



¹ Курский
государственный
медицинский
университет

² Медицинский центр
«Тандем-Плюс»,
Ярославль

Особенности обмена цинка и его связь с оксидативным статусом предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом

О.И. Братчиков, д.м.н., проф.¹, П.А. Дубонос¹, И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Братчиков О.И., Дубонос П.А., Тюзиков И.А. Особенности обмена цинка и его связь с оксидативным статусом предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 17. С. 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-17-6-14

Цель – изучить возможные корреляции системного (в сыворотке крови) и локального (в секрете предстательной железы) уровней цинка и их связь с показателями оксидативного баланса предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

Материал и методы. Обследовано 90 больных ХБП в возрасте 24–46 лет (средний возраст – 38,2 ± 1,4 года) (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин контрольной группы в возрасте 20–45 лет (средний возраст – 35,5 ± 1,5 года), у которых проведено комплексное обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза, анкетирование по опроснику CPSI-QL, общезыщательное, специальное урологическое, микробиологическое, лабораторное, сонографическое исследования по стандартным методикам. Для оценки характеристик оксидативного статуса предстательной железы выполняли различные биохимические исследования секрета предстательной железы (уровень активных форм кислорода и их активность, уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы (СОД)). В обеих группах у всех обследуемых определяли уровни цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы. Статистическую обработку выполняли в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение. Частота абсолютного сывороточного дефицита цинка у здоровых мужчин составила 10,0%, а в группе больных ХБП – 28,9%, то есть достоверно в 2,89 раза больше ($p < 0,05$). Частота абсолютного дефицита простатического цинка у больных ХБП составила 41,1%, что достоверно в 2,5 раза больше, чем у здоровых мужчин контрольной группы (16,7%; $p < 0,05$). У здоровых мужчин выявлена статистически достоверная слабая положительная корреляционная связь между уровнями цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы ($r = 0,156$; $n = 30$; $p = 0,001$), которая в диапазоне субнормальных значений (< 543 мкг/л) и нижнего терциля нормальных референсных значений сывороточного уровня цинка (543–738 мкг/л) оказалась статистически более сильной ($r = 0,204$; $n = 7$; $p = 0,001$). У больных ХБП в указанном диапазоне сывороточных концентраций цинка (субнормальный и нижний терциль нормальных референсных значений) выявлена статистически достоверная умеренная положительная корреляционная связь ($r = 0,345$; $n = 37$; $p = 0,001$), а также достоверная умеренная положительная связь между уровнем цинка в секрете предстательной железы и активностью простатической СОД ($r = 0,389$; $n = 90$; $p = 0,001$).

Заключение. Дефицит цинка у больных ХБП ассоциируется с более выраженными нарушениями оксидативного баланса в предстательной железе. Наиболее достоверным и чувствительным методом оценки дефицита цинка у больных ХБП следует считать его непосредственное определение в секрете предстательной железы.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, окислительный стресс, оксидативные нарушения, цинк, дефицит цинка, супероксиддисмутаза, корреляционные связи



Введение

Цинк является одним из ключевых микроэлементов, обеспечивающих нормальный гомеостаз организма человека. Общее содержание цинка в организме человека невелико и составляет в среднем 1,5–3,0 г [1, 2]. Цинк является наиболее распространенным микроэлементом в клетках и необходим для огромного количества каталитических, структурных и регуляторных физиологических процессов. Он входит в состав или поддерживает активность около 100 внутриклеточных ферментов, катализирующих ключевые этапы синтеза ДНК и РНК [3]. Цинк вовлечен практически во все этапы созревания клеток, поэтому он выступает природным регулятором процессов деления, дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток. Кроме того, цинк обладает способностью стабилизировать мембраны клеток, а также оказывать иммуномодулирующее действие на Т-В-клеточную систему иммунитета. Дополнительно цинк активирует биосинтез витаминов С и группы В [4].

В мужском организме наибольшие запасы цинка сосредоточены в предстательной железе. Так, у мужчин в простате концентрация цинка в семь раз больше, чем в других тканях, и примерно в 500 раз больше, чем в плазме крови [5, 6], поэтому цинк играет одну из ключевых ролей в функционировании мужской половой и репродуктивной систем, так как обеспечивает стабилизацию хроматина ДНК сперматозоидов и выраженную бактерицидную функцию простатического секрета (участвует в синтезе цинк-белкового антибактерицидного простатического комплекса) [7]. Значительная часть цинка в клетках предстательной железы входит в состав цинк-зависимой супероксиддисмутазы (Zn-SOD), которая является одним из трех ключевых специализированных ферментов антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) всех клеток, противостоящих окислительному стрессу, поэтому в предстательной железе цинк выступает еще и как естественный антиоксидант [8, 9]. С возрастом концентрация цинка в предстательной железе и ее секрете существенно снижается, что ассоциируется с возрастными нарушениями репродуктивной функции мужчин и повышением частоты заболеваний предстательной железы, в том числе хроническим бактериальным простатитом (ХБП) [10, 11].

В клинко-экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что, с одной стороны, при ХБП клетки предстательной железы теряют способность накапливать цинк, а с другой – наличие инфекции в предстательной железе ассоциируется с более низким содержанием цинка и цинк-пептидного комплекса в секрете предстательной железы, что позволило предположить наличие достоверных двусторонних связей между дефицитом цинка и риском инфицирования предстательной железы и развития ХБП [12–15].

