

АКТИВНОСТЬ ГЛЮТАТИОНРЕДУКТАЗЫ И СОДЕРЖАНИЕ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В КРОВИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГИПЕРПЛАЗИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) являются одной из актуальнейших проблем современной урологии. ДГПЖ гистологически определяется у 20% у мужчин до 40 лет и у большинства мужчин старше 40 лет, а в возрасте 80 лет диагностируется у 80% мужчин [2, 6]. РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и второе (после рака легких) в структуре онкологической смертности у мужчин пожилого возраста в промышленно развитых странах [8]. Повсеместно наблюдается тенденция к росту РПЖ. В США за период с 1985 по 1995 г. РПЖ с 45 случаев увеличился до 75 на 100 тыс. мужчин, а в России за это же время число больных РПЖ возросло с 6 до 12 случаев на 100 тыс. мужчин [11].

В настоящее время существует несколько теорий этиопатогенеза развития ДГПЖ и РПЖ, среди которых видное место занимает теория, связанная с изменением гормонального статуса. При старении мужского организма капиллярный кровоток в предстательной железе (ПЖ) нарушается, при этом развиваются явления гипоксии, при которой усиливается перекисное окисление липидов плазматических мембран [5]. Это, в свою очередь, способствует повышению ферментативной активности 5 α -редуктазы. Тестостерон и его более мощный метаболит дигидротестостерон, образующийся в ткани ПЖ под влиянием 5 α -редуктазы, необходимы для нормального роста и развития ПЖ, а у пожилых людей эти гормоны в избыточном количестве провоцируют гиперплазию простаты [1]. В развитии опухолевого процесса в ПЖ определенная роль принадлежит эстрогенам, содержание которых при старении также возрастает [3].

Полагают, что при развитии опухоли в ПЖ 5 α -редуктаза более интенсивно превращает тестостерон в дигидротестостерон, формируется андрогенорецепторный комплекс, активируется биосинтез белка, а также начинает проявляться стимулирующее действие эстрогенов на пролиферацию клеток. Все эти факторы являются важнейшими звеньями в патогенезе ДГПЖ и РПЖ [1, 3, 9]. Кроме того, при

РПЖ в клетках опухоли повышается продукция простатического специфического антигена (ПСА) с одновременным возрастанием биосинтеза антихимотрипсина [11].

Поскольку в плазматических мембранах всех клеток, в том числе и клеток ПЖ, содержится восстановленный глутатион, являющийся основным средством, предупреждающим перекисное окисление их липидов (полиеновых жирных кислот), то глутатионредуктаза необходима для постоянного восстановления глутатиона и обеспечения стабильности плазматических мембран [7].

Целью работы явилось выяснение различий и взаимосвязи между активностью глутатионредуктазы крови и содержанием ПСА в сыворотке у здоровых пожилых мужчин и у больных ДГПЖ и РПЖ.

Материалы и методы исследования

Исследования крови проведены у 10 здоровых мужчин в возрасте 51–63 лет (контроль), у 17 больных с ДГПЖ в возрасте 50–82 лет и у 16 – с РПЖ в возрасте 58–88 лет. Кровь брали рано утром натощак из локтевой вены при помощи одноразовых шприцев на 5 мл, предварительно смоченных раствором гепарина, и переносили в стерильные центрифужные пробирки с 5–6 каплями гепарина.

Активность **глутатионредуктазы** (КФ-1.6.4.2, ГлР) определяли методом в описании Л. Б. Юсуповой [12], основанным на свойстве глутатионредуктазы (ГлР) восстанавливать глутатион за счет НАДФН, по его убыли и судят об активности ГлР. Оптическую плотность измеряют на КФК-2МП при $\lambda = 340$ нм (в кювете с толщиной слоя 5 мм). За единицу ГлР принимают то его количество, которое в стандартных условиях превращает 1 мкМ НАДФН в НАДФ за 1 минуту.

