



УДК 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

Н. М. Бречка¹, В. В. Козар², В. О. Бондаренко¹

ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЕННЯ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КРІОТРАВМАТИЧНОГО ПРОСТАТИТУ ТА ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

¹ Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна,

² Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

Н. М. Бречка¹, В. В. Козар², В. А. Бондаренко¹

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КРИОТРАВМАТИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

¹ Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина,

² Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Небактериальный криотравматический простатит вызывали местным орошением предварительно хирургически обнаженной передней поверхности центральной части предстательной железы (перешеек и вентральные части) в течение 5 с аппликатором для удаления бородавок «Вартнер» (Фармаспрей, Нидерланды), после чего раневая поверхность зашивалась. Поскольку пусковым моментом криотравмы есть ангиоспазм с последующей ишемией ткани простаты, альтерация клеток железистого эпителия и стромы, которые являются первичными в развитии воспалительного процесса в предстательной железе, криотравматический простатит с применением препарата «Вартнер» позволяет воспроизвести патогенез небактериального простатита. Исследованы препараты Хондроитин сульфат, Трибестан, совместное применение Хондроитина сульфата и Трибестана, Биоглобина-У, которые имеют выраженные противовоспалительные свойства. Эффект препаратов Хондроитин сульфат, Трибестан, совместное применение Хондроитина сульфата и Трибестана, Биоглобина-У по снижению концентрации С-реактивного белка превосходил действие препарата сравнения Просталланта форте.

Ключевые слова: хронический небактериальный простатит, криотравма предстательной железы, воспаление.

UDC 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

N. M. Brechka¹, V. V. Kozar², V. O. Bondarenko¹

INDICATORS OF EXPERIMENTAL CRYOTRAUMATIC PROSTATITIS INFLAMMATION AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

¹ SI "Institute for Endocrine Pathology Problems named after V. Ya. Danyilevsky of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine,

² National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

Chronic prostatitis is a common pathology for men. In the structure of chronic prostatitis, more than 90% of cases occur in chronic non-bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome, the etiology, the pathogenesis of which has not been sufficiently studied today. Experimental models of cryotraumatic prostatitis have been proposed for the purpose of developing and evaluating the effect of preparations for treating the prostate (protectors of prostate). Non-bacterial cryotraumatic prostatitis was caused by local irrigation of a previously surgically exposed front surface of the central part of the prostate gland (isthmus and ventral parts) within 5 seconds with the Wartner warts remover, after



which the wound surface was sutured. The starting point of cryotrauma is angiospasm followed by ischemia of the prostate tissue, alteration of glandular epithelium and stroma cells, which are primary in the development of the inflammatory process in the prostate gland; cryotraumatic prostatitis application the Wartner (Netherlands) reproduces the pathogenesis of nonbacterial prostatitis. Chondroitin sulfate, Tribestan, combined applying of Chondroitin sulfate and Tribestan, Biogloblin-U, which have apparent anti-inflammatory properties. The effect of Chondroitin sulfate, Tribestan, combined applying of Chondroitin sulfate and Tribestan, Biogloblin-U to reduce the concentration of C-reactive protein exceeded the effect of Prostapant Forte as a comparison preparation.

Key words: chronic non-bacterial prostatitis, cryotrauma of the prostate gland, inflammation.

Хронічний простатит є до-сить поширеною серед чоловіків патологією, яка, за даними різних авторів, коливається від 1,8 до 8,2 %. У структурі хронічного простатиту більше 90 % випадків припадає на хронічний небактеріальний простатит (ХНП)/синдром хронічного тазового болю (СХТБ), етіологія, патогенез якого сьогодні недостатньо вивчені [1]. У статті [2] ми вже обговорювали важливість подальших досліджень патофізіології ХНП/СХТБ і лікарських засобів для лікування даного патологічного стану, оскільки без розуміння причини виникнення основних симптомів ХНП/СХТБ, які значно погіршують якість життя пацієнтів, дуже важко підібрати адекватне лікування.

Сьогодні пропонуються лікарські препарати різних фармакологічних груп, зокрема, альфа-блокатори, знеболювальні засоби, фізична терапія тазового дна, фітотерапія, мінімально інвазивні хірургічні варіанти для лікування рефрактерних пацієнтів тощо [3].