В рутинной клинической практике урологи применяют различные препараты цинка, однако такая терапия чаще всего проводится эмпирически, «всле-

пую», без соответствующих лабораторных определений уровня цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы у конкретного пациента. В доступной литературе мы не нашли данных о диагностической ценности и чувствительности определения цинка в разных биологических средах, остаются неизвестными корреляционные связи между сывороточными и простатическими уровнями цинка у здоровых мужчин и у больных ХБП, а также влияние цинка на оксидативный баланс в предстательной железе. Все это предопределило выбор цели исследования, которая нам представляется актуальной.

Цель исследования – изучить возможные корреляции системного (в сыворотке крови) и локального (в секрете предстательной железы) уровней цинка и их связь с показателями оксидативного баланса предстательной железы у здоровых мужчин и больных ХБП.

Материал и методы

Обследовано 90 больных ХБП в возрасте 24–46 лет (средний возраст – $38,2 \pm 1,4$ года) (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин в возрасте 20–45 лет (средний возраст – $35,5 \pm 1,5$ года), у которых в ходе комплексной диагностики была исключена какая-либо патология предстательной железы (контрольная группа).

Исследование носило текущий проспективный сплошной характер. Все мужчины в ходе исследования подвергались однотипному комплексному обследованию, а результаты обследования мужчин контрольной группы принимались в качестве референсных значений условной нормы изучаемых параметров.

Все пациенты, вошедшие в настоящее исследование и закончившие его, как и клинически здоровые мужчины контрольной группы, были предварительно информированы о целях и задачах исследования и заполнили информированное согласие на участие в данном исследовании и использование полученных результатов для научных целей.

Критерии включения в исследование:

- ✓ наличие клинко-лабораторных критериев ХБП;
- ✓ отсутствие в анамнезе перенесенных хирургических операций или травм тазовой области и области промежности;
- ✓ отсутствие симптомов любого неврологического заболевания;
- ✓ отсутствие сахарного диабета 1-го или 2-го типа;
- ✓ отсутствие клинко-лабораторных признаков инфекций, передающихся половым путем, на момент исследования;
- ✓ возраст мужчин до 50 лет.

Критерии исключения из исследования:

- ✓ наличие клинко-сонографических признаков инфравезикальной обструкции любого генеза;
- ✓ наличие симптомов нижних мочевых путей (СНМП), характерных для гиперактивного мочевого пузыря;



- ✓ проводившаяся ранее чем три месяца назад терапия по поводу любых СНМП или хронической боли, не принесшая положительных результатов;
- ✓ прием медикаментов, способных воздействовать на мочевой пузырь и/или предстательную железу, в течение менее чем за шесть месяцев до начала исследования;
- ✓ имеющийся или подозреваемый рак предстательной железы (уровень общего простатспецифического антигена крови > 4 нг/мл).

У мужчин контрольной группы и больных ХБП основной группы проводили сбор жалоб и анамнеза, анкетирование по опроснику CPSI-QL, общезыкальное, специальное урологическое, микробиологическое, лабораторное, сонографическое исследования по стандартным методикам. Для оценки характеристик оксидативного статуса предстательной железы выполняли биохимические исследования секрета предстательной железы в различных модификациях. Для определения уровня активных форм кислорода (АФК) в секрете предстательной железы использовали метод люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ), а основными показателями данного метода были светосумма и максимальная амплитуда свечения, которые соответствовали уровню образования АФК [16–18]. Для оценки адекватности протекания окислительно-восстановительных реакций в секрете предстательной железы выполняли определение в нем уровня промежуточных продуктов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) перекисного окисления липидов (ПОЛ) и оценивали активность одного из ключевых специализированных универсальных ферментов АОСЗ клеток – супероксиддисмутазы (СОД). Определение диеновых конъюгатов проводили по методике И.Д. Стальной (1977) [19]. Определение малонового диальдегида проводили спектрофлуориметрическим методом после реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) [20]. Активность СОД секрета предстательной железы определяли спектрофотометрическим методом по методике Н.Р. Mistra, I. Fridovich (1972) в модификации В.А. Костюка и соавт. (1990), основанным на опреде-

лении степени торможения реакции аутоокисления кверцетина, в связи с тем, что одним из промежуточных продуктов этой реакции является супероксидный анион-радикал [21]. Определение уровня цинка в сыворотке крови выполняли колориметрическим методом IFCC, основанным на образовании окрашенного комплексного соединения цинка с дитизоном [22, 23]. Содержание цинка в секрете предстательной железы определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа, основанным на характеристическом спектре вторичного флуоресцентного излучения пробы, который возникает под действием более жесткого рентгеновского излучения, на портативном российском анализаторе серии МАК-6 (Санкт-Петербург) [24]. Статистическую обработку выполняли в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для исследования взаимосвязи количественных признаков между собой определяли коэффициент корреляции Спирмена (r). Значение r интерпретировали следующим образом: < 0,25 – слабая корреляция; 0,26–0,75 – умеренная корреляция; > 0,75 – сильная корреляция. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Статистически значимой для всех показателей считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину, равную $p < 0,05$ [25].

