

УДК 616.65-002-022.7-092.9+612.01

ВЛИЯНИЕ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

© Егор Иванович Соколов¹, Олеся Валентиновна Маснева¹,
Анастасия Викторовна Баннова², Татьяна Викторовна Брус¹,
Татьяна Александровна Шалоня¹, Сарнг Саналович Пюрвеев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, г. Симферополь,
Республика Крым, бульвар Ленина, д. 5/7

Контактная информация: Егор Иванович Соколов — студент. E-mail: egorikis.03@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3616-315X> SPIN: 2242-9987

Для цитирования: Соколов Е.И., Маснева О.В., Баннова А.В., Брус Т.В., Шалоня Т.А., Пюрвеев С.С. Влияние гипокинетического стресса на развитие хронического простатита // Forcipe. 2024. Т. 7. № 2. С. 22–28.

Поступила: 01.07.2024

Одобрена: 06.08.2024

Принята к печати: 19.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Простатит является самым частым заболеванием половых органов у мужчин репродуктивного возраста, значительно чаще встречается именно хронический простатит (ХП), который наблюдается у 10–35% пациентов. Предрасполагающими факторами ХП являются венозный стаз и застой секрета предстательной железы (ПЖ), которые могут возникнуть из-за малоподвижного образа жизни и стрессовых условий. Моделирование данного эксперимента позволит оценить достоверность предыдущих исследований.

Цель — изучить механизмы развития хронического простатита при моделировании гипокинетического стресса. **Материалы и методы.** Объектом исследования в данном эксперименте были крысы-самцы линии Wistar (n=5). Для оценки влияния стресса на развитие ХП крысы подвергались ежедневной 16-часовой гипокинезии. Длительность эксперимента составила 3 месяца. После завершения моделирования у экспериментальных животных производили гистологическое исследование аутопатов предстательной железы, семенников и биохимическое исследование сыворотки крови. **Результаты.** В сыворотке крови лабораторных крыс выявлено достоверное увеличение внутриклеточных ферментов: аспаратаминотрансфераза ($137,1 \pm 5,7$ Ед/л), аланинаминотрансфераза ($35,5 \pm 3,1$ Ед/л) ($p < 0,05$), что подтверждает факт повреждения клеток ПЖ. Гистологическое исследование ПЖ показало увеличение количества секрета в железах, сладж эритроцитов, стаз форменных элементов и лейкоциты в микроциркуляторном русле. При гистологическом исследовании семенников было выявлено повышенное тромбообразование в сосудах и многочисленная атрофия извитых семенных канальцев. **Заключение.** В ходе исследования предложена и отработана модель хронического простатита. Выявлены характерные гистологические и биохимические изменения. Результаты исследования могут быть использованы в дальнейших исследованиях по изучению хронического простатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический простатит, крысы, экспериментальная модель, иммобилизационный стресс, гипокинетический стресс

EFFECT OF HYPOKINETIC STRESS ON THE DEVELOPMENT OF CHRONIC PROSTATITIS

© Egor I. Sokolov¹, Olesya V. Masneva¹, Anastasia V. Bannova², Tatiana V. Brus¹,
Tatiana A. Shalonya¹, Sarng S. Pyurveev¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol Republic of Crimea 295051 Russian Federation

Contact information: Egor I. Sokolov — student. E-mail: egorikis.03@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3616-315X> SPIN: 2242-9987

For citation: Sokolov EI, Masneva OV, Bannova AV, Brus TV, Shalonya TA, Pyurveev SS. Effect of hypokinetic stress on the development of chronic prostatitis. Forcipe. 2024;7(2):22–28.

