

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

СОЛДАТОВА ЄЛИЗАВЕТА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 615.322:615.454.2:616.65-002:616.65-007.61

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ
СУПОЗИТОРІЇВ З ФІТОЕКСТРАКТАМИ

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ЗАЙЧЕНКО Ганна Володимирівна,
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного
університету МОЗ України, завідувач кафедри
клінічної фармакології

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ПОДПЛЕТНЯ Олена Анатоліївна,
ДВМЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ
України", завідувач кафедри
загальної та клінічної фармації;

доктор медичних наук, професор
ВОЛОЩУК Наталія Іванівна,
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри фармакології

Захист відбудеться " 29 " січня 2016 р. о 12.00 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий "28" грудня 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої
ради Д 64.605.03
д. фарм. н., професор



Т. С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Доброякісна гіперплазія простати (ДГПЗ) і хронічний простатит (ХП) становлять важливу проблему сучасної урології, що зумовлено їх значною поширеністю і вираженим негативним впливом на якість життя чоловіків. На ХП страждають 40-70 % чоловіків репродуктивного віку (І. І. Горпінченко, 2015). ДГПЗ поширена серед 49,4 % чоловічого населення Європи старше 50 років і має тенденцією до вікового зростання. В Україні за останні роки захворюваність на ДГПЗ зросла на 40 %, а розповсюдженість – на 31 % (В. М. Лісовий, 2009). ДГПЗ та ХП асоціюються із серйозними ускладненнями, зниженням репродуктивних функцій та мільярдами щорічних витрат на охорону здоров'я (J. K. Parsons, 2010; А. С. Князюк, 2012; С. Vuichoud, K. R. Loughlin, 2015; Поворознюк М.В., 2015).

Ефективний менеджмент ХП та ДГПЗ залишається не до кінця вирішеним завданням сучасної урології (А. В. Murphy, R. B. Nadler, 2010; Т. Anothaisintawee, 2011). Простатопротектори синтетичного походження поряд з високою ефективністю, виявляють численні побічні реакції, зокрема погіршують еректильну та репродуктивну функції, не здатні гальмувати прогресування ДГПЗ. Уперше з 2013 р. до клінічних рекомендацій Європейської асоціації урологів увійшли препарати рослинного походження як такі, що мають доведену ефективність при лікуванні ДГПЗ та ХП (А. Descazeaud et al., 2015). Понад 60 % хворих на ДГПЗ надають перевагу фітопрепаратам, серед останніх найбільш популярними є препарати *Serenoa repens* (пальма Сабаль), сливи африканської, кореня кропиви, насіння гарбуза (Н. И. Доста та співавт., 2007; С. А. Костромеев, Є. А. Литвинець, 2009; И. В. Александров, 2011; Н. В. Попова та співавт., 2012). Терапевтична дія фітопрепаратів, зокрема екстрактів кропиви і пальми Сабаль, зростає при їх сумісному застосуванні в одній лікарській формі (С. М. Дроговоз, 2005; Д. І. Дмитрієвський та співавт., 2012; В. Van Asseldonk et al., 2015).

Серед простатопротекторів рослинного походження, що представлені на фармацевтичному ринку України, відсутні препарати, які поряд з екстрактами пальми Сабаль і кропиви містять екстракти насіння гарбуза. Останній виявляє протизапальну, ендотелійпротекторну, гіполіпідемічну, гепатопротекторну, протимікробну, імуномодулювальну дію; стимулює репродуктивні функції та сексуальну активність, що має суттєве значення за наявності у хворих коморбідної патології (Ю. Г. Аляев та співавт., 2007).

Проблема ефективного лікування ДГПЗ та ХП може бути вирішена шляхом розробки нових фітопрепаратів комбінованого складу, зокрема таких, що впливають на різні ланки патогенезу ДГПЗ та ХП, збільшення терапевтичної дози і покращення біодоступності рослинних екстрактів за рахунок оптимізації лікарської форми.

Отже, дисертаційна робота присвячена фармакологічному вивченню нового простатопротектору комбінованого складу у формі ректальних супозиторіїв на жировій (СФ-Ж) та поліетиленоксидній (СФ-ПЕО) супозиторних основах, що містять фітоекстракти *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica* та пропонується для лікування ХП і ДГПЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у межах науково-дослідних програм Національного фармацевтичного університету «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного походження, і їх застосування в медичній практиці» (№ Державної реєстрації 0103U000478), «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956); «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Дисертант є співвиконавцем зазначених тем.

Мета і задачі дослідження. Мета роботи – фармакологічне обґрунтування доцільності розробки нових супозиторіїв комбінованого складу із фітоекстрактами для лікування хронічних абактеріальних простатитів та ДГПЗ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **задачі**:

1. Дослідити фармакологічну дію нових простатопротекторів комбінованого складу СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на моделі скипидарного простатиту у щурів у порівнянні з простаплантом форте.
2. Дослідити ефективність нових простатопротекторів комбінованого складу СФ (Ж) та СФ (ПЕО) в умовах кріотравматичного простатиту у щурів та порівняти їх дію з простаплантом форте.
3. Вивчити лікувальну дію нових простатопротекторів комбінованого складу СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ у щурів та порівняти їх ефективність з простаплантом форте.
4. За результатами проведених експериментальних досліджень на моделях абактеріального простатиту і ДГПЗ порівняти лікувальну дію СФ (Ж) та СФ (ПЕО), обрати зразок-лідер для подальшого поглибленого вивчення фармакологічних і токсикологічних властивостей.
5. Провести дослідження окремих параметрів нешкідливості зразка-лідера: місцевопоздразнювальну дію та гостру токсичність при одноразовому ректальному і внутрішньошлунковому шляхах введення.

Об'єкт дослідження: абактеріальний простатит та доброякісна гіпертрофія передміхурової залози.

Предмет дослідження: фармакологічні властивості супозиторіїв з екстрактами *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica*.

Методи дослідження. При виконанні дисертаційної роботи використовувався комплексний методичний підхід із залученням фармакологічних, токсикологічних, біохімічних, гематологічних, гістологічних і статистичних методів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено комплексне експериментальне фармакологічне дослідження супозиторіїв оригінального складу з екстрактами *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica* на жировій та ПЕО основах. Визначено переваги супозиторіїв на жировій основі. Поглиблено наукові уявлення щодо фармакодинаміки супозиторіїв з обраними фітоекстрактами. З'ясовано, що лікувальна дія СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на моделях абактеріального простатиту була однонаправленою та виявлялася зменшенням

інтенсивності запального процесу (вірогідно знижувався лейкоцитоз та ШОЕ в 1,5 – 1,8 рази, вміст СРБ до рівня інтактного контролю), гальмуванням процесів ПОЛ (про що свідчило зниження рівня ТБК-АП у 1,5 – 2,5 рази), відновленням антиоксидантного захисту (збільшення вмісту відновленого глутатіону у 1,8 – 3.1 рази), превенцією мембранодеструктивних процесів (зниження активності кислоти фосфатази у сироватці крові у 1,9 – 2,0 рази), нормалізацією стану простатичного секрету, збільшенням рівня тестостерону у сироватці крові у 1,5 – 1,7 рази. Обидва тест-зразки покращували гістоархітектоніку передміхурової залози, кількісні та функціональні показники сперматозоїдів в умовах хронічного запального процесу. За деякими показниками (антиоксидантна активність, вплив на рухливість сперматозоїдів) СФ (Ж) достовірно перевершували ефективність СФ (ПЕО). На моделі ДГПЗ супозиторії виявляли практично рівнозначну терапевтичну дію, яка характеризувалася: запобіганням гіпертрофії простати (зменшення коефіцієнта маси ПЗ до значень інтактних тварин); редукцією запалення в простаті (зниження рівня ІЛ-1 β у сироватці крові у 2,2 – 2,6 рази); стабілізацією мембран ацинусів (відновлення нормальної активності КФ у сироватці крові та гомогенаті простати); гальмуванням процесів ПОЛ (вірогідне зниження вмісту ТБК-АП та ДК як у сироватці крові, так і в гомогенаті простати); підвищенням антиоксидантного захисту (збільшення рівня ВГ у сироватці крові відповідно на 31 та 24 %, практична нормалізація його в гомогенаті простати); нормалізацією балансу статевих гормонів (Тс, Е₂, ДГТ) та функціонального стану простати; підвищенням часу збереження рухливості сперматозоїдів і їх рухливих форм; зменшенням ознак проліферації залозистого епітелію. Розширено існуючі дані щодо можливих механізмів синергістичної дії екстрактів *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica*.

