

We selected patients who had absolute indications for kidney preservation and conducted a comparative evaluation of treatment results with the patients who had relative and elective indications for nephron-sparing surgery. We evaluated the clinical and morphological parameters of neoplasms and patients, intraoperative features, the level of intra- and perioperative complications, as well as long-term oncological results of treatment.

The results of analysis showed that the absolute indications for nephron-sparing surgery had 167 (23.8%) patients, among them there were 33 (4.7%) patients with a single (anatomically or functionally) kidney, 21 (3.0%) patients with bilateral renal tumors, and 137 (19.5%) cases of renal failure (GFR <60 ml/min). 22 (3.1%) patients had a combination of two imperative indications, which certainly required the use of nephron-sparing surgery. The remaining 534 (76.2%) patients had relative and elective indications for nephron-sparing surgery.

Intra- and postoperative complications in percentage were significantly higher among patients with absolute indications for kidney preservation ($p < 0.001$). Overall and cancer-specific mortality was significantly higher among patients with absolute indications for nephron-sparing surgery ($p < 0.05$). However, no significant difference was found in terms of cancer-nonspecific mortality, the number of local recurrences and metastases.

Nephron-sparing surgery is particularly valuable and effective for patients with imperative indications for this type of surgery, which prevents renoprivation, when the transition to hemodialysis is synonymous with a significant reduction in a patient's quality of life and associated with a significant reduction in patient survival.

Key words: nephron-sparing surgery, renal tumors, long-term results.

Рецензент – проф. Саричев Л. П.

Стаття надійшла 06.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-184-187

УДК 616.65-002:546.655:616-08

¹Чистякова Е. Є., ¹Смоленко Н. П., ¹Коренєва Є. М., ¹Величко Н. Ф., ¹Белкіна І. О., ²Клочков В. К.

КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ КОМПОЗИЦІЄЮ НАНОЧАСТИНОК ОРТОВАНАДАТІВ РІДКОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ІЗ АДСОРБОВАНИМИ ІОНАМИ ЦИНКУ

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків)

²Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України (ІСМА) (м. Харків)

chistelina@i.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно планової НДР «Корекція розладів репродуктивної функції при експериментальній моделі простатиту у щурів за допомогою наночастинок на основі оксидів рідкісноземельних елементів», № державної реєстрації 0117 У 007188.

Вступ. У сучасному світі простатит є досить поширеним захворюванням та діагностується у 35-40 % чоловіків [1]. Хронічну форму простатиту виявляють більш ніж у 90 % хворих. На тлі хронічного простатиту (ХП) діагностують порушення репродуктивної функції, такі як сексуальні розлади, порушення сперматогенезу, гіпофертильність, що може бути спричинено підвищенням продукування активних кисневих радикалів при запаленні.

Перспективним напрямком розробки нових засобів лікування ХП є застосування наночастинок (НЧ). Зокрема нами разом із Інститутом сцинтиляційних матеріалів НАН України (ІСМА) було виявлено, що НЧ гадоліній ортованадату активованого європієм відновлюють статеву функцію самців із неонатально індукованими репродуктопатіями [2,3].

Разом із тим, є багато відомостей про вплив цинку на різні аспекти відтворення у ссавців, а ефект його дії виявляється залежним від дози та їхньої сексуальної активності [4,5]. На завершальних етапах сперматогенезу іони цинку проникають в сперматозоїди, що є досить важливим фактором для їх нормальної рухливості та функції [6]. Відомо, що цинк є одним із компонентів соку передміхурової залози (ПЗ), бере участь в регуляції її місцевого антибактеріального захисту, сприяє розрідженню сперми та відіграє важливу роль у здійсненні акросомальної ре-

акції та взаємодії сперматозоїда з зоною пеллюцида яйцеклітини. При дефіциті цинку у чоловіків виникає схильність до запальних захворювань ПЗ, знижується лібідо, з'являється схильність до імпотенції, а в еякуляті спостерігається стійка олігоастенотератозоспермія [7].