Установлено, що тригерами ХНП/СХТБ можуть бути запалення, переохолодження, психологічні та інші фактори. Так, при обстеженні чоловіків, які страждали на ХНП/СХТБ, 31 % вказали на зв'язок хвороби із впливом холоду, 83 % повідомили, що холод викликав загострення симптомів та/або рецидив [4]. У результаті ініціації початковими тригерами, зокрема холодом, патофізіологічних процесів порушується

гемодинаміка в простаті, активуються дві функціональні фізіологічні властивості дрібних кровоносних судин, а саме звуження і спонтанне розширення капілярів, що відіграє значну роль в адаптивному ремодельованні мікроциркуляції. Показано, що звуження і спонтанне розширення капілярів створює безперервний вторинний пусковий механізм, тобто мікрофокус гіпотермії, що згодом стає практично постійним подразником, який, у свою чергу, провокує розширення капілярів. Таким чином, установлюється патологічна активність капілярів. Формування нових капілярів, по суті, є зростанням надлишкової тканини, що призводить до підвищеного тиску всередині тканини передміхурової залози, а це, у свою чергу, провокує нові звуження капілярної сітки. Додаткова тканина внаслідок судинних змін у простаті збільшує тиск на ноцицептори, що формує розвиток хронічного простатиту і викликає біль [5].

Нині запропоновані експериментальні моделі кріотравматичного простатиту з метою розробки й оцінки впливу лікарських засобів для лікування простати (простатопротектори). Оскільки пусковим моментом кріотравми є ангіоспазм із подальшою ішемією тканини простати, альтерація клітин залозистого епітелію та строми, які є первинними у розвитку запального процесу в передміхуровій залозі, кріотрав-

матичний простатит із застоюванням препарату «Вартнер» (Фармаспрей, Нідерланди) дозволяє відтворити патогенез небактеріального простатиту. Модель запропонована Г. В. Зайченко і співавторами. [6] та нами взята *a priori*. «Вартнер» — препарат для видалення бородавок — аерозоль із сумішшю диметилового ефіру і пропану, який при нанесенні на поверхню шкіри, слизових оболонок та інших тканин викликає їхнє різке охолодження та розвиток кріотравматичного запалення.

Метою роботи було оцінити стан запалення у щурів за умов експериментального кріотравматичного простатиту за концентрацією С-реактивного білка, кількістю лейкоцитів, швидкістю осідання еритроцитів, а також за умов фармакологічної корекції.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на білих статевозрілих самцях щурів популяції Вістар із початковою масою 270–370 г. Небактеріальний кріотравматичний простатит викликали місцевим зрошенням попередньо хірургічно оголеної передньої поверхні центральної частини передміхурової залози (перешийок і вентральні частини) протягом 5 с іплікатором для видалення бородавок «Вартнер», після чого ранову поверхню ушивали [6]. Усі маніпуляції з тваринами проводили під ефірним наркозом.



Для оцінки простатопротекторної активності були застосовані препарати Хондроїтин сульфат, Трибестан (виробництва компанії "Sopharma", Болгарія), Хондроїтин сульфат у поєднанні з Трибестаном і препарат Біоглобін-У (протеїнізований водно-солевий екстракт із плаценти людини, до складу якого входять поліпептиди 3,5–7 %, амінокислоти 50–60 %, аміноцукри 4–5 %, гексуронові кислоти 8–9 %, виробництва компанії ЗАТ «Біолік» (Харків). Препаратом порівняння обрано Простаплант форте (виробництва компанії "Schwabe", Німеччина).

У ході експерименту тварини були розподілені на такі групи: 1-ша група — інтактний контроль (інтактні щури); 2-га група — хібнооперовані щури; 3-тя група — контрольна патологія (тварини з модельованим кріотравматичним простатитом); 4-та, 5-та, 6-та, 7-ма та 8-ма групи — тварини, яким за три доби до моделювання кріотравматичного простатиту та протягом 11 діб після кріотравами вводили відповідно препарат порівняння Простаплант форте у дозі 35 мг/кг, субстанцію Хондроїтин сульфат у дозі 60 мг/кг, препарат Трибестану дозі 60 мг/кг, Хондроїтин сульфат у поєднанні з Трибестаном у дозі 60 мг/кг, препарат Біоглобін-У у дозі 200 мкл/кг. У кожній групі кількість тварин становила по 8 самців-щурів. Після закінчення дослідження щурів виводили з експерименту шляхом швидкої декапітації під легким ефірним наркозом.

