

EFICACITATEA ADMINISTRĂRII PREPARATULUI BIOR PACIENȚILOR CU SUSPICIU DE PATOLOGIE PROSTATICĂ

EFFECTIVENESS OF BIOR MEDICATION FOR THE PATIENTS WITH PROBABLE PROSTATE PATHOLOGY

Emil CEBAN, Adrian TĂNASE, Valeriu RUDIC

1. *Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”, Conferențiar Universitar*
2. *Șef catedră Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”, Profesor Universitar*
3. *Directorul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM, Profesor Universitar, Academician*

Rezumat

Scopul lucrării constă în determinarea eficacității administrării preparatului BioR la pacienții cu patologie prostatică presupusă, prin monitorizarea nivelului seric al PSA și testosteronului și evaluarea scorului internațional al simptomelor prostatei IPSS și a indicelui calității vieții QoL. Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 28 de pacienți. Criteriile de includere în studiu au fost: nivelul PSA mai sus de normă și nivelul scăzut al testosteronului. Preparatul BioR a fost administrat pacienților conform schemei. Pacienții au fost monitorizați timp 90 zile în 3 vizite. Rezultatele studiului au fost apreciate în dinamică. Toți indicii expuși au fost analizați statistic după criteriul „Student”. Rezultate. Nivelul PSA în sânge în dinamică s-a micșorat, după prima lună de tratament cu BioR, la 9 (32,0 %) dintre cei 28 de pacienți, după luna a doua numărul pacienților cu valori normale ale PSA a constituit 16 (57,1 %), după a 3-a lună de tratament, nivelul PSA în sângele pacienților s-a micșorat cu 1,52 unități, oscilând în limitele nivelului atins. Nivelul de testosteron, după prima lună de tratament cu BioR, a crescut la 71,4% pacienți. După luna a doua de administrare, valori normale ale testosteronului s-au determinat la 25 pacienți (89,3%). Indicii scorului IPSS și QoL au arătat o ameliorare semnificativă, confirmată statistic. Concluzii. Rezultatele obținute demonstrează eficiența utilizării preparatului BioR la pacienții cu suspiciu de patologie prostatică, dat fiind acțiunea determinată a preparatului de a normaliza nivelul seric al PSA și cel al testosteronului, precum și efectele stabilite ale lui de ameliorare a scorului IPSS și a indicelui QoL.

Summary

Objective. To determine the effectiveness of BioR medicine prescription for the patients with probable prostate pathology by monitoring the PSA serum and the testosterone level, and also by evaluating the international score of IPSS prostate symptoms and the life-quality indicator – QoL. Methods and materials. The study was made on a sample of 28 patients, all men. The main criteria to join the study were: PSA level to be above the norm and low level of testosterone. The medicine was prescribed according to the scheme. The patients have been monitored for 90 days, during 3 visits. The results were appreciated dynamically. All indicators were statistically analyzed using the Student criterion for coherent selections. Results. After the first month of treatment with BioR, the PSA level in blood dynamically reduced at 9 (32,0%) patients, from those 28, after the second month the number of patients with normal values was 16 (57,1 %) and after the third month the PSA level in patients' blood reduced by 1,52 units, fluctuating in the limits of the reached level. Testosterone level in the first month of treatment with BioR increased ($P < 0,001$) to 71,4% of the patients. After the second month of treatment, normal values of testosterone were determined at 25 patients (89,3%). The IPSS and QoL scores showed a significant improvement, statistically confirmed. Conclusions. The obtained results prove the effectiveness of BioR medicine use for the patients with possible prostate pathology, as long as it normalizes the level of the PSA serum and testosterone, and improves the scores of the IPSS and QoL indicators.

Introducere

Intensitatea modului contemporan de viață, stresul, malnutriția, calitatea joasă a alimentelor, interacțiuni ale factorilor și agenților toxici exogeni și endogeni, sunt printre cauzele cumulative ale degradării premature a sistemelor: central nervos, cardio-vascular, endocrin, reproductiv și imunitar ale organismului uman. În consecință, în ultimii ani, în toată lumea se atestă se înregistrează o prevalență înaltă a unui șir de afecțiuni,

dintre care un loc aparte revine maladiilor canceroase. Conform datelor ONU pe planetă viețuiesc circa 685 mil. de persoane cu vârstă înaintată. Patologia prostatei este una din principalele afecțiuni gerontologice la bărbați, hiperplazia prostatică benignă (HPB) și cancerul de prostată (CP) sau adenocarcinomul de prostată (ADCP) reprezentând una din principalele cauze de deces a bărbaților de vârstă înaintată. Studiile arată că HPB sau adenomul de prostată se atestă la 40% din bărbații cu vârsta de 55 ani, 50% la cei de 60 ani și 90%-100% la bărbații care au

atins vârsta de 80 ani. Așadar, incidența HPB manifestată clinic sporește cu vârsta. Atât adenomul de prostată, cât și cancerul de prostată, de obicei, conduc la dereglări progresive de micțiune cu dezvoltarea ulterioară a diferitor complicații. (V. Ghicavii, A. Tanase, 2005).

CP este o problemă majoră și se află în vizorul medicinei mondiale, maladia dată constituind o a doua cauză a decesurilor provocate de patologii oncologice. Spre exemplu, în SUA incidența cazurilor diagnosticate de CP este de peste 200 mii persoane anual, ocupând locul doi după cancerul pulmonar și colorectal la bărbați (Kirby et al., 2001). În țările Uniunii Europene anual se diagnostică mai mult de 83,5 mii cazuri noi de CP, mortalitatea constituind aproximativ 9% din totalul decesurilor la bărbații cu cancer. CP se situează pe locul I în cadrul incidenței neoplasmelor la bărbați, reprezentând circa 21% din totalitatea cancerelor masculine (Sinescu, 1998). în Republica Moldova, în 2007 morbiditatea prin CP a constituit 12,9 la 100 mii, mortalitatea fiind 5,8 la 100 mii populație de sex masculin. (Fig. 1.).

