

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогвоз

УДК 616.65 – 002: 616.69 – 008.1

ФАРМАКОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ТАЛАБАЛУ ПОЛЬОВОГО НА МОДЕЛІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ

О.В.Андріяненко, Г.В.Зайченко, Г.С.Тартинська

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження фармакологічної активності густого екстракту Талабану польового на моделі сульпірид-індукованої гіперплазії передміхурової залози у щурів. Встановлено, що введення густого екстракту Талабану польового дозою 100 мг/кг приводить до зменшення проявів гіперплазії простати. За ефективністю простатопротекторної дії досліджуваний екстракт не поступається препарату порівняння простапланту форте дозою 35 мг/кг.

Ефективне лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) залишається актуальною та не до кінця вирішеною проблемою сучасної урології. Медико-соціальна значущість захворювання постійно зростає у зв'язку з тенденцією до старіння чоловічого населення, особливо в економічно розвинутих країнах. Ознаки ДГПЗ виявляються більше ніж у 40% чоловіків до 50 років, а у віковій категорії 70 років та старіше – майже у 90%. У теперішній час питома вага хірургічних втручань при даній патології знизилася до 30%, поступаючись місцем консервативним методам лікування [1, 2, 10]. Зважаючи на кількість ускладнень в післяопераційний період у таких хворих, сьогодні слід враховувати питання розробки та впровадження в клінічну практику нових простатопротекторів з широким фармакологічним спектром дії та оптимальними показниками безпеки [9, 10]. Тенденції останніх років свідчать про зростаючий інтерес як серед лікарів, так і серед пацієнтів до фітопрепаратів [2, 8]. Така популярність обумовлена, насамперед, високою ефективністю, відсутністю суттєвих побічних реакцій, сприятливим фармакоеконімічним профілем лікування препаратами природного походження.

Метою нашого дослідження було експериментальне вивчення фармакологічної активності густого екстракту Талабану польового на моделі ДГПЗ у щурів, яку викликали введенням сульпіриду.

Матеріали та методи

В експерименті використано 24 білих нелінійних щурів-самців масою 300-330 г. Доброякісну гіперплазію передміхурової залози викликали внутрішньоочеревинним веденням сульпіриду (Еглоніл®, Sano-fi Aventis, Франція) дозою 40 мг/кг протягом 30-ти днів [11]. Досліджувані препарати застосовували у лікувальному режимі внутрішньошлунково з 30-го

по 52-й день експерименту. Густий екстракт Талабану польового (ГЕТ) вводили дозою 100 мг/кг, препарат порівняння простаплант форте – 35 мг/кг. Доза ГЕТ була відібрана за результатами попередніх скринінгових досліджень на моделях простатитів різного генезу; доза простапланту форте перерахована з урахуванням коефіцієнта видової стійкості, виходячи з добових доз для людини. На 52-й день експерименту проводили евтаназію тварин та оцінювали клінічні та біохімічні маркери патології.

З урахуванням патогенезу і клінічних проявів захворювання нами були відібрані параметри оцінки загального стану тварин та оптимізовані методи оцінки лікувальної ефективності препаратів, що вивчалися. У сироватці крові визначали вміст відновленого глутатіону (ВГ) як показника стану ферментативної ланки антиоксидантного захисту організму тварин, вміст ТБК-реактивних та дієнових кон'югатів (ДК) як показників активності процесів перекисного окиснення ліпідів, активність простатоспецифічного ферменту кислої фосфатази (КФ) – як показника функціональної активності передміхурової залози (ПЗ), вміст тестостерону – як маркера андрогенного статусу тварин, естрадіолу (E_2) та співвідношення тестостерон/естрадіол. Для характеристики репродуктивної системи тварин оцінювали показники функціонального стану сперматозоїдів, вмісту фруктози в сім'яних пухирцях зміни коефіцієнтів маси андрогенозалежних органів [3].

Результати та їх обговорення

Свідченням порушення функції ПЗ під впливом сульпіриду стало вірогідне підвищення активності простатоспецифічного ферменту КФ у сироватці крові в 2,2 рази з одночасним зниженням її активності в гомогенаті простати в 1,9 рази у тварин групи контрольної патології (табл. 1). Останнє підтверджувало розвиток процесів мембранодеструкції на фоні підвищення проникності мембран ацинусів ПЗ та як наслідок – вихід простатоспецифічного ферменту в кров.