Received: 01.07.2024

Revised: 06.08.2024

Accepted: 19.09.2024

ABSTRACT. Introduction. Prostatitis is the most common disease of the genital organs in men of reproductive age, chronic prostatitis (CP) is much more common, which is observed in 10–35% patients. Predisposing factors for CP are venous stasis and congestion of the prostatic secretion (PS), which can occur due to a sedentary lifestyle and stressful conditions. Modeling this experiment will allow us to evaluate the reliability of previous studies. **The aim** — to study the mechanisms of chronic prostatitis development during hypokinetic stress modeling. **Materials and methods.** The object of the study in this experiment were male Wistar rats (n=5). To assess the effect of stress on the development of CP, the rats were subjected to daily 16-hour hypokinesia. The duration of the experiment was 3 months. After the completion of the modeling, histological examination of autopsy specimens of the prostate gland, testicles and a biochemical study of blood serum were performed in experimental animals. **Results.** In the blood serum of laboratory rats, a reliable increase in intracellular enzymes was found: aspartate aminotransferase (137.1 ± 5.7 U/l), alanine aminotransferase (35.5 ± 3.1 U/l) ($p < 0.05$), which confirms the fact of damage to the cells of the pancreas. Histological examination of the pancreas showed an increase in the amount of secretion in the glands, sludge of erythrocytes, stasis of formed elements and leukocytes in the microcirculatory bed. Histological examination of the testes revealed increased thrombus formation in the vessels and multiple atrophy of the convoluted seminiferous tubules. **Conclusion.** In the course of the study, a model of chronic prostatitis was proposed and developed. Characteristic histological and biochemical changes were revealed. The results of the study can be used in further theoretical studies of chronic prostatitis.

KEYWORDS: chronic prostatitis, rats, experimental model, immobilization stress, hypokinetic stress

ВВЕДЕНИЕ

Простатит является самым частым заболеванием половых органов у мужчин репродуктивного возраста, значительно чаще встречается именно хронический простатит (ХП), который наблюдается у 10–35% пациентов [1, 12, 14]. Предрасполагающими факторами ХП являются нарушение гемодинамики (венозный стаз) [8, 10] и застой секрета предстательной железы (ПЖ), которые могут возникнуть из-за малоподвижного образа жизни и стрессовых условий [2, 7].

Исходя из вышеперечисленных факторов, схема развития ХП может быть следующей:

стресс, действуя на гипоталамус, запускает две системы — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) и симпатoadреналовую систему (САС) [3–5] (рис. 1).

Эффекты со стороны ГГН системы: действие стресса на гипоталамус способствует усиленному синтезу люлиберина (ЛБ), который стимулирует выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) передней долей гипофиза. ЛГ, действуя на клетки Лейдига яичек, способствует усиленному синтезу тестостерона, но по принципу отрицательной обратной связи этот синтез блокируется действием низкого количества тестостерона на лимбическую систему, что приводит к снижению либидо.

