УДК 615.322:616.65-002:616-002

О.В. Андріяненков, Г.В. Зайченко, М.В. Панков

Національний фармацевтичний університет

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ТАЛАБАНУ ПОЛЬОВОГО ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПРОСТАТИТІ У ЩУРІВ

Проведено дослідження впливу густого екстракту Талабану польового на загальні гематологічні та специфічні імунологічні маркери запалення в умовах експериментального скипидарного простатиту. Встановлено, що у тварин з модельною патологією спостерігається збільшення лейкоцитозу, швидкості осідання еритроцитів, вмісту С-реактивного білку, інтерлейкіну-1β. Застосування густого екстракту Талабану дозою 100 мг/кг у лікувальному режимі протягом 13-ти днів супроводжується депресією вмісту як загальних гематологічних, так і специфічних імунологічних маркерів запального процесу у піддослідних тварин.

Ключові слова: передміхурова залоза, скипидарний простатит, густий екстракт Талабану польового, імунологічні маркери запалення, С-реактивний білок, інтерлейкін-1β.

ВСТУП

Ефективне лікування хронічного абактеріального простатиту (ХП) залишається актуальною проблемою сучасної урології. Останнім часом в комплексній терапії ХП активно використовують препарати природного походження, особливе місце серед яких займають фітопрепарати, які виявляють антимікробну, протизапальну, антиоксидантну види активності, нормалізують гормональні, реологічні порушення, що виникають при простатиті [1, 3, 8]. Але до цього часу залишаються не до кінця вирішеними питання щодо первинних механізмів їх протизапальної дії. Результати сучасних досліджень свідчать про те, що біологічно активні речовини, які входять до складу фітопрепаратів, можуть різними шляхами впливати на патогенез запалення: гальмувати експресію генів та модифікувати активність ключових ферментів, таких як ліпооксигенази, циклооксигенази, синтази оксиду нітрогену; впливати на вивільнення простагландинів, утворення цитокінів [13].

Отже, при вивченні фармакодинаміки нових простатопротекторів, особливо, доцільно поряд з показниками гемограми, властивостей простатичного секрету та морфологічної структури передміхурової залози (ПЗ), також оцінювати цитокіновий профіль, динаміку вмісту С-реактивного білку та ін. імунологічних показників [4, 5, 7, 14].

© О.В. Андріяненков, Г.В. Зайченко, М.В. Панков, 2013

Метою нашого дослідження стало вивчення динаміки загальних гематологічних (рівень лейкоцитозу, ШОЕ) та специфічних маркерів запалення (вміст С-реактивного білку та інтерлейкіну-1β) під впливом густого екстракту Талабану польового на моделі експериментального абактеріального простатиту у щурів для з'ясування можливих механізмів його фармакологічної дії.

Густий екстракт Талабану польового (ГЕТ) отримано на кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету під керівництвом д.фарм.н., проф. Кисличенко В.С. У складі стандартизованого ГЕТ ідентифіковані: полісахариди, конденсовані дубильні речовини, флавоноїди, стероїдні сапоніни (фітостероли), азотовмісні сполуки, макро- та мікроелементи, полінасичені жирні кислоти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на білих нелінійних щурах-самцях масою 300–330 г. Простатит викликали дворазовим ректальним введенням 1 мл суміші скипидару з димексидом у співвідношенні 3:1 [1]. Скипидар викликав гемодинамічні порушення в ПЗ, які призводили до вивільнення прозапальних медіаторів та розвитку запального процесу [1]. Тваринам на фоні модельованого простатиту вводили у лікувальному режимі ГЕТ дозою 100 мг/кг і препарат порівняння – простаплант форте (ПФ) – в дозі 35 мг/кг. Доза препарату порівняння була розрахована з урахуван-

ням коефіцієнту видової стійкості, виходячи з добової дози для людини [2]. Доза ГЕТ відібрана за результатами попередніх скринінгових досліджень з вивчення протизапальної активності екстракту на моделі гострого ексудативного карагенінового запалення у щурів. Препарати, що досліджувалися, вводили у лікувальному режимі внутрішньошлунково з 3-ї по 13-ту добу експерименту.

Оцінку розвитку патології та ефективність дії препаратів проводили за динамікою загальних та специфічних маркерів запалення: кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), вміст С-реактивного білку (СРБ) та інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β) в периферійної крові щурів на 13-ту добу експерименту [1].

С-реактивний білок ранній та найбільш чутливий індикатор запальної відповіді, який належить до основних білків гострої фази запалення. СРБ стимулює імунні реакції, фагоцитоз, бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активує систему комплементу. Синтезується переважно в гепатоцитах, його синтез ініціюється антигенами та імунними комплексами. Вміст СРБ в крові характеризує тяжкість та стадію патологічного процесу [9, 11].

