

УДК 61.615.322:616.64:612.67

О. О. Єгорова, Л. В. Яковлєва, О. Ю. Кошова

Національний фармацевтичний університет

## ВПЛИВ ЕЛГАЦИНУ НА СТАН ПРО/АНТИОКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ СТАРІЮЧИХ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПАТОЛОГІЙ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

*Досліджено вплив природного поліфенольного препарату прямої антиоксидантної дії таблеток «Елгацин» на стан про/антиоксидантних процесів у сироватці крові щурів за умови експериментальних патологій сечостатевої системи щурів самців. Встановлено, що за умови гіпофункції сім'яників та простатиту у щурів самців передстаречого віку (18 міс.) посилюються процеси ліпопероксидації, що призводить до адекватної відповіді антиоксидантної системи (підвищується вміст відновленого глутатіону та активність каталази). Введення таблеток «Елгацин» щурам сприяло збереженню балансу між red/ox процесами на рівні інтактних тварин. Отримані результати є підґрунтям для подальшого вивчення таблеток «Елгацин» як геропротектора для підвищення адаптаційного резерву чоловічого організму та корекції вікових змін репродуктивної функції.*

**Ключові слова:** поліфеноли; антиоксиданти; старіння; репродуктивна функція чоловіків

### ВСТУП

Численні роботи останніх років переконливо свідчать про те, що «оксидативний стрес» є універсальним чинником захворювань, асоційованих з віком (атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, нейро-дегенеративних), у тому числі захворювань сечостатевої системи (простатитів, гіперплазії передміхурової залози) та зниження фертильності при старінні [13, 17]. З наукової точки зору для уповільнення процесів вікових змін репродуктивної системи та подовження фертильного віку є обґрунтованим застосування засобів з антиоксидантним механізмом дії. У науковій літературі достатньо повідомлень про ефективність антиоксидантних засобів у лікуванні порушень сперматогенезу та зниженої фертильності самців ссавців [11, 14]. Проте дані про застосування антиоксидантів для корекції вікових порушень репродуктивної системи майже відсутні.

У ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету проводиться вивчення геропротекторних властивостей оригінального препарату природного походження – таблеток «Елгацин». Діючими компонентами засобу є елаготаніни – дубильні речовини, що гідролізуються. Субстанція елгацину вперше вилучена із суплідь (шишок) вільхи клейкої і сірої (*Alnus glutinosa* L., *Alnus cinerea* L.) род. Березових (*Betulaeae*) за допомогою методу латентного гідролізу ела-

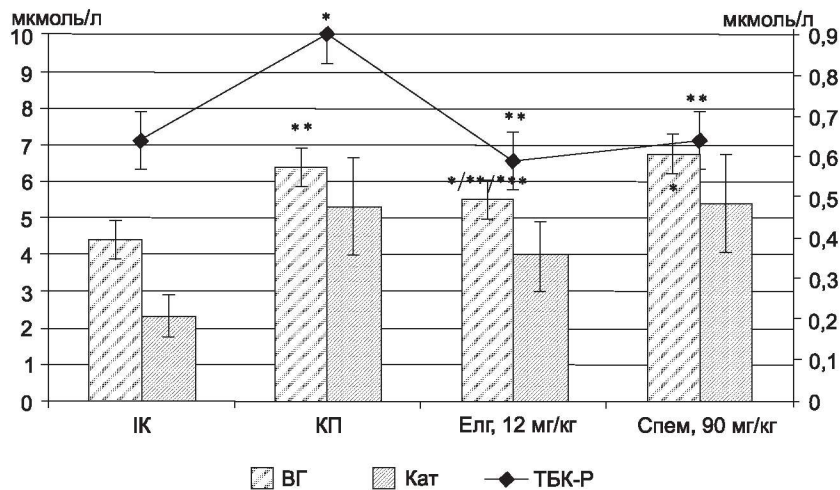
готанінів у м'яких умовах на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету доцентом О. П. Хворост під керівництвом професора А. Г. Сербіна. Субстанція елгацину представлена комплексом продуктів гідролізу у складі елагової кислоти (не менше 70 %), валонієвої кислоти (до 10 %) та продуктів їх взаємодії (решта – до 100 %). У попередніх дослідженнях нами була показана виразна ефективність таблеток «Елгацин» щодо уповільнення вікових змін генеративної функції сім'яників, поліпшення їх морфофункціональних параметрів та відновлення гістоструктури передміхурової залози та сім'яників щурів [5, 6].

