

Kas prostatiidi sümptomid võivad tuleneda närvikoe oksüdatiivsest stressist?

Silver Türk¹, Tiiu Kullisaar²

Eesti Arst 2012;
91(2):94–98

Saabunud toimetusse:
15.09.2011
Avaldamiseks vastu võetud:
16.01.2012
Avaldatud internetis:
29.02.2012

¹ TÜ mikrobioloogia
instituut

² TÜ biokeemia instituut

Korrespondeeriv autor:
Silver Türk
silver.turk@mail.ee

Võtmesõnad:
prostatiit, superoksiid,
isoprostaanid, TRPA1 kanal,
valu, oksüdatiivne stress

Sissejuhatus. Kroonilise mittebakteriaalse prostatiidi ehk kroonilise väikevaagnavalu sündroomi tekkeviis on osaliselt teadmata. Prostatiidi klassifikatsioon sisaldab erinevaid kliinilisi seisundeid, kaasa arvatud sümptomid ilma põletikuta ja põletik ilma sümptomiteta. Prostatiidi etioloogia kohta on mitmeid teooriaid (infektsioon, autoimmuunsus, närvi-lihasehäire) ning pakutud erinevaid tekkemehhanisme (uriini refluks, närvi-lihasehäire, uroepiteeli düsfunktsioon), kuid selged ühendavad lülid nende vahel puuduvad. Selleks ühenduslülis võib olla oksüdatiivne stress (OxS).

Eesmärk. Anda ülevaade uuest hüpoteesist, mis käsitleb kroonilise prostatiidi ehk kroonilise väikevaagnavalu sündroomi tekkemehhanismi.

Hüpotees. Süsteemse OxS tulemusena tekivad 8-isoprostaanid, mis erituvad uriiniga ja põhjustavad kusemishäireid kusepõit ja ureetrat kontraheeriva toime tõttu. Primaarsete sensoorsete aferentide perifeerseite jätk stimuleerimine on piisav, et tekitada mitokondrite liigaktiveerimisest seljaaju OxS. Seljaaju OxS võib omakorda anda signaali perifeeria suunas just sellesama primaarse sensoorse aferendi kaudu, kuna seljaajus tekkivad OxS metaboliidid, sh elektrofiilsed tsüklopentenoon-isoprostaanid (cp-IP), võivad tekitada valu, toimides primaarse sensoorse aferendi tsentraalse jätke valuretseptoritesse. See patogeneesikomponent võib olla oluline ühenduslüli väikevaagna elundites toimuvate biokeemiliste muutuste ja patsiendi kaebuste vahel.

Kõige olulisem prostatiidi sümptom on valu. Prostatiidi sümptomite teket on seletatud infektsiooni, autoimmuunsuse, neuromuskulaarse talitluse häirete ja muude mehhanismidega. Kui ei ole tegu uropatogeeni põhjustatud infektsiooniga, siis põletik (eesnäärme sekreeidi leukotsütoos) seletab kaebusi ainult osaliselt, sest kaebused võivad esineda põletikuta ja põletik ilma kaebusteta. Hiljuti leiti seos prostatiidi ja süsteemse oksüdatiivse stressi (OxS) vahel (1). OxS on oksüdantide toime tõttu muutunud homeostaatiline redokstasakaal.

Oma varasemas uuringus (2) leidsime, et prostatiidiga patsientide veres on vähem antioksidant glutatiooni, samas kui nende uriinis on rohkem 8-isoprostaane (8-epi-prostaglandiin- $F_{2\alpha}$), mis tekivad rakumembraani rasvhapete (täpsemalt arahhidoonhappejäägi) mitteensümaatilisel peroksüdatsioonil. Ka OxS seletab kaebusi ainult osaliselt: OxS võib esineda ilma

kaebusteta meestel, samas kui kaebustega meestel on keskeltläbi suurem OxS kui tervetel meestel (3). Kolm kliinilist uuringut on näidanud, et antioksidandid on prostatiidi raviks efektiivsemad kui platseebo (4–6). Lisaks sellele on antioksidantide toimet näidatud kusemishäirete loomudelil ja kliinilises katses (7). Selle põhjal võiks oletada, et OxS-il on varem arvatust suurem roll prostatiidi patogeneesis. See võib olla oluline ravi seisukohast, kuna tüüpilised põletiku- ja infektsioonivastased ravimid (fluorokinoloonid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained) ei ole tõhusad ega eristu piisavalt platseebost (8–10). Erinevalt fluorokinoloonidest tunduvad tetratsükliinid olevat efektiivsed: nende toime on seotud kaltsifikaatide elimineerimisega (1), ebatüüpiliste patogeeni hävitamisega (11) ja teoreetiliselt ka OxS (superoksiidi) mahasurumisega (12).