Розвиток патологічного процесу супроводжувався дисбалансом прооксидантної та антиоксидантної систем захисту. Відбувалося вірогідне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові в 5,4 рази та вірогідне зменшення рівня відновленого глутатіону в 1,6 рази (табл. 2).

Внутрішньошлункове введення ГЕТ дозою 100 мг/кг сприяло достовірній нормалізації рівня КФ як у си-

Таблиця 1

Вплив густого екстракту Талабану польового на активність
кислої фосфатази щурів на моделі ДГПЗ, $\bar{X} \pm S_x$

Група тварин, n=8	Інтактні тварини	Контрольна патологія	ГЕТ, 100 мг/кг	Простаплант форте 35, мг/кг
Сироватка крові КФ, кмоль/л*хв	20,08±1,96	44,77±2,45*	21,92±2,05**	26,12±2,13**
Гомогенат простати КФ, кмоль/г*хв	18,91±0,95	10,10±0,33 *	18,35±0,30**	18,22±0,25 **

Примітки: * – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2

Вплив густого екстракту Талабану польового на показники прооксидантно/антиоксидантного
балансу у щурів на моделі ДГПЗ, $\bar{X} \pm S_x$

Група тварин, n=8	Показники (сироватка крові)		
	ТБК, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	ВГ, мкмоль/л
Інтактні тварини	0,09±0,02	0,04±0,86	23,52±1,16
Контрольна патологія	0,53±0,11*	0,23±0,02*	14,04±0,77*
ГЕТ, 100 мг/кг	0,14±0,01**	0,09±0,03**	22,32±0,56**
Простаплант форте, 35 мг/кг	0,24±0,02**	0,16±0,04***	22,15±0,93**

Примітки: * – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$; *** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи ГЕТ, 100 мг/кг, $p \leq 0,05$.

роватці крові, так і в гомогенаті ПЗ, про що свідчила відсутність вірогідних відмінностей показників у лікованих тварин відносно групи тварин інтактного контролю. Застосування ГЕТ сприяло достовірному гальмуванню процесів ПОЛ, нормалізації показників вмісту ДК, ТБК-реактантів та відновленню активності ВГ.

Застосування препарату порівняння простапланту форте викликало аналогічні зміни біохімічних показників у крові та в гомогенаті ПЗ щурів. За ефективністю нормалізувати показники прооксидантного статусу та мембранодеструкції ГЕТ у дозі 100 мг/кг не поступався препарату порівняння простапланту форте та достовірно переважав його за здатністю знижувати вміст ДК в периферійній крові (табл. 2). Результати дослідження свідчили про рівнозначну ефективність досліджуваних препаратів гальмувати процеси мембранодеструкції, що виникали при ДГПЗ, нормалізувати про- та антиоксидантний баланс у самців щурів.

Розвиток патологічного процесу провокував структурно-функціональні порушення в простаті.

У тварин з нелікованою патологією було зареєстровано вірогідне збільшення коефіцієнта маси ПЗ майже на 40%, що вказувало на розвиток гіпертрофії (табл. 3). Під впливом досліджуваного екстракту та препарату порівняння відзначалося зменшення коефіцієнта маси ПЗ до значень тварин інтактного контролю.

Динаміка змін вмісту тестостерону та фруктози є важливими маркерами андрогенної насиченості та фертильності самців. У групі тварин контрольної патології на фоні порушень в ПЗ поряд зі збільшенням коефіцієнта маси простати спостерігалось достовірне зниження рівня тестостерону в периферійній крові в 1,7 рази та фруктози в СП майже в 2,5 рази по відношенню до показників тварин групи інтактного контролю (табл. 4).

