

К. О. Борисов, Ф. І. Костєв, О. В. Борисов

## СТАН МЕТАБОЛІЗМУ ТІОЛОВИХ СПОЛУК У ТКАНИНАХ ДЕТРУЗОРА СЕЧОВОГО МІХУРА У ХВОРИХ НА ІНФРАВЕЗИКАЛЬНУ ОБСТРУКЦІЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-007.272-008

К. А. Борисов, Ф. И. Костев, А. В. Борисов  
СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ТИОЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТКАНЯХ ДЕТРУЗОРА МОЧЕ-  
ВОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В работе представлена клиническая и лабораторная характеристика 59 больных инфравезикальной обструкцией различной этиологии, прошедших углубленное обследование при подготовке к хирургическому лечению.

Полученные данные подтвердили наличие у наблюдаемых пациентов состояния оксидантного стресса, который приводит к нарушениям тиолового статуса в биологических жидкостях и тканях мочевого пузыря.

Сделан вывод о целесообразности коррекции глутатионового статуса при комплексном хирургическом лечении больных инфравезикальной обструкцией.

**Ключевые слова:** инфравезикальная обструкция, метаболические процессы, тиоловый статус, оксидантный стресс.

UDC 616.62-007.272-008

К. О. Борисов, Ф. І. Костєв, О. В. Борисов  
THE METABOLISM STATE OF THIOL COMPOUNDS IN URINARY BLADDER DETRUSOR  
TISSUES IN PATIENTS WITH INFRAVESICAL OBSTRUCTION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Purpose.** A research aim was profound studying the metabolic processes of thiol exchange of urinary bladder detrusor in the observed patients with infravesical obstruction. The obtained data confirmed presence of the condition of oxidative stress in observed patients with infravesical obstruction, which results in violations of thiol status in biological liquids and tissues of urinary bladder and were the reason for the future studying thiol-disulfide state of the examined patients.

**Materials and methods.** Biochemical studies were conducted using blood, urine and tissue biopsies of the bladder in 59 patients with infravesical obstruction, who underwent preliminary clinical examination. Glutathione-S-transferase activity was determined in blood plasma, and glutathione-peroxidase activity — in blood hemolysate. The level of thiol and disulfide forms of glutathione was measured in neutralized blood extract. Simultaneously the of thiol and disulfide groups of proteins was determined. The similar studies were carried out in biopsies of the bladder tissue, and also the level of thiol and disulfide groups of proteins in the urine of patients with infravesical obstruction was determined.

**Conclusions.** Analysing the data of recovery potential of glutathion system in observed patients, we assume that detected metabolic changes are a significant element in the pathogenesis of chronic infravesical obstruction in urological patients.

The results should be regarded as clinical and biochemical basis of necessity to correct glutathion system violations and study its effectiveness under clinical conditions.

**Key words:** infravesical obstruction, metabolic processes, thiol status, oxidative stress, glutathione-S-transferase.

Прогресування хронічної парціальної інфравезикальної обструкції (ІО), зумовленої доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), стенотичними змінами у нижніх сечових шляхах у хворих із стриктурами уретри та вторинними стенозами шийки сечового міхура, призводять до функціональної декомпенсації детрузора, яка виникає внаслідок хронічної гіпоксії та складних порушень енергетичного ме-

таболізму у тканинах сечового міхура й уретри [1; 3; 4; 7]. Вищезазначене, а також отримані нами раніше дані про наявність стану оксидативного стресу у хворих на ІО зумовили доцільність подальшого вивчення тиол-дисульфідного статусу досліджуваного контингенту хворих [2; 5; 6; 8; 9].

**Метою** нашого дослідження стало поглиблене вивчення метаболічних процесів тиоло-

вого обміну детрузора сечового міхура у хворих на інфравезикальну обструкцію.

### Матеріали та методи дослідження

Спостереженню підлягали 59 хворих із клінічними проявами ІО, зумовленої ДГПЗ II ст. (34 пацієнти), стенозом шийки сечового міхура (12 хворих) і множинними стриктурами уретри (13 осіб). Вік хворих — від 65 до 83 років (у се-



редьому 74,0 роки). Тривалість захворювання менше 5 років встановлено у 28 (41,8 %) хворих, понад 5 років — у 31 (58,2 %) пацієнта. Попередньому консервативному лікуванню піддавалися 38 (66,1 %) хворих, хірургічному лікуванню 5 (8,4 %) осіб, не отримували лікування 16 (27,1 %) пацієнтів.