Метою даної роботи було визначення впливу таблеток «Елгацин» на стан про/антиоксидантних процесів в організмі старіючих щурів самців за умови експериментальних патологій сечостатевої системи.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведені на 60 статевозрілих аутбредних білих самцях щурів віком 18 міс. та масою 280-310 г. Під час експерименту тварини знаходилися у стандартних умовах при природному світловому режимі «день-ніч» на збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Всі маніпуляції з тваринами здійснювали згідно з принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Strasburg, 1986) [1].

© Єгорова О. О., Яковлєва Л. В., Кошова О. Ю., 2015



**Рис. 1.** Вплив таблеток «Елгацин» на вміст біохімічних показників у сироватці крові щурів за умови гіпофункції сім'яників, викликаной серотоніном, у порівнянні з таблетками «Спеман» ( $n = 7$ ).

Примітки: \* – відмінності статистично значущі щодо групи ІК,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі щодо групи КП,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – відмінності статистично значущі щодо препарату порівняння,  $p < 0,05$ ;  $n$  – кількість тварин у групі.

Визначення впливу таблеток «Елгацин» на стан про/антиоксидантних процесів в організмі старіючих щурів самців проводили на моделях гіпофункції сім'яників щурів, викликаной серотоніном та за умови експериментального простатиту.

Для моделювання гіпофункції сім'яників 28 тварин розподілили на групи по 7 щурів у кожній: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – тварини контрольної патології (КП): щури, у яких моделювали ураження сім'яників підшкірним введенням серотоніну гідрохлориду (виробництва Sigma) у дозі 10 мг/кг щоденно протягом 14 діб [3, 15]. Тваринам 3 і 4 групи профілактично за 2 доби до початку дослідження та одночасно з серотоніном протягом 14 діб вводили внутрішньощунково таблетки «Елгацин» (виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) у дозі 12 мг/кг (за масою таблетки, що еквівалентна 1 мг/кг за субстанцією елгацину) або препарат порівняння, комбінований рослинний препарат таблетки «Спеман®» (виробництва Хіمالая Драг Компані, Індія) у дозі 90 мг/кг. На 15 добу після останнього введення серотоніну проводили евтаназію тварин декапітацією під інгалаційним наркозом.

Хронічне асептичне запалення передміхурової залози викликали шляхом прошивання її шовковою ниткою на межі між вентральною та дорсолатеральною частинами простати [8]. Було сформовано 4 групи по 8 тварин у кожній: 1 група – інтактні щури (ІК); 2 група – контрольна патологія (КП), тварини з модельованою патологією, яким замість препаратів вводили дистильовану воду в еквівалентному об'ємі. Тваринам 3 і 4 групи через 24 години після моделювання простатиту відповідно вводили таблетки «Елгацин» (12 мг/кг) або капсули «Пепонен» (108 мг/кг). На 22 добу дослідження проводили евтаназію тварин декапітацією під інгалаційним наркозом.

Дози препаратів порівняння були визначені за допомогою коефіцієнта перерахунку з добових доз для людини з урахуванням площі тіла тварин [16].