Atât adenomul, cât și adenocarcinomul de prostată constituie o problemă gravă și foarte actuală privind sănătatea bărbaților, această maladie fiind obiectul unor studii detaliate, care privind patogenia și elaborarea unor noi metode eficiente de profilaxie și tratament (G. Bumbu, 2007).

Printre factorii de risc reprezentativi care țin de inițierea și progresia patologiei prostatei sunt: vârsta peste 50 de ani, scăderea nivelului de testosteron seric, agregarea familială, caracterile rasiale, dieta hiperlipidică, hipovitaminoza D, hipercalemia, obezitatea, expunerea la metale grele, infecția prostatică, fumatul și alți factori. Înaintarea în vârstă este considerată un factor de risc, acesta fiind și motivul pentru care se consideră că

deteția precoce a ADCP trebuie efectuată activ prin evaluarea nivelului PSA (antigenului prostatic specific) la bărbații peste 50 ani (Waidlich, 2007). Caracterile rasiale diferențiază riscul de dezvoltare a cancerului prostatic. Astfel, rasa afroamericană este expusă mai frecvent la apariția și dezvoltarea CP față de alte rase, la polul opus plasându-se popoarele asiatice. Aspectele legate de dietă indică asupra riscului crescut al persoanelor care consumă o cantitate excesivă de lipide. Posibil, prin aceasta și se explică ipoteza rasiatică: asiții folosesc preponderent în alimentația lor produse ce conțin fibre.

Literatura de specialitate alocă un rol important comportamentului sexual care duce la apariția CP, motivat prin două aspecte contradictorii: se consideră că un număr mare de parteneri crește riscul infecțiilor urogenitale cu un potențial rol oncologic; totodată un număr de peste 5 ejaculări în cursul unei săptămâni este considerat ca fiind un factor protector (Klein et al., 2007).

Testosteronul este în centrul etiopatogeniei HPB și ADCP, considerat un stimulent al patologiei prostatei. încă în 1941, Huggins și colab., aplicând supresia hormonală la cazurile de tumori metastatice, au stabilit rolul acțiunii testosteronului, studiul lor învrednicindu-se premiul Nobel. Însă, evaluarea atentă și complexă a cazurilor de cancer prostatic a decelat un tablou polimorf, în care valorile testosteronale nu cresc linear cu evoluția bolii, cazurile de ADCP la pacienți cu hipogonadism au schimbat ipoteza testosteron crescut = CP. Studiile epidemiologice longitudinale de corelație dintre nivelul seric al testosteronului și incidența ADCP nu au putut stabili o corelație directă în raport cu populația generală, dar în segmente de peste 65 ani nivelele scăzute ale hormonului androgen au fost corelate cu creșterea incidenței CP (P. H. Gann et al., 1988).

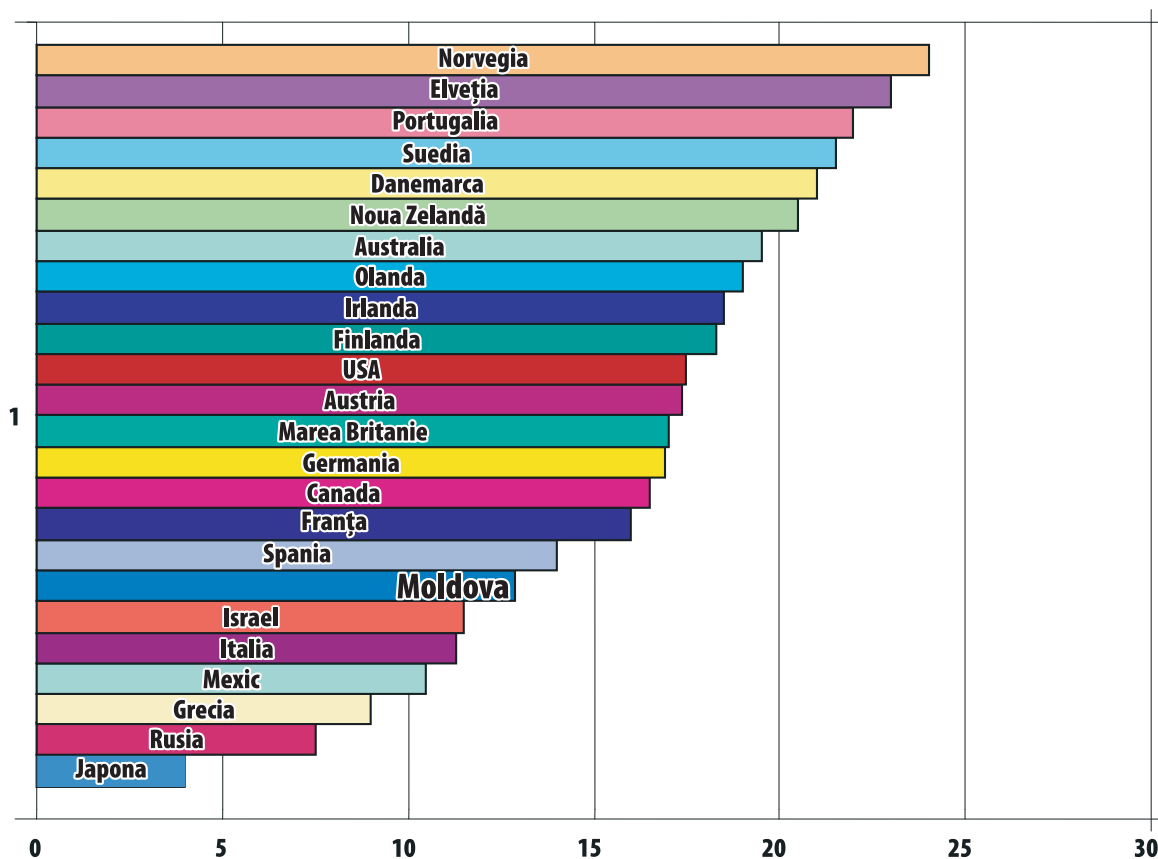


Figura 1. Variațiile mondiale ale ratei morbidității în cancerul de prostată (la 100 mii populație de sex masculin)

Yaho și colab., 2007, pe un lot de pacienți extins, au analizat corelația dintre valorile testosteronului și tipul de patologie prostatică diagnosticată la pacienți cu PSA < 10 ng/ml la care s-a efectuat și puncția prostatei. S-au observat valori crescute ale testosteronului seric la pacienți cu hipertrofie benignă de prostată versus pacienți cu ADCP.