За результатами урофлоуметричних досліджень, середня об'ємна швидкість сечовипускання у спостережуваних хворих становила (4,6±0,6) мл/с, а максимальна — (9,5±1,3) мл/с. Після завершення клінічного обстеження усі хворі підлягали хірургічним методам лікування: у 19 (32,2 %) випадках виконано трансуретральну резекцію передміхурової залози, у 8 (13,9 %) — трансуретральну інцизію шийки сечового міхура, у 5 (8,4 %) — внутрішню оптичну уретротомію та у 27 (45,8 %) — черезміхурову простатектомію.

Пацієнти (30 осіб), які пройшли медичний огляд і не мали соматичних захворювань, були зараховані до групи здорових осіб (норма).

Біохімічні дослідження проведено з використанням крові, сечі та біоптатів тканин сечового міхура 59 хворих на ІО, що проходили попереднє клінічне обстеження. У плазмі крові визначали активність глутатіон-S-трансферази, вміст тіолових і дисульфідних груп білків, а в гемолізаті крові — активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. У депротейнізованому та нейтралізованому екстракті крові визначали вміст тіолової та дисульфідної форм глутатіону. Аналогічному дослідженню були піддані біоптати тканин сечового міхура, а також встановлено вміст тіолових і дисульфідних груп білків у сечі хворих на ІО. Отримані результати підлягали статистичній обробці за допомогою t-критерію Стьюдента та розраховували кореляційну залежність між біохімічними показниками, використовуючи програму "Statistica 5.5".

### Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні біохімічних досліджень у крові, сечі, а також у біоптатах тканин сечового міхура хворих на ІО до по-

чатку лікування виявлено ознаки оксидативного стресу, що призводить до порушень тіолового статусу в біологічних рідинах і тканинах сечового міхура спостережуваних хворих (табл. 1–4).

Таблиця 1

#### Вміст тіолових і дисульфідних сполук та активність антиоксидантних ферментів крові у хворих на інфравезикальну обструкцію до лікування

Досліджуваний показник	Статистичний показник	Норма, n=30	Хворі на ІО, n=59
Тіолові групи білків, мкмоль/л	M	530,2	413,6
	m	42,5	30,4
	p	—	< 0,05
	%	100	78,0
Дисульфідні групи білків, мкмоль/л	M	1018,2	1132,2
	m	94,7	80,4
	p	—	> 0,05
	%	100	111,2
Тіолова форма глутатіону, мкмоль/л	M	780,4	577,5
	m	70,2	52,4
	p	—	< 0,05
	%	100	74,0
Дисульфідна форма глутатіону, мкмоль/л	M	143,5	183,7
	m	12,4	14,6
	p	—	< 0,05
	%	100	128,0
Глутатіонпероксидаза, мккат/л	M	210,2	248,0
	m	17,6	18,7
	p	—	> 0,05
	%	100	118,0
Глутатіонредуктаза, мккат/л	M	34,8	26,3
	m	2,5	2,2
	p	—	< 0,05
	%	100	75,6
Глутатіон-S-трансфераза, мккат/л	M	568,4	461,5
	m	52,8	44,2
	p	—	> 0,05
	%	100	81,2

Примітка. У табл. 1 і 2: p — рівень значущості відмінностей (p) відносно норми розрахований за допомогою t-тесту для незалежних вибірок.

Таблиця 2

#### Вміст тіолових і дисульфідних сполук у сечі хворих на інфравезикальну обструкцію до лікування

Досліджуваний показник	Статистич. показник	Норма, n=30	Хворі на ІО, n=59
Тіолові групи білків, мкмоль/л	M	296,4	237,1
	m	20,6	17,2
	p	—	< 0,05
	%	100	80,0
Дисульфідні групи білків, мкмоль/л	M	490,0	553,8
	m	45,1	46,2
	p	—	> 0,05
	%	100	113,0



**Кореляційна залежність між біохімічними показниками у тканинах сечового міхура, крові та сечі хворих на інтравезикальну обструкцію до лікування**

Досліджуваний показник	Тканини сечового міхура, n=59	Кров	Сеча
Тіолові групи білків, мкмоль/г	9,47±0,72	+0,88 p<0,05	+0,95 p<0,05
Дисульфідні групи білків, мкмоль/г	3,19±0,29	+0,71 p<0,05	+0,74 p<0,05
Тіолова форма глутатіону, мкмоль/г	8,49±0,61	+0,88 p<0,05	—
Дисульфідна форма глутатіону, мкмоль/г	0,46±0,04	+0,80 p<0,05	—
Глутатіонпероксидаза, мккат/г	511,67±41,42	+0,69 p<0,05	—
Глутатіонредуктаза, мккат/г	144,49±9,16	+0,78 p<0,05	—
Глутатіон-S-трансфераза, мккат/г	75,47±5,06	+0,89 p<0,05	—

*Примітка.* Коефіцієнт кореляції між біохімічними показниками крові та сечі становив для тіолових груп білків 0,81 (p<0,05) і дисульфідних груп білків 0,91 (p<0,05).