Відомо, що цинк запобігає оксидативному стресу, апоптозу та фрагментації ДНК [8]. В експериментальних дослідженнях на тваринах доведено, що інтрапростатичне або пероральне введення цинку сульфату призводить до згасання запального процесу в ПЗ і, навіть, до ерадикації (повного знищення) патогенних мікроорганізмів. Застосування пероральних форм препаратів цинку в лікуванні хворих на ХП покращувало клінічну симптоматику, знижувало ознаки запалення, а також сприяло поліпшенню морфологічних показників сперми [9,10].

Мета роботи. Дослідження можливості застосування композиції наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів із адсорбованими іонами цинку для корекції наслідків експериментального хронічного простатиту у самців щурів.

Об'єкт і методи дослідження. ХП у щурів моделювали шляхом кріотравмування вентральної частини ПЗ за допомогою кріопристрою для видалення бородавок – Wartner (виробник Omega Pharma International, Бельгія) [11]. Ця модель супроводжується розладами гемодинаміки, розвитком запального процесу та дозволяє відтворити патологічний процес у ПЗ щурів, який відповідає перебігу хронічного абактеріального простатиту у чоловіків. Після операції тварин розміщували у клітках по одинці (група ХП). Контрольну групу склали хібно оперовані щури (група Контроль).

Корекцію ХП проводили композицією НЧ гадоліній ортованадату активованого європієм (НЧ $GdVO_4 \cdot Eu^{3+}$) розміром 8-10 x 25 нм із адсорбованими до ортованадатної матриці іонами цинку (Zn^{2+}) (група ХП+НЧ+Zn). Доза НЧ $GdVO_4 \cdot Eu^{3+}$ складала 0,3 мг/кг маси тіла. Досліджені зразки НЧ були надані Інститутом сцинтиляційних матеріалів НАН України на підставі Договору від 07.02.2018 р. У якості препарату порівняння було обрано 0,5 % Простатилеу в об'ємі 0,5 мл на тварину (група ХП+Пр), який чинить органотропну дію на ПЗ (простатопротекторний ефект) та широко використовується для лікування хронічного абактеріального простатиту [12]. Недоліком цього засобу є те, що він є препаратом на тваринній основі та має свої особливості отримання та стандартизації [13].

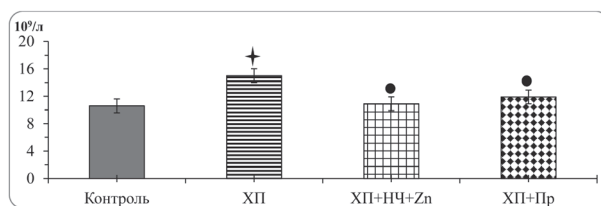
Досліджувану сполуку та препарат порівняння вводили ректально в об'ємі 0,5 мл у верхній відділ прямої кишки на глибину 20-25 мм від ануса, для чого використовували спеціальний нетравматичний напівтвердий катетер діаметром 3 мм. Введення сполук здійснювали з 15-ї доби після операції протягом 2-х тижнів.

Критеріями розвитку патології вважали лейкоцитоз та зміну коефіцієнтів маси ПЗ та сім'яних пухирців. Кількість лейкоцитів у периферичній крові визначали за загальноприйнятою методикою перед операцією, на 14 та 28 добу після неї. Кров у щурів брали з хвостової вени. Після знеживлення тварин шляхом швидкої декапітації досліджували стан та визначали масу органів (ПЗ і сім'яних пухирців), розраховували масовий коефіцієнт як відношення маси органу в міліграмах до маси тварини в грамах. Стан сперматогенезу досліджували за загальноприйнятою методикою, визначаючи концентрацію епідидимальних спермій, їх рухливість та відсоток патологічних форм [14]. Розраховували концентрацію морфологічно нормальних статевих клітин C_N [15].

Експериментальні роботи з тваринами, які утримувалися у стандартних умовах віварію, виконували згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [16].