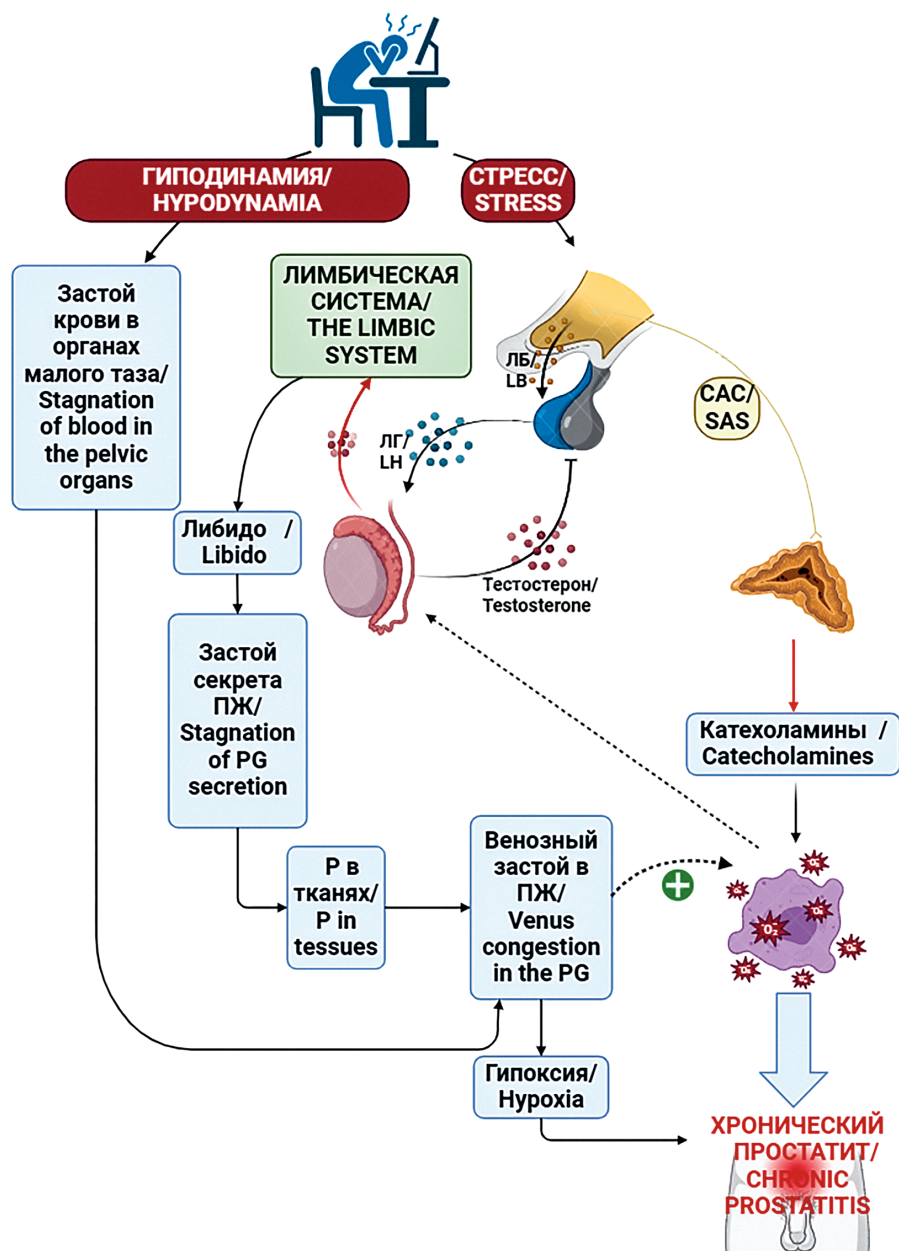


Рис. 1. Схема развития хронического простатита

Fig. 1. The scheme of development of chronic prostatitis

Следствием этого является застой секрета ПЖ, который приводит к увеличению давления в тканях и способствует венозному застою в ПЖ. Это также усугубляется из-за венозного застоя в органах малого таза вследствие гипокинезии [9].

САС, в свою очередь, способствует выбросу катехоламинов (КА), которые увеличивают количество радикалов кислорода, запускается оксидативный стресс, что приводит к повреждению клеток ПЖ и яичек [16]. Развивается гипотрофия яичек, снижается уровень тестостерона [6], что также усиливает венозный застой [11].

В конечном итоге венозный застой вызывает гипоксию, в совокупности с оксидативным стрессом, действие которого усиливается из-за венозного застоя, приводят к развитию ХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектом исследования в данном эксперименте были крысы-самцы линии Wistar (n=5), возрастом 10–12 недель, массой 250–300 граммов.

Условия содержания

Крысы содержались в стандартных условиях вивария с контролируемым световым режимом (12 часов свет / 12 часов темнота), температурным режимом (22 ± 2 °C) и влажностью ($60 \pm 10\%$). Животные имели свободный доступ к воде и стандартному корму.

Моделирование гипокинетического стресса

Модель эксперимента была взята из ранее опубликованных научных статей и рекомендаций [2, 11, 13, 15]. Мы адаптировали и доработали эту модель.

Для моделирования условий гипокинетического стресса были использованы специальные удерживающие устройства — рестрейнеры (рис. 2).

В нашем эксперименте крысы подвергались ежедневной 16-часовой гипокинезии на протяжении 3 месяцев. Крысы выводились из эксперимента постепенно, для получения ХП различной степени тяжести. Крыса № 1 была выведена после первой недели эксперимента. В последующем крысы подвергались стрессу после определенного времени отдыха, этим мы воспроизводили модель стресс-дистресс. Таким образом, четыре крысы были подвержены стрессу через неделю, после чего спустя неделю стресса была выведена из эксперимента крыса № 2. Оставшиеся три крысы подвергались стрессу через пару месяцев, также в течение недели, и все трое были выведены из эксперимента.

Гистологическое исследование

После завершения периода гипокинезии животные выводились из эксперимента путем гильотинизации. Предстательная железа и семенники были извлечены для дальнейшего гистологического исследования. Образцы тканей фиксировались в 10% формалине, затем проводились через серию спиртов различной концентрации и заливались в парафин. Тонкие срезы тканей окрашивались гематоксилином–эозином и изучались под микроскопом.

