

Влияние тестостерона на скорость потребления кислорода тканью предстательной железы

Алексей Олегович Лобкарев^{1*}, Рофия Хафизьяновна Хафизьянова²,
Олег Александрович Лобкарев¹

¹Казанская государственная медицинская академия, филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, «Клиника амбулаторной урологии», г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Изучение влияния тестостерона на скорость потребления кислорода гомогенатами простаты крыс.

Методы исследования. Работа проведена на 30 здоровых старых белых беспородных крысах-самцах, которые были разделены на 2 группы по 15 особей в каждой. Крысам первой группы перед операцией на кожу брюшной стенки наносился гель, содержащий 1 % тестостерон, — Андрогель. Крысы второй группы тестостерон не получали. Под анестезией проводилась простатэктомия. Из каждой простаты немедленно приготавливался гомогенат. Далее каждый гомогенат помещался в склянку для определения скорости потребления кислорода объемом 250 мл. Затем в эту же склянку устанавливался датчик для определения концентрации растворенного в воде кислорода, и создавались условия герметичности. Далее склянка помещалась в термостат на 30 минут при температуре 36,6 °С. Затем проводилось измерение концентрации растворенного в воде O₂.

Результаты. Установлено, что нанесение животным на кожу трансдермального геля, содержащего 1 % тестостерон, приводит к повышению скорости потребления кислорода тканью простаты. Этот факт может объяснить, почему клиническая эффективность тестостерона у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и хроническим простатитом (ХП) индивидуальна: у каждого пациента с ДГПЖ и ХП возможности кислородного обеспечения простаты различны. Поэтому кислород-транспортная система не у каждого пациента способна обеспечить ткань простаты количеством кислорода, соответствующим возрастающим потребностям органа при приеме тестостерона.

Вывод. Тестостерон повышает скорость потребления кислорода тканью простаты.

Ключевые слова: тестостерон, доброкачественная гиперплазия простаты, хронический простатит, скорость потребления кислорода, персонализация фармакотерапии.

Для цитирования: Лобкарев А.О., Хафизьянова Р.Х., Лобкарев О.А. Влияние тестостерона на скорость потребления кислорода тканью предстательной железы. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 775–778. DOI: 10.17816/KMJ2018-775.

The effect of testosterone on the rate of oxygen consumption by prostate tissue

A.O. Lobkarev¹, R.Kh. Khafiz'yanova², O.A. Lobkarev¹

¹Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia “Clinic of Ambulatory Urology”, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of testosterone on the rate of oxygen consumption by rodent prostate homogenate.

Methods. The study included 30 healthy old white outbred male rats divided into two groups with 15 animals in each group. The rats of the first group were administered the application of 1 % testosterone-containing gel Androgel before the operation. The rats of the second group received no testosterone. Under anesthesia prostatectomy was performed. Homogenate was immediately prepared from each prostate. Further every homogenate was placed into 250 ml vial to determine the rate of oxygen consumption. Then the device measuring the concentration of oxygen dissolved in water was placed into the vial, and the air-tightness was created. Each vial was put into the thermostat

for 30 minutes at 36.6 °C. Then the measurement of the concentration of O₂ dissolved in the water was performed.

Results. Application of transdermal gel with 1 % testosterone was found to cause increase of oxygen consumption by prostate tissue. This fact can explain why the clinical effectiveness of testosterone is individual to each patient with benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic prostatitis (CP): oxygen supply to the prostate is different in each patient with BPH and CP. So not in every patient the oxygen-transporting system is capable of supplying prostate tissues with the amount of oxygen according to increasing demand of the organ on testosterone administration.

Conclusion. Testosterone increases the rate of oxygen consumption by prostate tissue.

Keywords: testosterone, benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, the rate of oxygen consumption, personalization of pharmacotherapy.

For citation: Lobkarev A.O., Khafiz'yanova R.Kh., Lobkarev O.A. The effect of testosterone on the rate of oxygen consumption by prostate tissue. *Kazan medical journal.* 2018; 99 (5): 775–778. DOI: 10.17816/KMJ2018-775.

Введение. Последние десятилетия ознаменованы повышением интереса государства и общества к междисциплинарным проблемам сохранения и укрепления репродуктивного потенциала нации [1]. Можно проследить несколько противоречивых тенденций. С одной стороны, внедряются стандарты оказания медицинской помощи, жестко регламентирующие лечебные мероприятия. С другой стороны, всё большее внимание уделяется проблемам коморбидности и индивидуализации фармакотерапии в каждом конкретном случае.

В этой связи одна из актуальных задач современной практической медицины — выявление параметров зависимости между величиной воздействия (дозой лекарственного вещества) и ответом биологической системы (эффектом) [2]. Для ее успешного решения необходимо четкое понимание механизма действия лекарственного вещества на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Все сказанное выше в полной мере применимо к мужскому половому гормону тестостерону, который на протяжении многих десятилетий представляет интерес для фармакологов и урологов.