Результаты и их обсуждение

Результаты измерений уровней цинка в системном кровотоке (сывороточный цинк) и секрете предстательной железы (простатический цинк) представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, мужчины контрольной группы и больные основной группы демонстрировали различные тенденции уровней цинка в исследуемых биологических жидкостях. В контрольной группе только у 3/30 (10,0%) мужчин абсолютный уровень цинка сыворотки крови опускался ниже нижней границы общепопуляционного референса (< 543 мкг/л), достигая

Таблица 1. Содержание цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы у мужчин контрольной и основной групп исследования (среднее значение и 95% ДИ)

Исследуемый показатель	Референсные значения среднепопуляционной нормы	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 90)
Содержание цинка в сыворотке крови, мкг/л	875 ± 56 (543–1130)	844 ± 35 (489–959)	720 ± 32*/** (376–957)
Содержание цинка в секрете предстательной железы, мкг/мл	590 ± 80 (380–800)	520 ± 53 (340–670)	395 ± 56*/** (280–600)

* Различие статистически достоверно при сравнении показателей основной и контрольной групп ($p < 0,05$).

** Различие статистически достоверно при сравнении показателей основной группы с референсными значениями среднепопуляционной нормы ($p < 0,05$).

Примечание. ДИ – доверительный интервал.



минимального значения 489 мкг/л. Еще у 4/30 (13,3%) мужчин контрольной группы абсолютные показатели содержания сывороточного цинка находились в пределах ниже-среднего терциля диапазона колебаний среднепопуляционных референсных значений (543–738 мкг/л), а у остальных 23/30 (76,7%) мужчин контрольной группы абсолютные значения показателей сывороточного цинка достоверно вписывались в средне-верхний терциль нормального диапазона колебаний среднепопуляционных референсных значений (738–1130 мкг/л). Несмотря на такую неоднородность контрольной группы в отношении абсолютных уровней сывороточного цинка, среднее значение уровня сывороточного цинка у мужчин контрольной группы составило 844 ± 35 мкг/л, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя среднепопуляционной нормы ($p < 0,1$).

Таким образом, частота абсолютного дефицита сывороточного цинка у здоровых мужчин контрольной группы без ХБП составила 10,0%.

В основной группе абсолютный уровень цинка сыворотки крови опускался гораздо ниже нижней границы среднепопуляционного референса и абсолютных значений контрольной группы (< 543 мкг/л), достигая минимального значения 376 мкг/л, что имело место у 26/90 (28,9%) больных основной группы. Еще у 36/90 (40,0%) больных основной группы абсолютные значения уровней сывороточного цинка находились в пределах ниже-среднего терциля диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (543–738 мкг/л), у 21/90 (23,3%) больных абсолютные значения уровней сывороточного цинка находились в пределах среднего терциля диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (738–935 мкг/л), и только в 7/90 (7,8%) случаев пациенты с ХБП имели показатели уровня сывороточного цинка, соответствующие средне-верхнему терцилю диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (935–1130 мкг/л). Среднее значение уровня сывороточного цинка у больных основной группы составило 720 ± 32 мкг/л, что достоверно ниже аналогичных показателей как общепопуляционной нормы, так и контрольной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, с точки зрения индивидуальных колебаний абсолютных значений уровней сывороточного цинка больные ХБП представляли собой более гетерогенную когорту с выраженной дисперсией данного признака по сравнению с показателями здоровых мужчин контрольной группы, а частота выявления абсолютного дефицита сывороточного цинка у больных ХБП составила 28,9%, что достоверно в 2,89 раза больше, чем в контрольной группе здоровых мужчин (10,0%; $p < 0,05$).

Абсолютное содержание цинка в секрете предстательной железы у мужчин контрольной группы колебалось в диапазоне 340–670 мкг/мл, составив в среднем 520 ± 53 мкг/мл, что достоверно не отличалось от референсных значений среднепопуляционной нормы (380–800 и 590 ± 80 мкг/мл соответственно; $p < 0,1$).

Однако при этом у трех мужчин контрольной группы (3/30, или 10,0%), продемонстрировавших наличие абсолютного дефицита сывороточного цинка, одновременно выявлялся аналогичный абсолютный дефицит цинка в секрете предстательной железы. Абсолютный дефицит цинка в секрете предстательной железы был также дополнительно выявлен еще у 2 из 4 (50,0%) мужчин контрольной группы с абсолютными значениями содержания сывороточного цинка в пределах ниже-среднего терциля диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (6,7%).

Таким образом, общая частота выявления абсолютного дефицита цинка в секрете предстательной железы у здоровых мужчин контрольной группы составила 16,7%.

У больных основной группы наблюдалась иная картина состояния обмена цинка в предстательной железе (табл. 2).

Как следует из табл. 2, абсолютный дефицит простатического цинка выявлен у 37/90 (41,1%) больных ХБП. Также обращал на себя внимание факт сравнительно большого удельного веса больных с концентрацией цинка в секрете предстательной железы в диапазоне нижнего терциля референсных значений среднепопуляционной нормы (28,9%). Еще у 24,4% больных ХБП индивидуальные значения концентрации простатического цинка достигали среднего терциля референсных показателей здоровых мужчин, и только у 5,6% больных ХБП значения концентрации простатического цинка достигали верхнего терциля референсных показателей здоровых мужчин, что отражало общую тенденцию к уменьшению содержания цинка в секрете предстательной железы в когорте больных ХБП по сравнению как со среднепопуляционными показателями, так и показателями здоровых мужчин контрольной группы без ХБП ($p < 0,05$).