Відомо, що при тривалому введенні блокаторів дофамінових рецепторів, в т.ч. сульпіриду, збільшується

Таблиця 3

Вплив густого екстракту Талабану польового на показник коефіцієнта
маси простати на моделі ДГПЗ у щурів, $\bar{X} \pm S_x$, n=8

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ГЕТ, 100 мг/кг	Простаплант форте, 35 мг/кг
Коефіцієнт маси передміхурової залози	0,37±0,02	0,62±0,04*	0,37±0,04**	0,35±0,02**

Примітки: * – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Таблиця 4

Вплив густого екстракту Талабану польового на рівень фруктози тестостерону (Тс), естрадіолу (Е₂) та їх співвідношення на моделі ДГПЗ у щурів, $\bar{X} \pm S_x$

Група тварин, n=8	Рівень фруктози, ммоль/л	Рівень тестостерону, нмоль/л	Рівень естрадіолу, нмоль/л	Співвідношення Тс/Е ₂
Інтактний контроль	3,39±0,23	23,09±1,69	0,146±0,005	159,53±14,03
Контрольна патологія	1,28±0,12*	14,58±1,38*	0,226±0,005*	64,84±6,69*
ГЕТ, 100 мг/кг	2,21±0,10**	20,68±1,32**	0,166±0,007**	125,70±9,70*/**
Простаплант форте, 35 мг/кг	1,56±0,14*/***	20,35±0,87**	0,177±0,008*/**	115,82±6,45*/**

Примітки: * – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$; *** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи ГЕТ, $p \leq 0,05$.

Таблиця 5

Зміни показників функціонального стану сперматозоїдів під впливом густого екстракту Талабану польового на моделі ДГПЗ у щурів, $\bar{X} \pm S_x$

Група тварин, n=8	Кількість сперматозоїдів млн/мл	Патологічні форми % x 100	Рухливість, % x 100	
			активність рухів	час збереження рухливості, хв
Інтактні тварини	44,50±3,80	26,61±2,38	83,75±3,18	313,75±17,99
Контрольна патологія	43,25±3,88	35,50±1,49*	45,25±4,48*	198,75±13,65*
ГЕТ, 100 мг/кг	44,01±3,91	30,52±2,13	64,63±3,35*/**	292,53±25,25**
Простаплант форте, 35 мг/кг	41,75±3,91	31,53±1,93	66,51±2,34*/**	253,13±19,68

Примітки: * – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення показника вірогідні відносно тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

ся рівень пролактину та зменшується вивільнення гонадотропних гормонів. За сучасними уявленнями пролактин стимулює проліферацію та діє як андроген-незалежний супресор апоптозу простатичного епітелію, що призводить до гіперплазії простати [4, 5, 7]. Крім того, підвищення вмісту пролактину активує ароматазу, внаслідок чого збільшується перетворення тестостерону на естрадіол, який і викликає проліферацію клітин ПЗ. Ароматизація андрогенів у естрогени відіграє відповідне значення в канцерогенезі простати [6, 7].

Введення ГЕТ дозою 100 мг/кг дозволило підвищити рівень тестостерону у сироватці крові та, як наслідок, вміст фруктози в сім'яних пухирцях, а також знизити рівень естрадіолу. Останнє дозволило збільшити у самців щурів, які отримували екстракт, співвідношення тестостерон/естрадіол порівняно з тваринами групи контрольної патології.

Під впливом препарату простаплант форте, який вводили у дозі 35 мг/кг, також спостерігали підвищення показників вмісту тестостерону та фруктози, зменшення сироваткового пулу естрогенів, збільшення співвідношення тестостерон/естрадіол. Але як і у групі самців, які отримували ГЕТ, досліджувані показники не досягали рівня інтактних тварин.

У тварин з експериментальною ДГПЗ на 33% збільшувалася кількість патологічних форм сперматозоїдів, зменшувалася їх рухова активність та час

збереження рухливості на 54% та 63% відповідно (табл. 5). Зазначені зміни, як правило, призводять до зниження статевої активності та фертильності. Розвиток патології у тварин групи контрольної патології суттєвим чином не впливав на кількісні показники сперматогенезу, але достовірно погіршував показники їх рухової активності, сприяв збільшенню патологічних форм.

Введення ГЕТ дозою 100 мг/кг у лікувальному режимі приводило до збільшення числа активно рухливих форм сперматозоїдів і подовженню часу збереження їх рухової активності, а також зменшувало кількість патологічних форм.