Концентрацію С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові щурів визначали напівкількісним методом латексної аглютинації у відповідності з [7]. Чутливість приготовленого діагностичного становила 0,5 мг/л СРБ. Розрахунок концентрації

СРБ у сироватці крові проводили за формулою:

$$\text{СРБ (мг/л) у пробі} = 0,5 \text{ (мг / л)} \times \text{титр сироватки (найбільше розведення сироватки з позитивною реакцією)}.$$

Для оцінки запалення також були досліджені такі загальноклінічні показники, як кількість лейкоцитів шляхом підрахунку в камері Горяєва та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за методом Панченкова.

Статистичне опрацювання матеріалу проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), медіани (Me), мінімальних і максимальних дат (min-max). Для аналізу відмінностей застосовували метод Стюдента — Ньюмена — Кейлса, непараметричний U-критерій Уїлкоксона — Манна — Уїтні та H-критерій Краскела — Уолліса. Роз-

ходження вважали статистично значущими, якщо $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що кількість лейкоцитів як у хібнооперованих, так і у тварин із кріотравматичним ушкодженням простати (контрольна патологія) значуще підвищувалася у порівнянні з інтактним контролем, відповідно майже у 2 та 3 рази, а показник ШОЕ — в 1,5 і 1,8 рази (табл. 1). Водночас ці показники у групі «Контрольна патологія» були практично у 1,5 рази вищими за значення у групі «Хібнооперовані щури» ($p \leq 0,05$), що вказує на більш виражений запальний процес при аплікації простати препаратом «Вартнер».

Як відомо, травма викликає відповідь усіх лейкоцитів [W. G. Cioffi et al., 1993], що є відображенням динамічного і складного характеру імунної відпові-

Таблиця 1

Показники периферичної крові щурів із експериментальним кріотравматичним простатитом і за умов фармакологічної корекції, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), n=8

Група тварин	Показники	
	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год
Інтактний контроль	9,88±1,06	9,00±0,95
Хібнооперовані щури	18,00±2,26*	13,50±1,20*
Контрольна патологія	27,00±1,86*, **	16,25±0,93*, **
Кріотравматичний простатит + Простаплант форте	15,00±1,32***	11,50±1,46***
Кріотравматичний простатит + Хондроїтин сульфат	14,00±1,46**, ***	10,25±1,07#***
Кріотравматичний простатит + Трибестан	14,25±1,33**, ***	12,25±1,59***
Кріотравматичний простатит + Хондроїтин сульфат + Трибестан	14,75±1,46#***	11,63±1,19***
Кріотравматичний простатит + Біоглобін-У	12,25±0,66**, ***, ^	11,88±0,80***

Примітка. Статистично значущі відмінності порівняно з даними: * — для групи «Інтактний контроль», $p \leq 0,05$; ** — для групи «Хібнооперовані щури», $p \leq 0,05$; *** — для групи «Контрольна патологія», $p \leq 0,05$; ^ — для групи «Кріотравматичний простатит + Простаплант форте», $p \leq 0,05$; # — статистичні відмінності, які мають характер тенденції, у порівнянні з даними для групи «Хібнооперовані щури», $0,05 \leq p \leq 0,1$.



ді, яка лежить в основі процесу системного запалення. У свою чергу, системне запалення може сприяти активації системи згортання крові, ініціювати вивільнення медіаторів запалення (цитокінів, «білків гострої фази» тощо) або, змінюючи мікросередовище, насамкінець призводить до припинення запальної реакції з відновленням гомеостазу тканин та їхньої функціональності [8].

За умов експерименту, лейкоцитоз і підвищення ШОЕ у групах «Хибнооперовані щури» та «Контрольна патологія» можуть бути зумовлені реакцією на травму/стрес, оскільки відомо, що глюкокортикостероїди («стрес-гормони») сприяють зростанню рівня лейкоцитів і підвищують продукцію різних медіаторів запалення [M. Nakagawa et al., 1998]. Значне підвищення вказаних показників у групі «Контрольна патологія» є наслідком більш глибокої травми (а саме кріотравми при використанні фармспрею «Вартнер»), а отже, активації мобілізації лейкоцитів із депо і синтезу різних білків «гострої фази», зокрема СРБ, фібриногену тощо, і від яких залежить показник ШОЕ [9].