Artikli põhiseisukohad on juba avaldatud ajakirjas Medical Hypotheses (13).

Kusemishäirete patogeneesiring

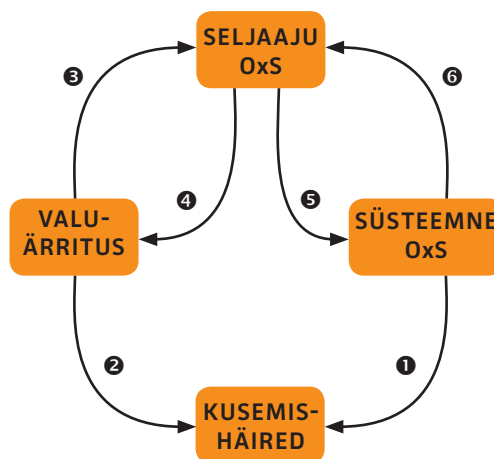
Kusemishäirete põhjuseks võivad olla 8-isoprostaanid, mis tekivad rakumembraanis leiduva arahhidoonhappejäägi mitteensümaatilise peroksüdatsiooni käigus (vt joonis 1, seos 1). 8-isoprostaanid erituvad uriiniga, tekitades füsioloogiliselt olulises nanomolaarses kontsentratsioonis põie ja ureetra kokkutõmbeid (14). See 8-isoprostaanide toime põiele ja ureetrale võiks põhjustada kusemishäireid kas sõltumatult, koos uriini refluksiga (15) või koos ureetra anatoomiliste kõrvalekalletega (16). Tegelikult on 8-isoprostaanide ja põie mootorika seos kahesuunaline, kuna 8-isoprostaane vabaneb vähesel määral ka põie silelihaste kontraktsiooni tagajärjena (14).

Teooria, mille alusel prostatiidi sümptomid on tingitud ureetra uroepiteeli suurenenud iooniläbilaskvusest (17), haakub isoprostaanidel põhineva haiguse patogeneesiga nii palju, et lekkiv uroepiteel võimaldaks ka isoprostaanidel paremini kudedesse imenduda ning see võiks paremini avalduda isoprostaanide nõrgal sensitiseerival toimel (18), mis võib veidi suurendada kaaliumiioonide tekitatavat valu urineerimisel. Isoprostaanide sensitiseeriv toime avaldub tõenäoliselt vähemalt osaliselt tromboksaani retseptori kaudu (19). Prostatiidi epidemioloogiliste korrelaatide hulka kuuluvad suitsetamine ja ebatervislik toitumine (20). Suitsetamise ja ebatervisliku toitumise seost prostatiidiga võib vähemalt osaliselt seletada sellega, et mainitud tegurid seostuvad 8-isoprostaanide taseme tõusuga ja sellest tuleneva mõjuga kuseteedele. Sümptomite ja patogeneesimehhanismide tõlgendamise seisukohast on oluline, et kusemishäiretega ei pruugi kaasneda valu, aga kui põiest distaalsemas piirkonnas on valu, siis sellega kaasnevad peaaegu alati kusemishäired (vt joonis 1, seos 2).

Kokkuvõtteks võib öelda, et isoprostaanide suurenenud sisaldus uriinis on ühtaegu nii kusemishäirete motoorse komponendi põhjuseks kui ka tagajärjeks, aga OxS-i ja kusemishäirete seos ei ole spetsiifiline, kuna OxS on seotud ka põletiku biokeemiliste protsessidega.

Valu patogeneesiring

Valusignaali liikumine allgallikast kesknärvisüsteemi sisaldab mitmeid komponente. Väliskeskkonnast tulev stiimul jõuab seljaaju neuroniteni primaarse sensoorse aferendi



Numbritega on esitatud patogeneesi ja kliinilise leiu komponentide seosed:

- ① – uriiniga erituvad isoprostaanid põhjustavad põie ja ureetra kokkutõmbeid;
- ② – alumiste kuseteede valuärritusega kaasnevad peaaegu alati kusemishäired;
- ③ – perifeerne stiimul on piisav, et tekitada seljaaju dorsaalsarve oksüdatiivset stressi (OxS);
- ④ – seljaajus tekkivad lipiidperoksüdatsiooni produktid võivad ärritada primaarset sensoorset aferenti selle tsentraalsel jätkel asuvate retseptorite kaudu;
- ⑤ – seljaaju OxS suurendab süsteemsest OxS-i, mida näitab 8-isoprostaanide sisalduse suurenemine uriinis;
- ⑥ – uriiniga erituvate isoprostaanide nõrk ärritav toime võib stimuleerida seljaaju OxS-i.