В целом же с точки зрения индивидуальных колебаний абсолютных значений уровней простатического цинка больные ХБП представляли собой еще более гетерогенную когорту с более выраженной дисперсией данного признака по сравнению с колебаниями у них уровней сывороточного цинка, а также с показателями содержания простатического цинка у мужчин контрольной группы. При этом частота выявления абсолютного дефицита простатического цинка у больных ХБП составила 41,1%, что достоверно в 2,5 раза

Таблица 2. Распределение больных основной группы по содержанию цинка в секрете предстательной железы ($n = 90$)

Содержание цинка в секрете предстательной железы, мкг/мл	Количество больных	
	абс.	%
< 380 (абсолютный дефицит цинка)	37	41,1
380–520 (нижний терциль диапазона нормы)	26	28,9
521–660 (средний терциль диапазона нормы)	22	24,4
661–800 (верхний терциль диапазона нормы)	5	5,6
Всего	90	100,0



больше, чем у здоровых мужчин контрольной группы (16,7%; $p < 0,05$). В ходе выполнения исследования нами была предпринята попытка выявить наличие статистически достоверных корреляционных связей между концентрацией цинка в сыворотке крови (на системном уровне) и секрете предстательной железы (на локальном органном уровне) для выяснения диагностической ценности определения каждого из них при проведении диагностических мероприятий у здоровых мужчин и больных ХБП. Результаты исследования подобных корреляционных связей у мужчин контрольной группы представлены на рис. 1, из которого следует, что в целом у мужчин без ХБП имела место статистически достоверная слабая положительная корреляционная связь между уровнями цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы ($r = 0,156$; $n = 30$; $p = 0,001$). В диапазоне субнормальных значений (< 543 мкг/л) и нижнего терциля референсных значений сывороточного уровня цинка (543–738 мкг/л) данная корреляционная связь оказалась несколько более статистически сильной ($r = 0,204$; $n = 7$; $p = 0,001$), что, очевидно, отражало выявленный у пяти из семи здоровых мужчин (71,4%) с погранично низким уровнем сывороточного цинка

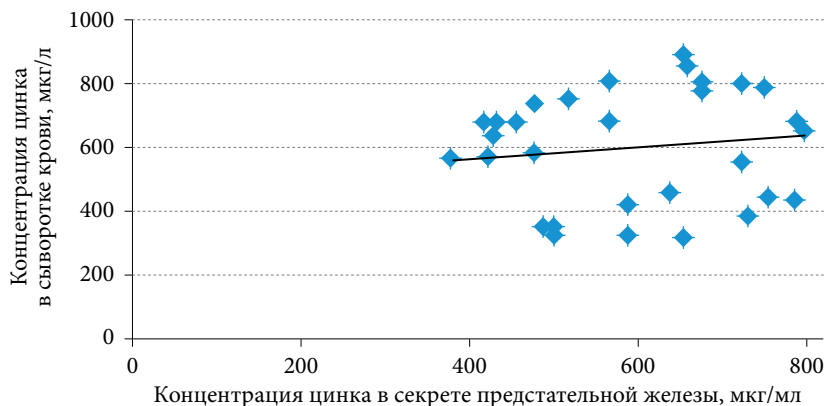


Рис. 1. Корреляционная связь между сывороточным и простатическим содержанием цинка у здоровых мужчин контрольной группы ($n = 30$)

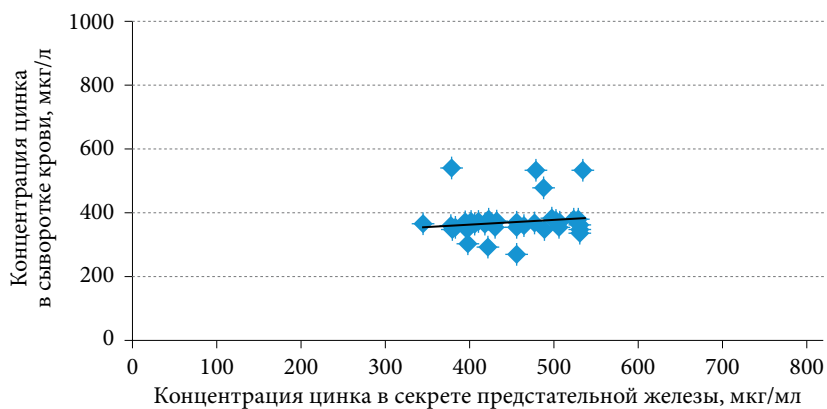


Рис. 2. Корреляционная связь между сывороточным и простатическим содержанием цинка у больных основной группы в нижнем терциле диапазона референсных значений ($n = 37$)

абсолютный его дефицит в секрете предстательной железы.