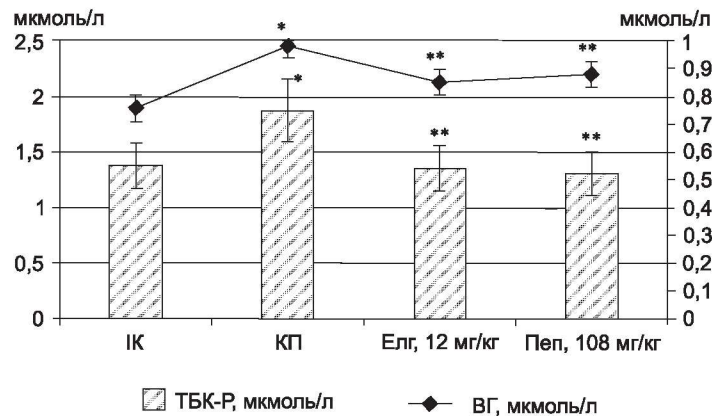
Стан про/антиоксидантного статусу щурів оцінювали за активністю у сироватці крові каталази [5], рівнем відновленого глутатіону (БГ) [13], вмістом речовин, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р) [5].

Отримані експериментальні дані обробляли за допомогою пакету статистичних програм «Statistica, v.6.0»: Для отримання статистичних висновків застосовували критерії Ньюмана-Кейлса або Манна-Уїтні. Відмінності між групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами дані співвідносяться з даними інших дослідників і підтверджують, що за умови експериментальних патологій сечостатевої системи щурів самців відбувається підвищення активності процесів ПОЛ [14, 15]. За умови як гіпофункції сім'яників, так і експериментального простатиту у крові щурів спостерігали підвищення вмісту ТБК-Р в 1,4 рази у порівнянні з групою інтактного контролю (рис. 1, 2). У відповідь на збільшення рівня продуктів ПОЛ підвищувалася активність антиоксидантного захисту: у крові тварин з групи КП спостерігали підвищення вмісту БГ в 1,5 рази та каталази – у 2,3 рази (рис. 1). Зміни всіх досліджуваних показників, окрім каталази, були достовірно значущими у порівнянні з ІК (рис. 1, 2). Збільшення активності ферментативної (каталаза) та неферментативної (БГ) ланок АОС за умови даних патологій спрямовано на інактивацію активних метаболітів кисню та ліпідних радикалів, що можна розцінювати як розвиток компенсаторно-адаптаційних процесів у відповідь на стрес-фактор, у ролі яко-





**Рис. 2.** Вплив таблеток «Елгацин» на показники ПОЛ і АОС у сироватці крові щурів з простатитом, змодельованим прошиванням простати щурів у порівнянні з капсулами «Пепонен» ( $n = 7-8$ ).

Примітки: \* – відмінності статистично значущі щодо групи ІК,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі щодо групи КП,  $p < 0,05$ ;  $n$  – кількість тварин у групі.

го виступають серотонін та механічне ушкодження простати.

Введення таблеток «Елгацин» одночасно з ін'єкціями серотоніну гідрохлориду сприяло відновленню балансу ПОЛ/АОС: інтенсивність процесів ПОЛ та активність антиоксидантного захисту знижувалися до рівня ІК (рис. 1). Препарат порівняння таблетки «Спеман®» чинив однонаправлену з елгацином дію: реєстрували зниження інтенсивності утворення продуктів ПОЛ – рівень ТБК-Р був достовірно нижчим за значення КП, але цей процес відбувався на фоні підвищеної активності антиоксидантної системи. У порівнянні з показниками ІК рівні каталази та ВГ залишалися підвищеними (статистично значуще) (рис. 1), що вказує на деяку напругу антиоксидантної системи.

На моделі експериментального простатиту також визначено виразну ефективність таблеток «Елгацин». У сироватці крові щурів, які отримували засіб протягом 20 діб, вміст ТБК-Р був статистично значуще меншим за значення тварин з групи КП та досягав рівня ІК. Аналогічну динаміку реєстрували і у показника ВГ (рис. 2). Під впливом препарату порівняння капсул «Пепонен» також спостерігали зниження рівня показників ПОЛ/АОС (ТБК-Р і ВГ) у такій же мірі, як і під дією таблеток «Елгацин» (рис. 2).