Joonis 1. Kusemishäirete ja valu patogeneesiringi skeem.

vahendusel. Primaarsete sensoorsete aferentide rakukeha paikneb spinaalganglionis, üks jätke on perifeerias, teine jätke on seljaaju dorsaalsarves (21). Välisärritaja avab kõigepealt valuretseptori ionikanalid (TRPA1 ehk *Transient Receptor Potential Ankyrin 1* kanal on nende üks oluline esindaja) primaarsete sensoorsete aferentide perifeerses jätkes ning rakku pääsevad positiivset laengut kandvad kaltsiumi- ja naatriumiioonid. Laengu muutus rakumembraanis käivitab signaaliülekanne järgmise etapi, milleks on glutamaadi vabastamine raku teisest, tsentraalsest jätkest. Glutamaadi vahendatava ehk glutamatergilise signaali vastuvõtjaks on seljaaju dorsaalsarve neuronid (21). Glutaminergiliste ionikanalite N-metüül-aspartaadi retseptori (NMDAR) ja 2-amino-3-5-metüül-3-okso-1,2-oksasool-4-üüli retseptori (AMPA) (22) kaudu sisenevad rakku kaltsiumiioonid, mis jõudnud mitokondritesse, indutseerivad superoksiidi O_2^- teket (23, 24). Kuigi superoksiid ei ole otseselt ohtlik, võib ta genereerida hüdroperoksüüliradikaalide teket reaktsioonil $O_2^- + H_2O \rightarrow HOO + OH^-$ (25), mis võivad omakorda algatada

rakumembraanides lipiidperoksüdatsiooni, mille pärssimisel on võtmeroll ensüümil Mn-SOD (mangaani sisaldav superoksiidi dismutaas) (vt joonis 1, seos 3). Prostatiidiga patsientidel on võrreldes tervete meestega leitud sagedamini polümorfisme Mn-SOD-d kodeerivas geenis ja vähem glutatiooni veres (2, 26).

Erinevalt isoprostaanidest peetakse prostaglandiine üldiselt põletikureaktsiooni või konstitutiivse ekspressiooni käigus ensümaatilisel sünteesitavateks aineteks. Konkreetselt prostaglandiin $PGF_{2\alpha}$ puhul on leitud, et suurem osa sellest ainest tekib vabaradikaalse mitteensümaatilise mehhanismi, s.t OxS-i tulemusena (27). $PGF_{2\alpha}$ tekitab seljaajus allodüüniat ehk valureaktsiooni stiimulile, mis normaalselt valu ei tekita. $PGF_{2\alpha}$ toimel tekkivat allodüüniat vahendavad rakusisene kaltsium ja glutamaat AMPARi või NMDARi retseptorite kaudu (28–30).

Suur osa lipiidse peroksüdatsiooni produktidest on elektrofiilsed ained (alkenüülaldehüüdid ja tsüklopentenoon-isoprostaanid), mis omades positiivset osalaengut, võivad reageerida negatiivset laengut kandvate nukleofiilidega (tioolrühmaga aminohapet tsüsteiini sisaldavad valgud ja peptiidid) (31, 32). Valkude kaitsmiseks on rakul antioksidantne kaitsesüsteem, mille põhikomponent on glutatioon. Elektrofiilsete ainete teiseks omaduseks on võime avada valuretseptori ioonkanalit TRPA1 (33, 34). Nii nukleofiilidega reageerimine kui ka TRPA1 aktiveerimine on tõenäoliselt seotud valu tekkimisega. Esiteks, hiljutises loomkatses on leitud, et glutatiooni sisalduse vähenemine seljaajus on seotud valu tekkega, ning glutatiooni sisalduse taastamine kaitseb valu eest (35). Teiseks, elektrofiilsete ainete suhtes tundlikku valuretseptori ioonkanalit TRPA1 ei leidu mitte ainult primaarsete sensoorsete aferentide perifeersete jätkete membraanis, vaid see esineb ka tsentraalsetel jätketel, s.t seljaajus (36). Esmase valuneuroni perifeersetele jätketele võivad elektrofiilsed lipiidperoksüdatsiooni produktid sattuda passiivse difusiooni teel (32, 37). Kui seljaaju neuroni membraanist vabanevad lipiidperoksüdatsiooni produktid satuvad primaarse sensoorse aferendi tsentraalsel jätkel asuvatele TRPA1 kanaliga seotud valuretseptoritele, siis see protsess on võimeline modifitseerima olemasolevat või tekitama uut valu (vt joonis 1, seos 4). Seljaaju OxS