Биохимическое исследование

Для биохимического анализа кровь животных была получена из сосудов шеи во время гильотинизации. В сыворотке крови измерялись уровни внутриклеточных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) с использованием биохимического анализатора StatFax 3300 и стандартных реактивов.

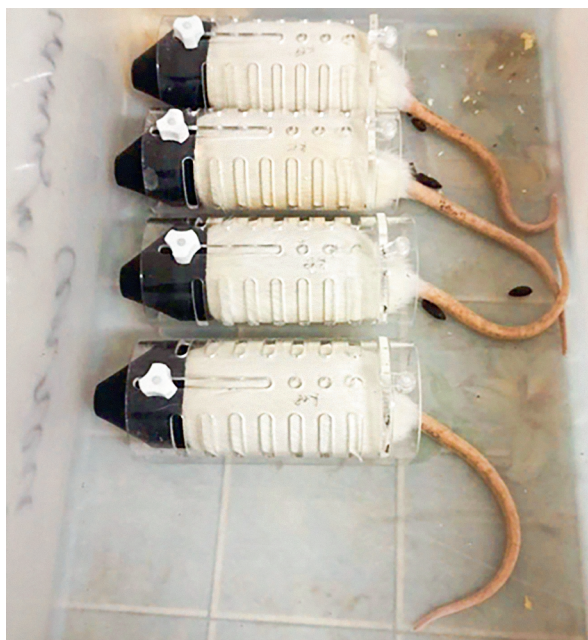


Рис. 2. Крысы в рестрейнерах

Fig. 2. Rats in restrainers

Статистический метод

Все данные были обработаны с использованием программного обеспечения STATISTICA 10, включая расчет средних значений и стандартных отклонений. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимическое исследование сыворотки крови

В сыворотке крови лабораторных крыс выявлено достоверное увеличение внутриклеточных ферментов: АСТ ($137,1 \pm 5,7$ Ед/л), АЛТ ($35,5 \pm 3,1$ Ед/л) ($p < 0,05$), что подтверждает факт повреждения клеток предстательной железы (рис. 3).

Гистологическое исследование аутоптов

Гистологическое исследование показало, что у крысы № 1 в микроциркуляторном русле простаты были обнаружены единичные лейкоциты и сладж эритроцитов, который говорит о развитии венозной гиперемии. Имелись также небольшие изменения в семенниках, можно было увидеть единичные атрофированные извитые каналы.

У крысы № 2 гистологическое исследование не показало сильных изменений по сравнению с крысой № 1.