Інтерлейкін-1β є багатофункціональним цитокіном широкого спектру дії, який відіграє провідну роль у розвитку специфічної імунної відповіді. Підвищення вмісту ІЛ-1β виступає маркером розвитку багатьох патологічних процесів в тому числі гострого та хронічного простатиту. Є дані про те, що надмірна продукція ІЛ-1β при запальних процесах в репродуктивних органах призводить до аглютинації сперматозоїдів (як *in vitro*, так *і in vivo*), а це в свою чергу обумовлює інфертильність та ініціює розвиток доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) на фоні хронізації простатиту [5, 10, 12].

Для проведення статистичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм «Statistica 6.0» [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток скипидарного простатиту характеризувався загальнозапальними реакціями, які проявлялися збільшенням лейкоцитозу та підвищенням ШОЕ на 13-ту добу експерименту. У групі тварин контрольної патології (КП) зазначені показники вірогідно збільшувалися відносно інтактних тварин у 2,6 та 2,2 рази відповідно.

Разом з тим у периферійній крові тварин спостерігалося достовірне збільшення вмісту СРБ та ІЛ-1β (в 4,3 рази) відносно показників тварин групи інтактного контролю (ІК). Зазначені показники свідчили про можливу хронізацію патологічного процесу в тканині ПЗ (табл.).

Лікувальне введення ГЕТ дозою 100 мг/кг та препарату порівняння простапланту форте дозою 35 мг/кг з 3-го по 13-й день експерименту приводило до зменшення виразності та інтенсивності запального процесу. Так, у групі тварин, які на фоні патології одержували ГЕТ дозою 100 мг/кг на 13-ту добу експерименту спостерігали достовірне зниження показнику ШОЕ в 1,8 разу та зменшення лейкоцитозу – 1,7 рази. Рівень ІЛ-1β зменшувався дещо більше, майже у 2,7 разу, а вміст СРБ – практично у 4 рази.

Достовірна депресія показників вмісту ІЛ-1β та СРБ у периферійній крові тварин свідчила про зменшення інтенсивності впливу імунологічного компоненту під впливом ГЕТ. Застосування препарату порівняння чинило схожий вплив на зміни зазначених показників. За ефективністю впливати на динаміку загальних та специфічних маркерів запалення в периферійній крові тварин ГЕТ дозою 100 мг/кг не поступався препарату порівняння простапланту форте дозою 35 мг/кг.

Така динаміка загальних та специфічних показників запалення в нашому експерименті напевно пов'язана з реалізацією протизапальної, антиоксидантної та мембранопротекторної дії БАР ГЕТ, серед яких присутні флавоноїди: кверцетин, кемферол; лецитин; фітостероли: β-ситостерол, брасикастерол та кампестерол.

Таблиця

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЗАПАЛЕННЯ В ПЕРИФЕРІЙНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ЗІ СКИПИДАРНИМ ПРОСТАТИТОМ ПІД ВПЛИВОМ ГЕТ ТА ПРОСТАПЛАНТА ФОРТЕ, $\bar{X} \pm S_x$

Група тварин, n=8	Показники			
	Лейкоцити, 10^9/л	ШОЕ, мм/год	СРБ, мг/л	ІЛ-1β, пк/мл
13-та доба досліду				
ІК	10,01±0,71	7,33±0,86	2,00±0,35	11,23±1,61
КП	23,05±1,7*	19,60±1,12*	8,00±0,15*	48,50±3,80*
ГЕТ, 100 мг/кг	13,02±0,76*/**	10,74±0,65*/**	2,01±0,52**	17,13±1,42**
ПФ, 35 мг/кг	15,64±1,90*/**	11,00±0,75*/**	3,30±0,67**	11,83±1,71**

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

В дослідженнях Rathee P., Rathee S., 2006, Cheeke P., 2009, Jayanegara A. (2010) показано, що флавоноїди та фітостероли інгібують кальмодулін-залежні ферменти, впливаючи на проникність мембран, зменшуючи виділення гістаміну з мастоцитів та базофілів, гальмують активність фосфоліпази A_2, зменшують функціональну активність молекул адгезії, пригнічують активність гіалуронідази. Наявність лецитину забезпечує мембранопротекторну дію на даній експериментальній моделі, що також сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу та ремоделюванню мембран клітин простатичного епітелію в осередку запалення.

Отримані експериментальні дані з вивчення динаміки змін рівня цитокінового профілю (ІЛ-1β) та гострофазових показників запалення (СРБ) свідчать про важливість їх урахування для оцінки ефективності лікування абактеріальних простатитів. Аналіз специфічних маркерів запалення в експериментальній фармакології дає змогу припустити механізми впливу перспективних простатопротекторів синтетичного та природного походження на більш тонкі ланки перебігу запалення в умовах ХП різного ґенезу.