suurendab süsteemset OxS-i (vt joonis 1, seos 5). Laiemas plaanis tuleb arvestada, et lipiidperoksüdatsiooni produktide vahendav tagasiside seljaaju neuronilt primaarsele neuronile TRPA1 ja tromboksaanireseptori kaudu (vt joonis 1) ei ole taandatav ainult neuroni-neuroni vastasmõjudele või ainult süsteemsele OxS-ile. Oluliseks tuleb pidada ka närvikoe lokaalset keemilist koostist, sealhulgas glutamaadi- ja glutatioonisaldust ning neuroni-gliia vastasmõjusid, mis osalevad närvikoe homöostaasis ja närvisüsteemi haiguste patogeneesis (38, 39).

Lisaks elektrofiilsetele ainetele vabanevad rakkudevahelisse keskkonda ka mitteelektrofiilsed, 8-isoprostaanid (8-epi-prostaglandiin $F_{2\alpha}$), mis olles piisavalt sarnased prostaglandiinidega, toimivad prostaglandiinide retseptoritesse. See võimaldab isoprostaanidel algatada valu ja põletikku tromboksaani- ja prostaglandiinireseptorite aktiveerimise teel viisil, mis ei sõltu prostaglandiinide sünteesi pidurdavatest mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest (19). Isoprostaanide võimalikku seost valusündroomiga toetavad ka loomkatsed, millega on näidatud, et valureaktsioon tekib seljaajusse süstitavatest struktuurset sarnastest prostaglandiinidest, millest prostaglandiin $F_{2\alpha}$ tekib osaliselt vabaradikaalsete protsesside tulemusena nagu isoprostaanidki (27, 40). Kuna loomkatses on näidatud, et 8-isoprostaanidel on nõrk võime suurendada kuseteede valutundlikkust (18), võib oletada, et uriiniga erituvatel 8-isoprostaanidel on nõrk seljaaju OxS-i soodustav toime (vt joonis 1, seos 6).

Hüpotees, et valutee teisest, seljaaju neuronist vabanevad lipiidperoksüdatsiooni produktid suudavad aktiveerida primaarset sensoorset aferenti selle tsentraalse jätkete kaudu, võimendades olemasolevaid või tekitades uusi valusignaale, on käesoleva teooria põhipostulaat, mis haakub mitmete teiste varem välja pakutud patogeneesimehhanismidega.

Järeldused

Stabiilsed uriiniga erituvad 8-isoprostaanid võivad avaldada positiivset tagasisidet, mis ilmneb kusemishäirena. Elektrofiilsed lipiidperoksüdatsiooni produktid võivad avaldada primaarsele sensoorsele aferendile positiivset tagasisidet, mis ilmneb kroonilises väikevaagna valus, mis ei allu põletikuvastastele ravimitele (vt joonis 1,

seos 4). Seljaaju OxS-i metaboliitide toime TRPA1 retseptorisse võib olla üks oluline väikevaagnavalu sündroomi patogeneesi-komponent.

Järelduste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta, et käesolevas artiklis esitatud hüpotees põhineb suuresti ebatäiuslikel loomudelitel, signaalradade tuvastamisel ja tsüklopentenoonide vabanemise viisi napivõitu andmetel ning selle lõplik kinnitamine või ümberlukkamine on alles ees.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses esitatud materjali avaldamisega.

SUMMARY

Can neural oxidative stress cause prostatitis?

Silver Türk¹, Tiiu Kullisaar²

Introduction. Unless prostatitis symptoms are displayed due to an uroinfection, then prostatitis is due to an unknown mechanism. Different pathogenetic mechanisms are suggested to be responsible for such prostatitis (urine reflux, neuromuscular disorder, dysfunction of urothelium) but clear links between these mechanisms are missing. Oxidative stress (OxS) may be such a linking mechanism.

Aim. To review a new hypothesis about chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome.