Concluzionând asupra acestor aspecte, aparent contradictorii, Holffman și colab. prin 2000 au subliniat caracterul secvențial al acțiunii testosteronului în apariția patologiei prostatei. Nivelul testosteronului seric este crescut în fazele incipiente și cu agresivitate redusă ale ADCP. Pe măsură ce maladia progresează, celulele tumorale, în special cele care reprezintă un grad de anaplasie ridicat, produc o serie de proteine, una dintre cele mai importante fiind inhibina care exercită un efect de feed-back negativ asupra axului hipotalamo-hipofizo-gonadic. Astfel, se explică valorile descrescând ale testosteronului pe măsură ce maladia progresează.

Prin urmare, testosteronul seric reprezintă un marker de monitorizare pre- și postterapeutic al pacientului cu CP. Însă, acesta nu oferă posibilitatea de a defini grupele de pacienți: cu risc, sub urmărire sau sub terapie radicală. Pe de altă parte, valorile testosteronului pot servi drept indice de monitorizare a pacienților cu un stadiu avansat al maladiei, cât și pentru stabilirea eficienței hormonoterapiei – determinarea preciziei efectului endocrin în evaluarea ADCP (Yano et al., 2007).

Factorii protectori în apariția și evoluția patologiei prostatei sunt: dieta bogată în fibre, consumul crescut de antioxidanți, precum și de vitamine A, E și seleniu (G. Bumbu).

În ultimii ani, în *screening*-ul de noi surse terapeutice sunt incluse materiile vegetale – promotoare ale unor compuși bioactivi cu proprietăți antioxidante, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, imunomodulatoare. Printre acestea, sunt intens explorate cianobacteriile și microalgele, dintre care, specii ale cianobacteriei *Spirulina* constituie obiectul dintre cele mai solicitate în calitate de sursă naturală nonconvențională de compuși bioactivi cu diverse proprietăți terapeutice.

Peste 200 de studii, cu o vastă arie de cercetare, incluzând experiențe *in vitro*, experiențe pe animale *in vivo* și studii clinice, vin să demonstreze beneficiile terapeutice pozitive ale spirulinei. Astfel, biomasa și/sau substanțele din aceasta și/sau extractele hidrice, hidrolacoolice și lipofilice (prin efectele demonstrate) sunt confirmate drept remedii eficiente: pentru tratarea și combaterea alergiilor, anemiei, cancerului, hepatotoxicității, maladiilor cardiovasculară, hiperglicemiei, imunodeficienței, proceselor inflamatorii și în terapia antiretrovirală (Belay, 2002; Chamorro et al., 2002; Ramirez et al., 2002; Samuels et al., 2002; Molina Grima et al., 2003; Hernandez-Corona et al., 2004; Ozdemir et al., 2004; Mazo, Gmshinski, Zilova, 2004; Teas et al., 2004; Huang et al., 2005; Girardin-Andreani, 2005; Khan et al., 2005; Mao et al., 2005; Wu et al., 2005; Moohread, Capelli, Gysewski, 2006; Verma et al., 2006; Rudic 2007; Rodriguez-Carsia, Guil-Guerrero 2008; Kulshreshtha et al., 2008).

Efectele anticancer ale spirulinei au fost demonstrate atât pentru biomasa, diverse extracte, cât și pentru astfel de compuși bioactivi ca carotenoizii (β -carotenul), ficocianinele, polizaharidele sulfatate (Calcium/Sodium Spirulan).

Astfel, la consumul unui gram de pulbere de spirulină pe zi, a fost stabilită reducerea leziunilor precanceroase în cavitatea bucală a fumătorilor în 20 din 44 cazuri (45%). În grupul placebo, reducerea leziunilor a fost constatată în 3 din 43 cazuri

(7%), iar la consumul timp de un an al spirulinei, în 9 din 20 cazuri (45%) a fost stabilită regresia completă a leziunilor precanceroase (Mathew et al., 1995).

Extractele din spirulină previn apariția leziunilor cancerose ale mucoasei bucale, inhibă carcinogeneza, precum și reduc semnificativ dimensiunile tumorilor stomacale și cutanate. (Blinkova et al, 2001; Dasgupta et al, 2001; Premkumar et al., 2004; Grawish, 2008; Ismail et al., 2009).

Din arsenalul de substanțe cu rol de protecție contra cancerului fac parte antioxidanții, în special carotenoizii. Cercetători din Australia au stabilit că riscul cancerului de prostată și de cancer pulmonar este în declin pe fondalul consumului sporit al carotenoizilor: alfa-carotenul, beta-carotenul, beta-criptoxantina, zeaxantina, licopenul și luteina (Ribaya-Mercado și Blumberg, 2004; Jian et al., 2005). Spirulina oferă trei dintre acestea. Beta-carotenul este unul dintre cei mai valorificați terapeutic antioxidanți. Mecanismul anticancerigen al beta-carotenului fiind determinat de afectarea căilor de comunicare dintre celulele pre- și cancerose. Se știe că liniile de celule pre- și cancerose sunt de fapt incapabile de a recepționa semnalele chimice de control al creșterii, provenite de la alte celule. Beta-carotenul deschide canalele de comunicare în celulele precanceroase și cancerose provocând organismul de a semnaliza stoparea procesului de dividere a celulelor cancerose. Astfel, hrana bogată în carotenoizi, în cazul de față în beta-caroten, nu numai că previne apariția cancerului, ci și reversia acestuia (Wolf, 1992). Cercetătorii de la Albert Einstein College of Medicine au demonstrat proprietatea beta-carotenului de a proteja dezvoltarea și progresia cancerului cervical, iar cei de la Harvard Medical School au stabilit proprietatea acestui compus de a reduce leziunile precanceroase bucale (Stich et al., 1991; Palan et al., 1992).

