

УДК 615.214.2:616.65-007.61:547.757

П.М. МАРКІН, Н.М. КОНОНЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОКСИПРОСТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Наведені результати вивчення комплексної фармакологічної активності оксипросту на моделі сульпірид-індукованої гіперплазії передміхурової залози. Встановлено, що досліджувана субстанція у дозі 18 мг/кг проявляє виражену антипроліферативну, протинабрякову та антиоксидантну активність, які характеризуються зменшенням абсолютної маси та об'єму передміхурової залози, зниженням вмісту гідроперекисів ліпідів, загального білка та загальної води у тканині передміхурової залози.

Ключові слова: (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтова кислота; доброякісна гіперплазія передміхурової залози; сульпірид

ВСТУП

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є однією з найсерйозніших проблем сучасної урології. Це пов'язано, насамперед, зі значною поширеністю даного захворювання, особливо серед чоловіків зрілого віку [8]. Novara та співавт., піддавши аналізу велику кількість літературних джерел, вказують на те, що ДГПЗ зустрічається у 60% чоловіків у віці 60 років та старше, а також у 80% пацієнтів після 80 років [6,13,15].

Епідеміологічні дослідження вказують на постійне «омолодження» даного захворювання та зростання частоти ДГПЗ у чоловіків у віці 40–49 років до 11,3% [6]. До 30% чоловіків у віці до 80 років переносять оперативне втручання з приводу ДГПЗ, смертність серед даних пацієнтів складає 5–28 осіб на 10000 [10].

Клінічні ознаки ДГПЗ з'являються у чоловіків старше 50 років, проте структурно-функціональні зміни в передміхуровій залозі виникають значно раніше [3].

За даними ВООЗ у теперішній час середній вік українців перевищує вік жителів колишніх союзних республік, у зв'язку з чим реєструється більш високий рівень захворюваності на ДГПЗ. Лише за 2 роки (2007–2009) даний показник збільшився на 10%. Кількість хворих молодше 60 років зросла на 20%, пацієнтів старше 60 років — на 10,8% [7].

Згідно з прогнозами експертів ООН відносно демографічної ситуації, в Україні в період з 2010

по 2025 рік буде спостерігатися збільшення кількості чоловіків старше 60 років, і як наслідок, зростання захворюваності на ДГПЗ.

Таким чином, лікування ДГПЗ є значною медичною та соціальною проблемою у зв'язку з епідеміологічними особливостями захворювання та зростанням кількості хворих на ДГПЗ за останні роки.

Важливе місце в лікуванні ДГПЗ займає медикаментозна терапія, яка базується на результатах новітніх досліджень патогенезу захворювання та механізмів дії лікарських препаратів.

За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України у 2008 р. було зареєстровано 32 лікарські препарати для лікування ДГПЗ, а з урахуванням лікарських форм та доз — 64 [4]. Проте переважна більшість з них діє лише на одну ланку патогенезу, що призводить до відсутності вираженої ефективності проведеної терапії та подальшої поліпрагмазії. Крім того, прийом вже відомих препаратів для лікування ДГПЗ досить часто ускладнюється серйозними побічними ефектами та має ряд протипоказань [9, 12, 14]. Тому пошук досить ефективних та водночас безпечних препаратів з комплексною простатопротекторною дією для лікування ДГПЗ залишається актуальною проблемою.

Метою нашого дослідження стало вивчення комплексної фармакологічної активності нового похідного (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти під умовною назвою «Оксипрост» при експериментальній ДГПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди були проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 180–220 г, які знаходилися на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами [2]. Протягом експерименту з тваринами поводилися відповідно до міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986) і «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001).

Фармакологічну активність досліджуваної субстанції вивчали на стандартній моделі сульпірид-індукованої гіперплазії передміхурової залози у щурів [1]. ДГПЗ моделювали щоденним внутрішньоочеревинним введенням на протязі 30 днів сульпіриду (розчин для ін'єкцій виробництва «Sanofi-Aventis», Франція) у дозі 40 мг/кг.

Згідно з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України фармакологічну активність оцінювали за антипроліферативним, протинабряковим та антиоксидантним ефектами. Піддослідні тварини були розподілені на 4 групи: I-ша група — інтактна, якій вводили ізотонічний розчин натрію хлориду внутрішньом'язово; II-га група (контроль) — щури з ДГПЗ без лікування; III-тя група — тварини з ДГПЗ, яким вводили внутрішньошлунково оксипрост в ефективній дозі 18 мг/кг; IV-та група — щури з ДГПЗ, яким вводили препарат порівняння внутрішньошлунково у розведенні 1:10 в ефективній дозі 1мл/100г. В якості препарату порівняння виступав «Простатофіт» (ТОВ «ЕЙМ»), який чинить комплексну простатопротекторну дію.