Мужской половой гормон тестостерон считается одним из главных веществ, способствующих развитию и поддержанию многих атрибутов мужского организма — первичных и вторичных половых признаков, либидо, эякуляции, оргазма [3]. Физиологические эффекты андрогенов и тестостерона, в частности, зависят от множества факторов, таких как количество молекул в крови и тканях, распределение молекул и их метаболитов внутри клеток, взаимодействия с рецепторами [4]. Соответственно, чем меньше в организме тестостерона, тем менее выражены мужские половые признаки [5].

Не вызывает сомнения тот факт, что андрогендефицит тесно взаимосвязан с проявлениями метаболического синдрома, инсулинорезистентностью, ожирением [6].

Вместе с тем общеизвестны риски и ограничения заместительной терапии тестостероном, особенно у лиц с заболеваниями простаты [7].

К сожалению, за почти 90 лет с момента открытия и химического синтеза тестостерона молекулярные механизмы его действия на простату — этот важный орган мужской мочеполовой системы — детально не изучены. Нет ясного понимания структуры и локализации андрогенных рецепторов в клетках простаты. Отсутствует единая система единиц измерения концентрации тестостерона в крови. Нет единой методологии оценки биологического эффекта тестостерона и его активного метаболита — дигидротестостерона — в ткани предстательной железы.

Цель. Изучение влияния тестостерона на скорость потребления кислорода гомогенатами простаты крыс.

Материал и методы. Настоящее исследование было рассмотрено и одобрено на заседании Комитета по этике Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 3/05 от 6 мая 2015 г.).

Исследование проведено на 30 здоровых старых беспородных белых крысах-самцах в возрасте 2,5–3 года. Масса составляла 450–550 г. Объекты исследования были путем рандомизации разделены на 2 группы — опытную (15 особей) и контрольную (15 особей). Животные обеих групп вводились в наркоз. Для наркоза использован препарат Золетил-100 в дозе 10 мг/кг.

В последовательности манипуляций, выполненных животным опытной и контрольной групп, было лишь одно различие. Крысам-самцам опытной группы сразу же после введения их в наркоз на кожу в области нижней стенки брюшной полости наносился водно-спиртовой бесцветный гель, содержащий 1 %

тестостерона (препарат Андрогель). Масса наносимого геля составляла 36 мг. При нанесении на кожу гель быстро всасывается, и тестостерон попадает в организм.

Крысам-самцам контрольной группы никакие вещества не наносились.

Через 30 минут после этого животных каждой из групп оперировали под наркозом. У крыс обеих групп проводилась простатэктомия. Из простаты делали гомогенат. Далее этот гомогенат вносился в склянку для определения скорости потребления кислорода (склянка БПК) объемом 250 мл (шлиф 14), заполненную 0,9 % раствором натрия хлорида при температуре 36,6 °С. Сразу же после внесения гомогената в склянку БПК вводился амперометрический датчик растворенного кислорода с термоэлектрическим преобразователем (ДКТП-02), который был подключен к анализатору жидкости «Эксперт-001».

Перед погружением гомогенатов концентрация кислорода в 0,9 % растворе натрия хлорида в склянках БПК была одинаковой — 6,7 мг O₂/л и в контрольной группе, и в опытной группе.

После погружения гомогената в склянку БПК создавались условия герметичности. Затем склянка вместе с гомогенатом помещалась в термостат на 30 минут, где находилась при температуре 36,6 °С.

После термостатирования проводилось измерение концентрации растворённого кислорода в склянке БПК (рис. 1).

Таким образом, измерение биохимического потребления кислорода производилось амперометрическим методом в соответствии с методикой ПНД Ф 14.1:2:3.4.123-97 «Методика выполнения измерений биохимической потребности в кислороде после n-дней инкубации в поверхностных пресных, подземных (грунтовых), питьевых, сточных и очищенных сточных водах» [8]. Приборы и посуда, используемые в соответствии с ней, их названия являются стандартными и сертифицированными [8].

Статистическая обработка результатов экспериментов была проведена с использованием t-критерия Стьюдента [9].

Результаты. В результате исследований было показано, что в группе, подвергнутой воздействию препарата Андрогель, концентрация кислорода уменьшается быстрее, чем в контрольной. Это означает, что тестостерон повышает скорость потребления кислорода тканью простаты (рис. 1) ($p < 0,05$) [9].

Графически результаты исследования показаны на рис. 1.

