

А.М. Романенко, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д.м.н., професор,
А.О. Чекалова, ДУ «Інститут урології НАМН України»,
П. Харконен, професор, лабораторія медицини та біології пухлин Лундського університету, м. Мальмо, Швеція

Хронічний атипичний проліферативний простатит, що розвивається під впливом довгострокової дії малих доз іонізуючого опромінення після аварії на ЧАЕС



А.М. Романенко

Протягом останніх років медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції стали темою багатьох досліджень. Сьогодні вже немає сумнівів щодо значного канцерогенного впливу низьких (або малих) доз іонізуючого опромінення, що демонструють такий самий, а іноді навіть вищий, канцерогенний потенціал, як і високі дози.

На відміну від широко відомих світових ядерних катастроф, основною причиною радіоактивності після аварії на ЧАЕС стали довговічні радіонукліди, серед яких в Україні преvalюють цезій-137 (^{137}Cs) і (в меншій мірі) цезій-134 (^{134}Cs). Після вибуху ядерного реактора ці радіонукліди потрапили до навколишнього середовища, накопичувалися у ґрунті, воді та продуктах харчування, з якими вони і дотепер проникають в організм людини. Радіоактивний цезій, як відомо, практично повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті та зумовлює 90% інкорпорованої радіоактивності, його елімінація здійснюється через нирки та сечовидільний тракт.

Логічно передбачити, що передміхурова залоза чоловіків, які страждають на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) та мешкають у забруднених радіонуклідами регіонах країни, є мішенню подвійної дії для іонізуючого опромінення: з одного боку, як частина всього організму, з іншого — як орган, близько розташований до сечового міхура, у залишковій сечі якого концентруються радіонукліди ^{137}Cs . Дуже важливо та доцільно вивчити молекулярні механізми впливу малих довгостроково діючих доз іонізуючого опромінення на тканину передміхурової залози та виявити гени-мішені, які перші підпадають під їхню дію, альтерація яких може призводити до подальшої трансформації епітеліальних клітин із формуванням передракових станів та раку передміхурової залози.

Метою дослідження стало вивчення наявності оксидативного стресу, пошкодження ДНК та інших молекулярних альтерацій внаслідок довгострокової дії малих доз іонізуючого опромінення в передміхуровій залозі хворих з доброякісною гіперплазією органу, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України понад 20 років.

Матеріали і методи

Операційний матеріал був отриманий від 120 хворих на ДГПЗ віком від 51 до 88 років (середній вік $64 \pm 1,08$), які були прооперовані в ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом 2007-2010 рр. (операційне втручання — відкрита трансвезикальна

простатектомія). До 1-ї (контрольної) групи увійшли 30 хворих, які впродовж останніх 20-25 років мешкали на так званих чистих (не забруднених радіонуклідами) територіях України. До 2-ї групи — 90 хворих, які протягом останніх 20-25 років проживали на забруднених радіонуклідами (після аварії на ЧАЕС у 1986 р.) територіях України, де рівень територіального забруднення ^{137}Cs коливається від 5 до 30 Кі/км^2 . У Києві, який також належить до забруднених радіонуклідами територій, рівень забруднення ^{137}Cs варіює від 0,5 до 5 Кі/км^2 . Серед мешканців найбільш забруднених територій величина очікуваної (ретроспективно прогнозованої) дози, накопичуваної протягом усього життя, становила 80-400 мЗв (відповідно до дозиметричної паспортизації 2008 р.).

З метою діагностики патологічного процесу гістологічні зрізи завтовшки 4-6 мкм забарвлювалися гематоксиліном, еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном. Також проводились імуногістохімічні дослідження експресії протеїнів генів — регуляторів клітинного циклу, апоптозу p53, p63, p27Kip1, p16INK4a, Bcl-2 та маркера проліферації Ki-67.

На особливу увагу заслуговує імуногістохімічне дослідження експресії протеїну $\gamma\text{-H2AX}$ — чутливого маркера дволанцюгових розривів ДНК. Відомо, що під впливом навіть малих доз іонізуючого опромінення, реактивних кисневих радикалів (ROS) руйнується ДНК із формуванням розривів її комплементарних ланцюгів (double-strand break або DSB), що супроводжується фосфорилляцією гістону H2AX, який перетворюється в $\gamma\text{-H2AX}$. Саме він і є найбільш раннім та чутливим маркером пошкодження ДНК, а також відіграє важливу роль у її репарації.

Іншим важливим маркером оксидативного стресу, який також спричиняє пошкодження ДНК, особливо за умов запалення, γ -опромінення та деяких хімічних канцерогенів, що супроводжується біосинтезом оксиду азоту (NO), є індукцйбельна NO-синтаза (iNOS) — фермент, який каталізує реакції синтезу пероксинітриду, здатного індукувати дволанцюгові розриви ДНК та мутагенез.

