

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.454.2:616.65-002: 638.135:638.138.1

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРІЇВ “ЛІПРОПРОСТ” НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ ТА ПРОКТИТУ, ВИКЛИКАНИХ РЕКТАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ФЕНОЛУ

О.І.Тихонов, О.В.Біліченко, Т.В.Аверіна

Вінницький національний медичний університет ім. І.І.Пирогова
Національний фармацевтичний університет

Представлені результати ефективності супозиторіїв “Ліпропрост” при експериментальному хронічному простатиті та феноловому проктиті. Показано, що супозиторії мають виражений лікувальний ефект при простатиті, викликаному кріодеструкцією передміхурової залози. Лікування також приводить до значного поліпшення загального стану тварин та стану слизової оболонки прямої кишки та не впливає на масу тіла і ректальну температуру шурів, показники клінічної крові; зменшується площа некрозу слизової оболонки прямої кишки, кількість точкових крововиливів, що активно сприяє регенерації слизової оболонки.

Одним із найбільш поширених неспецифічних захворювань передміхурової залози є хронічний простатит, який спостерігається у чоловіків віком від 22 до 70 років і старше. За даними епідеміологічних досліджень на хронічний простатит страждає 35-58% чоловіків. За даними літератури від 40 до 70% хворих з виразковим колітом спочатку страждають на проктит або проктосигмоїдит [1]. ВООЗ у 1998 р. опублікувала звіт про те, що на сто тисяч населення 80 чоловіків страждають на запальні захворювання прямої кишки. А за результатами дослідження De Dombal F.T. [11] хвороби прямої і товстої кишок зустрічаються в середньому у 300 з 1000 обстежуваних. Наприкінці 20 століття вони набули великого соціального значення, оскільки стали частою причиною тривалої непрацездатності та інвалідності людей як літнього, так і молодого віку [1, 8, 13-16]. Сьогодні спостерігається зростаючий інтерес клініцистів і фармакологів як до проблем захворювань передміхурової залози, так і до значного росту захворювань прямої кишки.

У зв'язку з цим актуальною проблемою сучасної фармакології є розробка нових методів ліку-

вання даних нозологічних груп хвороб. Важливість проблеми обумовлена також і тим, що лікування запальних захворювань одночасно є основним методом профілактики раку прямої і ободової кишок та аденоми простати, що згідно зі статистичними даними стали зустрічатися частіше, ніж рак шлунка [11].

У зв'язку з цим пошук та створення нових простатопротекторних препаратів, здатних впливати на різні ланки патологічного процесу і не проявляти негативного впливу при тривалому прийомі, є актуальною проблемою сучасної медицини.

Особливу увагу в останні 5 років приділяють консервативній терапії з додаванням комплексів природного походження та вітамінів [6]. У зв'язку з цим **метою даної роботи** стало вивчення ефективності нових супозиторіїв “Ліпропрост”, до складу яких входять субстанції на основі прополісу та пилку квіткового, при експериментальному феноловому проктиті та при хронічному простатиті. Фармакологічні дослідження супозиторіїв проводили відповідно до правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986 р.) [12].

Матеріали та методи

Експериментальний простатит викликали у білих нелінійних статевозрілих шурах самцях масою 200-220 г нанесенням на вентральні частки передміхурової залози з відкритої ампули сильного струму хлоретилу протягом 3-5 с. Кріогенний вплив хлоретилу на залозу викликає ураження її тканини з порушенням гемодинаміки, що відповідає одній з теорій розвитку простатиту.

Супозиторії “Ліпропрост” вводили ректально 1 раз на добу, починаючи з першого дня досліду, в дозі 100 мг/кг. Як референс-препарат використовували супозиторії з олією насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг (ВАТ “Монофарм”, Україна).

Антипростатичну дію супозиторіїв оцінювали на 10-ту добу за результатами гематологічних та біохімічних показників.

Для характеристики вираженості запального процесу в передміхуровій залозі в крові досліджували швидкість осідання еритроцитів, загальну кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу.

У сироватці крові визначали інтенсивність процесу перикисного окиснення ліпідів за рівнем ТБК-активних речовин та вмістом малонового діальдегіду (МДА), стан антиоксидантної системи — за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) та кислоти фосфатази (КФ).

У гомогенаті простати досліджували ТБК-реактанти, МДА, ВГ, КФ і лужну фосфатазу (ЛФ) та розраховували фосфатазний індекс (ФІ) — відношення КФ/ЛФ, що свідчило про ступінь андрогенної насиченості організму щурів. Зважували залозу і розраховували її масовий коефіцієнт.