Un alt antioxidant, component bioactiv al spirulinei, pentru care au fost stabilite proprietăți anticancerigene, este pigmentul albastru hidrosolubil de ficocianină. Ficocianina posedă proprietăți foarte antiradicalice și inhibă procesele de peroxidare a lipidelor microsomale (Pinero Estrada, et al., 2001). Perspectiva utilizării ficocianinei pentru combaterea cancerului este determinată de proprietățile acesteia de a supresa dezvoltarea cancerului prin inducerea producerii de interferon și a celulelor NK (Hirahashi et al, 2002; Wu et al., 2005).

Din spectrul vast de substanțe bioactive ale spirulinei, un capitol aparte îl formează polizaharidele, în special polizaharidele sulfatate – Calcium Spirulan (Ca-Sp) și Sodium Spirulan (Na-Sp) (Hayashi, 1996, Hayashi, 1996). Acțiunea anticancerigenă a polizaharidelor sulfatate se presupune a fi determinată de câteva mecanisme. Unul dintre aceste mecanisme este legat de rolul polizaharidelor sulfatate în neoplazie, și anume în reglarea creșterii celulelor endoteliale și controlul asupra proliferării altor tipuri de celule prin interacțiunea cu factorii de creștere: Basic Fibroblast Growth factor (FGF) care se presupune a fi strâns legat de expansiunea malignă în cancerul de prostată și Epidermal growth factors (EGF) și receptorii săi (EGFR), la fel semnificativi în cancerul uman (Toida et al., 2003). De asemenea, a fost stabilită acțiunea Ca-Sp în calitate de inductor al Plasmogen Activator Factor (PAF) în fibroblaștii pulmonari fetal. Activatorul plasmogenului, precum și inhibitorul lui sunt factori importanți în reglarea proteolizei extracelulare și sunt implicați în diverse procese patologice, inclusiv în producerea metastazelor tumorale (Hayakawa, 2003).

Un alt mecanism anticancerigen declanșat de polizaharidele sulfatate din spirulină este chemo- și radioprotecția. Polizaharidele sulfatate din spirulină posedă proprietăți antioxidante care se manifestă prin întârzierea inițierii reacțiilor de oxidoreducere cu formarea de radicali liberi. Efectele antiradicalice sunt realizate prin mecanisme de reducere a radicalilor formați și în special, de eliminarea radicalilor hidroxil, cei mai maligni dintre speciile reactive de oxigen (Pintero Estrada, 2001). Acest mecanism chemo- și radioprotector care accelerează eliminarea substanțelor radioactive și chimicotoxice mutagene, explică activitatea anticancerigenă preventivă și de reabilitare a polizaharidelor sulfatate din spirulină: restabilirea rapidă a sistemului hematopoetic și diminuarea nivelului radicalilor liberi formați în rezultatul iradierii (Zhang et al., 2001; Klingler, 2002).

Un alt mecanism preventiv constă în activarea selectivă de către polizaharidele sulfatate a unui sistem complex enzimatic – endonucleazele cu rol de reparare a alterărilor subite a materialului genetic nuclear – ADN cromozomial, (care se produc, spre exemplu, sub acțiunea substanțelor radio- chimicotoxice), prevenind astfel un eventual proces de cancerizare celulară (Kaji et al., 2002; Girardin Andreani, 2005).

Polizaharidele sulfatate din spirulină s-au dovedit a fi de perspectivă în imunoterapia cancerului, dat fiind capacitatea lor determinată de a potența activitatea sistemului imunitar prin activarea monocitelor și macrofagelor, și respectiv creșterea producerii de citochine și interferon, precum și a numărului și eficacității celulelor NK. Capacitatea de activare a monocitelor este, în cazul polizaharidelor sulfatate din spirulină de 100 și 1000 ori mai mare față de preparatele polizaharidice utilizate curent în imunoterapia cancerului (Pugh et al., 2001; Girardin Andreani, 2005; Akao, et al., 2009)

În experiențe cu inducerea patologiilor tumorale la șoareci, s-a stabilit că suplimentarea cu polizaharide sulfatate în cadrul tratamentului anticanceros duce la reducerea progresiei tumorale în 93% din cazuri, în comparație cu 48%, obținute în tratamentul nesuplimentat (Saeki, 2000). S-a demonstrat că polizaharidele sulfatate din spirulină reduc semnificativ metastazele în plămâni, inhibând invazia canceroasă prin membranele celulare. Drept rezultat se diminuează colonizarea tumorală a plămânilor (Mishima et al, 1998). Extractul hidric de polizaharide sulfatate din spirulină inhibă (in vitro) proliferarea celulelor stelate hepatice și a celulelor hepatomei umane (Wu, 2005).