Імуногістохімічні дослідження експресії протеїнів p53, p63, Ki-67,

p27Kip1, p16INK4a, Bcl-2, $\gamma\text{-H2AX}$ та iNOS проводились із застосуванням стандартного авідин-біотинового пероксидазного комплексу (ABC) на базі Лабораторії медицини та біології пухлин Лундського університету м. Мальмо (Швеція).

Результати і обговорення

Порівняльне гістологічне та імуногістохімічне дослідження передміхурової залози у хворих на ДГПЗ 1-ї та 2-ї груп виявило достовірно вищу розповсюдженість хронічного, але дуже специфічного простатиту у хворих, які мешкали в забруднених радіонуклідами регіонах країни ($p < 0,001$), що залишався, як правило, асимптоматичним і виявлявся лише при гістологічному дослідженні. Так, у 2-ї групі на фоні ДГПЗ при всіх її гістологічних формах строма в переважній більшості хворих (75%) була деформована через значні склеротичні зміни та набувала фуксинофільного вигляду при фарбуванні за Ван-Гізоном; колагенові волокна немов замурували гладком'язові елементи, які у свою чергу подекуди зникали і заміщувалися фуксинофільною сполучною тканиною, серед якої виявлялися групи атрофічних ацинусів. Особливої деформації в стромі зазнавали артеріальні судини, які характеризувалися значним потовщенням стінок та звуженням просвіту. Часто траплялися новоутворені дилатовані судини, заповнені еритроцитами, із великим, часто неправильної форми просвітом, а також ділянки крововиливів різних розмірів — від мікро- до великих.

Ознаки хронічного помірного вогнищевого запалення спостерігалися у 58 (64%) із 90 хворих 2-ї групи порівняно із 16 (53%) з 30 хворих на ДГПЗ 1-ї групи. Запальні лімфоцитарні інфільтрати виявлялися переважно пєриваскулярно у стромі передміхурової залози. Сполучна тканина характеризувалася високою ядерною експресією протеїну $\gamma\text{-H2AX}$ у лейоміоцитах, фібробластах, лімфоцитах та ендотеліальних клітинах.

Але найголовнішою відмінністю були диспластичні зміни у вигляді численних вогнищ проліферативної запальної атрофії (ПЗА), виявлені у 36 (43,34%) з 90 хворих, у яких ДГПЗ поєднувалася із хронічним простатитом.

Їхня кількість достовірно перевищувала чисельність вогнищ ПЗА у хворих 1-ї групи (26%). ПЗА спостерігалася у вигляді поодиноких, але частіше множинних вогнищ дрібних або значних за розміром ацинарних структур, нерідко сплющеної форми із щільноподібним просвітом, іноді відокремлених склерозованою стромою з лімфоїдною інфільтрацією від оточуючої гіперплазованої тканини. Епітеліоцити в них мали еозинофільну звужену цитоплазму, мономорфні, округлі, рівномірно забарвлені, але найчастіше гіперхромні ядра, у яких зрідка виявлялися ядерця. Серед них також траплялися залози із зовсім атрофічним, подібним до ендотеліальних клітин, епітелієм. Оточуюча залози строма була представлена переважно фіброзними тяжами із склерозованими з потовщеними стінками та звуженим просвітом кровоносними судинами.

Важливим у прогностичному значенні була наявність у хворих 2-ї групи (у 24,45 з 43,34%) великої кількості множинних вогнищ ПЗА з виразною атипією проліферативних клітин, що демонстрували значно збільшені в розмірі, поліморфні, гіперхромні ядра із двома та іноді більше поліморфними ядерцями. Треба зазначити, що у хворих на ДГПЗ 1-ї групи вогнища ПЗА з клітинною атипією були знайдені лише в 6% випадках.

Окрім ПЗА, у 41 (45,56%) із 90 хворих 2-ї групи достовірно частіше, ніж у контрольній групі, на фоні ДГПЗ траплялися вогнища базальноклітинної гіперплазії (БКГ) у вигляді внутрішньоацинарної проліферації базальних клітин веретеноподібної форми із сплющеним ядром та бідною слабееозинофільною цитоплазмою. Вогнища БКГ були множинними, без чітких меж з оточуючою гіперплазованою тканиною. У деяких маленьких залозах проліферативні базальні клітини облітерували їхній просвіт. На особливу увагу заслуговували 15 (16,67%) випадків БКГ у 90 хворих, які характеризувалися різною за вираженістю (від слабкої до значної) ядерною атипією. При цьому ядра базальних клітин, особливо в компартментах, прилеглих до базальної мембрани ацинусів, були поліморфними, гіперхромними і часто втрачали типову рядність.