Отриманий цифровий матеріал проаналізували із застосуванням тесту Шапіро-Уїлка та t -критерію Стюдента [17]. Розбіжності між даними вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Розвиток ХП супроводжувався лейкоцитозом на 7-му та 14-ту добу експерименту: ($17,4 \pm 0,8$) та ($20,0 \pm 0,4$) 10^9 /л, відповідно, проти ($10,6 \pm 0,2$) 10^9 /л до операції. Наприкінці експерименту кількість лейкоцитів у самців, які на тлі ХП отримували НЧ або препарат порівняння, знижувалася на 27 та 21 % ($p < 0,05$) відповідно, у порівнянні з дани-



Рисунки – Концентрація лейкоцитів у крові самців щурів із хронічним простатитом після корекції; + – статистично значущі відмінності від групи Контроль; • – статистично значущі відмінності від групи ХП; $p < 0,001$.

Таблиця 1 – Показники маси статевих органів самців щурів із хронічним простатитом після корекції, $\bar{X} \pm S_x$

Група, n	Коефіцієнт вентральної простати	Коефіцієнт сім'яних пухирців	Маса секрету сім'яних пухирців, мг
1. Контроль, n=13	1,32±0,07	3,40±0,18	610,5±35,0
2. ХП, n=17	1,71±0,08 ¹	4,31±0,19 ¹	830,5±51,6 ¹
3. ХП+НЧ+Zn, n=10	1,56±0,10	4,48±0,27 ¹	797,6±47,5 ¹
4. ХП+Пр, n=23	1,59±0,09 ¹	4,58±0,16 ¹	809,3±46,6 ¹

Примітки: ¹ статистично значущі відмінності від групи Контроль; $p < 0,05$.

ми самців групи ХП, що може вказувати на зменшення загальнозапальної реакції (рис.).

Проте, на місцевому рівні запальна реакція внаслідок ХП продовжувалася, що супроводжувалося зростанням масових коефіцієнтів вентральної частини ПЗ та сім'яних пухирців (зі слизом та секретом) у щурів майже усіх досліджуваних груп у порівнянні з аналогічними показниками контрольних щурів, але ступінь виразності їх був різним (табл. 1).

Звертає на себе увагу зменшення до нормальних значень масового коефіцієнту ПЗ за умов введення НЧ ($p_{1-3} > 0,1$). Однак, зниження показника не досягає рівня значущості по відношенню до показників групи ХП ($p_{2-3} > 0,1$). Тоді як при введенні тваринам референтного препарату збільшення масового показника ПЗ значення останнього були вище за норму.

Збільшення розмірів ПЗ відбувалося в основному за рахунок набряку та гіперемії тканини залози, а анатомічне близьке розташування ПЗ та сім'яних пухирців викликає запальний процес і в останніх [18]. Тобто, зростання коефіцієнту маси сім'яних пухирців, може вказувати на продовження запального процесу безпосередньо у сім'яних пухирцях.

Аналізуючи спермограми тварин, було встановлено: загальна концентрація спермій та їх рухливість у самців групи ХП істотно знижувалися на тлі зростання патологічних форм, що врешті решт, викликало зменшення концентрації морфологічно нормальних сперматозоїдів (табл. 2).

Застосування НЧ відновлювало відсоток рухливих сперматозоїдів до величини контрольних тварин, тобто нормалізувало їхню рухливу здатність, та істот-

Таблиця 2 – Показники спермограм самців щурів із хронічним простатитом після корекції, $\bar{X} \pm S_x$

Група	Загальна концентрація, млн/мл	C_N	Рухливість, %	Патологічні форми, %
1. Контроль, n=7	68,4±5,2	65,4±4,5	74,6±4,4	4,1±0,7
2. ХП, n=16	40,3±3,9 ¹	36,1±3,8 ¹	45,9±3,5 ¹	11,2±1,0 ¹
3. ХП+НЧ+Zn, n=7	45,3±2,5 ¹	42,6±2,4 ¹	72,1±6,1 ²	6,0±0,9 ²
4. ХП+Пр, n=22	49,7±2,2 ^{1,2}	46,8±2,1 ^{1,2}	65,9±2,8 ²	5,9±0,7 ²

Примітки: ¹ статистично значущі відмінності від групи Контроль; ² статистично значущі відмінності від групи ХП; C_N – концентрація морфологічно нормальних сперматозоїдів, млн/мл; $p < 0,05$.