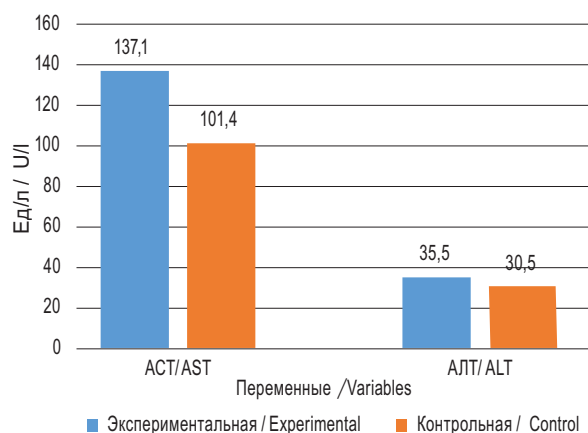


Рис. 3. Показатели АСТ и АЛТ сыворотки крови

Fig. 3. Blood serum AST and ALT values

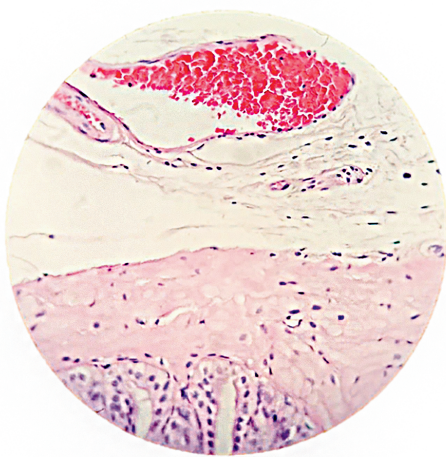


Рис. 4. Предстательная железа, окраска гематоксилином–эозином, ×400

Fig. 4. The prostate gland, hematoxylin–eosin staining, ×400

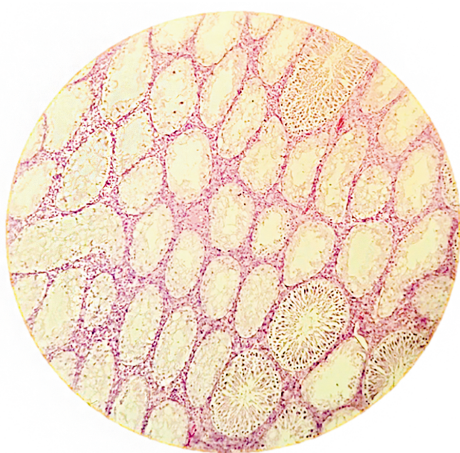


Рис. 5. Семенник, окраска гематоксилином–эозином, ×400

Fig. 5. Testis, hematoxylin–eosin staining, ×400

Аутопсия оставшихся трех показала, что все три крысы имели увеличение количества секрета, сладж эритроцитов, стаз форменных элементов и лейкоциты в микроциркуляторном русле ПЖ (рис. 4), а также тромбообразование в сосудах яичек и многочисленную атрофию извитых семенных канальцев (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что гипокинетический стресс играет значительную роль в развитии хронического простатита у крыс. Длительное ограничение подвижности приводило к значительному увеличению уровня внутриклеточных ферментов АСТ и АЛТ в сыворотке крови, что подтверждает повреждение клеток предстательной железы и семенников. Методом аутопсии были выявлены признаки венозного застоя и оксидативного стресса, что соответствует данным других исследований [2].

Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что гипокинетический стресс способствует застою секрета предстательной железы и нарушению кровообращения, что приводит к воспалительным процессам и хроническому простатиту.

Особое внимание следует уделить механизму воздействия гипокинетического стресса через гипоталамо-гипофизарную систему и симпатoadреналовую систему. Как было показано в нашем исследовании, стресс приводит к усиленному синтезу люлиберина и катехоламинов, что вызывает каскад физиологических изменений, включая снижение уровня тестостерона, оксидативный стресс и повреждение тканей. Эти механизмы могут объяснить развитие симптомов ХП и предоставить новые подходы к его лечению.

Наши результаты также подчеркивают важность профилактических мероприятий, направленных на поддержание физической активности и управление стрессом, особенно у лиц с предрасположенностью к ХП. Будущие исследования могут сосредоточиться на разработке стратегий для предотвращения гипокинетического стресса и улучшения методов лечения хронического простатита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования была предложена и отработана модель хронического простатита. Выявлено, что гипокинетический стресс является значимым фактором в развитии хронического простатита.

ческого простатита. Определены характерные гистологические и биохимические изменения, играющие важную роль в развитии хронического простатита. Полученные данные могут быть использованы для дальнейших исследований и разработки эффективных профилактических и лечебных мер.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Комяков Б.К. Урология. Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
2. Лугин И.А., Троценко Б.В. Развитие простатита у крыс при гипокинетическом стрессе. Современная медицина: актуальные вопросы. 2014;37.
3. Патология физиологии. Типовые патологические процессы и состояния. Учебник для студентов медицинских вузов. Под редакцией А.Г. Васильева, Т.Д. Власова, М.М. Галагудзы. СПб.: СПбГПМУ; 2023.
4. Vasil'ev A.G., Balashov L.D., Belyaeva I.V., Kravcova A.A., Zabezhinskij M.M. et al. Introduction to experimental pathology. St. Petersburg: SPbGPMU; 2023.
5. Vasil'ev A.G., Balashov L.D., Belyaeva I.V., Kravcova A.A., Zabezhinskij M.M. et al. Practicum in pathophysiology or introduction to experimental pathology. St. Petersburg: SPbGPMU; 2022.
6. Sharma P., Kaushal N., Saleth L.R., Ghavami S., Dhingra S., Kaur P. Oxidative stress-induced apoptosis and autophagy: Balancing the contrary forces in spermatogenesis. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2023;1869(6):166742. DOI: 10.1016/j.bbdis.2023.
7. Рейнард Дж., Брюстер С.Ф., Бирс С., Нил Н.Л. Урология. Оксфордский справочник. Пер. с англ., под ред. С.В. Котова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
8. Кульчаев Е.В., Неймарк А.И. Простатит. Диагностика и лечение. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
9. Лугин И.А., Троценко Б.В. Динамика морфофункциональных изменений в сосудах микроциркуляторного русла предстательной железы в постнатальном онтогенезе крыс под воздействием гипокинетического стресса. СМБ. 2009;3-2.
10. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Тюрин А.Г., Князькин И.В. К патогенезу и профилактике хронического простатита (клинико-экспериментальное исследование). Урологические ведомости. 2012;II(2):24–30.
11. Князькин И.В., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Тюрин А.Г. Патогенетическая модель простатита в эксперименте на мелких лабораторных животных. Нефрология. 2012;16(3) (вып. 1):109–113.
12. Сегал А.С. Диагностика и лечение хронического простатита. Русский медицинский журнал. 2003;11(8):45.
13. Хейфец В.Х., Забежинский М.А., Хролович А.Б., Хавинсон В.Х. Экспериментальные модели хронического простатита. Урология. 1999;5:48–52.
14. Лопаткин Н.А. и др. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
15. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных. Основные принципы. Ланималогия. 1993;1.
16. Кидун К.А., Солодова Е.К., Угольник Т.С., Дорошенко Р.В. Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс. Проблемы здоровья и экологии. 2014;2(40).