Дуже важливо підкреслити, що у хворих на ДГПЗ, які мешкали в забруднених регіонах України та в м. Києві, вогнища ПЗА та БКГ, особливо з клітинною атипією, що найчастіше розвивалися на фоні

вищезгаданого специфічного хронічного простатиту, у порівнянні з аналогічними вогнищами 1-ї групи відзначалися найвищими рівнями ядерної експресії протеїнів p53, Ki-67, γ -H2AX (особливо базальних клітин) та мембранної і цитоплазматичної експресії Vcl-2, що супроводжувалося найзначнішим зниженням ядерної експресії p16INK4a, p63 та p27Kip1 ($p < 0,05$).

Треба зауважити, що виявлення в периферійній крові та у тканинах людини γ -H2AX останніми роками застосовується як маркер пошкоджень ДНК, індукованих саме малими дозами іонізуючого опромінення (γ -H2AX користуються як «біодозиметром» для виявлення радіаційних пошкоджень).

Однак існують повідомлення, що, окрім іонізуючого опромінення, ROS, що спричиняють пошкодження ДНК, можуть утворюватися у відповідь на такі ендогенні чинники, як хронічне запалення, що також розвивається внаслідок дії іонізуючого опромінення. iNOS – один із ключових ферментів, що є біомаркером оксидативного стресу, асоційованого з хронічним запаленням. Продукція NO, як відомо, призводить до мутагенного ефекту, стимулює ангиогенез та виступає промотором канцерогенезу.

Одержані нами результати імуногістохімічного дослідження γ -H2AX та iNOS у тканині передміхурових залоз хворих на ДГПЗ, що впродовж багатьох років мешкали на забруднених радіонуклідами територіях країни, вперше довели високий рівень пошкоджень ДНК у вигляді дволанцюгових розривів, з «таргетною» локалізацією на базальних клітинах ацинусів. Але найвища ядерна експресія γ -H2AX та, меншою мірою, цитоплазматична експресія iNOS була визначена у вогнищах ПЗА, базальноклітинної гіперплазії та простої фокальної атрофії, що дозволяє, спираючись на останні публікації, розцінювати такі зміни, як дійсно викликані хронічним довгостроково діючим іонізуючим опроміненням, що, ймовірно, призвело до розвитку в таких вогнищах ендогенної геномної нестабільності.

Схожі зміни було виявлено раніше при дослідженні сечового міхура людей, які підпадали під хронічний вплив малих доз радіації, що пізніше отримали назву «чорнобильський цистит».

Таким чином, хронічне запалення, що виявлялося в пацієнтів з ДГПЗ 2-ї групи, при гістологічному дослідженні було досить специфічним; відзначалося передусім значними склеротичними змінами строми, яка характеризувалася високою експресією γ -H2AX у лейомиоцитах, фібробластах, лімфоцитах, ендотеліальних клітинах, з виразною дилатацією судин, часто з потовщеними склерозованими стінками, незначною лімфоцитарною, переважно периваскулярною, інфільтрацією, а також розвитком проліферативних диспластичних змін у вигляді вогнищ часто атипової ПЗА, базальноклітинної гіперплазії та фокальної атрофії багатьох ацинусів із значними порушеннями регуляції процесів клітинного циклу, апоптозу та проліферації. Все

це дозволило нам називати таку форму простатиту хронічним атипичним проліферативним простатитом.

Висновки

1. В умовах хронічного довгострокового впливу малих доз іонізуючого опромінення на фоні ДГПЗ достовірно зростає експресія біомаркерів пошкодженої ДНК та оксидативного стресу – γ -H2AX та iNOS – у стромі та базальних клітинах ацинусів.

2. Встановлені гістологічні й імуногістохімічні особливості специфічної форми хронічного простатиту, що розвивається в людей в умовах хронічного довгострокового впливу малих доз

іонізуючого опромінення, було названо хронічним атипичним проліферативним простатитом. Виявлена гістологічна форма простатиту характеризується незначною лімфоцитарною інфільтрацією, виразними склеротичними змінами строми органу та кровоносних судин, їхньою дилатацією, розвитком проліферативних диспластичних змін та фокальною атрофією багатьох ацинусів.