но (майже в два рази) знижувало кількість аномальних гамет у порівнянні з такими у щурів групи ХП. У тварин, які отримували Простатиліт, спостерігалися аналогічні зміни у показниках спермограми, але були деякі відмінності, зокрема, загальна концентрація сперматозоїдів та кількість морфологічно нормальних гамет цієї групи зростали статистично значуще на тлі зменшення кількості аномальних форм на 43 % ($p < 0,05$) у порівнянні з такими у самців групи ХП. В той же час, не виявлено достовірної різниці ($p_{3,4} > 0,05$) між показниками загальної концентрації та концентрації морфологічно нормальних спермів груп щурів, що отримували засоби корекції (НЧ та референтний препарат).

Відомо, що ортованадати рідкісноземельних елементів у формі НЧ, зокрема $GdVO_4:Eu^{3+}$, мають протизапальну дію за рахунок мінімізації продукування активних форм кисню у вогнищах запалення, а також здатні позитивно діяти при репродуктивних розладах внаслідок неонатально індукованих втручань або при віковій інволюції [2,19]. Тож зменшення загальнозапального процесу, яке ми спостерігали за показником кількості лейкоцитів у периферійній крові щурів, можливо відбувалося саме за рахунок антиоксидантної дії НЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$.

Як відомо, склад сперми, до якої входять і секрети додаткових статевих залоз, сприяє рухливості сперми, підвищує стабільність спермального хроматину [18]. Проте наявність виразного запалення в сім'яних пухирцях і ПЗ призводить до різкого зниження вмісту цинку в спермоплазмі [20]. У нашому дослідженні зміни у показниках спермограми, зокрема відсотку рухливості сперматозоонів, у тварин групи ХП+НЧ+Zn, можливо, відбувалися внаслідок дії цинку.

Висновок. Таким чином, отримані експериментальні дані свідчать про те, що застосування композиції НЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$ із адсорбованими до ортованадатної матриці іонами цинку мають здатність гальмувати розвиток системного запального процесу та зменшувати наслідки експериментального хронічного простатиту. За показниками спермограми (рухливість та кількість патологічних форм) досліджувана композиція не поступається за своєю простатопро-текторною дією препарату порівняння Простатиліту.

Перспективи подальших досліджень. Подальше визначення ефективності біологічно активної дії наночастинок рідкісноземельних елементів може бути науковим підґрунтям для розробки інноваційних лікарських засобів для корекції чоловічих репродуктивних розладів із широким спектром дії.