Așadar, spirulina și compușii săi bioactivi pot constitui parte componentă a terapiei complexe anticancer și a profilaxiei patologiilor de vârstă, în special cele ale prostatei. Îndeosebi, de perspectivă pot fi considerate produsele extractive din spirulină care prin compoziția sa vin să promoveze în complex compușii bioactivi conform soluțiilor terapeutice scontate, inclusiv cei cu efecte anticancerigene preventive. În clasa remediilor utilizate în tratamentul cancerului poate fi inclus preparatul autohton BioR și formele sale medicamentoase (sol. inj., capsule, supozitoare) (Rudic, 2007). BioR-ul se obține printr-o tehnologie originală de sinteză orientată, extragere succesivă, fracționare și purificare a principiilor bioactive din biomasa *Spirulina platensis* (Nordst.) Geitl. Numeroase studii experimentale și clinice au stabilit efectele terapeutice autentice ale remediilor BioR în diferite stări patologice și au confirmat complexitatea mecanismelor de acțiune (antioxidant și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale, antiviral, hipolipemiant,

antiaterogen, imunomodulator), accesibilitatea înaltă și implicarea nemijlocită în procesele metabolice dereglate, reducerea sau lipsa efectelor adverse, originea inofensivă și non toxică a lui. Cercetările experimentale realizate în Departamentul Endocrinologie moleculară și oncologică, Centrul Spitalicesc al Universității Laval, Quebec au conturat perspectiva utilizării BioR-ului în chimioterapia cancerului glandei mamare, ficatului și a leucemiei HL-60. Recent, studii desfășurate la IMSP Institutul Oncologic al Ministerului Sănătății al R. Moldova au demonstrat posibilitatea aplicării BioR-ului în calitate de remediu de suport în chimioterapia cancerului mamar metastatic rezistent la antracicline, dat fiind capacitatea determinată a preparatului de a diminua toxicitatea hematologică și non hematologică, sporind toleranța tratamentului citostatic administrat (Clipca, 2009). Astfel, statutul de remediu polivalent al BioR-ului prin compoziția lui redată de produși intermediari ai metabolismului proteic (aminoacizi și oligopeptide imunolabile), glucidic (polizaharide sulfatate) și lipidic, macro- și microelemente esențiale (magneziu, calciu, natriu, fier, zinc, crom, seleniu) – compuși implicați și în posibile mecanisme anticancer confirmă oportunitatea valorificării acestui remediu în tratamentul complex al maladiilor canceroase, inclusiv a cancerului de prostată.

Scopul studiului

Determinarea eficacității administrării preparatului BioR la pacienți cu suspiciu de patologie prostatică prin monitorizarea nivelului seric al PSA și testosteronului și evaluarea scorului internațional al simptomelor prostatei IPSS și a indicelui calității vieții QoL.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 28 de pacienți de sex masculin cu vârsta de la 44 până la 80 ani, cu o medie de 63 ani. Criteriile de includere în studiu au fost: nivelul PSA (Prostatic Specific Antigen) mai sus de normă (norma 0-4 ng/ml) și nivelul scăzut al testosteronului (3,5-10,0 ng/ml).

A fost elaborată fișa de examinare a pacienților incluși în studiu, în care au fost notate acuzele pacientului, examenul obiectiv, analiza generală a urinei, analiza sângelui la PSA, testosteron.

A fost efectuată USG transrectală a prostatei, prin care a fost apreciat volumul prostatei și urina reziduală. La pacienții incluși în studiu a fost determinat scorul internațional al simptomelor prostatei IPSS (0-7 puncte: dereglări neînsemnate; 8-19 puncte: dereglări moderate; 20-35 puncte: dereglări severe), precum și indicile de evaluare a calității vieții QoL (de la 0-6 puncte).

Preparatul BioR le-a fost administrat pacienților conform schemei: Sol. inj. BioR 0,5%, intramuscular câte 1ml/zi, timp de 20 zile, apoi capsule BioR 5,0 mg, câte 1capsulă de 2 ori/zi timp 40 zile, după care le-au fost administrate supozitoare BioR 10 mg, o dată în zi, timp de 30 zile. Pacienții au fost monitorizați timp 90 zile în 3 vizite. Rezultatele studiului au fost apreciate după nivelul PSA, testosteronului, scorul IPSS (International Prostate Symptom Score), QoL (Quality of Life) în dinamică, după două și trei luni de tratament. Toți indicii expuși au fost analizați statistic utilizând criteriul Student pentru selecții coerente.

Rezultate și discuții

Conform rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice, la 6 din 28 pacienți a fost stabilită diagnoza de adenocarcinom

de prostată, confirmată prin biopsia prostatei ecoghidată transrectală. La 4 pacienți din grupa cu diagnosticul de ADCP a fost propus și, respectiv acceptat tratamentul antiandrogen prin hormonoterapie și 2 pacienți au dat acordul la castrarea chirurgicală, efectuându-se ulterior orhectomia bilaterală. Adenomul de prostată a fost confirmat la 12 pacienți cu diferite grade de avansare și retenție urinară cronică. Un pacient a suportat adenomectomia deschisă transvezicală pe motiv de adenom voluminos și retenție cronică urinară cu indicii PSA seric ridicați, fiind confirmat histomorfologic. Un alt pacient a suportat o rezecție transuretrală a prostatei (TUR-P), restul de 10 pacienți au fost supuși tratamentului conservativ combinat cu BioR și monitorizării ulterioare. Ceilalți 10 pacienți din lotul de studiu, pe fondal de PSA crescut, nivel scăzut de testosteron, diagnosticul de ADCP și HPB, au fost excluși, fiind confirmată infecția urinară și prostatică. Paralel tratamentului de fond a fost efectuată asanarea infecției și tratamentul prostatitei cronice, precum și evaluarea valorilor nivelului PSA și a testosteronului – ca factori de bază în monitorizarea ulterioară a pacienților.

Conform datelor clinice, nivelul antigenului prostatic specific a prezentat inițial la pacienții incluși în studiu valori cuprinse între 5 ng/ml și 78 ng/ml, media constituind 17,89 ng/ml. După tratamentul cu preparatul BioR conform schemei elaborate, nivelul PSA în sânge în dinamică s-a micșorat, după prima lună – cu 4,1 ng/ml. De menționat este că după prima lună de tratament cu BioR, la 9 (32,0%) dintre cei 28 de pacienți, PSA s-a micșorat concludent ($P < 0,01$), atingând limitele nivelului normal. După luna a doua de tratament numărul pacienților cu valori normale ale PSA a constituit 16 (57,1%), ($P < 0,001$).