Феноловий проктит викликали за А.М.Ногаллером і Г.А.Трубніковим [7] та за удосконаленням нами методом у модифікації Л.В.Яковлевої і О.С.Євдокимової (1993) [9]. Експерименти проводили на нелінійних щурах масою 180 ± 20 г, яких утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин [12]. Тварини були розподілені на 4 групи (по 10 тварин у кожній): перша — інтактний контроль; друга — контроль з проктитом без лікування; третя — дослідна група, яка отримувала супозиторії “Ліпропрост” у дозі 30 мг/кг (ЕД₅₀); четверта — дослідна група, де тварини отримували препарат порівняння — супозиторії з олією обліпиховою в дозі 30 мг/кг (ЕД₅₀).

Склад супозиторіїв “Ліпропрост”: фенольний гідрофобний препарат прополісу (0,1), ліпофільного екстракту пилку квіткового (0,05), фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа до загальної маси (3,0).

У ранкові години натще щурам скляною паличкою подразнювали анус для рефлексорного вивільнення кишечника. Після чого через металевий зонд в пряму кишку (на глибину 1,5 см) вводили 5% розчин фенолу з розрахунку 0,2 мл на 100 г маси тварини. Затравку фенолом проводили протягом 5 діб 4 рази: першу і другу, а також третю і четверту проводили з інтервалом 24 год, між другим і третім введенням інтервал складав 48 год. Частота введення і концентрація розчину фенолу емпірично підібрані таким чином, щоб викликати запалення та звиразкування слизової оболонки прямої кишки і, за можливістю, довести до мінімуму загальнотоксичну дію хімічного агента. На 6 добу на поверхні слизової оболонки прямої

кишки у тварин розвинувся набряк, гіперемія, крововиливи, широкі ділянки некрозу. Лікування тварин проводили протягом 3 діб з дня останнього введення фенолу.

Критеріями виразності клінічного перебігу проктиту слугували: загальний стан тварин; ректальна температура; динаміка маси тіла; морфологічний склад периферичної крові; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); макроскопічні зміни слизової прямої кишки. На 4 добу лікування тварин декапітували і враховували ступінь ураження прямої кишки в порівнянні з контрольними, нелікованими тваринами: площа некрозу слизової оболонки прямої кишки (мм), стан оболонки прямої кишки в балах, довжина ураженої ділянки прямої кишки від довжини всієї прямої кишки (у %), кількість точкових крововиливів. Для оцінки інтенсивності патологічного процесу і впливу досліджуваних препаратів при описанні морфологічних змін проводили напівкількісну оцінку деяких ознак запалення у балах за трьома параметрами: набряк, гіперемія, крововиливи. Бали присуджували залежно від виразності ознак: 0 балів — ознака відсутня; 1 бал — ознака виражена незначно; 2 бали — ознака виражена помірно; 3 бали — ознака різко виражена. Потім визначали суму балів за трьома вказаними параметрами. Шматочки слизової прямої кишки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином за методом ван Гізона [4]. Гематологічні показники вивчали загальноприйнятими методами [2]. Статистичну обробку даних проводили методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [5].

Результати та їх обговорення

Результати експерименту показали, що хлоретиловий простатит у щурів супроводжувався запальною реакцією, що підтверджувалося зміною гематологічних показників: лейкоцитозом на фоні підвищеної кількості сегментоядерних нейтрофілів і збільшенням показника ШОЕ.

Відомо, що одним з механізмів розвитку простатиту є активація ПОЛ. У наших дослідах також спостерігалось підвищення рівня ТБК-реактивних, МДА, виснаження пулу ВГ у сироватці крові та гомогенаті простати в порівнянні з інтактним контролем (табл. 1). Про зменшення андрогенної насиченості організму експериментальних тварин свідчило зниження ФІ, який був у 3,4 рази меншим, ніж у інтактних тварин.

Вивчення простатопротекторних властивостей супозиторіїв “Ліпропрост” показало, що супозиторії зменшували прояви запального процесу: відмічено зниження кількості лейкоцитів і ШОЕ до рівня інтактного контролю.