Препарат порівняння Простаплант форте вірогідно знижував рівень лейкоцитів і ШОЕ у щурів із кріотравматичним простатитом порівняно з групою «Контрольна патологія» ($p \leq 0,05$), що свідчить про протизапальний ефект препарату за даних умов експерименту (див. табл. 1). Препарати Хондроїтин сульфат, Трибестан як окремо, так і у поєднанні, Біоглобін-У також значуще знижували лейкоцитоз і показники ШОЕ порівняно з групою «Контрольна патологія» та «Хибнооперовані щури» ($p \leq 0,05$) і за ефектом практично не відрізнялися від препарату порівняння

Простаплант форте, що свідчить про наявність виразних протизапальних властивостей у цих препаратів (див. табл. 1). Слід відзначити, що найбільш суттєво знижував кількість лейкоцитів Біоглобін-У, навіть порівняно з Простаплантом форте. Стосовно нормалізації показника ШОЕ більш ефективним був Хондроїтин сульфат.

Стан та інтенсивність запалення можна оцінити також за концентрацією СРБ, який є білком гострої фази. Як відомо, СРБ належить до «головних» реактантів гострої фази і в умовах гострого запалення його рівень підвищується у 20 і більше разів, тимчасом як при хронічному запаленні — у 3–5 разів або не перевищує 10 мг/л [10].

Показано, що печінковий синтез *de novo* починається дуже швидко після разового подразника, концентрація в сироватці крові підвищується понад 5 мг/л приблизно на 6 год і досягає максимальної близько 48 год. Період напіввиве-

дення СРБ у плазмі становить близько 19 год і є постійним за будь-яких умов здоров'я та захворювань, так що єдиним визначальним фактором циркулюючої концентрації СРБ є швидкість синтезу, що, таким чином, безпосередньо відображає інтенсивність патологічного процесу до стимулювання виробництва СРБ. Коли стимул повністю припиняється, концентрація СРБ у крові швидко падає. При ефективному лікуванні рівень СРБ знижується на 7-му–10-ту добу, тимчасом як ШОЕ — лише через 2–4 тиж., тобто СРБ більш чутливий маркер запалення. Підвищення базового рівня СРБ є корисним для вимірювання хронічного запалення й ушкодження тканин унаслідок надмірного запалення або неадекватності початкової запальної реакції [11].

В умовах нашого експерименту група «Хибнооперовані щури» мала підвищений майже удвічі рівень СРБ (табл. 2) порівняно з групою «Інтактний

Таблиця 2

Концентрація С-реактивного білка у щурів із експериментальним кріотравматичним простатитом і за умов фармакологічної корекції (Me, min–max), ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), n=8

Група	Me	min–max	($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)
Інтактний контроль	2	2÷2	2±0
Хибнооперовані щури	4*	2÷4	3,8±0,7
Контрольна патологія	8*, **	8÷8	8±0
Кріотравматичний простатит + Простаплант форте	4***	2÷4	3,30±0,67
Кріотравматичний простатит + Хондроїтин сульфат	2***	2÷4	2,70±0,67
Кріотравматичний простатит + Трибестан	2***	1÷2	1,80±0,42
Кріотравматичний простатит + Хондроїтин сульфат + Трибестан	1****^	1÷2	1,30±0,33
Кріотравматичний простатит + Біоглобін-У	0,5****^	0,5÷2	1,0±0,5

Примітка. Статистично значущі відмінності порівняно з даними: * — для групи «Інтактний контроль», $p \leq 0,05$; ** — для групи «Хибнооперовані щури», $p \leq 0,05$; *** — для групи «Контрольна патологія», $p \leq 0,05$; ^ — для групи «Кріотравматичний простатит + Простаплант форте», $p \leq 0,05$.



контроль», що може бути зумовлено стресом у результаті самої операції, оскільки рана поверхня була чистою, без ознак запалення [12]. У щурів групи «Контрольна патологія» концентрація СРБ була практично у 4 рази вищою за показники «Інтактний контроль» й у 2 рази за результати групи «Хібнооперовані щури» ($p \leq 0,05$), що свідчить про більш виразний запальний процес за умов моделювання кріотравматичного простатиту.