Результаты исследований корреляционных связей между сывороточным и простатическим уровнями цинка у здоровых мужчин позволили сделать вывод о том, что его определение в сыворотке крови для констатации факта достаточности или дефицита цинка в секрете предстательной железы в целом не является адекватным лабораторным тестом, так как нормальный (в диапазоне известных референсных значений нормы) уровень сывороточного цинка не исключает наличие его дефицита в секрете предстательной железы. Это, вероятно, связано с тем, что цинк является клеточно-тканевым микроэлементом, а его уровень в крови отражает наличие своеобразного «цинкового депо» в организме. Повышенная потребность цинк-зависимых клеток и тканей (а предстательная железа является органом, наиболее активно потребляющим цинк) в данном микроэлементе может сопровождаться ускоренным расходом сывороточного цинка, что и сопровождается снижением его уровня в крови. Таким образом, с определенной долей вероятности можно утверждать, что чем выше уровень сывороточного цинка, тем больше его запасы в организме и тем меньше он расходуется на метаболические нужды клеток и тканей, а следовательно, там имеет место его достаток.

Подтверждением подобного рода заключений можно рассматривать вышеописанные результаты исследования корреляционных связей, показавшие, что более высокую диагностическую ценность имеет не абсолютный уровень сывороточного цинка как таковой, а выявление прежде всего погранично низкого уровня сывороточного цинка (в диапазоне субнормальных значений (< 543 мкг/л) и нижнего терциля референсных значений сывороточного уровня цинка (543–738 мкг/л)), при котором у 71,1% мужчин контрольной группы одновременно был выявлен и дефицит простатического цинка ($p < 0,05$). Однако, как показали результаты исследования, таких мужчин в когорте здоровых обследуемых контрольной группы без ХБП оказалось немного – 5/30 человек, или 16,7% от общей численности контрольной группы. Все больные основной группы с абсолютным дефицитом сывороточного цинка (26 человек) и еще 11 больных с погранично низким уровнем сывороточного цинка в пределах нижнего терциля диапазона референсных среднепопуляционных значений демонстрировали одновременное наличие дефицита цинка в секрете предстательной железы, и между данными показателями выявлена статистически достоверная умеренная положительная корреляционная связь ($r = 0,345$; $n = 37$; $p = 0,001$) (рис. 2). При изучении взаимоотношений между показателями сывороточного и простатического цинка у больных основной группы в среднем и верхнем терцилях их референсных значений диапазона колебаний статистически достоверных корреляционных связей не выявлено ($p < 0,1$).



Поскольку выраженность связи между изучаемыми параметрами у больных основной группы оказалась статистически более сильной ($r = 0,345$; $n = 37$; $p = 0,001$), чем у мужчин контрольной группы ($r = 0,204$; $n = 7$; $p = 0,001$), в погранично низком диапазоне концентраций сывороточного цинка, был сделан вывод о том, что именно погранично низкий уровень сывороточного цинка у больных ХБП является наиболее чувствительным и объективным маркером, отражающим одновременное наличие у них простатического дефицита цинка с чувствительностью, практически равной 100%, в отличие от контрольной группы, в которой чувствительность этого показателя составила 71,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, можно предположить, что у больных ХБП возникает физиологически повышенная потребность в цинке, что связано с его повышенным потреблением предстательной железой, в которой при ХБП у 41,1% больных развивается его простатический дефицит. Поэтому цинк не успевает накапливаться в крови, а активно поступает в предстательную железу, в связи с чем сохраняется его абсолютный или относительный дефицит в сыворотке крови до тех пор, пока не будут удовлетворены физиологические потребности предстательной железы. Очевидно, чем более низкий уровень сывороточного цинка выявляется у больных ХБП, тем более выраженный его дефицит одновременно имеет место в ткани предстательной железы. При этом достоверная корреляционная связь между содержанием цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы выявлена не для всех диапазонов референсных значений сывороточного цинка, а только для его абсолютно низкого (абсолютного сывороточного дефицита) и погранично низкого (в нижнем терциле диапазона колебаний нормальных значений) уровней в сыворотке крови.

Поэтому наиболее достоверным и значимым с диагностической точки зрения лабораторным маркером дефицита цинка у больных ХБП можно рассматривать прежде всего его концентрацию в секрете предстательной железы, а не в сыворотке крови. В этой связи далее при изучении корреляционных связей между оксидативным статусом предстательной железы и нарушениями обмена цинка у больных ХБП для статистической обработки использовали только результаты оценки уровней простатического (в секрете предстательной железы) цинка как наиболее объективного маркера обмена цинка у больных ХБП. Интегративная характеристика клинико-лабораторных параметров ХБП и показателей оксидативного статуса предстательной железы у больных ХБП после рандомизации в зависимости от уровней простатического цинка представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, между контрольной и основной группами в целом, а также двумя группами сравнения после рандомизации по отдельности имели место статистически достоверные различия по основным клиническим характеристикам ХБП (оценка выраженности симптомов, общая оценка симптомов, индекс

боли, индекс качества жизни; $p < 0,05$), однако при этом обе группы рандомизации по наличию/отсутствию простатического дефицита цинка между собой в клиническом плане достоверно не различались ($p < 0,1$). Несмотря на то что больные ХБП с простатическим дефицитом цинка демонстрировали более высокий уровень лейкоцитоза секрета предстательной железы, статистически достоверных различий между обеими группами рандомизации также не было выявлено, скорее всего, за счет выраженной исходной дисперсии изучаемого параметра в основной группе в целом до рандомизации, поэтому в данном случае, очевидно, можно говорить лишь о тенденции к повышению лейкоцитоза секрета предстательной железы у цинк-дефицитных больных с ХБП по сравнению с больными, не имевшими простатического дефицита цинка ($p < 0,1$).