Таким чином, під впливом супозиторіїв “Ліпропрост” спостерігалось відновлення гормонального фону в щурів, що підтверджувалося підви-

Таблиця 1
Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на біохімічні показники в гомогенаті простати та сироватці крові щурів на моделі хлоретилового простатиту, n = 10

Показники	Супозиторії “Ліпропрост”	Супозиторії з олією насіння гарбуза
Сироватка крові		
ТБК-реактанти	↓38	↓35
МДА, мкмоль/мл	↓56	↓41
ВГ, мг/мгНв	↑47	↑31
Гомогенат простати		
ФІ	↑3,4 рази	↑2,8 раз
ТБК-реактанти	↓76,0	↓71,0
ВГ, мг/мгНв	↑115,0	↑77,2
МДА, мкмоль/мл	↓115,0	↓89,0

Примітки: ↓ — зменшення (%) показника по відношенню до контролю; ↑ — збільшення (%) показника по відношенню до контролю.

щенням масового коефіцієнту сім’яних пухирців та ФІ.

Під впливом супозиторіїв “Ліпропрост” динаміка показників ПОЛ була спрямована на нормалізацію шляхів перикисного метаболізму ліпідів: вірогідно знижувався вміст ТБК-реактантів і МДА та підвищувався рівень ВГ.

Відмічено, що супозиторії “Ліпропрост” більш виражено впливають на вміст ВГ в гомогенаті простати, ніж у сироватці крові, що свідчить про виражену простатопротекторну дію препарату.

Таким чином, аналіз результатів гематологічних і біохімічних досліджень свідчить про виражений лікувальний ефект супозиторіїв “Ліпропрост” з олією насіння гарбуза при простатиті, викликаному кріодеструкцією передміхурової залози.

Результати дослідження тварин контрольної групи після відтворення проктиту показали, що у них зростали як місцеві, так і загальні ознаки запалення. Місцево реакція на введення фенолу проявилася сильним набряком, багатьма крововиливами, широким некрозом і гіперемією запальної ділянки прямої кишки. Проктит, викликаний фенолом, характеризувався різкою гіперемією періанальної ділянки, кров’яними виділеннями з анусу. Тварини були в’ялими зі зниженим апетитом. За час досліду спостерігалось зменшення маси тіла тварин і підвищення ректальної температури на 1-2°C порівняно з тваринами інтактної групи. Ці зміни супроводжувалися лейкоцитозом, що підтверджує тяжкість захворювання. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників, які займалися лікуванням проктиту в експерименті та клініці [6, 9].

Застосування досліджуваних препаратів послабляло клінічні симптоми захворювання, що виявлялося вже на 2 добу спостереження. Це підтверджувалося насамперед показниками динаміки маси тіла: тварини, яких лікували обома препаратами, швидше відновлювали втрачену вагу, ніж контрольні тварини (табл. 2). Про покращення їх стану свідчили показники ректальної температури, нормалізація та позитивна динаміка гемато-

Таблиця 2
Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на масу тіла щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Строки дослідження	Інтактний контроль	Контроль з патологією	Супозиторії “Ліпропрост”	Супозиторії з олією обліпиховою
Вихідні дані	210,22±9,13	215,21±11,57	214,39±14,17	215,61±9,41
1 доба	213,66±8,35	185,35±13,57*	187,86±17,34	183,57±11,86
2 доба	215,28±10,23	190,43±14,32*	198,42±18,42	195,00±18,45
3 доба	221,04±11,73	192,86±15,01*	201,64±12,36	198,86±13,23

Примітки: * p<0,05 — вірогідно по відношенню до інтактного контролю;
** p<0,05 — вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Таблиця 3
Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на ректальну температуру щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Строки дослідження	Інтактний контроль	Контроль з патологією	Супозиторії “Ліпропрост”	Супозиторії з олією обліпиховою
Вихідні дані	37,1±0,4	37,2±0,3	37,3±0,5	37,6±0,4
1 доба	37,3±0,5	38,2±0,3	38,1±0,2	38,4±0,3
2 доба	36,9±0,3	39,4±0,3*	38,2±0,3**	38,6±0,3*
3 доба	37,0±0,3	38,7±0,2*	37,7±0,4**	38,2±0,2*

Примітки: * p<0,05 — вірогідно по відношенню до інтактного контролю;
** p<0,05 — вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Таблиця 4

Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на показники периферичної крові щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Показники	Строки лікування	Інтактний контроль	Проктит, без лікування	Проктит, який лікували супозиторіями	
				“Ліпропрост”	з олією обліпиховою
Гемоглобін, г/л	1 доба	112,60±6,48	137,50±5,04	132,50±1,88	132,00±3,61
	3 доба	112,60±6,52	111,25±3,90	123,83±4,25**	100,20±4,37
Еритроцити, 10 ¹² /л	1 доба	5,01±0,20	4,76±0,23	4,85±0,15*	5,01±0,26
	3 доба	5,02±0,22	4,25±0,12	5,37±0,09**	5,18±0,16**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	1 доба	9,52±0,80	21,18±3,73	20,47±1,80*	21,64±1,33
	3 доба	9,54±0,86	20,40±2,07	14,22±1,29**	15,46±0,87**
Лейкоцитарна формула, %					
Нейтрофіли: паличко-ядерні	1 доба	4,00±0,48	4,25±0,63	4,33±0,49	4,00±0,71
	3 доба	4,00±0,55	4,75±0,63	4,17±0,48	4,40±0,24
Сегментоядерні	1 доба	11,18±1,72	11,78±0,63	11,17±0,75	10,80±0,97
	3 доба	11,20±1,71	13,50±1,04	12,00±1,15	13,20±1,32
Еозинофіли	1 доба	1,60±0,70	1,25±0,48	1,33±0,33	1,00±0,63
	3 доба	1,60±0,75	3,25±0,48	0,83±0,31*	0,60±0,24*
Лімфоцити	1 доба	80,60±2,00	78,25±1,31	82,17±0,98*	83,20±1,11*
	3 доба	80,60±2,11	76,25±2,63	82,17±0,91	80,20±1,28
Моноцити	1 доба	2,20±0,95	4,25±0,63	0,67±0,33*	1,00±0,45*
	3 доба	2,20±0,97	1,25±0,63	0,83±0,40	1,40±0,40
ШОЕ, мм/год	1 доба	3,30±0,36	9,14±1,71	8,29±1,71	8,86±1,50
	3 доба	3,35±0,38	7,00±1,34**	4,29±0,64	4,57±1,30

Примітки: * p<0,05 — вірогідно по відношенню до інтактного контролю;

** p<0,05 — вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

логічних показників (табл. 3). Разом з цим за період спостереження повна нормалізація гематологічних показників не спостерігалася (табл. 4).

Лікування супозиторіями “Ліпропрост” привело до значного поліпшення загального стану тварин та стану слизової оболонки прямої кишки. Достовірно зменшувався набряк, гіперемія, зменшення площі некрозу в 3,8 рази, скорочення у 3,3 рази довжини ураженої ділянки у порівнянні з контролем.

У групі тварин, яких лікували ректальними супозиторіями з олією обліпиховою, спостерігалося лише деяке поліпшення стану слизової оболонки прямої кишки. За такими показниками як

площа некрозу та довжина ураженої ділянки, щурів цієї групи поступалися дослідній групі тварин, яких лікували супозиторіями “Ліпропрост”.

Отримані дані свідчили про виражену лікувальну дію супозиторіїв “Ліпропрост” на моделі фенолового проктиту та його перевагу над аналогом за фармакологічною дією — супозиторіями з олією обліпиховою.

Гостру токсичність супозиторіїв вивчали при ректальному введенні білим безпородним щурам обох статей вагою 180-200 г. Після введення супозиторіїв у дозі 4500 мг/кг ступінь токсичності оцінювали за зміною загального стану тварин (зовнішній вигляд, поведінкова реакція, актив-

Таблиця 5

Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на стан слизової оболонки щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Умови дослідю	Площа некрозу, мм ²	Стан слизової оболонки в балах	Довжина ураженої ділянки, %	Тварини з виразковими ушкодженнями, %	Кількість точкових крововиливів
Контроль	19,2±1,0	8,7±0,2	63,5±3,2	100	9,3±0,8
Супозиторії “Ліпропрост”	5,0±0,4*	0,8±0,1*	19,2±1,0*	60	2,8±0,2*
Супозиторії з олією обліпиховою	10,5±0,6*	2,0±0,3*	29,8±1,4*	100	6,7±0,4*

Примітки: * p<0,05 — відхилення вірогідне по відношенню до проктиту без лікування.

ність, частота дихання, стан рефлекторної діяльності, вживання їжі, динаміка маси тіла) впродовж 14 днів. Результати експерименту показали, що при введенні препарату щурам в усіх досліджуваних дозах тварини залишилися живими, мали добрий апетит, шкірний покрив був гладким та пухнастим, рефлекторна активність без порушень. Дози 2500-4500 мг/кг вводили впродовж дня у 3-6 супозиторіях. Зважаючи на труднощі при введенні супозиторіїв, подальші дослідження з більш високими дозами не проводили. Таким чином, ЛД₅₀ супозиторіїв з ФГПП та ЛЕПК для щурів при ректальному введенні знаходиться за межами дози 4500 мг/кг.