Показники функціональної активності сперматозоїдів у тварин, які в аналогічному режимі отримували препарат порівняння, також зазнавали позитивних змін порівняно з такими у тварин групи контрольної патології. За своєю ефективністю ГЕТ виявляв однаковий вплив на досліджувані функціональні показники сперматозоїдів та достовірно переважавав фітопрепарат простаплант форте за здатністю впливати на показник часу збереження їх рухливості (табл. 5).

Узагальнюючи отримані результати, можна припустити, що механізм дії досліджуваного густого екстракту Талабану польового при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози може полягати у його здатності гальмувати процеси ПОЛ, нормалізувати

співвідношення андрогенів та естрогенів, відновлювати функціональну активність простати та рухливість сперматозоїдів у самців щурів.

ВИСНОВКИ

1. Густий екстракт Талабану польового на моделі гіпертрофії передміхурової залози у щурів здатний зменшувати прояви патологічного процесу, а саме гальмувати мембранодеструктивні процеси, відновлювати прооксидантно/антиоксидантний баланс в організмі тварин.

2. Під впливом досліджуваного екстракту талабану нормалізується коефіцієнт маси передміхурової залози, збільшується продукція андрогенів, рівень андрогенної насиченості та співвідношення тестостерон/естрадіол, що позитивно впливає на сперматогенез у щурів.

3. За виразністю простатопротекторної дії густий екстракт Талабану польового дозою 100 мг/кг не поступається ефективності препарату порівняння простапланту форте, який вводили дозою 35 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: Литтера, 2006. – 824 с.*
2. *Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. – М.: ООО «МедИнформАгентство», 2010. – 576 с.*
3. *Яковлева Л.В., Зайченко Г.В., Лар'яновська Ю.Б. та ін. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: Метод. рекомендації. – К., 2005. – 35 с.*
4. *Ahonen T.J., Härkönen P.L., Rui H., Nevalainen M.T. // Endocrinol. – 2002. – Vol. 143 (1). – P. 228-38.*
5. *Bolyakov A. // Curr. Opin. Urol. – 2011. – Nov., Vol. 21 (6). – P. 527-534.*
6. *Ellem S.J., Risbridger G.P. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 28, №118 (4-5). – P. 246-51.*
7. *Matzkin H., Chen J., Lewysohn O., Braf Z. // J. Urol. – 1991. – Vol. 145. – P. 309-312.*
8. *Moncada I. // Europ. Urol. Suppl. 1. – 2003. – №2. – P. 3-8.*
9. *Novara G., Galfano A., Gardi M., Ficcaro V. // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 418-429.*
10. *Pai H.H., North C.S., Andriole G.L., Sayuk G.S. // J. Urol. – 2012. – Vol. 187 (6) – P. 2106-2112.*
11. *Van Coppenole F. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 280, №1. – P. 120-129.*

УДК 616.65 – 002: 616.69 – 008.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ НА МОДЕЛИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС

А.В.Андрияненко, А.В.Зайченко, А.С.Тартынская

В статье приведены результаты исследования фармакологического действия густого экстракта Ярутки полевой на модели сульпирид-индуцированной гиперплазии предстательной железы у крыс. Установлено, что густой экстракт Ярутки полевой в дозе 100 мг/кг оказывает выраженное простатопротекторное действие и не уступает по эффективности препарату сравнения простапланту форте в дозе 35 мг/кг.

UDC 616.65 – 002: 616.69 – 008.1

THE PHARMACOLOGICAL EFFICIENCY OF THE THICK EXTRACT OF THLASPI ARVENSE ON THE EXPERIMENTAL MODEL OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN RATS

O.V.Andriyanenkov, G.V.Zaychenko, G.S.Tartynska

The article describes results of the study of the pharmacological action of the thick extract of Thlaspi arvense on the model of sulphiride-induced prostatic hyperplasia in rats. It has been found that the thick extract of Thlaspi arvense in the dose of 100 mg/kg has the prostate protective effect and is as good in its efficiency as the reference medicine Prostaplante forte in the dose of 35 mg/kg.