
41. Mihajlichenko VV, Pupkova LS, Kozlov AV. *Lab Delo* 1989; 4: 8-11.
42. Goodarzi, D, Cyrus A, Baghinia MR, et al. *Acta Med Indones* 2013; 45 (4): 259-264.
43. Lombardo F, Fiducia M, Lunghi R, et al. *Andrologia* 2012; 44: 672-678. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01248.x.
44. Seljukova NJu, Korenjeva JeM. *Svit Medycyny ta Biologii* 2017; 2 (60): 150-153.
45. Krupin VN, Shhebet OV. Patogeneticheskaja terapija besplodija u bol'nyh hronicheskim prostatitom, *available at: <http://uroweb.ru/news/485.html>*.
46. Cvetkov IS, Makarova OV, Mhitarov VA. *Morfol Vedomosti* 2011; 4: 56-64.
47. Karakovs'ka NJe, Shhokina KG, Drogovoz SM. *Ukr Biofarmaceutychny Zhurn* 2013; 2: 41-45.
48. Filimonova NI, Korenjeva JeM, Bagno GV. Liky – ljudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennja likars'kyh zasobiv»: materialy II Mizhnar. nauk.-prakt. konf., *Harkiv*; 1: 231-237.
49. Patent 2182370. Sposob modelirovanija hronicheskogo prostatita.
50. Hejfec VH, et al. *Urologija* 1999; 5: 48-52.
51. Zajchenko GV, et al. *Ukr Biofarmaceutychny Zhurn* 2008; 1: 16-21.
52. Gevojan, SR, Zajchenko GV, Fajzullin OV. *Ukr Biofarmaceutychny Zhurn* 2012; 3: 15-20.
53. Zajchenko AV, Tackij JuA. *Jeksperim i Klin Urologija* 2014; 2: 28-31.
54. Ravshanov TB, Zajchenko GV, Mishhenko OJa, Zajchenko VS. Aktual'ni pytannja biologii ta medycyny: Zbirnyk naukovykh prac', *Starobil's'k*, 2017: 133-135.
55. Malek FE. Farmakologichne vyvchennja novogo roslynogo preparatu — supozytorii'v flaginat ja likuvannja prostatytiv, *Harkiv*, 2006: 19 p.
56. Andrijanenko OV. Eksperymental'ne obgruntuvannja vykorystannja Talabanu pol'ovogo jak korektora reproduktyvnyh funkcij, *Harkiv*, 2013: 200 p.
57. Soldatova JeO. Farmakologichne doslidzhennja prostatoprotektornoj dii' supozytorii'v z fitoekstraktamy, *Harkiv*, 2015: 18 p.
58. Lugin IA, Trocenko BV. *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy* 2014; 37.
59. Keetch DW, Humphrey P, Ratliff TL. *J Urol* 1994; 152 (1): 247-250.
60. Seethalakshmi L, Bala RS, et al. *J Urol* 1996; 156 (5): 1838-1842.
61. Frolova NJu, Burjakina AV, Mel'nikova TI, et al. *Jekcevim i Klin Farmakologija* 2010; 73 (6): 41-44.
62. Jakovljeva LV, Jegorova OO, Koshova OJu. *Tavricheskij Med-Biol Vestn* 2013; 16 (1): 237-241.
63. Gevojan SR, Zajchenko GV. *Ukr Med Almanah* 2012; 3: 58-62.
64. Harris MT. *Prostate* 2000; 44 (1): 19-25.
65. Cvetkov IS, Makarova OV, Mhitarov VA. *Med Immunologija* 2011; 13 (4-5): 341-342.
66. Gorbachev AG, Tjurin AG. *Urol Vedomosti* 2015; 5 (4): 20-21.
67. Zeng F, Chen H, Yang J, et al. *PLOS One* 2014; 9 (5): e96824. doi: 10.1371/journal.pone.0097406.
68. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, et al. *Eur Urol* 2013; 63 (5): 953-959. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.042.
69. Vykhovanets EV, Resnick MI, MacLennan GT, Gupta S. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2007; 10 (1): 15-29. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500930>.
70. Chen CS, et al. *Prostate* 2013; 73 (4): 391-397.

**МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ.  
АБАКТЕРІЙНИЙ ПРОСТАТИТ В АСПЕКТІ ВІДТВОРЕННЯ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОФЕРТИЛЬНОСТІ  
(огляд літератури)**

**Коренева Є. М.<sup>1</sup>, Філімонова Н. І.<sup>2</sup>, Бречка Н. М.<sup>1</sup>, Чистякова Е. Є.<sup>1</sup>,  
Смоленко Н. П.<sup>1</sup>, Белкіна І. О.<sup>1</sup>, Карпенко Н. О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна  
*Eugenia\_koreneva@i.ua*