Оскільки при ректальному шляху введення лікарські речовини всмоктуються з поверхні слизо-

вої оболонки прямої кишки та крізь нижні гемороїдальні вени потрапляють у систему кровообігу, обминаючи воротну вену печінки; за швидкістю ректальний шлях введення наближається до внутрішньоочередовинного. Вивчення гострої токсичності препарату дозволяє віднести його до відносно нешкідливих, оскільки ЛД₅₀ більше 3000 мг/кг.

ВИСНОВКИ

1. Супозиторії "Ліпропрост" проявляють виражену протизапальну і регенераторну дію при експериментальному хлоретиловому простатиті та феноловому проктиті та можуть бути рекомендовані для клінічних випробувань.

2. Супозиторії "Ліпропрост" можна віднести до відносно нешкідливих препаратів, оскільки ЛД₅₀ більше 3000 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашурков М.Г. // Доктор. — 1997. — №1. — С. 64-67.
2. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — Элиста: АПП "Джангар", 1998. — 250 с.
3. Ногаллер А.М., Трубников Г.А. // Пробл. гастроэнтерол. — 1966. — Вып. 1. — С. 39-51.
4. Пирс Э. Гистохимия. — М.: Иностранная литература, 1962. — 962 с.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Основные фармакологические эффекты и дозы. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 192.
6. Тихонов А.И., Азаренко Ю.Н. // Провизор. — 1999. — №9. — С. 37-38.
7. Тихонов В.Н. // Гигиена и санитария. — 1981. — №37. — С. 58-59.
8. Хворостинка В.М., Фещенко І.О., Сокруто О.В. // Сучасна гастроентерол. — 2004. — №6. — С. 58-61.
9. Яковлева Л.В., Авдеева І.І. // Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 46-50.
10. Benda L., Dittrich H., Ferenzi P. et al. // Wien Klin. Wschr. — 1996. — Vol. 3, №6. — P. 1678-1683.
11. De Dombal F.T. The epidemiology of inflammatory bowel disease. — IBD: Oxford Medical Publications, 1993. — P. 96-126.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe. Strasburg, 1986. — №123. — P. 52.
13. Orlay G. // Sydney: Australasian Medical Publishing Company, 1987. — P. 11-52.
14. Parente L., Mugridge K.G. // London: Academic Press, 1993. — P. 169-184.
15. Robinson R.J., Iqbal S.J., Wolfe R. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 1998. — Vol. 12, №3. — P. 213-217.
16. Sakagami M. // Clinical Pharmacokinetics. — 2004. — Vol. 43, №8. — P. 1254.
17. Spocner D.F. // Manufact. Chemist. — 1985. — Vol. 56, №5. — P. 71-75.
18. Thomson W.H. // Br. J. Surg. — 1975. — Vol. 62, №7. — P. 542-552.

УДК 615.454.2:616.65-002: 638.135:638.138.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ "ЛИПРОПРОСТ" НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА И ПРОКТИТА, ВЫЗВАННЫХ РЕКТАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФЕНОЛА

А.И.Тихонов, Е.В.Биличенко, Т.В.Аверина

Представлены результаты эффективности суппозиторий "Липропрост" при экспериментальном хроническом простатите и феноловом проктите. Показано, что суппозитории имеют выраженный лечебный эффект при простатите, вызванном криодеструкцией предстательной железы. Лечение также приводит к значительному улучшению общего состояния животных и состояния слизистой оболочки прямой кишки и не влияет на массу тела и прямокишечную температуру крыс, показатели клинической крови, уменьшают площадь некроза слизистой оболочки прямой кишки, количество точечного кровоизлияния и активно способствуют регенерации слизистой оболочки.

UDC 615.454.2:616.65-002: 638.135:638.138.1

THE EFFICIENCY OF "LIPROPROST" SUPPOSITORIES ON STREAMING INFLUENCE ON THE EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS AND PROCTITIS CAUSED BY RECTAL INTRODUCTION OF PHENOL

A.I.Tikhonov, O.V.Bilichenko, T.V.Averina

The results of the efficiency of "Liproprost" suppositories in the experimental chronic prostatitis and phenolic proctitis are presented. Suppositories have been shown to possess the expressed medicinal effect in treating prostatitis caused by prostate cryodestruction. The treatment also results in the considerable improvement of the general state of animals and the state of the rectum mucous membrane. It does not affect the body weight and the rectal temperature of rats, clinical blood indexes, decreases the area of the rectum mucous membrane necrosis, the amount of point hemorrhage and promotes the active regeneration of the mucous membrane.