Содержание **простатического специфического антигена** (ПСА) в сыворотке крови определялось методом электрохемилюминесцентного анализа на анализаторе «Elesys-1010» «Рош Диагностика», Швейцария), который позволяет определять общий ПСА и его фракции и выражать их в нг/мл [13].

Содержание ПСА в сыворотке крови и активность ГлР у здоровых мужчин и больных, страдающих ДГПЖ и РПЖ

Показатель	К (n=10)		ДГПЖ (n=17)		РПЖ (n=16)	
	M $\pm$ m	%	M $\pm$ m	%	M $\pm$ m	%
ГлР ед./мл крови	227 $\pm$ 11,7	100	177 $\pm$ 22,7*	78,0	386 $\pm$ 46,7*	162,1
ПСА нг/мл сыворотки	1,7 $\pm$ 0,18	100	2,68 $\pm$ 0,57 *	157	83,9 $\pm$ 16,7*	4935

Примечание: * – обозначено $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Результаты и обсуждение

Результаты определения в сыворотке крови ПСА, а в крови активности ГлР у здоровых людей и больных ДГПЖ и РПЖ статистически обработаны [4] и сведены в таблицу.

Исследованиями установлено, что у лиц контрольной группы активность ГлР колебалась от 162 до 265 ед./мл крови, что в среднем составило 227 ед./мл, а содержание ПСА от 0,5 до 2,1 нг/мл сыворотки, в среднем – 1,7 нг/мл. Эти показатели были приняты за 100%.

У больных ДГПЖ активность ГлР была от 101 до 200 ед./мл у 13 больных, от 201 до 300 ед./мл у 3 человек и у одного – свыше 300 ед./мл, а показатель ПСА был в пределах 1,0–4,5 нг/мл.

У больных РПЖ активность ГлР была в пределах 101–200 ед./мл у 7 человек и свыше 300 ед./мл у 9 человек, а показатель ПСА колебался: от 21 до 50 нг/мл – у 8 человек, от 51 до 100 нг/мл – у 3 человек и от 101 до 175 нг/мл – у 5 человек. При этом наиболее высокие показатели ПСА отмечены у больных РПЖ с метастазами и у неоперабельных больных. У этих же больных и самая высокая активность ГлР.

Итак, из приведенного материала видно, что активность ГлР при ДГПЖ на 22% снижена по сравнению с контролем а при РПЖ она на 62% повышена. В то время как ПСА существенно увеличена только при РПЖ. Выявленные различия активности ГлР, по-видимому, связаны с природой гиперплазии предстательной железы.

В связи с этим следует отметить, что ПСА относится к гликопротеидам, состоящим из 240 аминокислот и углеводного компонента (ММ 34 кДа). Он обладает свойством калликреиноподобной протеазы, участвующей в разжижении спермы. ПСА обнаруживается в цитоплазме ацинарных клеток и эпителия протоков простаты, синтез которого индуцируется 5 α -редуктазой. В сыворотке крови здоровых мужчин ПСА представлен двумя формами, общая концентрация которых составляет менее 4,0 нг/мл, причем с возрастом она увеличивается [8, 11]. При уровне ПСА выше 6 нг/мл у трети мужчин обнаруживают РПЖ. У больных с ДГПЖ преобладает свободная форма ПСА, а у больных РПЖ – связанная с α 1-химотрипсином [1]. Определение свободного ПСА по отношению к общему дает возможность с большей точностью использовать этот метод в дифференциальной диагностике аденомы и рака ПЖ в интервале концентрации ПСА до 10 нг/мл [7].

Известно, что при РПЖ идет интенсивный биосинтез ПСА, который, как теперь установлено, сопровождается существенным повышением активности ГлР по сравнению с ДГПЖ. Выявленные различия, по-видимому, можно связать с неодинаковой скоростью анаболических и катаболических процессов в ПЖ при злокачественной, бурно растущей опухоли и развитием ДГПЖ. Поскольку ПСА относится к специфическим, с узко направленным действием протеиназам [8, 11], он, вероятнее всего, и запускают процесс протеолиза белков раковых клеток. Но потенциальные возможности ПСА, несмотря на существенное возрастание их количества, отстают от потребностей организма для своевременного и эффективного разрушения белков раковых клеток, что приводит к наращиванию размеров и массы ПЖ. При этом следует учитывать, что в раковых клетках нарастает концентрация ингибитора химотрипсина, который также необходим для разрушения протеина раковых клеток.