Hypothesis. Systemic OxS causes excretion of 8-isoprostanes with urine, which cause lower urinary tract symptoms because of their ability to induce contractions of the bladder and the urethra. Excitation of primary sensory afferents' peripheral processes is sufficient to cause spinal OxS due to mitochondrial overactivation. Spinal OxS can send a signal towards periphery through the very same sensory afferents because the OxS metabolites from the spinal cord can affect the pain receptors on the central processes of the primary sensory afferents. This component of pathogenesis may serve as a relevant link between the symptoms and peripheral biochemical changes in the pelvic organs.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Zhou Z, Hong L, Shen X, et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. *Urology* 2008;71:1091-5.
- Kullisaar T, Turk S, Punab M, et al. Oxidative stress in leucocytospermic prostatitis patients: preliminary results. *Andrologia* 2008;40:161-72.
- Kullisaar T, Turk S, Punab M, Mandar R. Oxidative stress-cause or consequence of male genital tract disorders? *Prostate* (Epub ahead of print).
- Elist J. Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2006;67:60-3.
- Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999;54:960-3.
- Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Braher E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2009;56:544-51.
- Matsumoto S, Hanai T, Matsui T, Oka M, Tanaka M, Uemura H. Evi-prostat suppresses urinary oxidative stress in a rabbit model of partial bladder outlet obstruction and in patients with benign prostatic hyperplasia. *Phytother Res*; 24:301-3.
- Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141:581-9.
- Nickel JC, Downey J, Clark J, et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology* 2003;62:614-7.
- Nickel JC, Pontari M, Moon T, et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 2003;169:1401-5.
- Mandar R, Raukas E, Turk S, Korroviits P, Punab M. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:479-82.
- Kladna A, Kruk I, Michalska T, Berczynski P, Aboul-Enein HY. Characterization of the superoxide anion radical scavenging activity by tetracycline antibiotics in aprotic media. *Luminescence* 2011;26:611-5.
- Türk S, Kullisaar T. Are prostatitis symptoms associated with an isoprostane-mediated vicious circle? *Med Hypotheses* 2011;77:837-40.
- Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ, Azadzi KM. Isoprostane 8-epi-PGF₂α, a product of oxidative stress, is synthesized in the bladder and causes detrusor smooth muscle contraction. *NeuroUrol Urodyn* 2000;19:43-51.
- Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in bacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982;54:729-31.
- Vega RE. Distal urethral web: a risk factor in prostatitis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:180-2.
- Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology* 2007;69:9-16.
- Evans AR, Junger H, Southall MD, et al. Isoprostanes, novel eicosanoids that produce nociception and sensitize rat sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:912-20.
- Morrow JD. The isoprostanes - unique products of arachidonate peroxidation: their role as mediators of oxidant stress. *Curr Pharm Des* 2006;12:895-902.
- Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol* 2007;178:2411-5; discussion 5.
- D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:8-16.
- Wollmuth LP, Sakmann B. Different mechanisms of Ca²⁺ transport in NMDA and Ca²⁺-permeable AMPA glutamate receptor channels. *J Gen Physiol* 1998;112:623-36.
- Nicholls DG. Oxidative stress and energy crises in neuronal dysfunction. *Ann NY Acad Sci* 2008 Dec;1147:53-60.
- Schwartz ES, Kim HY, Wang J, et al. Persistent pain is dependent on spinal mitochondrial antioxidant levels. *J Neurosci* 2009;29:159-68.
- Aikens J, Dix TA. Peroxy radical (HOO·) initiated lipid peroxidation. The role of fatty acid hydroperoxides. *J Biol Chem* 1991;266:15091-8.
- Arisan ED, Arisan S, Kiremit MC, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism in chronic pelvic pain syndrome patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:426-31.
- Yin H, Gao L, Tai HH, Murphey LJ, Porter NA, Morrow JD. Urinary prostaglandin F₂α is generated from the isoprostane

¹ Department of Microbiology, University of Tartu, Tartu, Estonia
² Department of Biochemistry, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Silver Türk, silver.turk@mail.ee

Keywords: prostatitis, superoxide, isoprostanes, TRPA1 channel, pain, oxidative stress