După a 3-a lună de tratament, nivelul PSA în sângele pacienților s-a micșorat neconcludent ($P > 0,05$) cu 1,52 unități, oscilând în limitele nivelului atins (Fig. 2).

Conținutul inițial de testosteron la pacienții incluși în studiu a înregistrat valori minime de 2,2 ng/ml și maxime – de 5,8 ng/ml, cu o valoare medie de 3,31 ng/ml, ceea ce reprezintă limita de jos a nivelului normal. După prima lună de tratament cu BioR, dintre cei 28 pacienți, testosteronul a crescut autentic ($P < 0,001$) la 71,4 % pacienți (Fig. 2). După luna a doua de administrare, valori normale ale testosteronului s-au determinat la 25 pacienți (89,3%).

Scorul internațional al simptomelor prostatei – IPSS, inițial a variat de la 28 (severe) la 7 puncte (nesemnificative), media constituind 15,46 puncte (Fig. 3). După tratamentul cu BioR, valorile scorului IPSS au scăzut, media constituind până la 11,74 puncte. Analiza comparată a rezultatelor demonstrează o ameliorare semnificativă ($P < 0,001$) – de 2,2 ori a scorului internațional al simptomelor prostatei între prima și a doua lună de tratament, de 4,03 ori ($P < 0,001$) între prima și a treia lună, și de 1,8 ori ($P < 0,001$) între a doua și a treia lună de tratament.

Indicile calității vieții (QoL) a fost monitorizat și comparat în aceleași condiții de cercetare, valorile acestuia variind inițial de la 2 la 6 puncte, media constituind 3,7 puncte (Fig. 3). Analiza comparată a rezultatelor între prima și a doua lună de tratament, denotă că la 13 (46,4%) dintre pacienții incluși în studiu, calitatea vieții a rămas neschimbată, iar la 15 pacienți (55,6%), aceasta s-a ameliorat semnificativ ($P < 0,001$). Rezultatele între prima și a treia lună de tratament demonstrează o îmbunătățire veridică ($P < 0,001$) a calității vieții la 26 pacienți (92,6%) și numai la 2 pacienți acest indice nu s-a modificat. De

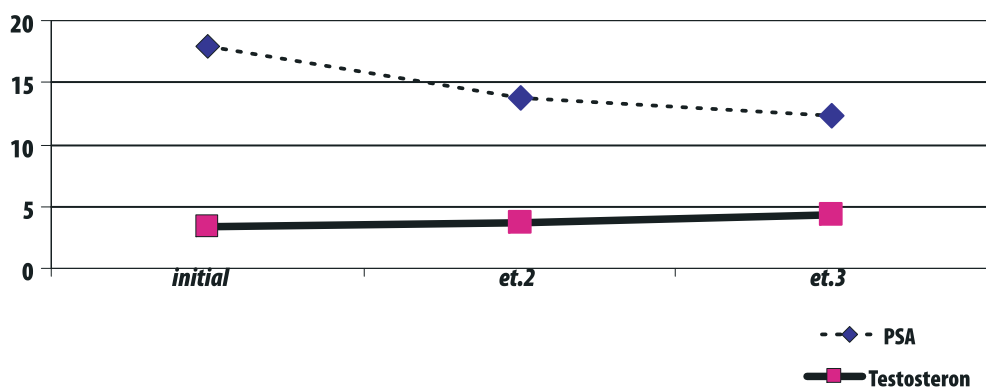


Figura 2. Dinamica PSA și Testosteronului la administrarea preparatului BioR

Notă: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$ în comparație cu valorile initiale.

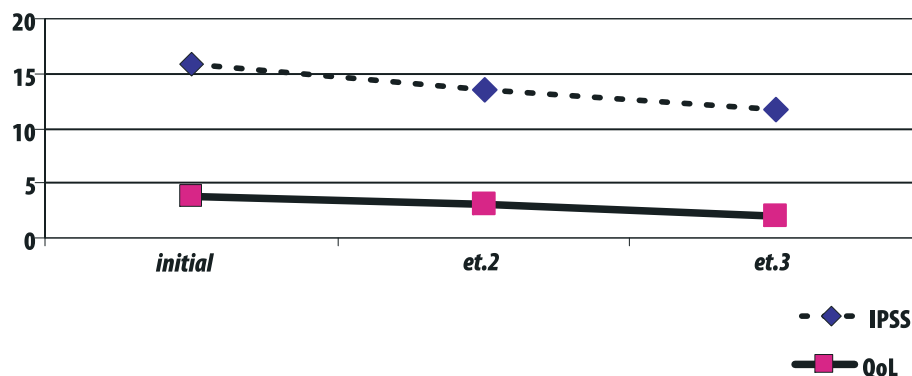


Figura 3. Dinamica scorului internațional al simptomelor prostatei (IPSS) și indicelui calității vieții QoL la administrarea preparatului BioR

Notă: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$ în comparație cu valorile initiale

menționat este că la pacienții cu îmbunătățire a calității vieții, 9 unități au fost apreciate cu un punct, 12 unități cu 2 puncte și 4 unități – cu 3 puncte.

Așadar, studiul efectuat confirmă datele unor cercetări în domeniu, precum că pacienții cu schimbări ale limitelor normale ale valorilor PSA și testosteronului seric apar după vârsta de 40 ani și necesită o evaluare multidimensională, completă și justă, confirmată prin metode instrumentale, paraclinice. Pentru stabilirea diagnosticului de ADCP este necesară biopsia randomizată TRUS (TransRectal Ultrasound).