Незважаючи на прогрес у створенні простатопротекторів, особливо тих, що здатні корегувати гіпофертильність, існує проблема моделювання простатитів у тварин. У зв'язку з цим відтворення патології передміхурової залози, спостереження за її перебігом та пошук чинників, що порушують генеративну функцію, є актуальним питанням. В огляді обговорюється важливість експериментального моделювання простатиту, розглянуті етіологія, патогенез та клінічні прояви, епідеміологія порушення репродуктивної функції за умов абактерійного запального процесу залози та наведені дані щодо методів відтворення простатиту на лабораторних тваринах. Розглянуті такі моделі, як: модель хронічного абактерійного простатиту у щурів внаслідок ректального введення суміші димексиду та скипидару, модель кріотравми, модель прошивного (травматичного) простатиту, простатиту при стресі гіпокінезії, аутоімунного простатиту, модель гострого асептичного запалення залози, хронічного простатиту внаслідок нанесення мета ксилолу, експериментальні моделі, пов'язані із гормональним впливом. Узагальнюючи літературні дані автори заключають, що експериментальне моделювання хронічного простатиту є актуальним питанням, важливим не тільки для вивчення перебігу цього поширеного захворювання, але й для розробки нових методів та заходів лікування простатитів і порушень репродуктивного здоров'я, які супроводжуються або відбуваються на тлі запалення.

**Ключові слова:** експериментальний хронічний простатит, моделювання абактерійного простатиту, гіпофертильність.

**MODELING OF CHRONIC PROSTATITIS.  
ABACTERIAL PROSTATITIS IN THE ASPECTS OF REPRODUCTION  
OF EXPERIMENTAL HYPOFERTILITY  
(review)**

**E. Koreneva<sup>1</sup>, N. Philimonova<sup>2</sup>, N. Brechka<sup>1</sup>, E. Chistyakova<sup>1</sup>,  
N. Smolyenko<sup>1</sup>, I. Belkina<sup>1</sup>, N. Karpenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine;

<sup>2</sup> National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine  
*Eugenia\_koreneva@i.ua*

There is a problem of modeling of prostatitis in animals despite of the progress at the creation of prostatic protectors capable of correcting hypofertility. In this regard, modeling of prostate gland pathology, monitoring its development and finding out factors causing a decrease in the generative function in prostatitis are topical issues. In this review, the important role of experimental modeling of prostatitis have been shown, the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of prostatitis, the epidemiology of reproductive impairment in conditions of abacterial inflammatory process of the prostate gland have been reviewed, and data about methods of prostatitis modelling in laboratory animals. Such modeling of chronic abacterial prostatitis in rats has been reviewed: by rectal administration of dimexide and turpentine; by cryotrauma; piercing (traumatic) prostatitis; prostatitis after hypokinetic stress; autoimmune prostatitis; acute aseptic inflammation of the prostate gland; chronic prostatitis by applying metaxylene; as well as experimental models of prostatitis associated with hormonal effects. Summarizing the literature data, the authors conclude that the experimental modeling of chronic prostatitis is an issue of importance not only for the study of the course of this common disease, but also for the development of new methods and measures for the treatment of prostatitis and reproductive health disorders that occur on the background or accompanied by inflammation.

**Key words:** experimental chronic prostatitis, modeling of the abacterial prostatitis, hypofertility.

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА.  
АБАКТЕРАЛЬНЫЙ ПРОСТАТИТ В АСПЕКТЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОФЕРТИЛЬНОСТИ  
(обзор литературы)**

**Коренева Е. М.<sup>1</sup>, Филимонова Н. И.<sup>2</sup>, Бречка Н. М.<sup>1</sup>,**

**Чистякова Э. Е.<sup>1</sup>, Смоленко Н. П.<sup>1</sup>, Белкина И. О.<sup>1</sup>, Карпенко Н. А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины»,  
г. Харьков, Украина;

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина  
*Eugenia\_koreneva@i.ua*

Несмотря на безусловный прогресс в создании простатопротекторов, особенно тех, которые способны корректировать гипопертильность, существует проблема воспроизведения в экспериментальных условиях простатитов на животных. В связи с этим моделирование патологии предстательной железы, наблюдение за ходом ее развития и поиск факторов, вызывающих нарушение генеративной функции при простатите является актуальным вопросом. В обзоре обсуждается значение экспериментального моделирования простатита, рассмотрена этиология, патогенез и клинические проявления, эпидемиология нарушения репродуктивной функции в условиях абактериального воспалительного процесса железы и приведены данные о методах воспроизведения простатита на лабораторных животных. Рассматриваются такие модели: модель хронического абактериального простатита у крыс, вызываемого ректальным введением смеси димексида и скипидара, модель криотравмы, моделирование простатита (травматического) простатита, простатита при стрессе гипокинезии, аутоиммунного простатита, моделирование острого асептического воспаления железы, хронического простатита путем нанесения метаксилола, а также экспериментальные модели простатита, связанные с гормональным воздействием.

Обобщая литературные данные, авторы заключают, что экспериментальное моделирование хронического простатита является актуальным вопросом, важным не только для изучения течения этого распространенного заболевания, но и для разработки новых методов и способов лечения простатита и нарушений репродуктивного здоровья, сопровождающихся или развивающихся на фоне воспаления.

**Ключевые слова:** экспериментальный хронический простатит, моделирование абактериального простатита, гипопертильность.