Таким чином, за умови гіпофункції сім'яників та експериментального простатиту таблетки «Елгацин» виявляють виразну антиоксидантну дію. Основною діючою речовиною субстанції є елагова кислота, що містить у своєму складі чотири ОН-групи, атоми водню яких здатні зв'язувати вільні радикали. В досліді *in vitro* на моделях ферментативного та аскорбатзалежного ПОЛ мікросом із печінки щурів доведена виражена пряма антиоксидантна активність, яка лежить в основі механізму дії таблеток «Елгацин» [6, 9]. Крім того показано, що елгацин виявляє виражену тропність до захисту глутатіонредуктази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – ферментів, які

беруть участь у рециркуляції внутрішньоклітинного пулу глутатіону [10].

Отже, на експериментальних модельних патологіях сечостатевої системи щурів самців таблетки «Елгацин» виявляють виразну антиоксидантну дію: нормалізують баланс у системі ПОЛ/АОС за рахунок збереження пулу антиоксидантних ферментів на фізіологічному рівні. Отримані результати є підґрунтям для подальшого вивчення таблеток «Елгацин» як геропротектора для підвищення адаптаційного резерву організму та корекції вікових змін репродуктивної функції самців ссавців.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС) // В кн.: Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К.: Морион, 1999. – С. 508-545.
2. Егорова Е. А. Новые подходы к фармакологической коррекции возрастных изменений репродуктивной функции в эксперименте на животных / Е. А. Егорова, Л. В. Яковлева, Е. Ю. Кошечкина, Ю. Б. Ларьяновская // Рецепт. – 2014. – № 5 (97). – С. 72-80.
3. Зайченко Г. В. Корекція порушень генеративної функції сім'яників глюкозаміна гідрохлоридом в експерименті / [Г. В. Зайченко, Н. М. Бречка, Є. М. Коренева та ін.] // Проблеми ендокринної патол. – 2009. – № 1. – С. 65-71.
4. Зайченко А. В. Эффективность глюкозамин гидрохлорида при экспериментальном механическом повреждении предстательной железы /

- А. В. Зайченко, Ю. Б. Ларьяновская // Укр. морфол. альманах. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 43-49.
5. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: [метод. рекоменд.] / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. – С.Пб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
  6. Сахарова Т. С. Експериментальне дослідження впливу рослинних препаратів поліфенольного складу на функціонування антипероксидної ферментативної системи печінки / Т. С. Сахарова, Ю. В. Нікітченко, В. М. Дзюба // Мед. хімія. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 52-55.
  7. Яковлева Л. В. Вплив елгацину на вікові зміни морфоструктури сім'яників та передміхурової залози щурів / О. О. Єгорова, Ю. Б. Лар'яновська, О. Ю. Кошова // Фармаком. – 2014. – № 2. – С. 99-106.
  8. Яковлева Л. В. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: [метод. рекоменд.] / [Л. В. Яковлева, Ю. Б. Лар'яновська, О. Я. Міщенко та ін.]. – К., 2005. – С. 35.
  9. Яковлева Л. В. Експериментальне вивчення модулювального впливу елаготаніновмісних препаратів на активність прооксидних ферментів / Л. В. Яковлева, Є. М. Горбань, Т. С. Сахарова // Мед. хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 45-48.
  10. Яковлева Л. В. Порівняльне дослідження впливу препаратів на основі рослинних поліфенолів на активність деяких глутатіонзалежних ферментів / Л. В. Яковлева, Т. С. Сахарова // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 4а (додаток). – С. 93-94.
  11. Ben Abdallah F. Antioxidant supplementations in vitro improve rat sperm parameters and enhance antioxidant enzyme activities against dimethoate-induced sperm damages. / [F. Ben Abdallah, H. Fetoui, N. Zribi et al.] // Androl. – 2012. – Vol. 44, Suppl 1. – P. 272-279.
  12. Beutler E. Improved method for the determination of blood glutathione / E. Beutler, O. Duron, B. M. Kelly // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61, № 5. – P. 882-888.
  13. Calabrese V. Redox homeostasis and cellular stress response in aging and neurodegeneration / [V. Calabrese, C. Cornelius, C. Mancuso et al.] // Methods Mol. Biol. – 2010. – Vol. 610. – P. 285-308.
  14. Çeribaşı A. O. Impact of ellagic acid on adriamycin-induced testicular histopathological lesions, apoptosis, lipid peroxidation and sperm damages / [A. O. Çeribaşı, F. Sakin, G. Türk et al.] // Exp. Toxicol. Pathol. – 2012. – Vol. 64 (7-8). – P. 717-724.
  15. Csaba Z. Intratesticular serotonin affects steroidogenesis in the rat testis / Z. Csaba, V. Csernus, I. Gerdendai // J. Neuroendocrinol. – 1998. – Vol. 10, № 5. – P. 371-376.
  16. Freireich E. J. Quantitative comparison of toxicity anticancer agents in mouse, rat, Hamster, dog, monkey and men / [E. J. Freireich, E. A. Gehan, D. P. Ral et al.] // Cancer Chemother. Rep. – 1966. – Vol. 50, № 4. – P. 219-244.
  17. Hampl R. Impact of oxidative stress on male infertility / R. Hampl, P. Drábková, R. Kandár, J. Stěpán // Ceska Gynkol. – 2012. – Vol. 77 (3). – P. 241-245.
  18. Zajchenko A. V. A positive influence of glucosamine hydrochloride on reproductive functions of male rats / Ia. V. Diakonova, A. V. Zajchenko, L. V. Yakovleva, A. V. Andriyanenkov // PHYTOFARM 2009: 13th Intern. congress, 29-31 July, 2009, Bonn, Germany: abstracts – Bonn. – P. 30.