Generalizând rezultatele obținute și în baza analizei comparate a lor, se poate conchide despre eficiența utilizării pre-

paratului BioR la pacienții cu suspiciu de patologie prostatică, dat fiind acțiunea determinată a preparatului de a normaliza nivelul seric al PSA și cel al testosteronului, precum și efectele stabilite ale lui de ameliorare a scorului IPSS și a indicelui QoL – markeri simptomatici importanți care caracterizează apariția și dezvoltarea HPB sau a ADCP. Totodată, monitorizarea continuă a acestor pacienți va permite prevenirea și tratamentul patologiei prostatei, creșterea calității vieții, prelungirea activităților sexuale și nu în ultimul rând a activității sociale a bărbaților.

Bibliografie

1. Akao Y., Ebihara T., Masuda H., et al. Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered Spirulina extract in mice. *Cancer Sci*, May 6, 2009, PMID 19432881, PubMed.
2. Belay A. The potential application of Spirulina (Arthrospira) as a nutritional and therapeutic supplement in health management. *Journal of the American Nutraceutical Association*, 2002, vol.5, no. 2, p. 28-45.
3. Bumbu G. Ioiart I. Patologia prostatei. European prostate awareness day, Oradea, 13-14 septembrie, 2007. editura imprimeriei devest. Cap. II Cancerul de prostată, p.129-368.
4. Clipca, Ivana. Chimioterapia combinată cu Cisplatin în tratamentul cancerului mamar rezistent la antracicline.
5. Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from Spirulina platensis: in vitro and ex vivo evaluation of anti-Herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1996, vol. 12, p. 1463-1471.
6. Hayashi K., Hamada J., Hayashi T. A screening strategy for selection of anti-HSV-1 and anti-HIV-1 extracts from algae. *Phytotherapy Research*, 1996, vol. 10, p. 233-237.
7. Hoffman M., De Wolf W., et al. Low Serum Free Testosterone A Marker For High Grade Prostate Cancer? *J Urol* 2000, 163:824-7.
8. Blinkova LP, Gorobets OB, and Baturo A. Biological activity of Spirulina. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 2001, no.2, p114-118.
9. Chamorro G., Salazar M., Araujo KG., dos Santos CP., Ceballos G., Castillo. LF. Update on pharmacology of Spirulina (Arthrospira), an unconventional food. *Arch Latinoam Nutr*, 2002, vol. 52, no. 3, p.332-340.
10. Dasgupta T., Banejee S., Yadav PK., and Rao AR. (Oct. 2001). "Chemo modulation of carcinogen metabolizing enzymes, antioxidant profiles and skin and fore stomach papillomagenesis by Spirulina platensis. *Mol Cell Biochem*, 2001, vol.226, no.1-2, p.27-38.
11. Gann P.H., Hennekens C. H., Na J. et al. Prospective Study of Sex Hormone Levels and Risk of Prostate Cancer *Inst* 1998, 88 :1118-26
12. Girardin-Andreani, C. Spiruline: systeme sanguin, systeme immunitaire et cancer. *Phytotherapie*, 2005, no.4, p.158-161.
13. Grawish, ME. Effects of Spirulina platensis extract on Syrian hamster cheek pouch mucosa painted with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Oral Oncol*, 2008, vol. 44, p.956-962.
14. Hayakawa Y., Hayashi T., Hayashi K., Ozawa T., Niiya K., Sakuragawa N. Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *Health Sci*, 2003, vol. 49, p. 405-409.
15. Hernandez-Corona, A., Nieves, I., Meckes, M., Chamorro, G., and Barron, B.L. Antiviral activity of Spirulina maxima against herpes simplex virus type 2." *Antiviral Res*, 2002, vol. 56, no.3, p.279-285.
16. HIRAHASHI, T., MATSUMOTO, M., HAZEKI, K., SAEKI, Y., UI, M., AND SEYA, T. Activation of the human innate immune system by Spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of Spirulina platensis. *Int Immunopharmacol*, 2002, vol.2, no.4, p.423-434.
17. ISMAIL MF, ALI DA, FERNANDO A, ABDRABOH ME, et al. Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by Spirulina. *Int J Biol Sci* 2009, vol. 5, p. 377-387.
18. JIAN L., DU C.J., LEE A.H., AND BINNS, C.W. Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *Int. J. Cancer*, 2005, vol.113, no.6, p. 1010-1014.
19. KAJI T, FUJIWARA Y, INOMATA Y, et al. Repair of wounded monolayers of cultured bovine aortic endothelial cells is inhibited by calcium spirulan, a novel sulfated polysaccharide isolated from Spirulina platensis. *Life Sci* 2002, vol. 70, p.1841-1848.
20. KHAN Z., BHADOURIA P., BISEN PS. Nutritional and therapeutic potential of spirulina. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, vol.6, p.373-379.
21. KLEIN E. A., PLATZ E. A., THOMPSON I. A. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer in Cambell-walsh *Urology* 2007, 3:2854-2873.
22. KLINGLER W., KREJA L., NOTHDURFT W., SELIG Ch. Influence of different radioprotective compounds on radiotolerance and cell cycle distribution of human progenitor cells of granulocytopenia in vitro. *British Journal of Hematology*, 2002, vol 119, p. 244-254.
23. KULSHRESHTHA A., ZACHARIA AJ., JAOLULIZA U., BHADAURIYA P., PRASAD GB., BISEN PS. Spirulina in care health management. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, vol. 9, no.5, p.400-405
24. MAO TK., VAN DE WATER J., AND GERSHWIN ME. Effects of Spirulina-based dietary supplement on cytokine production from allergic rhinitis patients. *J. Med. Food*, 2005, vol.8, no.1, p.27-30.
25. MATHEW B., SANKARANARAYANAN R., NAIR PP., VARGHESE C., SOMANATHAN, T., AMMA B.P., AMMA NS., and Nair MK. Evaluation of chemoprevention of oral cancer with Spirulina fusiformis. *Nutr. Cancer*, 1995, vol. 24, no.2, p.197-202.
26. MAZO VK., GMOSHINSKII IV., ZILOVA IS. Microalgae Spirulina in human nutrition. *Вопросы питания*, 2004, vol. 73, p. 45-53.
27. MISHIMA T., MURATA J., TOYOSHIMA M., FUJII H., NAKAJIMA M., HAYASHI T., KATO T., and Saiki I. Inhibition of tumor invasion and metastasis by calcium spirulan (Ca-SP), a novel sulfated polysaccharide derived from blue-green alga, Spirulina patensis. *Clin Exp Metastasis*, 1998, vol.16, no.6, p.541-550.
28. MOLINA GRIMA E., BELARBI E., FERNANDES A., MEDINA, A., CHISTIY. Recovery of microalgal biomass and metabolites: process options and economics. *Biotechnology Advances*, 2003, vol. 20, p. 491-515.
29. MOOHREAD, K AND CAPELLI, B with CYSEWIKI, G. Spirulina Nature's superfood. 2nd edition. Published by Cyanotech Corporation, 2006, 66p.