Література

- Gladkova AI, Korobov AM. Terapiya lazernym izlucheniym muzhskikh reproduktivnykh rasstroystv. Fiziologicheskoye i patogeneticheskoye aspekty. Khar'kov: Fakt; 2017. 208 s. [in Russian].
- Korenëva YeM, Karpenko NO, Smolënko NP, Byelkina IO, Chystyakova EYe, Selyukova NYu, et al. Vplyv nanochastynok ortovanadatu gadoliniiyu ta dioksydu tseriyu na spermohramu doroslykh samtsiv shchuriv iz neonatal'no indukovanymy rozladamy reproduktivnoyi funktsiyi. Probl. endokrin. patologii. 2016;1:48-56. [in Ukrainian].
- Karpenko NO, Korenieva YeM, Chystiakova EYe, Smolienko NP, Bielkina IO, Seliukova NYu, et al. The influence of the rare-earth metals nanoparticles on the rat's males reproductive function in the descending stage of ontogenesis. Ukr. Biopharm. J. 2016;4(45):75-80.
- Selyukova NYu, Koreneva YeM. Vplyv sul'fatu tsynku na seksual'nist' i spermohramu statevozrylykh samtsiv shchuriv. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2017;2(60):150-3. [in Ukrainian].
- Dissanayake AB, Wijesinghe PS, Ratnasooriya WD, Wimalasena S. Effects of zinc supplementation on sexual behavior of male rats. J. Hum. Reprod. Sci. 2009;2(2):57-61.
- Gorpinchenko II, Gurzhenko YuN, Spiridonenko VV. Optimizatsiya pokazateley sekreta predstatel'noy zhelezy i eyakulyata pri muzhskom besplodii na fone khronicheskogo prostatovezikulita. Zdorov'ye muzhchiny. 2014;3:68-74. [in Russian].
- Rakevich MV. Metody konservativnogo lecheniya muzhskogo besplodiya. Meditsynskie novosti. 2016;9:13-7. [in Russian].
- Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. Med Princ Pract. 2008;17(2):108-16.
- Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. Acta Med. Indones. 2013;45(4):259-64.
- Molochkov VA. Sildenafil i khronicheskij prostatit. Al'manach klinicheskoy medicini. 2014;34:108-11. [in Russian].
- Zaychenko GV, Andriyanenkov OV, Soldatova SO, Gevovyan SR. Noviy pidkhodi do modelyuvannya kriotravmi peredmikhurovoi zalozi v yeksperimenti. Informatsiyniy list pro novovvedennya v sferi okhroni zdorov'ya. K.: 2013. 28 s. [in Ukrainian].
- Zhukov OB, Yevdokimov VV, Bragina YeYe. Uluchsheniye kachestva zhizni i morfofunktsional'nykh kharakteristik spermatozoidov u muzhchin s khronicheskimi abakterial'nymi prostatitami programmy pregravidarnoy podgotovki k ottsovstvu. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2017;18(1):3-9. [in Russian].
- Zaytsev VI. Zastosuvannya transrektal'nogo vvedennya preparativ pry likuvanni zakhvoryuvan' peredmikhurovoy zalozy – perevahy ta nedoliki. Zdorov'ya cholovika. 2013;1:110-2. [in Ukrainian].
- Petryshchev VS, Shchilynyk AM. Otsinka morfolohiyi spermatozoidiv z hidno suvorym kryteriyam (ohlyad literatury). Problemy reproduktivnoyi. 2002;3:87-91. [in Ukrainian].
- Karpenko NO, Talko VV, Omelchuk ST, Lapta SS. Integral assessment of the reproductive function of male laboratory animals. Ukr Biopharm Zh. 2011;13(2):64-8.
- Zagal'ni etichni printsipi eksperimentiv na tvarinakh. Endokrinologiya. 2003;8(1):142-5. [in Ukrainian].
- Ilants SA. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika; 1998. 459 s. [in Russian].
- Topka YeG, Baybakov VM, Rusin AV. Znachennya morfounktsional'nykh osoblivostey drenaznykh sistem yaechka ta sim'yanikh pukhirsiv u rozvitku prostatovezikulitu. Medichni perspektivi. 2011;16(4):15-20. [in Ukrainian].
- Karpenko NA, Malukin YuV, Koreneva EM, Klochkov VK, Kavok NS, Smolenko NP, et al. The effects of chronic intake of nanoparticles of cerium dioxide or gadolinium ortovanadate into aging male rats. Nanomaterials: Applications & Properties: Proc. 3-rd Int. Conf., Alushta, Sept. 16-21, 2013. Alushta. 2013;2(4):04NABM28-1-04NABM28-4.
- Hamdi SA, Nassif OI, Ardawi MS. Effect of marginal or severe zinc deficiency on testicular development and functions of the rat. Arch. Androl. 1997;38:243-53.

КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ КОМПОЗИЦІЄЮ НАНОЧАСТИНОК ОРТОВАНАДАТІВ РІДКОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ІЗ АДСОРБОВАНИМИ ІОНАМИ ЦИНКУ

Чистякова Е. Є., Смоленко Н. П., Коренева Є. М., Величко Н. Ф., Белкіна І. О., Клочков В. К.

Резюме. Досліджено можливості застосування композиції наночастинок ортованадатів рідкоземельних елементів ($GdVO_4:Eu^{3+}$) із адсорбованими іонами цинку для корекції наслідків експериментального хронічного простатиту. Виявлено здатність композиції наночастинок гальмувати розвиток системного запального процесу та зменшувати наслідки кріотравмування передміхурової залози у самців щурів.