В заключение следует отметить, что роль ГлР состоит в том, что она восстанавливает глутатион плазматических мембран, который необходим не только

для поддержания их стабильности, но и для утилизации O_2^- и для заполнения валентностей водородом, в синтезирующихся биомолекулах, в том числе и раковых клеток [10]. Поскольку в растущей опухоли возрастает количество раковых клеток, параллельно в ней увеличивается количество молекул ПСА и ГлР, которые вымываются в циркулирующую кровь.

Выводы

1. Активность глутатионредуктазы при ДГПЖ снижается на 22% по сравнению с контролем, а при РПЖ она увеличивается на 62%, что, вероятно, связано с природой опухоли.

2. Самые высокие показатели ПСА сыворотки и активности ГлР крови установлены у больных с метастазами раковых клеток в другие органы и у неоперабельных больных.

3. Предполагается, что ПСА контролирует катаболизм белков раковых клеток на фоне ингибированного α -химотрипсина.

Поступила 06.10.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухаркин Б. В., Подрегульский Б. В. // Клин. онкология. 1999. Т. 1, № 1.
2. Гориловский Г. М. Современная лекарственная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы // <http://www.androclinic.ru/terminology/word/%C4%E%>. 13.04.2006.
3. Камалов А. Перекисное окисление при аденоме простаты // <http://www.urology.com.ua/newspagt>. 21.03.2005.
4. Каминский Л. С. Обработка клинических и лабораторных данных. Л., 1959. 312 с.
5. Киреев А., Берегиня А. Простатит: лечение и профилактика // http://www.prostatit.ru/index_o4.phtml. 25.04.2005.
6. Костев Ф. И. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы – комментарий специалиста // <http://www.provisor.com.ua/archive/2001/№8/art42...27.01.2006>.
7. Кушлинский Н. Е. и соавт. Аденома предстательной железы // <http://www.medhelp-clinic.ru/urol.spravoch.6.shtml>. 27.04.2005.
8. Михеев Н. Н. Рак предстательной железы // Клин. вестник. 2000. № 3.
9. Новодворская И. К., Мазанов Г. П., Дудник В. С. Кремлевская медицина // Клин. вестник. 2000. № 3.
10. Сторожук П. Г. // Вестн. интенсивной терапии. 2000. № 3. С. 8–13; № 4. С. 39–43.
11. Харченко В. П., Каприн А. Д., Амосов Ф. Р. Рак предстательной железы: проблемы диагностики // Лечащий врач. 1999. № 1.
12. Юсупова Л. Б. // Лабор. дело. 1989. № 4. С. 10.
13. Elecsys-1010 «Рош Диагностика», Швейцария // Инструкция к прибору и методика определения ПСА. 2002.

P. G. STOROZHUK, A. I. TSYGANKOV

ACTIVITY OF GLUTATHIONEREDUCTASE AND CONTENT OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN IN BLOOD OF PATIENTS WITH NON-MALIGNANT AND MALIGNANT HYPERPLASIA OF PROSTATE GLAND

In research on blood and blood serum at 17 patients with nonmalignant hyperplasia of prostatic gland (NHPG) and 16 patients with cancer of prostatic gland (CPG) we found out that in cases of CPG the content of prostatic specific antigen (PSA) compared with NHPG is tens of times higher, and activity of glutathione-reductase (GIR) – is two times higher.

It is assumed that PSA, which is kallikrein-like proteinase, starts up catabolism process of cancer cells, and GIR provides fast growing carcinoma with cation H^+ to fill valences in synthesizing biomolecules.