30. OZDEMIR G., KARABAY NU., DALAY MC., PAZARBASI B. Antibacterial activity of volatile component and various extracts of *Spirulina platensis*. *Phytother Res*, 2004, vol.18, no.9, p.754-757.
 31. PALAN PRABHUDAS R., MAGDY S. MIKHAIL, JAYASRI BASU, AND SEYMOUR L. ROMNEY. B Carotene levels in exfoliated cervicovaginal epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992, vol.167, p.1899-1903.
 32. PINERO ESTRADA, J.E., BERMEJO BESCOS, P., AND VILLAR DEL FRESNO, A.M. (May-July 2001). Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extract. *Farmco*, 2001, vol.56, no.5-7, p.497-500.
 33. PREMKUMAR K, ABRAHAM SK., SANTHYA ST., et al. Protective effect of *Spirulina fusiformis* chemical-induced genotoxicity in mice. *Fitoterapia*, 2004, vol. 75, p.24-31.
 34. PUGH N., ROSS SA., EL SOHLY HN., EL SOHLY, MA., AND PASCO DS. (Nov. 2001). Isolation of three high molecular weight polysaccharide preparations with potent immunostimulatory activity from *Spirulina platensis*, *Aphanizomenon flos-aquae* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Planta Med.*, 2001, vol.67, no.8, p.737-742.
 35. REMIREZ D, LEDON, N, AND GONZALEZ R. Role of histamine in the inhibitory effects of phycocyanin in experimental models of allergic inflammatory response. *Mediators Inflamm*, 2002, vol.11, no. 2, p.81-85.
 36. RIBAYA-MERCADO, JD. AND BLUMBERG JB. Lutein and zeaxanthin and their potential roles in disease prevention. *J Am Coll Nutr*, 2004, vol.23, (6Suppl):5675-5875.
 37. ROGER S. KIRBY, TIMOTHY J CHRISTMAS, MICHAEL K. BRAWER, Foreword by Peter Geardino. *Prostate cancer*, Mosby, 2001
 38. RUDIC, VALERIU. *BioR. Studii biomedicale și clinice*. 2007, Chișinău: S.n., Elena VI SRL. 376 p.
 39. SAEKI Y., MATSUMOTO M., HAYASHI A., AZUMA I., TOYOSHIMA K., SEYA T. Innate immunotherapy for cancer: anti-tumor effects of BCG-CWS in implanted tumor model. Summary of a paper presented at the 59th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 4-6, 2000.
 40. SAMUELS, R, MANI, UV, IYER, UM, AND NAYAK, US. Hypocholesterolemic effect of spirulina in patients with hyperlipidemic nephritic syndrome. *J Med Food*, 2002, vol. 5, no. 2, p.91-96.
 41. SINESCU I. *Urologie clinică*, București, 1998.
 42. STICH H., MATHEW B., SANKARANARAYANAN R., et al. Remission of oral precancerous lesions of tobacco/areca nut chewers following administration of beta carotene or vitamin A, and maintenance of the protective effect. *Cancer Detection*, 1991, vol.15, p.93-98.
 43. TĂNASE A., *Urologie și Nefrologie Chirurgică. Curs de prelegeri*. Chișinău, centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2005, Cap.XIV Adenomul și cancerul de prostată Conf.V. Ghicavăi, p.139-153.
 44. TEAS J., HERBERT JR., FITTON, JH., AND ZIMBA PV. Algae – poor man's HAART? *Med Hypothesis*, 2004, vol. 62, no. 4, p. 507-510.
 45. TOIDA T., CHAIDEDGUMJORN A., LINHARDT RJ. Structure and Bioactivity of Sulfated Polysaccharides. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, 2003, vol.15, no.81 p.29-46.
 46. VERMA S., SAMARTH R. AND PANWAR M. Evaluation of radio protective effects of *Spirulina* in Swiss albino mice. *Asian Journal of Experimental Sciences*, 2006, vol. 20, p.121-126.
 47. YANO M., IMAMOTO T. et al. The Clinical Potential Of Pretreatment Serum testosterone Level To Improve The Efficiency Of Prostate cancer Screening. *European Urology* 2007, 51:375-380.
 48. WAIDELICH R., BUMBU G., RAICA M., MAGHIAR T. T., HOFSTETTER A. Screening for prostate cancer in Romania. *Int. Urol Nephrol.*, 2007 34(4): 503-5
 49. WOLF, George Retinoids and carotenoids as inhibitors of carcinogenesis and inducers of cell-cell communication. *Nutrition Reviews*, 1992, vol. 50, no.9.
 50. WU LC., HO JA., SHIEH MC. and LU IW. Antioxidant and antiproliferative activities of *Spirulina* and *Chlorella* water extract. *J Agric Food Chem*, 2005, vol.53, no.10, p. 4207-4212.
 51. ZHANG HQ., LIN AP, SUN Y., and DENG, YM. Chemo- and radio-protective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001, vol. 22, no12, p.1121-1124.
-