После рандомизации основной группы выявлено, что секреторная функция предстательной железы у больных ХБП с дефицитом простатического цинка достоверно хуже, чем в целом в основной группе больных и у больных ХБП без дефицита простатического цинка ($p < 0,05$). Об этом свидетельствовали результаты выявления низкого (0+) уровня лецитиновых зерен в секрете предстательной железы, который был диагностирован у 72,9% больных с дефицитом простатического цинка и только у 61,1% больных в целом в основной группе и 52,8% больных без дефицита простатического цинка соответственно ($p < 0,05$).

Наиболее интересные результаты были получены при анализе особенностей оксидативного статуса предстательной железы у больных ХБП в зависимости от простатического уровня цинка у них. Согласно данным табл. 3, уровень свободнорадикальной агрессии в секрете предстательной железы у больных ХБП (оцененный по данным ЛЗХЛ, отражавшей количество и активность АФК в простатическом секрете) оставался достоверно более высоким, чем в контрольной группе здоровых мужчин ($p < 0,05$), но при этом не зависел от исходного уровня цинка в секрете предстательной железы.

Исследование процессов ПОЛ в секрете предстательной железы позволило установить, что при отсутствии достоверных различий в простатических концентрациях промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) у больных ХБП с простатическим дефицитом цинка, в отличие от больных ХБП без такового, имело место существенное и статистически достоверное повышение в секрете предстательной железы концентрации малонового диальдегида, превышавшей таковую в среднем на 10,7% для основной группы в целом и на 9,2% для группы рандомизации без простатического дефицита цинка ($p < 0,05$).

Полученные результаты избыточности биохимических реакций ПОЛ, по нашему мнению, отражали не столько более выраженную степень свободнорадикальной агрессии (поскольку не имелось достоверных различий между уровнем и активностью АФК в обеих группах рандомизации, о чем было сказано ранее), сколько



Таблица 3. Интегративная характеристика клиничко-лабораторных параметров ХБП и показателей оксидативного статуса предстательной железы в зависимости от уровней простатического цинка (среднее значение и 95% ДИ)

Изучаемый показатель	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа вне зависимости от уровней цинка (общие показатели) (n = 90)	Основная группа с дефицитом простатического цинка (n = 37)	Основная группа без дефицита простатического цинка (n = 53)
Оценка выраженности симптомов, баллы	0,86 ± 0,1 (0–1)	8,5 ± 2,1* (5–17)	9,9 ± 1,2* (8–12)	8,1 ± 0,5* (5–10)
Общая оценка симптомов, баллы	0,61 ± 0,1 (0–1)	12,2 ± 2,1* (9–27)	14,1 ± 0,7* (12–18)	12,1 ± 0,6* (11–17)
Индекс боли, баллы	0,67 ± 0,2 (0–1)	4,9 ± 1,6* (6–14)	5,8 ± 0,8* (7–12)	4,1 ± 0,8* (3–9)
Индекс качества жизни, баллы	0,62 ± 0,2 (0–1)	3,3 ± 0,8* (2–5)	3,7 ± 0,4* (3–5)	3,1 ± 0,8* (2–4)
Лейкоцитоз секрета предстательной железы, ед. в поле зрения	6,5 ± 1,5 (0–10)	38,8 ± 10,2* (15–60)	45,2 ± 4,2* (42–60)	35,8 ± 5,3* (20–40)
Количество лецитиновых зерен в поле зрения	Умеренное количество у 27/30 (90,0%) Сниженное количество у 3/30 (10,0%)	Умеренное количество у 35/90 (38,9%)* Сниженное количество у 55/90 (61,1%)*/**	Умеренное количество у 10/37 (27,1%)* Сниженное количество у 27/37 (72,9%)*/**	Умеренное количество у 25/53 (47,2%)* Сниженное количество у 28/53 (52,8%)*/**
Тест кристаллизации секрета предстательной железы	Положительный у 26/30 (86,7%)	Положительный у 31/90 (34,4%)*	Положительный у 12/37 (32,4%)*	Положительный у 19/53 (35,8%)*
Светосумма простатического секрета, отн. ед.	1,35 ± 0,14 (1,11–1,78)	8,51 ± 0,35* (4,89–7,43)	8,33 ± 0,54* (4,89–7,32)	8,73 ± 0,23* (5,22–7,43)
Максимальная амплитуда свечения простатического секрета, отн. ед.	0,6 ± 0,1 (0,4–0,8)	2,1 ± 0,4* (0,9–2,8)	2,4 ± 0,3* (1,2–2,8)	2,0 ± 0,6* (0,9–2,4)
Диеновые конъюгаты простатического секрета, нмоль/мл	8,2 ± 1,5 (4,5–10,1)	12,5 ± 1,2* (8,4–15,7)	13,5 ± 0,8* (10,2–15,7)	11,5 ± 0,6* (8,4–13,7)
Малоновый диальдегид простатического секрета, нмоль/мл	0,56 ± 0,04 (0,50–0,62)	0,75 ± 0,03*/** (0,56–0,87)	0,83 ± 0,02*/** (0,64–0,87)	0,76 ± 0,02* (0,56–0,82)
Активность СОД простатического секрета, усл. ед/мл	42,19 ± 2,14 (35,43–50,23)	78,34 ± 8,25* (63,56–92,55)	64,15 ± 1,15* (63,56–68,33)	77,14 ± 3,25* (69,52–92,55)

* Различия статистически достоверны при сравнении показателей всех групп сравнения с соответствующими показателями контрольной группы, но не между собой (p < 0,05).