Масу тіла тварин визначали 1 раз на тиждень протягом усього експерименту. Через 1 добу після введення останньої дози препаратів піддослідних тварин зважували, забивали шляхом декапітації (попередньо була проведена нарко-

тизація барбітуратами) та виділяли долі передміхурової залози.

Визначали масу латеральних часток передміхурової залози (з точністю до 0,1 мг) та розраховували відносні коефіцієнти маси передміхурової залози [2]. Об'єм латеральних часток вимірювали за допомогою електронного плетизмометра.

Частину зразків передміхурової залози з кожної піддослідної групи висушували в термостаті (при температурі 110°С) та розраховували вміст води у тканині простати за формулою [11]:

$$\text{Загальна вода (\%)} = \left(\frac{M_{\text{сир}} - M_{\text{сух}}}{M_{\text{сух}}} \right) \times 100\%$$

де: $M_{\text{сир}}$ — маса сирої тканини;

$M_{\text{сух}}$ — маса висушеної тканини.

Вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) та загального білка визначали в гомогенаті, який отримали шляхом змішування у фарфоровій ступці зразків передміхурової залози та рідкого азоту; готували гомогенат на 100 мМ трис-НCl буфері (рН 7,4) у співвідношенні 1:5 [16].

Одержані результати обробляли прийнятими методами варіаційної статистики за критерієм t Стьюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-XP», електронних таблиць Excel [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати, отримані в експерименті, показали, що досліджувана субстанція оксипрост пригнічує розвиток запального процесу в передміхуровій залозі, про що свідчить зменшення абсолютної маси передміхурової залози в 1,6 разів, зменшення відносного коефіцієнту маси в 1,7 рази та об'єму в 1,4 рази відносно групи тварин без лікування (табл.1). Отже, фармакологічна ефективність препарату відносно вищевказаних показників складає 65%, 75% та 57% відповідно. Також відмічена тенденція до

Таблиця 1

ВПЛИВ ОКСИПРОСТУ НА ФІЗІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛДПЗ У ЩУРІВ ПРИ СУЛЬПРИД-ІНДУКОВАНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ($X \pm S_x$, $n=10$)

Умови досліджу	Абс. маса, мг	Коефіцієнт маси Ч10-3	Абс. об'єм, мл	Загальна вода, %
Інтактна	104±8,1	0,50±0,02	0,11±0,01	24,4±0,09
Контроль	241±26*	1,08±0,12*	0,23±0,05*	39,1±3,27*
Оксипрост	151±6,4*/** (65%)	0,65±0,04*/** (75%)	0,16±0,01*/** (57%)	29,3±0,35*/** (67%)
«Простатофіт»	132±7*/** (79%)	0,63±0,02*/** (77%)	0,16±0,01*/** (57%)	29,5±2,10** (65%)

Примітка: * — $P \leq 0,05$ відносно інтактної групи;
** — $P \leq 0,05$ відносно контролю.

**ВПЛИВ ОКСИПРОСТУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛДПЗ У ЩУРІВ
ПРИ СУЛЬПІРИД-ІНДУКОВАНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ($X \pm S_x$, $n=10$)**

Умови досліджу	Вміст гідроперекисів ліпідів, нмоль/л МДА/г тканини	Вміст загального білка, мг/г тканини
Інтактна	13,80±0,08	110,6±0,29
Контроль	20,77±1,36*	146,1±3,03*
Оксипрост	15,23±0,25*/** (79%)	106,7±1,17*/** (111%)
«Простатофіт»	17,17±0,44*/** (52%)	125,2±2,05*/** (59%)

Примітка: * — $P \leq 0,05$ відносно інтактної групи;
** — $P \leq 0,05$ відносно контролю.

зниження вмісту загальної води в тканині латеральної частки передміхурової залози (ЛДПЗ) в 1,3 рази (табл.1). В гомогенаті ЛДПЗ на фоні лікування оксипростом помітно знизився вміст ГПЛ та загального білка в 1,4 рази (табл. 2).

Протягом усього періоду дослідження у піддослідних тварин явищ інтоксикації та змін маси тіла не виявлено.