- pathway and not the cyclooxygenase in humans. *J Biol Chem* 2007;282:329–36.
28. Muratani T, Nishizawa M, Matsumura S, et al. Functional characterization of prostaglandin F₂alpha receptor in the spinal cord for tactile pain (allodynia). *J Neurochem* 2003;86:374–82.
 29. Minami T, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, et al. Characterization of the glutamatergic system for induction and maintenance of allodynia. *Brain Res* 2001;895:178–85.
 30. Minami T, Okuda-Ashitaka E, Hori Y, et al. Involvement of primary afferent C-fibres in touch-evoked pain (allodynia) induced by prostaglandin E₂. *Eur J Neurosci* 1999;11:1849–56.
 31. Musiek ES, Breeding RS, Milne GL, Zononi G, Morrow JD, McLaughlin B. Cyclopentenone isoprostanes are novel bioactive products of lipid oxidation which enhance neurodegeneration. *J Neurochem* 2006;97:1301–13.
 32. McGrath CE, Tallman KA, Porter NA, Marnett LJ. Structure-activity analysis of diffusible lipid electrophiles associated with phospholipid peroxidation: 4-hydroxynonenal and 4-oxononenal analogues. *Chem Res Toxicol*;24:357–70.
 33. Taylor-Clark TE, Udem BJ, Macglashan DW, Jr, Ghatta S, Carr MJ, McAlexander MA. Prostaglandin-induced activation of nociceptive neurons via direct interaction with transient receptor potential A1 (TRPA1). *Mol Pharmacol* 2008;73:274–81.
 34. Taylor-Clark TE, McAlexander MA, Nassenstein C, et al. Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononenal. *J Physiol* 2008;586:3447–59.
 35. Rossato MF, Velloso NA, de Oliveira Ferreira AP, de Mello CF, Ferreira J. Spinal levels of nonprotein thiols are related to nociception in mice. *J Pain* 2010;11:545–54.
 36. Anand U, Otto WR, Facer P, et al. TRPA1 receptor localisation in the human peripheral nervous system and functional studies in cultured human and rat sensory neurons. *Neurosci Lett* 2008;438:221–7.
 37. Renes J, de Vries EE, Hooiveld GJ, Krikken I, Jansen PL, Muller M. Multidrug resistance protein MRP1 protects against the toxicity of the major lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *Biochem J* 2000;350 Pt 2:555–61.
 38. Barger SW, Goodwin ME, Porter MM, Beggs ML. Glutamate release from activated microglia requires the oxidative burst and lipid peroxidation. *J Neurochem*. 2007;101:1205–13.
 39. Persson M, Sandberg M, Hansson E, Ronnback L. Microglial glutamate uptake is coupled to glutathione synthesis and glutamate release. *Eur J Neurosci* 2006;24:1063–70.
 40. Turnbach ME, Spraggins DS, Randich A. Spinal administration of prostaglandin E₂ or prostaglandin F₂alpha primarily produces mechanical hyperalgesia that is mediated by nociceptive specific spinal dorsal horn neurons. *Pain* 2002;97:33–45.

Ületunnitöö soodustab depressiivsete häirete kujunemist

Depressiivsed häired on sage terviseprobleem eelkõige arenenud maades. WHO hinnangul on need 2030. aastaks arenenud maades peamised haiguskoormuse põhjustajad. Lisaks personaalsele probleemidele on depressioon ka märkimisväärse majandusliku kahju põhjustaja tööpäevade kaotuse tõttu. Üheks võimalikuks depressiivsete häirete põhjustajaks võib olla ületunnitöö.

Inglismaal korraldatud uuringus jälgiti 5 aasta vältel 1626 meest ja 497 naist keskmises vanuses 47 a depressiivsete häirete kujunemise suhtes sõltuvalt tavalisest tööajast (7–8 tundi päevas) või ületunnitööst (11 ja enam tundi päevas).

Ületunnitöö tegijatel ilmnes 2,5–3,5 korda suurem risk depressiivse häire kujunemiseks võrreldes tavalise tööajaga töötajatega.

Sagedamini kujunes depressioon nooremaealistel naistel, samuti madalama kvalifikatsiooniga, kroonilise somaatilise haigusega ja alkoholi tarvitaval isikutel.

Autorite hinnangul on ületunnitöö mõju vaimsele tervisele tingitud nii psüühilistest kui ka somaatilistest teguritest: töö- ja perekonnaelu võimalik konflikt, raskused töörežiimilt puhkusele üleminekul, pikaajane kõrgem kortisoolitase organismis ja muud tegurid. Mehed ja naised taluvad ületunnitööd erinevalt.

REFEREERITUD

Virtanen M, Stansfeld SA, Fuhrer R, Ferrie JE, Kivimäki M. Overtime work as a predictor of major depressive episode: a 5-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS ONE* 2012;7(1):e30719. doi:10.1371/journal.pone.0030719.

LÜHIDALT