** Различия статистически достоверны при сравнении показателей между группами рандомизации и контрольной группой (p < 0,05).

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

снижение природной резистентности предстательной железы к окислительному стрессу при наличии сопутствующего простатического дефицита цинка. Подтверждением данного положения стали результаты исследования активности СОД секрета предстательной железы, представленные в табл. 3, которые выявили статистически достоверно более низкий (на 20,2%) уровень активности данного ключевого антиоксидантного фермента у больных ХБП с простатическим дефици-

том цинка по сравнению с больными ХБП с нормальным уровнем цинка в секрете предстательной железы (p < 0,05). Снижение активности СОД в данном контексте мы рассматривали как проявление функциональной недостаточности природной АОСЗ предстательной железы в условиях персистирующего простатического дефицита цинка, в связи с чем процессы ПОЛ протекали не до конца и в клетках железы в избыточном количестве накапливались промежуточные продукты ПОЛ



(малоновый диальдегид), что представлялось важными механизмами патологического окислительного стресса предстательной железы, опосредующего негативное влияние микробного фактора на ее морфофункциональный гомеостаз.

При изучении возможных корреляционных связей была установлена достоверная умеренная положительная связь между концентрацией цинка и активностью СОД в секрете предстательной железы ($r = 0,389$; $n = 90$; $p = 0,001$), что отражало физиологическую роль цинка как мощного естественного антиоксиданта (рис. 3).

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало достоверно более высокую частоту дефицита цинка (как в сыворотке крови, так и в секрете предстательной железы) у больных ХБП по сравнению с популяцией здоровых мужчин. При этом концентрация цинка в секрете предстательной железы достоверно предопределяет активность одного из ключевых специализированных ферментов антиоксидантной системы защиты органа – СОД, что подтверждает критическую физиологическую роль цинка как природного простатического антиоксиданта и позволяет рассматривать лабораторную диагностику дефицита цинка и последующую цинк-заместительную терапию как эффективные лечебно-диагностические опции по улучшению результатов лечения ХБП. С учетом отсутствия достоверных корреляционных связей между уровнями сывороточного и простатического цинка в пределах всего диапазона их референсных значений, а также ввиду особенностей

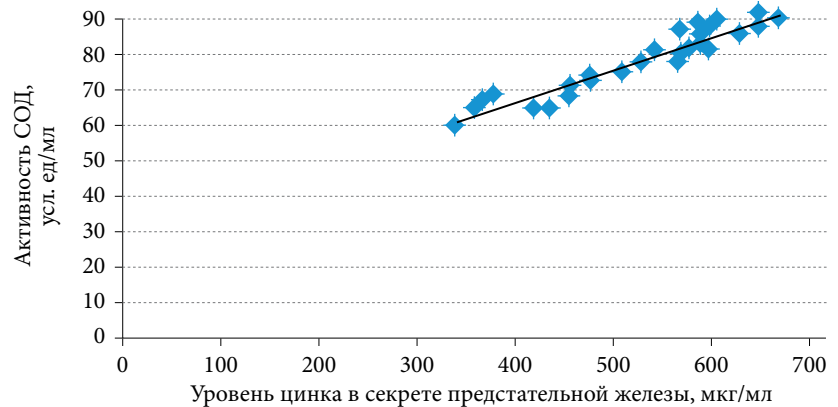


Рис. 3. Корреляционная связь между концентрацией цинка и активностью супероксиддисмутазы (СОД) в секрете предстательной железы у больных ХБП ($n = 90$)

клеточной физиологии и биохимии цинка, наиболее точным, оптимальным и более информативным для рутинной клинической практики тестом выявления дефицита цинка является его определение непосредственно в секрете предстательной железы у всех первичных больных ХБП, которое одновременно должно использоваться и как метод лабораторного мониторинга проводимой компенсации дефицита цинка вплоть до его ликвидации. Таким образом, современная фармакотерапия препаратами цинка у больных ХБП не должна носить эмпирический и хаотический характер, а основываться на персонализированной и адекватной лабораторной диагностике. ☺