Оскільки вираженість запалення прямо залежить від сили флогогенного агента, тобто від потужності ушкодження, можемо припустити, що за показниками ШОЕ та рівня лейкоцитів у щурів груп «Хібнооперовані щури» й, особливо, «Контрольна патологія» запалення було досить значним. Незважаючи на те, що показники концентрації СРБ також підвищувались у тварин указаних груп, проте їхні значення відповідали помірному або хронічному запаленню, а не гострому процесу, що підтверджує відсутність інфікування рани і є відповіддю організму на травматичне та кріотравматичне ушкодження простати.

Препарат порівняння Простаплант форте значуще знижував концентрацію СРБ у щурів із кріотравматичним простатитом порівняно з групою «Контрольна патологія» ($p \leq 0,05$) (див. табл. 2). За умов застосування препаратів Хондроїтин сульфат, Трибестан, Біоглобін-У також зафіксоване суттєве зниження концентрації СРБ порівняно з групами «Контрольна патологія» та «Хібнооперовані щури» ($p \leq 0,05$). При цьому Трибестан, поєднання Хон-

дроїтину сульфату і Трибестану, Біоглобін-У за ефектом перевищували показники препарату порівняння Простаплант форте ($p \leq 0,05$), що свідчить про наявність у них більш виразних протизапальних властивостей. Слід відзначити, що в роботі [13] на моделі кріотравми передміхурової залози щурів були отримані схожі результати стосовно вираженості запалення і показана ефективність фітопрепаратів зменшувати прояви запалення.

Таким чином, отримані результати підтверджують наявність протизапальних властивостей досліджених препаратів за умов експериментальної моделі кріотравматичного простатиту, що може бути використано в подальшому для зменшення або полегшення клінічних проявів у пацієнтів із ХНП/СХТБ. Ефективність препаратів Хондроїтин сульфат, Трибестан, поєднання Хондроїтину сульфату і Трибестану, Біоглобін-У була зіставною з препаратом порівняння Простаплант форте. Більш ефективно зменшував лейкоцитоз Біоглобін-У, значення ШОЕ — Хондроїтин сульфат. Найбільш суттєво знижували концентрацію СРБ Біоглобін-У та поєднання Хондроїтину сульфату і Трибестану.

Висновки

1. Підвищення концентрації СРБ, ШОЕ, лейкоцитоз при моделюванні кріотравматичного простатиту свідчать про наявність запалення, гострота та інтенсивність якого є найбільш виразними в умовах поєднання операції на простаті та аплікації фармспрею «Вартнер».

2. Оскільки показники концентрації СРБ не перевищують 10 мг/л, можна констатувати, що зростання рівня гострофазового показника спричинене самою травмою.

3. Як і препарат порівняння Простаплант форте, досліджені препарати Хондроїтин сульфат, Трибестан, поєднання Хондроїтину сульфату і Трибестану, Біоглобін-У мають виразні протизапальні властивості.

4. Вплив препаратів Хондроїтин сульфат, Трибестан, поєднання Хондроїтину сульфату і Трибестану, Біоглобін-У на зниження концентрації СРБ перевищує дію препарату порівняння Простаплант форте.

Перспективи подальших наукових досліджень. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого дослідження препаратів природного походження в лікуванні небактеріальних простатитів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Ключові слова: хронічний небактеріальний простатит, кріотравма передміхурової залози, запалення.

ЛІТЕРАТУРА

- Holt J. D., Garrett W. A., McCurry T. K., Teichman J. M. Common Questions About Chronic Prostatitis. *Am Fam Physician*. 2016 Feb 15. Vol. 93 (4). P. 290–296.
- Бречка Н. М., Козар В. В., Александрова А. В., Бондаренко В. О. Фармакологічна корекція запалення при експериментальному простатиті. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 2. С. 81–88.
- Murphy A. B., Macejko A., Taylor A., Nadler R. B. Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs*. 2009. Vol. 69 (1). P. 71–84. doi: 10.2165/00003495-200969010-00005.]
- Hedelin H., Jonsson K. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain synd-



rome: symptoms are aggravated by cold and become less distressing with age and time. *Scand J Urol Nephrol*. 2007. Vol. 41 (6). P. 516–520.

5. Allen S. The Vascular Factor Plays the Main Role in the Cause of Pain in Men with Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome: The Results of Clinical Trial on Thermobalancing Therapy. *Diseases*. 2017 Nov 8. Vol. 5 (4). pii: E25. doi: 10.3390/diseases5040025.].