**УДК 61.615.322:616.64:612.67****Е. А. Егорова, Л. В. Яковлева, Е. Ю. Кошечая****ВЛИЯНИЕ ЭЛГАЦИНА НА СОСТОЯНИЕ ПРО/АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ СТАРЕЮЩИХ КРЫС САМЦОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

Исследовано влияние природного полифенольного препарата прямого антиоксидантного действия таблеток «Элгацин» на состояние про/антиоксидантных процессов в сыворотке крови крыс при экспериментальных патологиях мочеполовой системы стареющих крыс самцов. Установлено, что в сыворотке крови крыс самцов предстарческого возраста (18 мес.) с гипофункцией семенников и простатитом усиливаются процессы ПОЛ, что приводит к адекватному ответу антиоксидантной системы (повышается содержание восстановленного глутатиона и активность каталазы). Введение таблеток «Элгацин» крысам способствовало сохранению баланса между ред/ок процессами на уровне интактных животных. Полученные результаты являются основой для дальнейшего изучения таблеток «Элгацин» как геропротектора для повышения адаптационного резерва организма и коррекции возрастных изменений репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** полифенолы; антиоксиданты; старение; репродуктивная функция мужчин

**UDC 61.615.322:616.64:612.67****O. O. Egorova, L. V. Yakovleva, O. Yu. Koshova****THE INFLUENCE ELGACIN ON THE STATE OF PRO/ANTIOXIDANT PROCESSES IN THE BODY AGING MALE RATS IN EXPERIMENTAL PATHOLOGY UROGENITAL SYSTEM**

The influence of natural polyphenolic preparation of direct antioxidant action, tablets "Elgacin" on the state of pro/antioxidant processes in the serum of rats with experimental pathologies of the urogenital system of the aging male rats has been studied. It is found that in the serum of male rats age of 18 months with hypofunction of the testes and prostate strengthens the processes of lipid peroxidation, which leads to the appropriate response of the antioxidant system (increases the content of reduced glutathione and catalase activity). The introduction of tablets "Elgacin" rats contributed to the balance of red/ox processes at the level of intact animals. The results obtained are the basis for further study tablets "Elgacin" as a geroprotector to enhance the adaptive reserve of the human organism and correction of age-related changes in reproductive function.

**Key words:** polyphenols; antioxidants; aging; reproductive function of men

Адреса для листування:  
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції  
03.06.2015 р.