Таблиця 4

**Кореляційна залежність між рівнем загального білка у сечі та біохімічними показниками у тканинах сечового міхура, крові та сечі хворих на інтравезикальну обструкцію до лікування, n=59**

Досліджуваний показник	Тканини сечового міхура	Кров	Сеча
Тіолові групи білків	-0,47 p>0,05	-0,45 p>0,05	-0,49 p>0,05
Дисульфідні групи білків	0,51 p>0,05	0,71 p<0,05	0,61 p<0,05
Тіолова форма глутатіону	-0,58 p<0,05	-0,48 p>0,05	—
Дисульфідна форма глутатіону	0,45 p>0,05	0,63 p<0,05	—
Глутатіонпероксидаза	-0,50 p>0,05	-0,44 p>0,05	—
Глутатіонредуктаза	-0,69 p<0,05	-0,40 p>0,05	—
Глутатіон-S-трансфераза	-0,51 p>0,05	-0,41 p>0,05	—

*Примітка.* Вміст загального білка у сечі хворих досліджуваних груп до лікування (0,140±0,035) г/л.

Так, у крові хворих на ІО до початку лікування рівень тіолових груп білків був істотно знижений (78,0 % відносно норми). При цьому помічена лише тенденція до підвищення рівня дисульфідних білкових груп (див. табл. 1).

За результатами дослідження вмісту тіолової та дисульфідної форм глутатіону в крові хворих, виявлено суттєве зниження відновленої форми до 74,0 % та підвищення вмісту окисненої форми до 128,0 % відносно норми (p<0,05).

При дослідженні активності ферментів детоксикаційної системи в крові хворих на ІО до початку лікування спостерігалася тенденція до підвищення активності глутатіонпероксидази до 118,0 %, що, ймовірно, зумовлено посиленням процесів пероксидації та зниженням активності глутатіон-S-трансферази до 81,2 %, що також

викликало зниження вмісту коферментної форми відновленого глутатіону відносно норми. Означені зміни найбільшою мірою були притаманні хворим із симптомами декомпенсації детрузора сечового міхура та супровідною хронічною інфекцією сечових шляхів у латентній фазі перебігу запального процесу.

Нами встановлено, що в сечі хворих на ІО до початку лікування рівень тіолових груп білків становив 80,0 % відносно норми (p<0,05), а вміст дисульфідних груп — 113,0 % (p>0,05) (див. табл. 2).

При вивченні можливого взаємозв'язку між біохімічними показниками в тканинах сечового міхура хворих на ІО до початку лікування (див. табл. 3), у крові та сечі (див. табл. 1 і 2) були встановлені кореляційні залежності (див. табл. 4).

Найбільш виражена позитивна кореляція виявлена між рівнями тіолових груп білків у тканинах сечового міхура та крові (r=0,88), особливо в біоптатах і сечі хворих (r=0,95; p<0,05). Установлена також позитивна кореляція між рівнями дисульфідних груп білків у тканинах сечового міхура і крові та у біоптатах і сечі хворих, що становили відповідно r=0,71 і r=0,74 (p<0,05). Підвищена кореляційна залежність була характерна для рівнів тіолової (r=0,88) і дисульфідної (r=0,80) форм глутатіону у біоптатах і крові хворих (p<0,05). При порівняльному аналізі активності глутатіонзалежних ферментів у тканинах сечового міхура та крові хворих були встановлені такі коефіцієнти кореляції: для глутатіонпероксидази — r=0,69; глутатіонредуктази — r=0,78 і глутатіон-S-трансферази — r=0,89 (p<0,05).



Коефіцієнт кореляції між біохімічними показниками крові та сечі хворих становив для тіолових груп білків  $r=0,81$  і дисульфідних груп білків  $r=0,91$  ( $p<0,05$ ). Нами також встановлена негативна кореляційна залежність між вмістом тіолової форми глутатіону ( $r=-0,58$ ) та активністю глутатіонредуктази ( $r=-0,69$ ;  $p<0,05$ ) у тканинах сечового міхура та рівнем загального білка у сечі хворих на ІО.

При порівнянні рівня загального білка у сечі та біохімічних показників у крові хворих виявлена суттєва кореляційна залежність для дисульфідних груп білків ( $r=0,71$ ) і дисульфідної форми глутатіону ( $r=0,63$ ). Слід зауважити, що між рівнем загального білка і дисульфідними групами білків коефіцієнт кореляції становив  $r=0,61$  ( $p<0,05$ ). Варто зазначити, що наведені метаболічні особливості найбільшою мірою були притаманні хворим старших вікових груп із ІО, тривалість захворювання в яких значно перевищувала 5 років, а уродинамічні порушення характеризувалися стрімким прогресуванням.