6. Зайченко Г. В., Андріяненков О. В., Гевоян С. Р., Солдатова Є. О. Новітні підходи до моделювання кріотравми передміхурової залози в експерименті: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 28. Київ, 2013. 4 с.

7. Козар В. В., Кудря М. Я. Пат. 38911 UA, МПК G01N 33/544 (2009). Спосіб визначення концентрації С-реактивного білка експрес-методом / (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» (UA). № u200810068; заявл. 04.08.08; опубл. 26.01.09, Бюл. № 2. 6 с.

8. Christian D. Sadik, Nancy D. Kim, Andrew D. Luster. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011 Oct. Vol. 32 (10). P. 452–460.

9. Jones H. R., Robb C. T., Perretti M., Rossi A. G. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Semin Immunol*. 2016. Vol. 28 (2). P. 137–145.

10. Nicola R. Sproston, Jason J. Ashworth. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 754. Published online 2018 Apr 13. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.

11. Pepys M. B., Hirschfield G. M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest*. 2003. № 111. P. 1805–1812.

12. Ménard C., Pfau M. L., Hodes G. E., Russo S. J. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42, № 1. P. 62–80. doi: 10.1038/npp.2016.90.

13. Андріяненков О. В., Зайченко Г. В., Журавель І. А., Тартинська Г. С. Вивчення простатопротекторної дії Талабану польового на моделі кріо-

травми передміхурової залози у щурів-самців. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. № 2 (27). С. 3–7.

REFERENCES

1. Holt J.D., Garrett W.A., McCurry T.K., Teichman J.M. Common Questions About Chronic Prostatitis. *Am Fam Physician*. 2016 Feb 15; 93 (4): 290-296.

2. Brecka N.M., Kozar V.V., Alexandrov A.V., Bondarenko V.A. Farmakolochichna correction inflammation in experimental prostate. *Problemy endokrinnoy patologii* 2019; 2: 81-88.

3. Murphy A.B., Macejko A., Taylor A., Nadler R B. Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs*. 2009; 69 (1): 71-84. doi: 10.2165/00003495-200969010-00005.]

4. Hedelin H., Jonsson K. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: symptoms are aggravated by cold and become less distressing with age and time. *Scand J Urol Nephrol*. 2007; 41 (6): 516-20.].

5. Allen S. The Vascular Factor Plays the Main Role in the Cause of Pain in Men with Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome: The Results of Clinical Trial on Thermobalancing Therapy. *Diseases*. 2017 Nov 8; 5 (4). pii: E25. doi: 10.3390/diseases5040025.].

6. Zaichenko G.V., Andriyanenkov O.V., Gevoyan S.R., Soldatova E.O. Newsletter "The newest approaches to modeling of prostate cryotrauma in an experiment" on innovations in the health care system № 28. Kyiv, 2013. 4 p.

7. Kozar V.V., Kudrya M.E. Pat. 38911 UA, IPC G 01 N 33/544 (2009) The method of determining the concentration of C-reactive protein by the express method / (UA); applicant and patent holder of the State Institution "Institute of Problems of Endocrine Pathology. Danilevsky AMS of Ukraine"(UA) . № u200810068; claimed 04.08.08 ; publ. 01/26/09, Bul. № 2. 6 p.

8. Christian D. Sadik, Nancy D. Kim, and Andrew D. Luster. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011 Oct; 32(10): 452-460.

9. Jones H. R., Robb C. T., Perretti M., Rossi A. G. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Semin Immunol*. 2016; 28 (2):137-45.

10. Nicola R. Sproston, Jason J. Ashworth. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018; 9: 754. Published online 2018 Apr 13. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.

11. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest*. 2003; 111: 1805-1812.

12. Caroline Ménard, Madeline L. Pfau, Georgia E. Hodes, and Scott J. Russo. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42 (1): 62-80. doi: 10.1038/npp.2016.90.

13. Andriyanenkov O.V., Zaichenko G.V., Zhuravel I.A., Tartynska G.S. Study of prostatoprotective action of field Talaban on the model of prostate cryotrauma in male rats. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya* 2012; 2 (27): 3-7.

Надійшла до редакції 13.08.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 16.09.2019