За параметрами токсикометрії СФ (Ж) є практично нетоксичними речовинами при внутрішньошлунковому уведенні (V клас токсичності, ЛД₅₀ > 5000 мг/кг) і відносно нешкідливими речовинами при ректальному уведенні (VI клас токсичності, ЛД₅₀ > 3000 мг/кг), не чинять місцевоподразливої дії. Доведено, що супозиторії з фітоекстрактами не поступаються за простатопротекторною активністю і впливом на репродуктивні функції (функціональний стан сперматозоїдів) лікувальній дії препарату порівняння імпортного виробництва «Простаплант форте». Встановлено, що комбінація трьох екстрактів не призводить до підвищення показника гострої токсичності, встановленого для кожного окремого з них.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати обґрунтовують доцільність розробки нового вітчизняного фітопрепарату, що містить екстракти *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica* у вигляді ректальних супозиторіїв на жировій основі, з вираженою простатопротекторною активністю для лікування хронічного абактеріального простатиту та ДГПЗ.

У процесі дослідження вдосконалено існуючий експериментальний підхід щодо моделювання кріотравматичного простатиту, що полягає у застосуванні кріодеструктора «Вартнер®», який запропоновано для впровадження

інформаційним листом про нововведення в сфері охорони здоров'я «Новітні підходи до моделювання кріотравми передміхурової залози в експерименті» № 28-2013, 2013 рік. Запропонований метод впроваджено у науково-дослідну роботу лабораторії фармакології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (протокол №1 від 15.05.2013 р.; відділу низькотемпературного банку біологічних об'єктів ДУ «Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України» (протокол №19 від 04.06.2013 р.).

За результатами досліджень запропонована нова фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози (патент України № 788712013 р.; № 105257, 2014 р.). Супозиторії впроваджено у промислове виробництво на АТ «Лекхім-Харків» як гігієнічно-профілактичний засіб (ТУ У 20.4-2829512401-001:2013 від 16.04.2013 р.), висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/22322 від 03.04.2013 р.). Виробництво супозиторіїв як лікарського засобу внесено до перспективного плану розвитку виробництва на 2014-2016 рр. (лист АТ «Лекхім-Харків» № 28/659 від 28.03.2014 р.)

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею автора. Разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, розроблено програму та методичні підходи до фармакологічного вивчення СФ (Ж) та СФ (ПЕО). Здобувачем проведено: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистичне опрацювання даних, аналіз та узагальнення одержаних результатів, сформульовано висновки. Морфологічні дослідження виконані за консультативної допомоги ст. н. с. ЦНДЛ НФаУ, к. біол. н. Лар'яновської Ю.Б.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були повідомлені та обговорені на: міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука: нові ідеї та концепції» (Дніпропетровськ, 2012), науково-практичній конференції «Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах» (Одеса, 2012), науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні чинники розвитку медичних наук» (Львів, 2012), 2-й міжнародній науково-практичній конференції «Научный поиск в современном мире» (Москва, 2012), науково-практичній конференції «Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики» (Одеса, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них: 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (1 стаття у закордонному виданні), 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 6 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 153 сторінках друкованого тексту, містить 23 таблиці, 42 рисунки. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів власних експериментальних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків та списку використаних джерел літератури. Перелік використаної літератури містить 233 джерела (102 кирилицею, 131 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Об'єкти досліджень були розроблені на кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом д. фарм. н., професора Рубан О. А. Дослідні зразки супозиторіїв з фітоекстрактами такого складу: супозиторії на жировій основі: плодів пальми Сабаль сухий екстракт – 0,25 г, кореню кропиви сухий екстракт – 0,25 г, насіння гарбуза сухий екстракт – 0,25 г, твердий жир до одержання супозиторія масою 2,8 г; супозиторії на поліетиленоксидній основі (ПЕО): плодів пальми сабаль сухий екстракт – 0,25 г, кореню кропиви сухий екстракт – 0,25 г, насіння гарбуза сухий екстракт – 0,25 г, ПЕО 9 : 1 до одержання супозиторію масою 2,8 г.

Усі дослідження проведені на 206 білих статевозрілих нелінійних щурах, 12 кролях, які були вирощені у розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ, згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України (О. В. Стефанов, 2001).

При роботі з тваринами дотримувались «Загальних етичних принципів експерименту на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджені з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Дотримання біоетичних норм засвідчено комісією з біоетики НФаУ (протокол № 2 від 29.02.2012 р.).

Простатопротекторну дію СФ (Ж) та СФ (ПЕО) досліджували на двох експериментальних моделях абактеріального простатиту, в розвитку яких провідну роль відіграють гемодинамічні порушення, але які відрізняються різним патогенезом захворювання: скипидарний простатит і простатит, який викликали кріоураженням простати. Другим етапом нашої роботи було дослідження терапевтичної активності супозиторіїв із фітоекстрактами на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ у щурів.

На всіх експериментальних моделях супозиторії вводили ректально дозою 600 мг/кг (за сумою екстрактів). Як препарат порівняння використовували аналог за медичним призначенням – комбінований фітопрепарат «Простаплант форте» («Dr. Willmar Schwabe GmbH und Co», Німеччина), одна капсула якого містить екстракт плодів пальми Сабаль 160 мг і екстракт коренів кропиви дводомної стандартизований 120 мг. Простаплант форте вводили внутрішньошлунково в дозі 35 мг/кг (за сумою екстрактів), виходячи з максимальної добової терапевтичної дози для людини, перерахованої для щурів за допомогою коефіцієнта видової стійкості (О. В. Стефанов, 2001).

Скипидарний простатит (аналог гострого абактеріального простатиту людини) моделювали відповідно до методичних рекомендацій (Л. В. Яковлева, Г. В. Зайченко і співавт., 2005). Експериментальний кріотравматичний простатит (аналог хронічного абактеріального простатиту людини) викликали накладанням на ПЗ (перешийок та вентральні частини) протягом 5 секунд аплікатора, зрошеного препаратом «Вартнер®» («Фармаспрей», Нідерланди), запропонований нами новий метод, що відображений у інформаційному листі (Г. В. Зайченко і співавт., 2013). ДГПЗ у щурів відтворювали внутрішньочеревинним введенням сульпіриду (Еглоніл, Санофі-Авентіс,

Україна) в дозі 40 мг/кг маси тіла протягом 30 днів (F.Van Coppenole, 2001; A. Bolyakov, 2011).

На моделях простатитів у периферійній крові визначали типові маркери запалення: кількість лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) уніфікованими методами (В. В. Меньшиков и соавт., 1987), вміст С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові напівкількісним методом латексної аглютинації (В. В. Козар, М. Я. Кудря, 2009). Визначали інтенсивність ПОЛ за рівнем ТБК активних продуктів (ТБК-АП) тіобарбітуровим методом і дієнових кон'югатів (ДК) (И. Д. Стальная, Т. Г. Гариашвили, 1977), вміст відновленого глутатіону (ВГ) спектрофотометричним методом за реакцією з 5,5-дитіобіс (2-нітробензойною) кислотою (А. В. Арутюнян и соавт., 2000). У сироватці крові та гомогенаті простати визначили активність кислій фосфатази (КФ) як показника функціональної активності ПЗ методом Боданського (Л. П. Аксененко и соавт., 1994). Для оцінки гормонального статусу організму тварин визначали рівень статевих гормонів у сироватці крові. На моделях простатитів визначали тільки рівень тестостерону, на моделі ДГПЗ, враховуючи важливу роль метаболізму статевих гормонів у патогенезі захворювання, досліджували рівень тестостерону, дигідротестостерону, естрадіолу. Дослідження проводили імуноферментним методом за допомогою стандартних комерційних наборів: «Тестостерон ІФА» (ХЕМА, Росія №/серія REFК209 LOT 204); «Естрадіол ІФА» (ХЕМА, Росія, №/серія REFК208 LOT 112); «Дигідротестостерон ІФА» (DRG ELISA, Фінляндія, №/серія EIA-4132). Вимірювання проводили за допомогою імуноферментного аналізатора (АІФ М/340, 1999). Для більш розширеної оцінки андрогенної насиченості організму тварин на всіх моделях визначали вміст фруктози в сім'яних пухирцях (СП) за методом Н. І. Бокуняєвої (1975); оцінювали характер кристалізації секрету простати за відбитками вентральної частки простати на предметному склі (О. М. Демченко, 2000; О. І. Літус, 2005).

Вивчення гострої токсичності проводили на щурах обох статей при двох шляхах уведення: ректальному, що передбачається для застосування у клінічній практиці, та внутрішньошлунковому, за методом Т. В. Пастушенко (1985). Дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України (О. В. Стефанов, 2001).

Морфологічному дослідженню підлягали зразки простати з різних частин органа: на моделі скипидарного простатиту – дорсолатеральна частка, на моделі кріопростатиту – вентральна частка та зона перешийку між вентральними частками ПЗ, на моделі ДГПЗ – зона перешийка між вентральними частками та прилеглої до нього середньої частини дорсолатеральної частки ПЗ. Зразки тканини готували до світлооптичного дослідження за стандартними методами (Г. А. Меркулов, 1969). Зрізи для оглядової мікроскопії забарвлювали гематоксилином та еозином. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Micros 400. Мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Nikon Vw 5.

Отримані експериментальні дані обробляли методами параметричної та непараметричної статистики (С. М. Лапач зі співавт., 2001; О. Ю. Реброва, 2006) за допомогою стандартного пакету статистичних програми Statistica (версія 6,0).

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження простатопротекторної дії супозиторіїв із фітоекстрактами на моделі скипидарного простатиту.

Відомо, що в патогенезі ХП провідну роль відіграють застій секрету в простаті і порушення гемодинаміки (О. Б. Лоран, А. С. Сегал, 2002). Однією з моделей для оцінки простатопротекторної дії супозиторіїв із фітоекстрактами була обрана модель скипидарного простатиту, перебіг якої відтворює в експерименті гемодинамічні та імунологічні порушення, що виникають при ХП.

Унаслідок уведення скипидару у тварин розвивався генералізований запальний процес, який характеризувався лейкоцитозом та підвищенням ШОЕ на 8-му і 13-ту доби, вірогідним збільшенням у 4 рази концентрації С-реактивного білка (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив супозиторіїв із фітоекстрактами на показники запалення (модель скипидарного простатиту, 13-та доба).

Експериментальні групи	Лейкоцити, 10^9 /л	ШОЕ, мм/год	СРБ, мг/л <i>Me</i>
Інтактний контроль (n = 6)	10,0 ± 0,71	7,30 ± 0,86	2 (2; 2)
Позитивний контроль (n = 6)	23,1 ± 1,70*	19,6 ± 1,12*	8 *(8; 8)
СФ (Ж), 600 мг/кг (n = 6)	14,5 ± 1,12*/**	11,0 ± 0,87*/**	2 **(1; 2)
СФ (ПЕО), 600 мг/кг (n = 6)	15,3 ± 1,18*/**	11,5 ± 0,13*/**	2 **(2; 2)
Простаплат форте, 35мг/кг (n = 6)	15,4 ± 1,16*/**	11,0 ± 0,82*/**	4 **(2; 4)

Примітки:

1. * – відхилення вірогідне відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відхилення вірогідне відносно позитивного контролю, $p < 0,05$;
3. n – кількість тварин в групі

Спостерігалася активація процесів ПОЛ, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів і ДК у сироватці крові щурів відповідно в 5,7 та 3,8 рази і вірогідне зменшення рівня відновленого глутатіону (ВГ) в 3,3 рази.

Наслідком активації процесів вільнорадикального окиснення, що сприяє розвитку дистрофічних процесів (також і асептичного запалення), є пошкодження мембран лізосом макрофагів і епітеліальних клітин простати, про що свідчило вірогідне підвищення активності кислої фосфатази (КФ) у сироватці крові в 2,0 рази з одночасним зниженням її активності в ПЗ в 1,8 рази.

Перебіг патології характеризувався порушенням андрогенної насиченості організму, про що свідчить зменшення концентрації фруктози в сім'яних пухирцях в 2,2 рази та рівня тестостерону в сироватці крові в 1,8 рази. Виявляли

патологічні зміни кристалізації секрету простати. Запальний процес, який розвивався при введенні скипидару, а також супутнє йому зниження андрогенної насиченості організму, викликав достовірно погіршення функціонального стану зрілих сперматозоїдів: зниження концентрації сперматозоїдів, зменшення збереження часу рухливості статевих клітин і кількості їхніх рухливих форм у 2 рази. За даними морфологічних досліджень, уведення скипидару викликало у ПЗ (а саме у ділянці, що безпосередньо прилягає до передньої стінки прямої кишки) виражений запальний процес, деструктивні зміни у деяких кінцевих відділах простатичних залозок, функціональну напругу решти залозок. Зазначені зміни відповідали літературним даним (Л. В. Яковлева, 2005). Запальний процес супроводжувався значними порушеннями з боку локальної гемодинаміки (рис. 1).

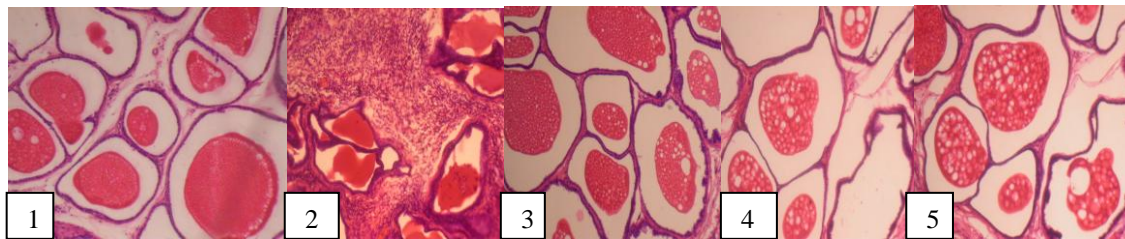


Рис. 1. Морфологічне вивчення ПЗ на моделі скипидарного простатиту.

Примітки: 1 – ПЗ інтактного щура; 2 – ПЗ щура після введення скипидару (виражена продуктивна запальна реакція); 3 – ПЗ щура, якому на тлі скипидарного простатиту вводили СФ (ПЕО) (наявність поодиноких запальних клітин); 4 – ПЗ щура, якому на фоні скипидарного простатиту вводили СФ (Ж) (практично повне відновлення гістоструктури); 5 – ПЗ щура, якому на тлі скипидарного простатиту вводили простаплант форте (помірне збільшення розміру ацинусів простатичних залозок). Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

Лікувальна дія СФ (Ж) та СФ (ПЕО) в умовах скипидарного простатиту виявлялася зниженням інтенсивності системної запальної реакції організму тварин (вірогідне зменшення лейкоцитозу та ШОЕ в обох дослідних групах в 1,5 та у 1,8 раз відповідно та зниження вмісту СРБ до рівня інтактного контролю). Уведення супозиторіїв сприяло відновленню антиоксидантного захисту: рівень ВГ достовірно збільшувався в 2,8 (супозиторії на жировій основі) та 1,9 рази (супозиторії на ПЕО основі). Під впливом супозиторіїв гальмувались процеси ПОЛ: вміст ДК знижувався в 1,3 – 1,4 рази, ТБК-АП – у 2,5 (супозиторії на жировій основі) та 1,5 рази (супозиторії на ПЕО основі). Застосування обох зразків супозиторіїв із фітоекстрактами сприяло нормалізації активності кислій фосфатази у сироватці крові та гомогенаті простати, про що свідчила відсутність вірогідних відмінностей цього показника відносно тварин групи інтактного контролю.

Уведення СФ (Ж) та СФ (ПЕО) сприяло відновленню андрогенної насиченості організму тварин і фізіологічної активності епітелію простати

(нормалізація рівня фруктози в СП, вмісту тестостерону в сироватці крові та позитивний вплив на ступінь кристалізації простатичного секрету).

В умовах скипидарного простатиту обидва зразка супозиторіїв з фітоекстрактами покращували функціональний стан сперматозоїдів щурів, значно зменшували прояви запальної та судинної реакцій у тканині простати, попереджували деструктивні зміни ацинусів простатичних залозок (див. рис. 1).

За виразністю простатопротекторного впливу на цій моделі СФ (Ж) та СФ (ПЕО) виявляли виражену лікувальну дію. СФ (Ж) мали перевагу над СФ (ПЕО) за ступенем гальмування процесів ПОЛ (на 25 % ефективніше знижували показник ТБК-АП, на 32 % ефективніше відновлювали систему антиоксидантного захисту) та здатністю усувати морфологічні прояви патології.

Простатопротекторна активність СФ (Ж) та СФ (ПЕО) в дозі 600 мг/кг на моделі скипидарного простатиту в цілому відповідала дії препарату порівняння «Простапланту форте» у дозі 35 мг/кг, але СФ (Ж) перевершували його ефективність за впливом на процеси відновлення гістоструктури ПЗ.

Дослідження простатопротекторної дії супозиторіїв з фітоекстрактами на моделі кріотравми передміхурової залози. Кріотравматичний простатит викликали накладанням на перешийок та вентральні ділянки простати протягом 5 секунд аплікатора, зрошеного препаратом «Вартнер®». Останній є аерозолем, що містить суміш диметилового ефіру і пропану, який при нанесенні на тканини викликає різке охолодження і розвиток кріотравматичного запалення. Кріотравма спричинила ангіоспазм, ішемію, порушення гемодинаміки та розвиток запалення у ПЗ, що відповідало патогенезу ХП у людини (Ю. Б. Ларьяновская и соавт., 1999).

Відомо, що різні частки ПЗ є гетерогенними за морфологією, білковим складом, вмістом рецепторів до андрогенів, гормональною регуляцією та швидкістю інволюції при зниженні концентрації андрогенів. Вентральні частини простати є андрогензалежними, а дорсолатеральні – естроген залежними (Р. У. Липшульц, И. Клайман, 2000). Враховуючи таку будову ПЗ щурів, доцільним було викликати простатит і у вентральних частинах органа.

Кріотравма викликала у щурів позитивного контролю запальний процес, який супроводжувався збільшенням кількості лейкоцитів у периферійній крові в 2,6 рази на 7-й день експерименту та в 2,8 рази на 11-ту добу, прискоренням ШОЕ (в 2,5 рази та 2,1 рази відповідно, підвищенням вмісту специфічного маркеру запалення, а саме С-реактивного білка (СРБ) у 4 рази на 11-й день дослідження. Розвиток кріотравматичного простатиту (КТП) характеризувався інтенсифікацією процесів ПОЛ на тлі падіння антиоксидантного захисту організму тварин (вірогідне збільшення вмісту у сироватці крові ТБК-активних продуктів у 2,1 рази і ДК у 12,8 разів на 11-й день експерименту та вірогідне зменшення рівня ВГ у 3,2 рази) (табл. 2). Процеси надмірного ПОЛ підсилювали деструктивні процеси в мембранах клітин ПЗ, наслідком чого було підвищення активності КФ у сироватці крові в 2,1 рази та зниження її вмісту в 1,9 рази у гомогенаті органа.

Перебіг КТП характеризувався порушеннями андрогенної насиченості організму тварин, про що свідчило вірогідне зменшення вмісту фруктози в сім'яних пухирцях у 2,25 рази та тестостерону у сироватці крові в 1,8 рази. Зміни рівня андрогенізації тварин в умовах кріотравми ПЗ підтверджувались змінами у характері кристалізації простатичного секрету. Наявність запального процесу і супутнє зниження рівня андрогенізації обумовило порушення функціональної активності сперматозоїдів у щурів (достовірно зменшувалися концентрація сперматозоїдів у 2 рази, кількість активних рухливих форм, скорочувався час збереження рухової активності статевих клітин в 1,6 рази).

Таблиця 2

Вплив супозиторіїв з фітоекстрактами на показники прооксидантно/антиоксидантного балансу в сироватці крові щурів на моделі кріотравматичного простатиту, $\bar{X} \pm S_x$

Експериментальні групи	Показники		
	ВГ, мкмоль/л	ТБК, ммоль/л	ДК, ммоль/л
Інтактні тварини	17,5 ± 2,61	0,12 ± 0,04	0,05 ± 0,01
Позитивний контроль	5,47 ± 0,69*	0,25 ± 0,03*	0,65 ± 0,03*
СФ (Ж), 600 мг/кг	17,1 ± 2,16**	0,17 ± 0,05	0,07 ± 0,01**
СФ (ПЕО), 600 мг/кг	10,2 ± 1,31*/**	0,16 ± 0,04	0,07 ± 0,01**
Простаплант форте, 35 мг/кг	14,2 ± 1,62**	0,20 ± 0,03	0,06 ± 0,02**

Примітки:

1. * – відхилення вірогідне відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відхилення вірогідне відносно позитивного контролю, $p < 0,05$;
3. n – кількість тварин в групі.

За результатами морфологічних досліджень, кріотравма викликала у ПЗ щурів зміни, що характеризувалися насамперед пошкодженням простатичних залозок у зоні впливу флогогену і, як наслідок, зменшенням кількості нормально функціонуючих залозистих одиниць. Ці зміни часто поєднувалися з вираженою продуктивною запальною реакцією як у залозистій, так і парапростатичній тканинах, різкими порушеннями місцевої геодинаміки (рис. 2).

Уведення СФ (Ж) та СФ (ПЕО) за умов КТП гальмувало розвиток системного запального процесу, знижуючи його інтенсивність та вираженість: на 7-му і 11-ту добу експерименту вірогідно зменшувалися кількість лейкоцитів та показник ШОЕ відносно показників тварин групи позитивного контролю у середньому за обома групами відповідно в 1,8 та 1,6 рази; вірогідно знижувався рівень СРБ у сироватці крові (при застосуванні супозиторіїв на жировій основі в 2 рази, на ПЕО основі — до рівня інтактних тварин).

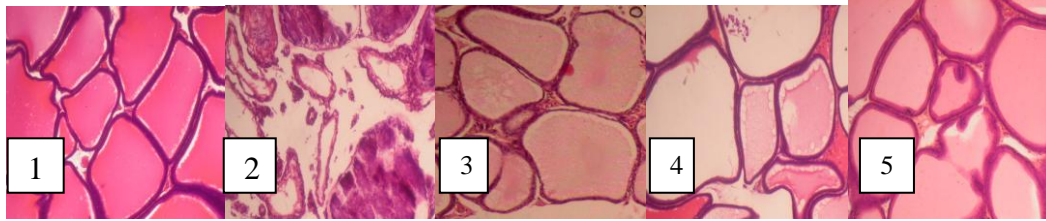


Рис. 2. Морфологічний стан ПЗ на моделі кріотравматичного простатиту

Примітки: 1 – ПЗ інтактного щура; 2 – ПЗ щура з КТП (деструкція частини ацинусів, потоншення стінок); 3 – ПЗ щура, якому на фоні КТП вводили СФ (ПЕО) (нормальний стан ацинусів різних простатичних залозок); 4 – ПЗ щура, якому на фоні КТП вводили СФ (Ж) (стан ацинусів різних простатичних залозок практично не змінено); 5 – ПЗ щура, якому на фоні КТП вводили простаплант форте (стан ацинусів різних простатичних залозок не змінений). Збарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

СФ (Ж) та СФ (ПЕО) в умовах патології сприяли гальмуванню процесів ПОЛ і підвищували антиоксидантний захист організму тварин: нормалізувався вміст ДК у сироватці крові, знижувався показник ТБК-АП у середньому в 1,5 рази, вірогідно підвищувався рівень ВГ у сироватці крові у 3,1 під впливом СФ (Ж) та в 1,9 рази під впливом СФ (ПЕО). Внаслідок здатності досліджуваних препаратів стабілізувати мембрани простатичних ацинусів та зменшувати процеси деструкції клітинних мембран під їх впливом нормалізувалась активність КФ як у сироватці крові, так і в гомогенаті простати до рівня інтактного контролю. Застосування СФ (Ж) та СФ (ПЕО) в умовах патології сприяло достовірному зростанню концентрації фруктози в СП порівняно з тваринами позитивного контролю в 1,6 і 2,0 рази відповідно та підвищенню концентрації тестостерону в 1,6 рази. Підвищення рівня андрогенізації тварин підтверджувалось відновленням кристалограми секрету простати.

Введення обох зразків супозиторіїв поряд з покращенням андрогенізації організму тварин привело до повної нормалізації функціональної активності сперматозоїдів на фоні лікування СФ (Ж) або достовірного її підвищення на фоні лікування СФ (ПЕО). За результатами гістологічних досліджень, ефективність застосування СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на моделі КТП характеризувалася збільшенням секреторних одиниць ПЗ, які активно функціонують, зниженням запальної реакції та місцевих судинних розладів (рис. 2). Простатопротекторна активність СФ (Ж) дещо перевищувала дію СФ (ПЕО) за рахунок більш вираженого впливу на відновлення антиоксидантного захисту простати, покращення функціонального стану сперматозоїдів, морфологічний стан простатичних залозок. Це пояснюється кращим вивільненням та збільшенням біодоступності ліпофільних БАР з фітоекстрактів, які забезпечують фармакодинаміку нового простатопротектору комбінованого складу. СФ (Ж) відповідали за простатопротекторною активністю препарату порівняння «Простапланту форте».

Механізм лікувальної дії СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на обох моделях простатиту зумовлений, на наш погляд, насамперед протизапальною, антиоксидантною та мембраностабілізуювальною активністю, які реалізувалися за рахунок синергістичної дії екстрактів, що входять до складу препарату. Зокрема, для екстракту пальми Сабаль доведена протизапальна і протинабрякова активність, що обумовлена пригніченням синтезу медіаторів запалення, зокрема простагландинів і лейкотрієнів (Е. Б. Мазо, С. В. Попов, 2008; С. А. Костромеев, И. В. Александров, 2011). Екстракт коренів кропиви чинить імуномодулювальну дію, яка обумовлена пригніченням автоімунних процесів в ПЗ при запальних процесах (W. Jr Vahlensieck, 2002). Екстракт насіння гарбуза за рахунок вмісту β -ситостеролу, сквалену, насичених та поліненасичених жирних кислот, каротиноїдів, вітаміну Е, коензиму Q, селену чинить виражену антиоксидантну дію, активує систему макрофагів, зменшує набряк і покращує мікроциркуляцію, стимулює обмінні процеси у ПЗ (Т. В. Бомко, Н. Ф. Маслова та співавт., 2002; В. В. Мирошников, 2005). Антиоксидантна активність відіграє важливу роль і в поліпшенні функціонального стану сперматозоїдів в умовах запального процесу в простаті. Так, у спермі пацієнтів, як при бактеріальному, так і при абактеріальному простатиті, доведено розвиток оксидативного стресу. Він обумовлений, з одного боку, гіперпродукцією активних форм кисню (АФК), а з іншого – пригніченням антиоксидантного захисту (J. M. Potts, F. F. Pasqualotto, 2003, A. C. Williams, W. C. Ford, 2005; Є.А. Литвінець, 2006; В. А. Божедомов и соавт., 2010). Як відомо, у сперматозоїдів відсутні ферментативні та неферментативні системи антиоксидантного захисту. Надлишкова продукція АФК призводить до пошкодження мембран сперматозоїдів, зниження їх рухливості і порушення здатності до запліднення (D. X. Xu et al., 2003; V. Zorn et al., 2003).

Фармакологічне дослідження супозиторіїв з фітоекстрактами на моделі ДГПЗ у щурів. Враховуючи ефективність СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на моделях простатиту, наступним етапом було дослідження їх дії на моделі сульпіридиндукованої ДГПЗ у щурів.

Введення сульпіриду щурам викликало посилення процесів мембранодеструкції (вірогідне підвищення активності КФ у сироватці крові в 2,2 рази з одночасним зниженням її активності в гомогенаті простати в 1,9 рази) та інтенсифікацію процесів ПОЛ і зниження антиоксидантного захисту: рівень ТБК та ДК підвищувався відповідно у сироватці крові в 5,4-4,6 разів та у 2,2-2,6 рази у простаті, а вміст ВГ у сироватці крові і гомогенаті ПЗ знизився відповідно в 1,7-1,6 рази ($p < 0,05$). Це підтверджує важливу роль оксидативного стресу в патогенезі ДГПЗ (П.Г. Сторожук, 2007; М.В. Кочетов, 2008; О.С. Федорук та співавт., 2014). В розвитку ДГПЗ важливу роль відіграє цитокін ІЛ-1 β (G.J. Van Leenders et al., 2003; G Novara. et al., 2006). Останній також вважають маркером запалення в тканині простати при ДГПЗ. За рівнем ІЛ-1 β можна судити про активність патологічного процесу (В. А. Базарний и соавт., 1999; J. Yang, 2004). Одержані нами дані показали збільшення вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові тварин групи позитивного контролю порівняно з показником інтактних тварин у 3,2

рази ($p < 0,05$), що свідчить про інтенсивність запалення в простаті. Тривале введення антагоністів дофамінових рецепторів, яким є сульпірид, супроводжується збільшенням рівня пролактину. Останній стимулює проліферацію клітин, діє як андрогенонезалежний супресор апоптозу простатичного епітелію, як одного складових у патогенезі ДГПЗ (F. Van Corpenolle et al., 2001). Крім того, підвищений вміст пролактину активує 5- α -редуктазу й ароматазу, внаслідок чого збільшується перетворення тестостерону (Тс) на дигідротестостерон (ДГТ) та естрадіол (E_2). Останній сприяє активізації фібробластів, виробленню фібропластичного фактора росту і проліферації сполучної тканини в ПЗ (E. Scerwood et al., 1992;). Одержані нами результати збігаються з даними літератури. Так, введення щурам сульпіриду сприяло розвитку гіпертрофії простати (вірогідне збільшення коефіцієнта маси ПЗ на 68 %) і зниженню вмісту фруктози в сім'яних пухирцях; зниженню (на 64 %) рівня Тс і підвищенню рівня ДГТ та E_2 (на 106 та 68 % відповідно), що закономірно призводило до достовірного збільшення співвідношення E_2 /Тс і ДГТ/Тс (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив супозиторіїв із фітоекстрактами на рівень тестостерону (Тс), естрадіолу (E_2), дигідротестостерону (ДГТ) у сироватці крові щурів та їх співвідношення на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ, $\bar{X} \pm S_x$

Експериментальні групи	Тс, нмоль/л	E_2 , нмоль/л	ДГТ, пкмоль/л	E_2 / Тс	ДГТ/Тс
Інтакtnий контроль (n = 6)	27,6 \pm 3,14	0,22 \pm 0,01	604,3 \pm 91,2	0,008	0,022
Позитивний контроль (n = 6)	9,9 \pm 1,4*	0,37 \pm 0,022*	1247,0 \pm 137,5*	0,037*	0,125*
СФ (Ж) (n = 6)	25,0 \pm 1,62**	0,25 \pm 0,01**	681,8 \pm 75,7**	0,01	0,027
СФ (ПЕО) (n = 6)	26,6 \pm 2,74**	0,24 \pm 0,02**	643,5 \pm 50,6**	0,009	0,024
Простаплант форте, 35 мг/кг (n = 6)	24,6 \pm 2,90**	0,23 \pm 0,01**	672,0 \pm 40,8**	0,009	0,027

Примітки:

1. * – відхилення достовірне відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відхилення достовірне відносно позитивного контролю, $p < 0,05$.
3. n – кількість тварин в групі.

Гормональний дисбаланс, який виникав за умов ДГПЗ, погіршував властивості простатичного секрету, що виявлялося змінами кристалограми відбитків ПЗ. Зміни гормонального статусу тварин в умовах ДГПЗ призводили до погіршення функціонального стану епідидимальних сперматозоїдів (вірогідне зниження часу рухливості в 1,6 рази і рухливих форм в 1,9 рази, підвищення кількості патологічних форм). Однак, на відміну від результатів, одержаних у попередніх дослідах (на двох моделях простатиту), в даному експерименті не

спостерігали зниження концентрації статевих клітин. Можливо, вказані порушення стану сперматозоїдів пов'язані насамперед з відносною гіперпролактинемією, що розвивалася після введення сульпіриду. Морфологічно у щурів визначали вогнищеву гіперплазію простатичного епітелію у зоні перехідка між вентральними частками і в середній частині дорсолатеральної частки ПЗ. Подібна вогнищева гіперплазія простатичного епітелію певною мірою нагадувала проліферацію епітелію аденоматозного характеру при ДГПЗ у людини (рис. 3).

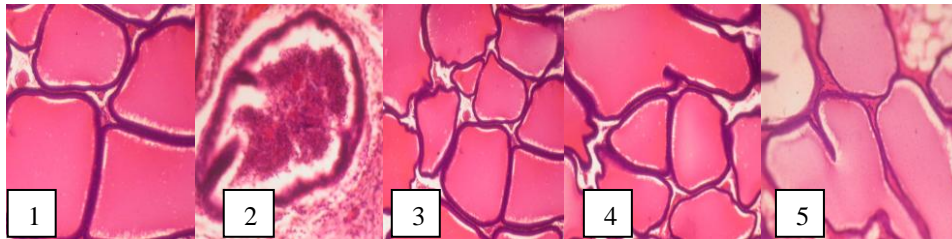


Рис. 3. Морфологічний стан ПЗ на моделі ДГПЗ.

Примітки: 1 – ПЗ інтактного щура (нормальний стан ацинусів простатичних залозок); 2 – ПЗ щура після моделювання сульпіридом ДГПЗ (злушення епітеліальних клітин у просвіт ацинуса, гіперплазія епітелію); 3 – ПЗ щура, якому на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ вводили СФ (ПЕО) (нормальний однорядний характер розташування епітелію ацинусів); 4 – ПЗ щура, якому на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ вводили СФ (Ж) (більшість ацинусів простатичних залозок не змінені, відсутність проліферації епітелію); 5 – ПЗ щура, якому на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ вводили простаплант форте (нормальний розмір, форма і стан секрету в ацинусах простатичних залозок). Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

Уведення на тлі ДГПЗ у лікувальному режимі протягом 21-ої доби супозиторіїв з фітоекстрактами виявлялося стабілізацією мембран ацинусів (відновлювалась активність КФ у сироватці крові та гомогенаті простати), гальмуванням процесів ПОЛ (вірогідно знижувався вміст ТБК-АП та ДК як в сироватці крові, так і в гомогенаті простати), підсиленням антиоксидантного захисту у сироватці крові і практично повним відновленням у гомогенаті ПЗ. Під впливом супозиторіїв з фітоекстрактами і препарату порівняння вірогідно знизився вміст $\text{IL-1}\beta$ практично до рівня інтактного контролю.

Лікувальна дія супозиторіїв виявлялася зменшенням коефіцієнта маси ПЗ до значень інтактних тварин та відновленням гормонального балансу, про що свідчив той факт, що рівень статевих гормонів у сироватці крові та їх співвідношення не відрізнялися від показників інтактних тварин. Показником нормалізації андрогенної насиченості організму самців стало і достовірне підвищення вмісту фруктози в сім'яних пухирцях до рівня інтактного контролю та відновлення кристалограми простатичного секрету.

За даними гістологічного вивчення тканин ПЗ, СФ (Ж) та СФ (ПЕО) за умов лікувального режиму введення, сприяли значному зменшенню ознак

проліферації залозистого епітелію (були відсутні масивні проліферати епітелію та дистрофічні зміни епітеліальних клітин, злущення клітин у просвіт ацинусів).

Уведення супозиторіїв із фітоекстрактами і препарату порівняння сприяло покращенню репродуктивних показників, зокрема збільшенню часу збереження рухливості сперматозоїдів і кількості активних рухливих форм ($p < 0,05$). Ефективність СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ у щурів обумовлена насамперед вмістом в екстрактах фітостеролів. Основні ланки механізму дії фітостеролів на гіперплазовану простату можна представити наступним чином: пригнічення активності обох ізоферментів 5- α -редуктази; перешкоджання взаємодії ДГТ з андрогенчутливими рецепторами ядер клітин простати; блокування взаємодії пролактину зі специфічними рецепторами на епітелії ПЗ; антиестрогенна дія; зменшення запальної реакції і набряку за рахунок пригнічення синтезу простагландинів і лейкотрієнів; інгібувальна дія на фактори росту і проліферацію епітеліальних клітин; посилення апоптозу епітеліальних і стромальних клітин у ПЗ (R. Vela-Navarrete et al., 2003; S. Pecaro, 2006; Е. Б. Мазо, С. В. Попов, 2008; С. А. Костромеев, 2010).

На моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ СФ (Ж) та СФ (ПЕО) виявляли практично рівнозначну терапевтичну дію, яка була еквівалентною ефективності простапланту форте.

Результати вивчення гострої токсичності свідчать, що супозиторії з фітоекстрактами належать до практично нетоксичних речовини при внутрішньошлунковому введенні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) і відносно нешкідливих речовин при ректальному введенні (VI клас токсичності, $LD_{50} > 3000$ мг/кг). Уведення супозиторіїв не викликало ознак інтоксикації протягом всього періоду спостереження (14 діб); не чинило негативного впливу на стан внутрішніх органів і гонад, не викликало місцевоподразнювальної дії. Поєднання в одній лікарській формі трьох екстрактів *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica* не приводило до підвищення показника гострої токсичності, встановленого для кожного окремого з них.

ВИСНОВКИ

Хронічний простатит і доброякісна гіперплазія передміхурової залози становлять актуальну медичну і соціальну проблему, що обумовлено їх значною поширеністю, частими репродуктивними і сексуальними ускладненнями та вираженим негативним впливом на якість життя чоловіків. Терапія цих захворювань є складною і не завжди ефективною, особливо при поєднанні ДГПЗ і ХП: за деякими даними, у 50-70 % хворих на ДГПЗ виявляють морфологічні ознаки хронічного запалення простати. Хронічний запальний процес у свою чергу є предиктором виникнення раку ПЗ, який є головною причиною смерті чоловіків похилого віку.

У дисертації наведені результати експериментального дослідження, що сприяли вирішенню актуального наукового завдання сучасної фармацевтичної науки та полягали в фармакологічному обґрунтуванні доцільності розробки

нових супозиторіїв із фітоекстрактами *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica* для лікування хронічних абактеріальних простатитів та ДГПЗ.

1. На моделі скипидарного простатиту СФ (Ж) та СФ (ПЕО) виявляють виражену простатопротекторну активність: зменшують інтенсивність системної запальної реакції (знижують лейкоцитоз та ШОЕ в 1,5 і в 1,8 рази відповідно та вміст СРБ до рівня інтактного контролю); відновлюють прооксидантно/антиоксидантний баланс, попереджають мембранодеструктивні процеси (знижують вміст ДК у сироватці крові в 1,3-1,4 рази, ТБК-АП – у 2,5-1,5 рази); нормалізують активність КФ у сироватці крові та гомогенаті ПЗ; відновлюють андрогенну насиченість організму тварин та фізіологічну активність епітелію простати (нормалізують вміст фруктози в СП, рівень тестостерону в сироватці крові); поліпшують функціональний стан сперматозоїдів; за даними морфологічних досліджень – гальмують розвиток запально-деструктивних проявів у ПЗ.

Простатопротекторна активність СФ (Ж) та СФ (ПЕО) в дозі 600 мг/кг на моделі скипидарного простатиту в відповідає дії препарату порівняння «Простапланту форте» у дозі 35 мг/кг, але СФ (Ж) перевершували його ефективність за нормалізувальним впливом на гістоструктуру ПЗ.

2. На моделі кріотравматичного простатиту СФ (Ж) та СФ (ПЕО) чинять виражену простатопротекторну дію: вірогідно знижують прояви системного запалення (вірогідно зменшують кількість лейкоцитів і ШОЕ в 1,8 і 1,6 рази; рівень СРБ у сироватці крові); пригнічують процеси ПОЛ і підвищують активність антиоксидантної системи захисту (достовірно знижують рівень ДК у сироватці крові, показник ТБК-АП у середньому в 1,5 рази, підвищують рівень ВГ в сироватці крові у 1,9-3,1 рази, нормалізують активність КФ як у сироватці крові, так і в гомогенаті ПЗ); відновлюють функціональну активність простати (збільшують вміст фруктози в СП в 1,6 і 2 рази, нормалізують властивості секрету простати); покращують андрогенну насиченість організму за показником зростання рівня тестостерону в 1,6 рази, сприяють відновленню функціональних показників сперматозоїдів і гістоструктури ПЗ. Супозиторії з фітоекстрактами відповідали ефективності простапланту форте.

3. На моделі ДГПЗ сульпірид-індукованої ДГПЗ СФ (Ж) та СФ (ПЕО) проявили здатність попереджати розвиток гіперплазії ПЗ, що відбивалося зменшенням коефіцієнта маси ПЗ на 35,5-38,7 %, відсутністю запалення (зниження рівня ІЛ-1 β у сироватці крові практично до рівня інтактного контролю); стабілізацією мембран ацинусів, гальмуванням процесів ПОЛ (вірогідне зниження вмісту ТБК-АП та ДК як у сироватці крові, так і в гомогенаті простати); підвищенням антиоксидантного захисту (збільшення рівня ВГ у сироватці крові відповідно на 31 та 24 %, нормалізація його в гомогенаті простати); відновленням балансу статевих гормонів (Тс, Е₂, ДГТ) та функціонального стану простати; підвищенням часу збереження рухливості сперматозоїдів і їх рухливих форм; зменшенням морфологічних ознак проліферації залозистого епітелію. На даній моделі не виявлено достовірної різниці у ефективності СФ (Ж), СФ (ПЕО) та простапланту форте.

4. На двох моделях ХП та сульпірид-індукованої ДГПЗ тест-зразок на жировій супозиторній основі – СФ (Ж), виявив більшу лікувальну дію, ніж на ПЕО основі. За виразністю простатопротекторного впливу на моделі скипидарного простатиту СФ (Ж) мали перевагу над СФ (ПЕО) за здатністю гальмувати процеси ПОЛ (на 25 % ефективніше знижали показник ТБК-АП, на 32 % ефективніше відновлювали систему антиоксидантного захисту) та усувати морфологічні прояви патології. Простатопротекторна активність СФ (Ж) на моделі кріотравматичного простатиту перевищували дію СФ (ПЕО) за рахунок більш вираженого впливу на відновлення антиоксидантного захисту простати, покращення функціонального стану сперматозоїдів і морфологічного стану простатичних залозок. Це пояснюється кращим вивільненням та збільшенням біодоступності ліпофільних БАР з фітоекстрактів, які забезпечують фармакодинаміку нового простатопротектору комбінованого складу. Тест-зразок СФ (Ж) обраний для поглиблених фармакологічних та токсикологічних досліджень.

5. За результатами токсикологічних досліджень СФ (Ж) відносяться до практично нетоксичних речовин при внутрішньошлунковому введенні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) і відносно нешкідливих речовин при ректальному введенні (VI клас токсичності, $LD_{50} > 3000$ мг/кг), не чинять місцевоподразнювальної дії.

6. Отримані результати дозволяють рекомендувати подальші доклінічні та клінічні дослідження супозиторіїв із фітоекстрактами *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica* на жировій основі для поповнення арсеналу вітчизняних ліків простатопротекторами природного походження та імпортозаміщення у даній фармакотерапевтичній групі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фармакологічне вивчення простатопротекторної дії супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / Є. О. Солдатова, В. І. Гриценко, Г. В. Зайченко // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 28–31. (Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті).
2. Фармакологічне обґрунтування створення супозиторіїв з рослинною сировиною для лікування простатитів / Є. О. Солдатова, В. І. Гриценко, Г. В. Зайченко // Вісник фармації. – 2012. – № 3 (71). – С. 64–67. (Особистий внесок здобувача – аналіз і опрацювання літературних даних, проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті).
3. Исследование фармакотерапевтической активности суппозиторий с фитоекстрактами на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс / А. В. Зайченко, Е. А. Солдатова, В. И. Гриценко // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – № 25 (168), Вып. 24/1. – С. 181–187. (Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, участь у написанні статті).

4. Фармакологічне обґрунтування розробки супозиторіїв, що містять сухі екстракти *semenis Cucurbitae* Pers., *fructus Serenoa Repens* та *radices Urticae* Dioicae, для лікування хронічного простатиту / Г. В. Зайченко, Є. О. Солдатова, В. Ф. Осташко, В. І. Гриценко // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 5 (34). – С. 69–73. (Особистий внесок здобувача – аналіз і опрацювання літературних даних, проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті).
5. Evaluation of therapeutic action of suppositories with phytoextracts regarding the results of morphological study of prostate / G. V. Zaychenko, E. O. Soldatova, V. F. Ostashko, Yu. V. Larianovska // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 4. – С. 42–47. (Особистий внесок здобувача – аналіз і опрацювання літературних даних, проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті).
6. Ринок простатопротекторів в Україні: реалії та перспективи / Г. В. Зайченко, І. М. Риженко, Є. О. Солдатова, О. Г. Чистяков, О. В. Андріяненков // Провизор. – 2008. – № 16. – С. 39–41. (Особистий внесок здобувача – аналіз і опрацювання літературних даних, участь у написанні статті).
7. Пат. 105257 Україна, МПК А61К9/02, А61К36/889, А61К36/185, А61К36/45, А61Р13/08. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / Гриценко В. І., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Тімченко М. М., Солдатова Є. О. – № а201208125 ; заявл. 02.07.12 ; опубл. 25.04.14, Бюл. – № 8. (Особистий внесок здобувача – здійснення патентного пошуку, участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка опису до патенту).
8. Пат. 78871, Україна, МПК А61К36/00, А61К 9/02, А61Р13/08. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози / Гриценко В. І., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Тімченко М. М., Солдатова Є. О. – № U201208037 ; заявл. 02.07.12 ; опубл. 10.04.13, Бюл. № 7. (Особистий внесок здобувача – здійснення патентного пошуку, участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка опису до патенту).
9. Дослідження простатопротекторної дії супозиторіїв з фітоекстрактами на моделі доброякісної гіперплазії передміхурової залози / Є. О. Солдатова, Г. В. Зайченко // Медична наука: нові ідеї та концепції : зб. матеріалів міжнар. наук.–практ. конф. м. Дніпропетровськ, 9-10 лист. 2012.– Д. : Вид. *Salutem*, 2012 – С. 128.
10. Вивчення простатопротекторної дії супозиторіїв з фітоекстрактами на жировій та ПЕО основах в умовах експерименту / Є. О. Солдатова, Г. В. Зайченко // Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах : матеріали наук.–практ. конф., м. Одеса, 23-24 лист. 2012 – Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2012. – С. 19-21.
11. Фармакологічне обґрунтування створення нових фітосупозиторіїв для лікування гіперплазії передміхурової залози / В. І. Гриценко, Є. О. Солдатова, О. В. Андріяненков // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: матеріали міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, м. Одеса, : 19-20 квітня 2012, Вид. ОНМУ, 2012. – С. 76-77.

12. Вплив супозиторіїв з фітоекстрактами на перебіг простатиту, викликаного кріотравмою передміхурової залози / Є. О. Солдатова, Г. В. Зайченко // Сучасні чинники розвитку медичних наук: матеріали між нар. наук.-практ. конф., м. Львів, 16-17 лист. 2012. – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2012. – С. 84-85.
13. Исследования простатопротекторного действия суппозиторий с оригинальной фитокомпозицией для лечения простатитов / В. И. Гриценко, Е. А. Солдатова, А. В. Зайченко, Е. А. Рубан // Научный поиск в современном мире : материалы 2-й междунар. науч.-практ. конф., г. Москва, 20 дек. 2012. – М. : Изд-во Перо, 2012. – Ч. 2. – С. 172–175.
14. Дослідження гострої токсичності супозиторіїв з фітоекстрактами / Є. О. Солдатова // Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики : матеріали наук.-практ. конф. – Одеса, 18-19 вер. 2015.– Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2015. – С. 14-18.
15. Новітні підходи до моделювання кріотравми передміхурової залози в експерименті : інформ. лист № 28 – 2013 / Г. В. Зайченко, О. В. Андріяненков, Є. О. Солдатова, С. Р. Гевоян. – К. : Укрмедпатентінформ, 2013. – 4 с. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень).

АНОТАЦІЯ

Солдатова Є. О. Фармакологічне дослідження простатопротекторної дії супозиторіїв з фітоекстрактами. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2015.

Дисертація присвячена дослідженню простатопротекторної активності СФ (Ж) та СФ (ПЕО), діючими речовинами яких є екстракти *Serenoa repens*, *Cuscuta peruviana*, *Urtica dioica*. Супозиторії з фітоекстрактами в дозі 600 мг/кг (за сумою екстрактів) виявляють виражену простатопротекторну активність на трьох експериментальних моделях у щурів (простатит, викликаний ректальним введенням скипидару, кріотравматичний простатит і сульпірид-індукована гіперплазія ПЗ). Лікувальний вплив СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на стан ПЗ щурів на обох моделях абактеріального простатиту виявляється гальмуванням системної запальної реакції, відновленням прооксидантно/антиоксидантного балансу, попередженням мембранодеструктивних процесів, запобіганням розвитку запалення в дорсолатеральній частині залозистої тканини простати (скипидарний простатит), зниженням місцевої запальної реакції у вентральній частині простати (кріотравматичний простатит), відновленням структурно-функціональної активності простати, функціонального стану сперматозоїдів, поліпшенням андрогенної насиченості організму тварин.

Терапевтична ефективність СФ (Ж) та СФ (ПЕО) на моделі сульпірид-індукованої ДГПЗ у щурів характеризувалася запобіганням гіпертрофії простати, відсутністю запальної реакції, пригніченням інтенсивності процесів ПОЛ та відновленням антиоксидантного захисту організму, нормалізацією балансу

статевих гормонів (Тс, Е₂, ДГТ), відновленням фізіологічної активності простати, підвищенням рухливості сперматозоїдів, зменшенням ознак проліферації залозистого епітелію простати. Простатопротекторна активність СФ (Ж) дещо перевищувала дію СФ (ПЕО) і дорівнювала активності препарату порівняння «Простапланту форте» в дозі 35 мг/кг на всіх експериментальних моделях.

За результатами вивчення гострої токсичності при однократному введенні встановлено, що СФ (Ж) належать до V класу токсичності речовин «практично нетоксичні речовини» при внутрішньошлунковому введенні і до VI класу токсичності речовин «відносно нешкідливі речовини» при ректальному шляху введення. Супозиторії не чинять місцевоподразнювальної дії.

Ключові слова: супозиторії з фітоекстрактами, самці-щури, простатопротектори, хронічний абактеріальний простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

АННОТАЦИЯ

Солдатова Е. А. Фармакологическое исследование простатопротекторного действия суппозиториев с фитоэкстрактами. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2015.

Работа посвящена исследованию простатопротекторной активности суппозиториев на жировой и полиэтиленоксидной основах (СФ (Ж) и СФ (ПЭО)), действующими веществами которых являются экстракты *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica*. Установлено, что суппозитории с фитоэкстрактами в дозе 600 мг/кг (по сумме экстрактов) проявляют выраженную простатопротекторную активность на трех экспериментальных моделях (скипидарный простатит, криотравматический простатит и сульпирид-индуцированная доброкачественная гиперплазия предстательной железы) у самцов крыс.

Лечебное действие СФ (Ж) и СФ (ПЭО) моделях острого и хронического абактериального простатита проявляется торможением системной воспалительной реакции, восстановлением прооксидантно/антиоксидантного баланса, предупреждением мембрано-деструктивных процессов, сосудистой реакции в дорсолатеральной части железистой ткани простаты (скипидарный простатит), увеличением активно функционирующих секреторных единиц в вентральной части простаты, снижением местной воспалительной реакции (криотравматический простатит), нормализацией структурно-функционального состояния предстательной железы (ПЖ) и функциональной активности сперматозоидов крыс, улучшением андрогенной насыщенности организма животных.

Терапевтическая эффективность СФ (Ж) и СФ (ПЭО) на модели сульпирид-индуцированной ДГПЖ у крыс характеризуется предотвращением

гипертрофии простаты (уменьшение коэффициента массы ПЖ на 35,5-38,7 %), отсутствием признаков вторичного воспаления (достоверное снижение содержания IL-1 β в сыворотке крови практически до уровня интактных животных), угнетением интенсивности ПОЛ и восстановлением антиоксидантной защиты организма (повышение в сыворотке крови соответственно на 31 та 24 % содержания восстановленного глутатиона, полная нормализация показателя – в гомогенате простаты), увеличение синтеза половых гормонов (Тс, Э₂, ДГТ), восстановлением физиологической активности ПЖ (увеличение продукции фруктозы в среднем на 70 %), повышением функциональной активности сперматозоидов, уменьшением морфологических признаков пролиферации железистого эпителия простаты.

Эффективность СФ (Ж) и СФ (ПЭО) обусловлена комплексным действием БАВ экстрактов, входящих в их состав.

На двух моделях ХП та сульпирид-индуцированной ДППЖ тест-образец на жировой суппозиторной основе – СФ (Ж), проявлял более высокое лечебное действие, чем суппозитории на ПЭО основе. По выраженности простатопротекторной активности на модели скипидарного простатита СФ (Ж) имели преимущество над СФ (ПЭО) по способности тормозить процессы ПОЛ (на 25 % эффективнее снижали показатель ТБК-АП, на 32 % эффективнее восстанавливали систему антиоксидантной защиты), устранять морфологические проявления патологии. Простатопротекторная активность СФ (Ж) на модели криотравматического простатита превышала таковую у СФ (ПЭО) за счет более выраженного влияния на систему антиоксидантной защиты простаты, улучшения функционального состояния сперматозоидов и морфоструктуры простаты. Это поясняется лучшим высвобождением и увеличением биодоступности липофильных соединений из фитоэкстрактов, которые обеспечивают фармакодинамику нового простатопротектора комбинированного состава. Тест-образец СФ (Ж) выбран для углубленных фармакологических и токсикологических исследований. На всех экспериментальных моделях простатопротекторная активность СФ (Ж) была эквивалентна терапевтическому действию препарату сравнения «Простапланту форте».

Изучение безвредности показало, что СФ (Ж) не проявляют местнораздражающего действия, по данным токсикометрии относятся к V классу токсичности «практически не нетоксичные вещества» при условии внутрижелудочного введения и к VI классу токсичности «относительно безвредные вещества» при ректальном пути введения (согласно классификации К. К. Сидорова). Полученные результаты позволяют рекомендовать дальнейшие доклинические и клинические исследования суппозиториев с фитоэкстрактами *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica* на жировой основе для расширения арсенала отечественных лекарственных средств простатопротекторами природного происхождения и импортозамещения в данной фармакотерапевтической группе.

Ключевые слова: суппозитории с фитоэкстрактами, самцы-крысы, простатопротекторы, хронический абактериальный простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

SUMMARY

Soldatova E. A. Pharmacological surveys of prostate protection activity of suppositories with phytoextracts. – Manuscript.

This is for the degree of candidate of pharmaceutical sciences of specialty 14.03.05 – Pharmacology. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2015.

The work is devoted to research of prostate protection activity of fat-based and polyethylene oxide (PEO) based suppositories with extracts *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica*.

It was found that suppositories with phytoextracts in 600 mg/kg dosage (by the sum of extracts) exhibit pronounced prostate protection activity in three experimental models in male rats (turpentine prostatitis, criotraumatic prostatitis and sulphiride-induced prostate hyperplasia).

Protective effect of suppositories with phytoextracts on the state of rat prostates in both models of prostatitis is exhibited in the inhibition of systemic inflammatory response, recovery of prooxidant/antioxidant balance, prevention of membrane destruction processes, prevention of inflammation, cardiovascular reactions and destruction in the dorsolateral part of the prostate glandular tissue (turpentine prostatitis), increasing of the actively functioning secretory units in the ventral part of prostate and reducing of local inflammatory response (criotraumatic prostatitis), normalization of the structural and functional condition of prostate and functional activity of sperm cells in rats, improving of androgen saturation of animal bodies. Therapeutic efficacy of suppositories with phytoextracts in rats with benign prostatic hypertrophy is characterized by preventing of prostate hypertrophy, lack of signs of secondary inflammation, inhibition of lipid peroxidation intensity and recovery of body antioxidant defenses, normalizing balance of sex hormones (testosterone, estradiol, dihydrotestosterone) recovery of prostate physiological activity, increase sperm motility, decrease in the morphological signs of prostate glandular epithelium proliferation. Pharmacological efficacy of investigated suppositories is due to complex action of biologically active substances extracts within them. Prostate protection activity of suppositories with fat-based phytoextracts was somewhat outbalanced the action of PEO-based suppositories and did not yield comparator – 35 mg/kg Prostaplan Forte – in activity in all the studied models.

The results of acute toxicity study at a single administration allows to refer suppositories with phytoextracts to V class of toxicity – virtually non-toxic substances at intragastric K. K. administration and to VI class of toxicity – relatively harmless substances at rectal route of administration.

Key words: suppositories with phytoextracts, rat males, prostate protectors, chronic antibacterial prostatitis, benign prostate hyperplasia.

Підписано до друку & .%2.201) . Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Гарнітура Times ET. Ум. друк. арк. \$,- . Друк ризографічний. Наклад 100 прим.
Замовлення № %2& /2!% .

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП Петров В. В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137
тел. (057) 778-60-34; e-mail:bookfabrik@rambler.ru