ВИСНОВКИ

1. Дворазове ректальне введення суміші скипидару з димексидом призводить до зростання загальних та специфічних маркерів запалення у самців-щурів.
2. Лікувальне введення густого екстракту Талабану польового дозою 100 мг/кг з 3-го по 13-ий день експерименту поряд з нормалізацією клінічних гематологічних показників (лейкоцитозом та ШОЕ) супроводжується зменшенням вмісту ІЛ-1β та С-реактивного білку.
3. У механізмі реалізації лікувальної дії при простатиті можна припустити здатність ГЕТ інгібувати вивільнення прозапального цитокіну ІЛ-1β.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: методичні рекомендації / Л.В. Яковлєва, Г.В. Зайченко, Ю.Б. Лар'яновська [та ін.]. – Київ 2005. – 35 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / За редакцією чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. Видавничий дім «Авіцена», 2001 р. – 528 с.
3. Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита / С.Д. Дорофеев, А.А. Камалов// Русс. мед. журн. 2003. – Т.11, № 4. – С. 229-234.
4. Луцкий Д.Л. Биохимические основы лабораторных признаков патоспермии при воспалении органов репродуктивной системы мужчин. // Автореферат на соискание научной степени доктора биологических наук. – 2007. – 43 с.
5. Роль цитокинов в диагностике хронического простатита / С.В. Разумов, А.А. Медведев, Н.В. Чирун [и др.] // Урология. 2003. – № 6. – С. 25-27.
6. Салимов Р.М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум. – 2000. – С. 349-454.
7. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-21.
8. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, В.В. Михайличенко – М.: ООО «МедИнформАгенство», 2010. – 576 с.
9. Agrawal A., Pattern recognition by pentraxins / A. Agrawal, P.P. Singh, B. Bottazzi, C. Garlanda, A. Mantovani [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2009. – P. 98-116
10. Braquet P., Function of interleukin-1 beta / P. Braquet, M. Paubert-Braquet, R. Bourgain // J. Lipid. Mediators. – 1989. – P. 75-112.
11. Deban L., Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation / L. Deban, B. Bottazzi, C. Garlanda [et al.] // Biofactors. – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 138-145.
12. Nadler R.B., IL-1 beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis / R.B. Nadler // J. Urol. 2000. – Vol. 164. – P. 214-218.
13. Santangelo C., Polyphenols, intracellular signalling and inflammation / C. Santangelo, R. Varì, B. Scazzocchio, R. Di Benedetto, C. Filesi, R. Masella [et. al.] // Ann. Ist. Super. Sanita. – 2007. – V. 43(4). – P. 394-405.
14. Thomas L.J. The role of cytokines in prostatitis / L.J. Thomas, J.S. Anthony // World J. Urol. 2003. – Vol. 21. – P.95-99.

УДК 615.322:616.65-002:616-002

А.В. Андрияненков, АВ. Зайченко, Н.В. Панков

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ У КРЫС

Проведено исследование влияния густого экстракта Ярутки полевой на общие гематологические и специфические иммунологические маркеры воспаления в условиях экспериментального скипидарного простатита. Установлено, что у животных с модельной патологией наблюдается увеличение лейкоцитоза, СОЭ, содержания С-реактивного белка, интерлейкина-1β. Применение густого экстракта Ярутки полевой дозой 100 мг/кг в лечебном режиме в течение 13-ти дней сопровождается депрессией содержания как общих гематологических, так и специфических иммунологических маркеров воспалительного процесса у подопытных животных.

Ключевые слова: предстательная железа, скипидарный простатит, густой экстракт Ярутки полевой, иммунологические маркеры воспаления, С-реактивный белок, интерлейкин-1β.

UDC 615.322:616.65-002:616-002

A.V. Andriyanenkov, A. A.V. Zaichenko, N.V. Pankov

DYNAMIC OF MARKERS OF INFLAMMATION UNDER INFLUENCE OF EXTRACT OF THLASPI ARVENSE IN EXPERIMENTAL RAT'S PROSTATITIS

Research of influence of thick extract Thláspi arvénse on general hematology and specific immunological inflammation's markers in experimental turpentine's prostatitis. Found that in animals with pathology model there is an increase of leukocytosis, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, interleukin-1β. The use of thick extract Thláspi arvénse dose of 100 mg / kg in the treatment mode for 13 days accompanied by depression content both the general hematology and specific immunological markers of inflammation in experimental animals.

Key words: prostate, prostatitis turpentine, thick extract Thláspi arvénse, immunological markers of inflammation, C-reactive protein, interleukin-1β.

Адреса для листування:
61013, м. Харків, вул. Челюскінців, 3.
Кафедра клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ.
Тел. моб.: 095 055-03-48
E-mail: aleksey.andriyanenkov@mail.ru

Надійшла до редакції:
23.01.2013