REFERENCES

1. Komyakov B.K. Urology. Uchebnik. 3-ye izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russian).
2. Lugin I.A., Trotsenko B.V. Development of prostatitis in rats under hypokinetic stress. *Sovremennaya meditsina: aktual'nyye voprosy*. 2014;37. (In Russian).
3. Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. Pod redaktsiyey A.G. Vasil'yeva, T.D. Vlasova, M.M. Galagudzy. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2023. (In Russian).
4. Vasil'ev A.G., Balashov L.D., Belyaeva I.V., Kravcova A.A., Zabezhinskij M.M. et al. Introduction to experimental pathology. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2023.
5. Vasil'ev A.G., Balashov L.D., Belyaeva I.V., Kravcova A.A., Zabezhinskij M.M. et al. Practicum in pathophysiology or introduction to experimental pathology. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2022.
6. Sharma P., Kaushal N., Saleth L.R., Ghavami S., Dhingra S., Kaur P. Oxidative stress-induced apoptosis and autophagy: Balancing the contrary forces in spermatogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1869(6):166742. DOI: 10.1016/j.bbdis.2023.
7. Reynard Dzh., Bryuster S.F., Birs S., Nil N.L. Urology. Oksfordskiy spravochnik. Per. s angl., pod red. S.V. Kotova. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian).
8. Kul'chavenya Ye.V., Neymark A.I. Prostatitis. Diagnostics and treatment. *Rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russian).
9. Lugin I.A., Trotsenko B.V. Dynamics of morphofunctional changes in the vessels of the prostate gland microcirculatory bed in postnatal ontogenesis of rats under the influence of hypokinetic stress. *SMB*. 2009;3-2. (In Russian).
10. Al'-shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Borovets S.Yu., Tyurin A.G., Knyaz'kin I.V. On the pathogenesis and prevention of chronic prostatitis (clinical and experimental study). *Urologicheskiye vedomosti*. 2012;II(2):24–30. (In Russian).
11. Knyaz'kin I.V., Gorbachev A.G., Al'-shukri S.Kh., Borovets S.Yu., Tyurin A.G. Pathogenetic model of prostatitis in an experiment on small laboratory animals. *Nefrologiya*. 2012;16(3)(issue 1):109–113. (In Russian).
12. Segal A.S. Diagnostics and treatment of chronic prostatitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2003;11(8):45. (In Russian).
13. Kheyfets V.Kh., Zabezhinskij M.A., Khrolovich A.B., Khavinson V.Kh. Experimental models of chronic prostatitis. *Urologiya*. 1999;5:48–52. (In Russian).
14. Lopatkin N.A. i dr. Urology. *Natsional'noye rukovodstvo*. Pod red. N.A. Lopatkina. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russian).
15. International guidelines for conducting medical and biological research using laboratory animals. Basic principles. *Lanimalogiya*. 1993;1. (In Russian).
16. Kidun K.A., Solodova Ye.K., Ugol'nik T.S., Doroshenko R.V. Stress-induced changes in the antioxidant status of spermatozoa and morphology of rat testes. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2014;2(40). (In Russian).