Аналізуючи отримані дані про стан відновлювального потенціалу глутатіонової системи в організмі спостережуваних хворих, ми дійшли висновку, що виявлені нами метаболічні зміни є важливою ланкою в патогенезі хронічної ІО в урологічних хворих.

Результати дослідження слід розглядати як клініко-біохімічне обґрунтування доцільності корекції порушень глутатіонової системи та вивчення її ефективності в клінічних умовах.

## Висновки

1. Встановлене істотне зниження потенціалу відновлювальної системи глутатіону при одночасному значному зменшенні рівня сульфгідрильних груп білків у крові та тканинах сечового міхура при інфравезикальній обструкції.

2. Порушення активності ферментів відновлювальної системи глутатіону, що спостерігається у крові пацієнтів з інфравезикальною обструкцією, безсумнівно, є важливою ланкою механізму порушень тіолдисульфідного статусу у досліджуваних хворих.

3. Отримані дані слід вважати клініко-біохімічним обґрунтуванням доцільності корекції тіолдисульфідного статусу в комплексному хірургічному лікуванні хворих із хронічною інфравезикальною обструкцією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Impact of overactive bladder symptoms on employment, daily life, and emotional well-being among European men and women* / I. Milsom, D. Irwin, Z. Kopp [et al.] // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol. 4 (Suppl.). – P. 141.

2. *Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland* / Kari A. O. Tikkinen, Theodore M. Johnson II, Teuvo L. J. Tammela [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57. – P. 488–498.

3. *Cantin A. M. Oxidant stress suppresses CFTR expression* / A. M. Cantin, G. Bilodeau, C. Ouellet // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 262–270.

4. *Michel M. Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia* / M. Michel, J. de la Rosette // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 496–503.

5. *Bogani P. Thiol supplementation inhibits metalloproteinase activity independent of glutathione status* / P. Bogani, M. Canavesi, T. M. Hagen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 363. — P. 651–655.

6. *Abrams P. Overactive bladder significantly affects quality of life* / P. Abrams, C. J. Kelleher, L. A. Kerr // *Am. J. Manag. Care.* – 2000. – Vol. 6. – P. 580–590.

7. *Awashi Y. C. Interrelationship between anionic and cationic forms of glutathione-S-transferases of human liver* / Y. C. Awashi, D. D. Dao, R. P. Saneto // *Biochem. J.* – 2008. – Vol. 191. – P. 1–10.

8. *Borisov K. O. Features of metabolic homeostasis in patients with infravesical obstruction* / K. O. Borisov, F. I. Kostyev // *Urology.* – 2011. – Vol. 3. – P. 28–31.

9. *Prevalence of the Overactive Bladder Syndrome by Applying the International Continence Society Defini-*

*tion* / C. Temml, S. Heidler, A. Ponholzer, S. Madersbacher // *European Urology.* – 2005 Oct. – Vol. 48, Issue 4. – P. 622–627.

## REFERENCES

1. Milsom I., Irwin D., Kopp Z. et al. *Impact of overactive bladder symptoms on employment, daily life, and emotional well-being among European men and women.* *Eur Urol* 2005; 4(Suppl): 141.

2. Kari A.O. Tikkinen, Theodore M. Johnson II, Teuvo L.J. Tammela et al. *Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland.* *Eur Urol* 2010; 57: 488-98.

3. Cantin A.M., Bilodeau G., Ouellet C. *Oxidant stress suppresses CFTR expression.* *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 290: 262-270.

4. Martin Michel, Jean de la Rosette. *Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia.* *Eur Urol* 2009; 8: 496-503.

5. Bogani P., Canavesi M., Hagen T.M. *Thiol supplementation inhibits metalloproteinase activity independent of glutathione status.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 363: 651-655.

6. Abrams P., Kelleher C.J., Kerr L.A. *Overactive bladder significantly affects quality of life.* *Am. J. Manag. Care* 2000; 6: 580-90.

7. Awashi Y.C., Dao D.D., Saneto R.P. *Interrelationship between anionic and cationic forms of glutathione-S-transferases of human liver.* *Biochem. J.* 2008; 191: 1-10.

8. Borisov K.O, Kostyev F.I. *Features of metabolic homeostasis in patients with infravesical obstruction.* *Urology* 2011; 3: 28-31.

9. Temml C., Heidler S., Ponholzer A., Madersbacher S. *Prevalence of the Overactive Bladder Syndrome by Applying the International Continence Society Definition.* *European Urology* 2005 Oct; 48, Issue 4: 622-627.

Надійшла 31.08.2012