Литература

1. Халиуллина С.В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 3. С. 72–78.
2. Miyata S. Zinc deficiency in the elderly // Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2007. Vol. 44. № 6. P. 677–689.
3. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. С. 216.
4. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну). М.: Арнебия, 2006. 288 с.
5. Costello L.C., Feng P., Milon B. et al. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2004. Vol. 7. № 2. P. 111–117.
6. Costello L.C., Franklin R.B., Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer // Mitochondrion. 2005. Vol. 5. № 3. P. 143–153.
7. Alshahran S., McGill J., Agarwal A. Prostatitis and male infertility // J. Reprod. Immunol. 2013. Vol. 100. № 1. P. 30–36.
8. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С. Окислительный стресс в предстательной железе на этапах адаптации организма к низким сезонным температурам // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 106. № 7. С. 31–34.
9. Pechenino A.S., Brown T.R. Superoxide dismutase in the prostate lobes of aging Brown Norway rats // Prostate. 2006. Vol. 66. № 5. P. 522–535.
10. Elzanaty S. Association between age and epididymal and accessory sex gland function and their relation to sperm motility // Arch. Androl. 2007. Vol. 3. № 53. P. 149–156.
11. Franklin R.B., Costello L.C. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers // Arch. Biochem. Biophys. 2007. Vol. 463. № 2. P. 211–217.
12. Cho Y.H., Lee S.J., Lee J.Y. et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2002. Vol. 19. № 6. P. 576–582.
13. Zaichick V.Y., Sviridova T.V., Zaichick S.V. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma and cancer // Int. Urol. Nephrol. 1996. Vol. 28. № 5. P. 687–694.



14. Zhao J., Wu Q., Hu X. et al. Comparative study of serum zinc concentrations in benign and malignant prostate disease: a systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2016. № 6. P. 25778.
15. Cui D., Han G., Shang Y. et al. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. № 9. P. 1763–1769.
16. White E., Bursley M. Chemiluminescence of luminol: the chemical reaction // J. Am. Chem. Soc. 1964. Vol. 86. № 6. P. 940–941.
17. Faulkner K., Fridovich I. Luminol and lucigenin as detectors for O₂ // Free Radic. Biol. Med. 1993. Vol. 15. № 4. P. 447–451.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
19. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 63–64.
20. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
21. Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. 1990. Т. 36. № 2. С. 88–91.
22. Сендел Е.Б. Колориметрические методы определения следов металлов. М.: Мир, 1964. 899 с.
23. Шачнева Е.Ю., Зухайраева А.С. Основные методы определения цинка // Астраханский вестник экологического образования. 2015. Т. 2. № 32. С. 122–124.
24. Бекман И.Н. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты. Радиохимия. Том 7: учебное пособие. МО, Щёлково: Издатель Мархотин П.Ю., 2012. 400 с.
25. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.

Features of Zinc Metabolism and Its Relationship with the Oxidative Status of the Prostate Gland in Healthy Men and Patients with Chronic Bacterial Prostatitis

O.I. Bratchikov, PhD, Prof.¹, P.A. Dubonos¹, I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.²

¹ Kursk State Medical University

² Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Purpose: to study possible correlations of systemic (in blood serum) and local (in prostate secretions) zinc levels and their relationship with indicators of prostate oxidative balance in healthy men and patients with chronic bacterial prostatitis (CBP).

Material and methods. A total of 90 CBP patients aged 24–46 years (mean age 38.2 ± 1.4 years) (main group) and 30 clinically healthy men of the control group aged 20–45 years (mean age 35.5 ± 1.5 years), who underwent a complex examination, which included the collection of complaints and anamnesis, a questionnaire on the CPSI-QL questionnaire, general physical, special urological, microbiological, laboratory, sonographic studies using standard methods. To assess the characteristics of the oxidative status of the prostate, various biochemical studies of the prostate fluid (level of active forms of oxygen (ROS) and their activity, the level of diene conjugates, malonic dialdehyde, activity of superoxide dismutase (SOD)) were performed. In both groups, all levels of zinc in the blood serum and in the prostate fluid were determined. Statistical processing was performed in Microsoft Excel-2007 and Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Results and its discussion. The incidence of absolute serum zinc deficiency in healthy men was 10.0%, and in the CBP group it was 28.9%, ie, significantly 2.89 times greater ($p < 0.05$). The absolute deficit of prostatic zinc in CBP patients was 41.1%, which is significantly 2.5 times higher than in healthy men in the control group (16.7%, respectively, $p < 0.05$). In healthy men a statistically significant weak positive correlation was found between serum zinc level and prostatic zinc level ($r = 0,156$; $n = 30$; $p = 0,001$), which in the range of subnormal values ($< 543 \mu\text{g/l}$) and lower the serum levels of zinc ($543\text{--}738 \mu\text{g/l}$) were found to be statistically more severe ($r = 0.204$, $n = 7$, $p = 0.001$). In patients with CBP, a statistically significant moderate positive correlation ($r = 0.345$, $n = 37$, $p = 0.001$) was also found in this range of serum zinc concentrations (subnormal and lower tertile of reference values of the norm), as well as a reliable moderate positive relationship between zinc level and prostatic SOD activity in the prostate fluid ($r = 0.389$, $n = 90$, $p = 0.001$).

Conclusion. Zinc deficiency in patients with CBP is associated with more pronounced disorders of the oxidative balance in the prostate gland. The most reliable and sensitive method for assessing zinc deficiency in patients with CBP should be considered as a direct definition in the secretion of the prostate.

Key words: chronic bacterial prostatitis (CBP), oxidative stress, oxidative disorders, zinc, zinc deficiency, superoxide dismutase (SOD), correlation links