3. Доведено, що в умовах хронічного довгострокового впливу малих доз іонізуючого опромінення на фоні ДГПЗ, асоційованої із хронічним атипичним проліферативним простатитом, достовірно зростає (порівняно

з контрольною групою хворих) розповсюдженість диспластичних змін. До них передусім треба відносити вогнища ПЗА та базальноклітинної гіперплазії із значними порушеннями процесів регуляції клітинного циклу, апоптозу та активацією процесів проліферації, що трансформуються в передракові стани. Виявлені зміни обумовлюють правомірність виділення таких хворих у групу підвищеного ризику щодо виникнення інвазивного раку передміхурової залози з подальшим диспансерним доглядом.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

5 мг

Зачекай, ургентність не квапить!

Везикар®
соліфенацін

Показаний для пацієнтів¹

- з ургентним (імперативним) нетриманням сечі,
- з частим сечовипусканням,
- з ургентними (імперативними) позивами до сечовипускання

Рекомендований EAU²

Найменша кількість побічних ефектів*³⁻⁶

*серед інших м-холінолітиків

1. Інструкція для медичного застосування препарату Везикар (з повним текстом інструкції можна ознайомитись на сайті <http://www.drfg.kiev.ua>). 2. EAU Guidelines 2015 <http://www.web.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2015-Edn.pdf>. 3. Chapple et al. Int J Clin Pract 2006; 60: 959–66. 4. Barkin et al. Clin Ther 2004; 26: 1026–1036. 5. Swift S et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003; 14: 50–4. 6. Zimmer et al. J Urol 2004; 171: 2311–2315.

Коротка інформація про лікарський засіб ВЕЗИКАР® Склад: діюча речовина: соліфенацін сукцинат; 1 таблетка містить соліфенаціну сукцинату 5 мг або 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакогруппа.** Засоби, що застосовуються в урології. Засоби для лікування частого сечовипускання та нетримання сечі. Код АТХ G04B 008. **Показання.** Симптоматичне лікування ургентності (імперативного) нетримання сечі та або частого сечовипускання, характерних для пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; вагітність із затримкою очікуваності, із тривалим шуктково-кишковим захворюванням (зокрема токсичний мегаколон), із наявністю гравіти чи із запоритовою тенденцією та вагітність із ризиком розвитку цих станів; при проведенні гемодіалізу; із тяжкою печінковою недостатністю; пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які перебувають на лікуванні сильними інгібіторами цитохрому CYP3A4, наприклад, кетоназолом. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі, екстремально схудлі літнього віку: рекомендована доза – 5 мг препарату 1 раз на добу. Якщо необхідно, дозу можна підвищити до 10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з нирковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною та середньою тяжкістю ниркової недостатності (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) слід з обережністю застосовувати препарат і застосовувати не більше ніж 5 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з печінковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (показник Чайлд-Пігу 7–9). Слід приймати препарат з обережністю і не перевищувати дозування 5 мг 1 раз на добу. При застосуванні потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4: максимальна доза препарату Везикар® має бути обмежена 5 мг при одночасному прийомі з кетоназолом або терапевтичними дозами інших сильних інгібіторів ізоформи цитохрому CYP3A4, наприклад, ритонавіру, нефітавіру, ітраконазолу. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: сечовивідні шляхи, цистит. **Результати лікування системою:** анафілактична реакція. **Порушення метаболізму та тривалість:** зниження апетиту, гіперкаліємія. **Психічні розлади:** галюцинації, стан сплутаності свідомості, марення. **З боку нервової системи:** сонливість, порушення смаку, запаморочення, головний біль. **З боку органів зору:** нечіткість зору, сухість очей, глаукома. **З боку серця:** Torsades de pointes, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, фібриляція передсердь, відчуття серцебиття, тахікардія. **З боку органів дихання, судинної клітки та серцево-судинної системи:** сухість слизової оболонки носової порожнини, дисфонія. **З боку шлунково-кишкового тракту:** сухість у роті, запор, нудота, диспепсія, біль у животі, гастрофорегаельний рефлекс, сухість у глотці, непрохідність товстого кишечника, колітис, блювання, кишкова непрохідність, абдомінальний дискомфорт. **Результати розладів:** порушення функції печінки, порушення в даних лабораторних досліджень печінкових проб. **З боку шкіри і підшкірних тканин:** сухість шкіри, свербіж, висипання, мультиформна еритема, кропив'янка, набряк Квінке, екзfolіативний дерматит. **Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини:** м'язова слабкість. **З боку м'язів та скелетної системи:** утруднене сечовипускання, затримка сечовипускання, ниркова недостатність. **Застосування та дозування:** пацієнтам із порушеннями м'язової активності, периферичний набряк. **Протипоказання:** опосередковані опосередкування. Інструкція протипоказання.

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих закладах. Кожен протипоказаний. Перед застосуванням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на <http://www.drfg.kiev.ua>.

ТОВ «Астеллас Фарма»:
04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7Ф, оф. 41 Тел/факс +38 044 490–68–25