Ключові слова: наночастинок рідкоземельних елементів з іонами цинку, хронічний простатит, лейкоцити, спермограма, самці щурів.

КОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА КОМПОЗИЦИЕЙ НАНОЧАСТИЦ ОРТОВАНАДАТОВ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ С АДСОРБИРОВАННЫМИ ИОНАМИ ЦИНКА

Чистякова Э. Е., Смоленко Н. П., Коренева Е. М., Величко Н. Ф., Белкина И. О., Клочков В. К.

Резюме. Исследованы возможности применения композиции наночастиц ортованадатов редкоземельных элементов ($GdVO_4:Eu^{3+}$) с адсорбированными ионами цинка для коррекции последствий экспериментального хронического простатита. Обнаружена способность композиции наночастиц тормозить развитие системного воспалительного процесса и уменьшать последствия криотравмирования предстательной железы у самцов крыс.

Ключевые слова: наночастицы редкоземельных элементов с ионами цинка, хронический простатит, лейкоциты, спермограмма, самцы крыс.

CORRECTION OF CHRONIC PROSTATITIS BY A COMPOSITION OF NANOPARTICLES OF ORTHOVANADATES OF RARE-EARTH ELEMENTS WITH ADSORBED ZINC IONS

Chistyakova E. Ye., Smolenko N. P., Korenyeva Ye. M., Velychko N. F., Belkina I. O., Klochkov V. K.

Abstract. Possibilities of application of nanoparticles composition of rare earth elements with adsorbed zinc ions for correction of experimental chronic prostatitis effects in male rats were investigated. Male rats modeled abacterial inflammation of the prostate by cryotraumatism of the ventral part using a Cryo Wartner device (manufactured by Omega Pharma International, Belgium). $GdVO_4:Eu^{3+}$ size 8-10 – 25 nm in a dose of 0.3 mg/kg with Zn^{2+} adsorbed to the orthotoxic matrix in a dose of $2 \cdot 10^{-6}$ mole in an amount of 0.5 ml per animal (group CP+NP+Zn) and a reference preparation (0.5 % Prostatilen, in a volume of 0.5 ml per animal) (group CP+prostatylen) were injected into the upper rectum with a special catheter from the 15th day after surgery for 2 weeks. Control was provided by unordered males (Control group) and those that modeled a chronic prostatitis (group CP). In dynamics, leukocytosis was determined. Studied the state of spermatogenesis, determined the mass of the genital organs.

Results. The use of NP and Prostatylene for the correction of the effects of CP resulted in a decrease in the number of leukocytes by 27 and 21 %, respectively, compared with the data of males of the CP group, which may indicate a decrease in the overall inflammatory response.

The development of CP in rats in groups of CP, CP+NP+Zn, CP+prostatilen was accompanied by an increase in the mass ratios of the ventral part of the prostate (by 30, 18 and 20 %, respectively) and familial vesicles (by 27, 32 and 35 %, respectively; $p < 0.05$) compared to similar controls.

Analyzing the spermograms of animals, it was found that the total concentration of sperm and their mobility in males of the CP group significantly decreased (by 41 and 38 %, respectively; $p < 0.05$) against the background of the growth of pathological forms (2.7 times), which eventually caused a decrease in the concentration of morphologically normal sperm (45 %, $p < 0.05$). The use of zinc NP resulted in the restoration of the percentage of motile sperm to the size of control animals, that is, normalized their motility.

Animals treated with prostatylene on the background of CP had similar changes in sperm counts, but there were some differences, in particular, the number of pathological gametes in animals of this group decreased by 43 % ($p < 0.05$) compared with that of males in the CP group.

Conclusions. The experimental data obtained indicate that the use of the $GdVO_4:Eu^{3+}$ + LF composition with zinc ions adsorbed to the orthotoxic matrix has the ability to inhibit the development of a systemic inflammatory process and to reduce the effects of prostate cryotherapy.

Key words: nanoparticles of rare earth elements with zinc ions, chronic prostatitis, leukocytes, spermogram, male rats.

Рецензент – доц. Луценко Р. В.
Стаття надійшла 12.03.2020 року