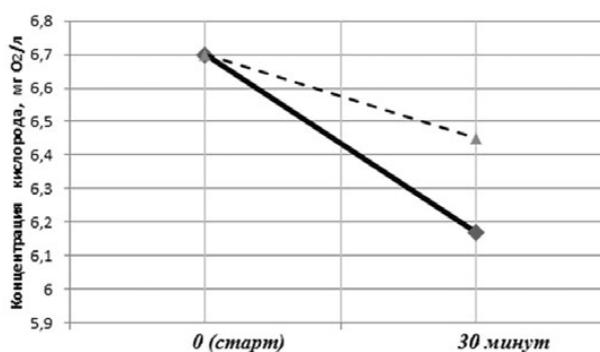


Рис. 1. Различия скоростей потребления кислорода тканью простаты. 0 минут — старт экспериментов, 30 минут — окончание экспериментов, прерывистая линия — контрольная группа (без тестостерона). Сплошная, толстая линия — опытная группа (тестостерон).

Обсуждение. Таким образом, тестостерон обладает оригинальным действием на простату, которое не было описано ранее кем-либо: он повышает скорость потребления кислорода тканью простаты. Этот фармакологический эффект тестостерона может стать основой персонализированного назначения его пациентам с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), а также с позиций теории кислородного обеспечения организма способен объяснить, почему эффективность его назначения пациентам с СНМП индивидуальна.

«Симптомы нижних мочевых путей (СНМП)» — это термин, которым принято обозначать типичные жалобы пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), хроническим простатитом (ХП) и дисфункцией мочевого пузыря. В их число входят учащенное мочеиспускание, ноктурия, слабая струя мочи и ряд других [10, 11].

Анализ литературы, посвященной СНМП, позволяет заключить, что ишемические процессы в органах таза человека являются одной из главных причин СНМП. В течение последних десятилетий накоплено множество данных, убедительно свидетельствующих о важной либо даже о главной роли ишемических процессов в простате и органах малого таза в этиологии и патогенезе ДГПЖ и ХП [10, 11].

С нашей точки зрения, изучение влияния тестостерона на скорость потребления кислорода тканью простаты может стать ключом к пониманию этого комплекса проблем.

Вывод. Тестостерон повышает скорость потребления кислорода тканью простаты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев Д.А. Ежегодное послание Президента Российской Федерации Федеральному собранию. М.: 2009; 20 с. [Medvedev D.A. Ezhegodnoye poslaniye Prezidenta Rossiyskoy Federatsii Federal'nomu Sobraniyu. (The Annual message to Federal Assembly of the Russian Federation.) Moscow: 2009; 20 p. (In Russ.)].
2. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Биохимические вопросы фармакодинамики. В кн. Биохимическая фармакология. Под ред. П.В. Сергеева, Н.Л. Шимановского. М.: МИА. 2010; 624 с. [Sergeev P.V., Shimanovskiy N.L. Biohimicheskije voprosy farmakodynamiki (Biochemical issues of pharmacodynamics.) Moscow: MIA. 2010; 624 p. (In Russ.)].
3. Каррузерс М. Революция тестостерона. М.: Медпрактика-М. 2005; 224 с. [Caruthers M. The testosterone revolution. London: Thorsons. 2001. Russ. ed.: *Revolutsiya testosterona*. Moscow: Medpraktika-M. 2005; 224 p. (In Russ.)].
4. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Ed. by Eberhard Nieschlag and Hermann M. Behre, Assoc. ed. Susan Nieschlag. Cambridge University Press. 2012; 570 p.
5. Красняк С.С. «Подводные камни» терапии тестостероном. *Дайджест урологии*. 2018; 2: 26–34. [Krasnyak S.S. The «underwater stones» of testosterone therapy. *Daidzhest urologii*. 2018; 2: 26–34. (In Russ.)].
6. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина. 2006; 240 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. *The age-associated androgen deficiency in men*. Moscow: *Practicheskaya meditsina*. 2006; 240 p. (In Russ.)].
7. *Онкоурология: национальное руководство*. Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 688 с. [*Onkourologiya: natsional'noe rukovodstvo*. (Oncourology: the national guidelines.) Ed. by V.I. Chissoy, B.Ya. Alekseev, I.G. Rusakov. Moscow: GEOTAR-Media. 2012; 688 p. (In Russ.)].
8. *Амперометрический датчик растворенного кислорода с термоэлектрическим преобразователем ДКТП-02*. Паспорт и руководство по эксплуатации. М.: 2016; 26 с. [*The amperometric detector of the dissolved oxygen with the thermoelectric transformator DKTP-02*. The passport and the manual. Moscow. 2016; 26 p. (In Russ.)].
9. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина. 2006; 102–104. [Khafizyanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noy i klinicheskoy farmakologii*. (Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology.) Kazan: Meditsina. 2006; 102–104. (In Russ.)].
10. Thurmond P., Yang J.H., Li Y, Lerner L.B., Azadzo K. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J. Urol*. 2015; 2: 187–196. DOI: 10.4111/kju.2015.56.3.187.
11. Thurmond P., Yang J.H., Azadzo K.M. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2016; 5: F738–F743. DOI: 10.1152/ajprenal.00333.2015.