ВИСНОВКИ

Оксипрост на моделі сульпірид-індукованої гіперплазії передміхурової залози у щурів проявляє виражений антипроліферативний, протинабряковий та антиоксидантний ефекти та є потенційною субстанцією для подальшого вивчення в якості простатопротекторного препарату з вираженою комплексною активністю в лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бухтиарова Т.А., Дроговоз С.М., Резников А.Г. и др. Экспериментальные модели для изучения средств лечения гиперплазии предстательной железы: [метод. рекоменд.]. — К.: МЗ Украины, ГЦФ, 2003. — 24 с.
2. Доклінічне дослідження лікарських засобів: [метод. рекоменд.] / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Видав. дім «Авіценна», 2001. — 528 с.
3. Дуру Айинде Д. О профилактике аденомы простаты / Д. Дуру Айинде, З.М. Швец, А.И. Курский // Аденома предстательной железы. — Х.: Факт, 1997. — С. 269–270.
4. Зайченко Г.В. Ринок простатопротекторів в Україні: реалії та перспективи / Г.В. Зайченко, І.М. Риженко, Є.О. Солдатова та ін. // Провізор. — 2008. — №16. — С. 39–41.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. — К.:МОРИОН, 2000. — 320 с.
6. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М., 1999. — С. 169.
7. Пасечников С.П. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, или О чем не говорят мужчины / С.П. Пасечников // Здоровье Украины. — 2011. - №10 (263). — С. 49.
8. Пепенин В. Комплексная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы в послеоперационном периоде / В. Пепенин, В. Спиридоненко, С. Пепенин // Ліки. — 2003. — №9. — С. 52–53.
9. Разумов С. Фитотерапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы / С. Разумов, А. Медведев, Т. Солнцева // Фармац. вестник. — 2002. — №28 (267). — С. 54–56.
10. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы // В сб.: Доброкачественная ги-

- перплазия предстательной железы. — М., 1997. — С. 67–83.
11. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. — М.: ВИНТИ, 1994. — 176 с.
 12. Edwards J.E. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: A systematic review of randomized trials / J.E. Edwards, R.A. Moore // BMC Urol. — 2002. — Vol. 2, Suppl. 1. — P. 14.
 13. Girman C.J., Chute C.G., Panser L.A., et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms / [C.J. Girman, C.G. Chute, L.A. Panser, et al.] // J. Urol. — 1993. — Vol. 150. — P. 85–89.
 14. McKeage K. Alfluzosin: a review of the therapeutic use of the prolongrelease formulation given once daily in the management of benign prostatic hyperplasia / K. McKeage, G.L. Plosker // Drugs. — 2002. — Vol. 62, №4. — P. 633–653
 15. Novara G., Galfano A., Gardi M., Ficcaro V., Boccon Giboni L., Artibani W. Critical review of guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. / [G. Novara, A. Galfano, M. Gardi, V. Ficcaro et al.] // Eur. Urol. — 2006. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. 418–429).
 16. Ohkawa H. Assay for lipid peroxides in animal tissues by tiobarbituric acid reaction / H. Ohkawa, M. Opaki, K. Jadi // Analyt. Biochem. — 1979. — Vol. 95, №2. — P. 351–358.

УДК 615.214.2:616.65-007.61:547.757

П.Н. Маркин, Н.Н. Кононенко

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКСИПРОСТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Приведены результаты изучения комплексной фармакологической активности оксипроста на модели сульпирид-индуцированной гиперплазии предстательной железы. Установлено, что исследуемая субстанция в дозе 18 мг/кг обладает выраженной антипролиферативной, противоотечной и антиоксидантной активностью, которая характеризуется снижением абсолютной массы и объема предстательной железы, снижением содержания гидроперекисей липидов, общего белка и общей воды в ткани предстательной железы.

Ключевые слова: (2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиуксусная кислота; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; сульпирид

UDC 615.214.2:616.65-007.61:547.757

P.N. Markin, N.N. Kononenko

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF OXYPROST IN EXPERIMENTAL BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

The results of the study of complex pharmacological activity of oxyprost on the model of sulpiride-induced prostate hyperplasia have been provided in this work. It is established that the substance investigated at a dose of 18 mg / kg has a pronounced antiproliferative, antiedemic and antioxidant activity. It leads to decreasing of absolute mass and prostate volume, reduction of lipid hydroperoxide, total protein and total water in the tissue of the prostate.

Key words: (2-oxoindoliniliden-3)-2-oxiacetic acid; benign prostate hyperplasia; sulpiride

Адреса для листування:

Надійшла до редакції: