ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.454.2:615.322:616.65

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТІВ

Є.О.Солдатова, В.І.Гриценко, Г.В.Зайченко

Національний фармацевтичний університет

Проведені фармакологічні дослідження супозиторіїв на основі сировини рослинного походження для лікування простатитів. Для відтворення експериментального простатиту використовували модель гемодинамічних та імунологічних порушень у передміхуровій залозі – модель скипидарного простатиту. За результатами фармакологічних досліджень встановлено, що розроблені супозиторії як на ліпофільній, так і на гідрофільній основах виявляють виразну простатопротекторну дію. Супозиторії на ліпофільній основі за окремими показниками дещо перевищують фармакологічну активність лікарської форми, виготовленої на гідрофільній основі.

Проблема лікування захворювань передміхурової залози останнім часом набуває все більшої актуальності. Хронічний простатит (ХП) є одним з найбільш поширених урологічних захворювань у чоловіків [5, 8, 10, 12, 13, 16].

У сучасних схемах фармакотерапії простатитів важливе місце належить фітопрепаратам [4, 6]. Препарати рослинного походження мають високу біодоступність, широкий спектр терапевтичної дії, можуть застосовуватись пацієнтами впродовж тривалого часу [7].

Для лікування захворювань передміхурової залози найчастіше використовують фітопрепарати, які містять біологічно активні речовини сагової пальми, африканської сливи, тополі чорної, кропиви, гарбуза [1, 4, 14]. Ефективність цих рослин обумовлена наявністю у них вільних жирних кислот, тритерпенів, фітостеролів, особливо ситостеролів, механізм дії яких передбачає пригнічення синтезу простагландинів у простаті, гальмування продукції глобуліну в печінці, що зв'язує статеві гормони, антимікробний, мебраностабілізувальний, антиоксидантний, протизапальний, спазмолітичний ефекти, здатність покращувати гемодинаміку та відновлювати сексуальну функцію [7, 11, 14, 15].

Аналізуючи асортимент сучасних простатопротекторів слід зазначити, що більшість препаратів представлена препаратами іноземного виробництва, які практично випускаються у вигляді таблеток і капсул. Незначна частина припадає на частку ліків у краплях і гранулах. Найменший відсоток складають лікарські засоби у формі супозиторіїв [3]. Виходячи з вищенаведеного, доцільним є розробка простатопротекторів саме у вигляді супозиторіїв, оскільки це найбільш оптимальна лікарська форма для лікування захворювань передміхурової залози.

У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі заводської технології ліків під керівництвом проф. О.А.Рубан розроблено нову фітокомпозицію у вигляді супозиторіїв для лікування простатитів, яка містить рослинні екстракти плодів пальми сабаль, кореня кропиви, насіння гарбуза.

Метою наших досліджень стало фармакологічне дослідження лікувальної дії нових супозиторії з рослинною сировиною на моделі експериментального простатиту у щурів.

Експериментальна частина

Супозиторії з рослинними екстрактами виготовляли методом виливання у форми на гідрофобній (твердий жир) та гідрофільній (сплав поліетиленоксидів 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) основах.

Для відтворення експериментального простатиту використовували модель гемодинамічних та імунологічних порушень у передміхуровій залозі – модель скипидарного простатиту згідно з методичними рекомендаціями, затвердженими ДФЦ МОЗ України [2].

Вивчення простатопротекторної дії супозиторіїв проводили на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях. Як препарат порівняння використовували простаплант форте (Dr.Willmar Schwabe GmbH und Co, Німеччина), який вводили внутрішньошлунково у дозі 35 мг/кг.

Щури-самці масою 250-350 г були розподілені на 4 групи: інтактні щури (здорові щури), контрольна патологія – тварини, яких після відтворення патології не лікували, дві дослідні групи тварин, яким протягом 13 діб на фоні патології ректально вводили супозиторії з рослинними екстрактами або внутрішньошлунково препарат порівняння простаплант форте. Оцінку ефективності лікування проводили на

Таблиця 1

Динаміка маркерів запалення у сироватці крові під впливом супозиторіїв з рослинною сировиною та простапланту форте на моделі скипидарного простатиту у щурів, $\overline{X}\pm S_X$

Групи тварин, n=6	Показники		
	лейкоцити, 10^9/л	ШОЕ, мм/год	СРБ, *Me (LQ÷UQ)*
8-а доба досліду			
Інтактний контроль	10,00±0,71	7,30±0,86	-
Контрольна патологія	22,00±1,27*	19,36±0,91*	-
Супозиторії (ліпофільна основа)	16,00±0,71*/**	11,40±0,47*/**	-
Супозиторії (гідрофільна основа)	16,20±0,80*/**	12,02±1,13*/**	-
Простаплант форте	16,00±0,84*/**	11,54±1,14*/**	-
13-а доба досліду			
Контрольна патологія	23,05±1,7*	19,60±1,12*	8* (8÷8)
Супозиторії (ліпофільна основа)	14,54±1,12*/**	11,05±0,87*/**	4 **(2÷4)
Супозиторії (гідрофільна основа)	15,32±1,18*/**	11,47±0,13*/**	2** (1÷2)
Простаплант форте	15,38±1,16*/**	11,02±0,82*/**	2**(2÷2)

* – відхилення вірогідні відносно показника тварин групи інтактного контролю, p≤0,05;
** – відхилення вірогідні відносно показника тварин групи контрольної патології, p≤0,05.

8 та 13 добу експерименту за динамікою клінічних показників периферійної крові, вмістом маркерів запалення (С-реактивного білка), а після виведення тварин з експерименту на 13 добу – за біохімічними показниками стану про/антиоксидантного балансу сироватки крові та гомогенату простати, активності простатоспецифічного ферменту – за показниками кислої фосфатази, функціональним станом сперматозоїдів. Отримані експериментальні дані опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету програм «Statistica 6,0» [9].

Результати та їх обговорення

У тварин групи контрольної патології експериментальний простатит супроводжувався розвитком загальнозапальних реакцій: лейкоцитозом, підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). На 8-му добу експерименту в групі тварин контрольної патології рівень лейкоцитів підвищився в 2,2 рази, ШОЕ – в 2,7 рази порівняно з групою тварин інтактного контролю. На 13-ту добу суттєвих коливань показників лейкоцитів та ШОЕ у нелікованих тварин не відбулося, вони залишалися вищими порівняно з інтактними тваринами у 2,3 та 2,7 рази відповідно (табл. 1).

При введенні супозиторіїв з рослинною сировиною та препарату порівняння на фоні патології на 8-у добу експерименту лейкоцитоз та ШОЕ достовірно зменшувалися відносно показників тварин групи контрольної патології в 1,4 та в 1,6 рази відповідно. На 13-у добу під впливом супозиторіїв і простапланту форте лейкоцитоз достовірно зменшувався в 1,5 рази, ШОЕ – в 1,8 рази. Супозиторії з рослинними екстрактами на жировій та гідрофільній основах достовірно не відрізнялися за ефективністю між собою та від простапланту форте. Отримані результати свідчать про системну терапевтичну дію препаратів.

Підтвердженням розвитку гострого запалення при скипидарному простатиті стало збільшення вмісту С-реактивного білка (СРБ) в периферійній крові у щурів групи контрольної патології. СРБ – це білок гострої фази запалення, чутливий індикатор пошкодження тканин. У фазі альтерації концентрація СРБ може зростати в декілька разів і корелює з важкістю та динамікою клінічних проявів патології.

Результати дослідження вмісту СРБ у крові щурів показали, що в групі тварин контрольної патології спостерігалось зростання вмісту СРБ в чотири

Таблиця 2

Вплив супозиторіїв з рослинними екстрактами і простапланту форте на активність кислої фосфатази у сироватці крові та гомогенаті передміхурової залози на моделі скипидарного простатиту у щурів, $\overline{X}\pm S_X$

Групи тварин, n=6				
інтактні тварини	контрольна патологія	супозиторії (ліпофільна основа)	супозиторії (гідрофільна основа)	простаплант форте
Активність кислої фосфатази у сироватці крові, 13-а доба				
20,91±1,26	42,88±2,48*	22,48±2,13**	21,00±1,50**	22,86±1,71**
Активність кислої фосфатази у гомогенаті передміхурової залози, 13-а доба				
20,08±0,30	11,15±0,50*	19,08±0,31**	18,60±0,65**	18,54±0,88**

* – відхилення вірогідні відносно показника тварин групи інтактного контролю, p≤0,05;
** – відхилення вірогідні відносно показника тварин групи контрольної патології, p≤0,05.

Таблиця 3

Вплив супозиторіїв з рослинними екстрактами і простапланту форте на показники про/антиоксидантного балансу у крові на моделі скипидарного простатиту щурів, $\overline{X}\pm S_X$

Групи тварин, n=6	Показники		
	ТБК	ДК	ВГ
Інтактні тварини	0,21±0,04	0,05±0,01	17,05±0,74
Контрольна патологія	0,57±0,05*/**	0,23±0,04*	5,10±2,03*
Супозиторії (ліпофільна основа)	0,47±0,07*	0,18±0,04*	14,43±1,64**
Супозиторії (гідрофільна основа)	0,77±0,07*	0,16±0,04	9,68±1,47*
Простаплант форте	0,36±0,09*	0,10±0,03	13,66±2,02**

* – відхилення вірогідні відносно показника тварин групи інтактного контролю, p≤0,05;
** – відхилення вірогідні відносно показника тварин групи контрольної патології, p≤0,05.

рази порівняно з тваринами групи інтактного контролю (табл. 1). Всі досліджувані препарати в значній мірі зменшували інтенсивність запалення, про що свідчила нормалізація показників СРБ у тварин, які отримували досліджувані супозиторії та препарат порівняння. Одержані дані повністю корелюють зі змінами показників ШОЕ і лейкоцитозу та підтверджують здатність супозиторіїв зменшувати прояви системної запальної реакції, викликаної введенням скипидару.

Наступним доказом порушення функції простати під впливом патологічного агента також було вірогідне підвищення (у 2 рази) активності кислої фосфатази в сироватці крові з одночасним зниженням її активності в гомогенаті простати (у 1,6 рази). Це вказує на ушкодження і підвищення проникності мембран ацинусів передміхурової залози та виходу простатоспецифічного ферменту в кров (табл. 2).

На 13-ту добу експерименту спостерігали нормалізацію активності кислої фосфатази як у сироватці крові, так і у гомогенаті передміхурової залози, про що свідчить відсутність вірогідних відмінностей показників лікованих тварин відносно групи інтактного контролю.

Розвиток патологічного процесу у простаті також супроводжувався підсиленням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зниженням антиоксидантного захисту організму піддослідних тварин. У табл. 3 наведені результати дослідження впливу супозиторіїв на біохімічні показники прооксидантно/антиоксидантної системи у крові щурів.

Результати досліду свідчать про вірогідне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів як маркерів надмірного ПОЛ у сироватці крові щурів групи контрольної патології в 6 разів та вірогідне зменшення рівня відновленого глутатіону (ВГ) в 3,3 рази порівняно з інтактними тваринами. Ректальне введення досліджуваних супозиторіїв у лікувальному режимі сприяло достовірному гальмуванню процесів ПОЛ, що проявлялося нормалізацією показників вмісту ДК, ТБК-активних продуктів, сприяло відновленню активності ВГ як маркера ферментативної ланки антиоксидантного захисту організму тварин.

З метою визначення впливу супозиторіїв з рослинними екстрактами на показники фертильності проведені дослідження морфофункціонального стану сперматозоїдів, а саме таких показників як кількість, рухливість, наявність патологічних форм. Результати дослідження наведені в табл. 4.

Як видно з табл. 4, в групі тварин, що отримували досліджувані супозиторії на ліпофільній основі, спостерігалася достовірна динаміка покращення показників загальної кількості, часу та збереження активності сперматозоїдів. У тварин, які в аналогічно-

Таблиця 4

Показники функціонального стану сперматозоїдів під впливом супозиторіїв з рослинними екстрактами і простапланту форте на моделі скипидарного простатиту у щурів, $\overline{X}\pm S_X$, n=6

Група	Кількість сперматозоїдів млн/мл	Патологічні форми % Х 100	Рухливість, % Х 100	
			активність рухів	час збереження рухливості
Інтактні тварини	49,25±5,19	24,88±2,00	72,38±2,66	285,50±22,61
Контрольна патологія	23,63±1,73*	28,13±2,93	34,50±2,66*	145,83±9,36*
Супозиторії (ліпофільна основа)	46,87±5,85**	28,25±2,39	76,63±2,65**	280,62±19,94**
Супозиторії (гідрофільна основа)	52,63±6,12**	26,00±3,45	52,00±4,52**	177,50±21,28*
Простаплант форте	37,25±2,52**	25,50±3,19	55,38±4,26**	198,13±22,16*

* – відхилення достовірне щодо групи тварин інтактного контролю, p≤0,05;
** – відхилення достовірне щодо групи тварин контрольної патології, p≤0,05.

му режимі отримували супозиторії на гідрофільній основі та простаплант форте, відмічали лише позитивну тенденцією щодо покращення показників функціонального стану сперматозоїдів. Введення скипидару та розвиток модельної патології не впливали на збільшення патологічних форм сперматозоїдів.

ВИСНОВКИ

1. Двократне введення суміші скипидару з димексидом призводить до розвитку запальних та деструктивних процесів у простаті, які відповідають клінічній картині гострого простатиту у щурів.

2. Щоденне ректальне введення у лікувальному режимі супозиторіїв з рослинними екстрактами на ліпофільній та гідрофільній основах супроводжується пригніченням запального процесу, що проявлялося депресією маркерів запалення (зменшенням лейкоцитозу, показника ШОЕ, вмістом С-реактивного білка), гальмуванням мембранодеструкції клітин простати та надмірного ПОЛ, відновленням антиоксидантного захисту, підвищенням кількості та функціональної активності сперматозоїдів.

3. За результатами фармакологічних досліджень розроблені супозиторії на основі сировини рослинного походження як на ліпофільній, так і на гідрофільній основах виявляють виразну простатопротекторну дію, яка не поступається препарату порівняння простапланту форте.

4. Супозиторії, що містять рослинні екстракти на ліпофільній основі, за окремими показниками (здатність інгібувати ПОЛ та відновлювати активність ферменту антиоксидантного захисту, впливати на час збереження рухливості сперматозоїдів) дещо перевищують фармакологічну активність лікарської форми, виготовленої на гідрофільній основі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы: Монография. – Кострома: ОАО «Кострома», 2005. – 175 с.*
2. *Доклиническое изучение лекарственных средств, предназначенных для лечения простатитов: Метод. рекоменд. – К., 2005. – 35 с.*
3. *Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2270 с.*
4. *Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: Учеб. пособие. – М.: МЕДпресс – информ, 2005. – 240 с.*
5. *Простатит / Под ред. П.А.Щеплева. – М.: МЕДпресс – информ, 2007. – 224 с.*
6. *Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: Литтера, 2006. – 824 с.*
7. *Современная фитотерапия. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 448 с.*
8. *Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2010. – 576 с.*
9. *Хабриев Р.У. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: «Ремедиум», 2000. – С. 349-354.*
10. *Brede C.M., Shoskes D.A. // Nat. Rev. Urol. – 2011. – Apr. – Vol. 8 (4). – P. 207-212.*
11. *Buck A.C. // J. Urol. – 2004. – Vol. 172. – P. 1792-1799.*
12. *Cai T., Mazzoli S., Meacci F. et al. // J. Microbiol. – 2011. – Jun. – Vol. 49 (3). – P. 448-454.*
13. *Türk S., Kullisaar T. // Med. Hypotheses. – 2011. – Aug. 18. – P. 112-119.*
14. *Van Coppenole F., Le Bourhis X., Carpentier F. et al. // Prostate. – 2000. – Vol. 43, №1. – P. 49-58.*
15. *Weidner W., Rusz A., Pilatz A. et al. // Urol. A. – 2011. – Sep. – Vol. 50, Suppl 1. – P. 192-196.*
16. *Weinstock L.B., Geng B., Brandes S.B. // Can. J. Urol. – 2011. – Aug. – Vol. 18 (4). – P. 5826-5830.*

УДК 615.454.2:615.322:616.65

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТАТИТОВ

Е.А.Солдатова, В.И.Гриценко, А.В.Зайченко

Проведены фармакологические исследования суппозиториев на основе сырья растительного происхождения для лечения простатитов. Для воспроизведения экспериментального простатита использовали модель гемодинамических и иммунологических нарушений в предстательной железе – модель скипидарного простатита. По результатам фармакологических исследований установлено, что разработанные суппозитории как на липофильной, так и на гидрофильной основах проявляют выраженное простатопротекторное действие. Суппозитории на липофильной основе по отдельным показателям превосходят фармакологическую активность лекарственной формы, изготовленной на гидрофильной основе.

UDC 615.454.2:615.322:616.65

THE PHARMACOLOGICAL SUBSTANTIATION FOR CREATING SUPPOSITORIES WITH THE PLANT RAW MATERIAL FOR TREATMENT OF PROSTATITIS

E.O.Soldatova, V.I.Gritsenko, G.V.Zaychenko

The pharmacological studies of suppositories based on the raw material for treatment of prostatitis have been carried out. To reproduce the experimental prostatitis the model of hemodynamic and immunological disorders in the prostate gland has been used. According to the results of the pharmacological research it has been found that the suppositories developed both on lipophilic and hydrophilic bases reveal the prostate-protective action. The suppositories on the lipophilic base exceed the pharmacological activity of the medicinal form on the hydrophilic base by some values.