

КОРОТКОВ В.А.^{1,2,3}, **ЗАЙЧЕНКО А.В.**², **ТАЦКИЙ Ю.А.**², **КУХТЕНКО А.С.**², **АНДРИЯНЕНКОВ А.В.**²,
преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской
фармацевтической академии¹, аспирант третьего года обучения кафедры «Промышленная фармация»
Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина², заместитель директора ТОО
«Phyto-Arpharm», Шымкент, Казахстан³; доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
клинической фармакологии; аспирант кафедры клинической фармакологии; кандидат фармацевтических
наук, доцент кафедры промышленной фармации; кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры
клинической фармакологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина²

ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СУППОЗИТОРИЕВ С ЭКСТРАКТОМ МАКЛЮРЫ НА МОДЕЛИ СУЛЬПИРИДОВОЙ ДГПЖ У КРЫС

Высокая социальная значимость доброкачественной гиперплазии предстательной железы обусловлена негативным влиянием на половую и репродуктивную функции, психоэмоциональную сферу, существенным ухудшением качества жизни мужчин [1].

АННОТАЦИЯ

На модели сульпирид зависимой ДГПЖ установлено, что введение в лечебном режиме суппозиторий с экстрактом маклюры в дозе 380 мг/кг оказывает выраженное простатопротекторное действие, характеризующееся нормализацией биохимических показателей и морфофункционального состояния предстательной железы крыс. При этом по эффективности лечебного действия исследуемый препарат не уступает препарату сравнения – «Простаплант форте» в дозе 35 мг/кг.

Ключевые слова: суппозитории, экстракт, маклюра, предстательная железа, простатопротектор, «Простаплант форте», морфология, крысы, биохимия, эстрадиол, тестостерон, дигидротестостерон.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) на сегодняшний день занимает одно

из ведущих мест в структуре всех урологических заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, ДГПЖ страдает от 50 до 70% мужчин в возрасте от 30 до 50 лет. Среди пациентов в возрасте до 60 лет заболеваемость составляет 85%. Высокая социальная значимость заболевания обусловлена негативным влиянием на половую, репродуктивную функции и психоэмоциональную сферу, существенным ухудшением качества жизни мужчин [1].

Для решения данной проблемы актуальной является возможность использования лекарственного растительного сырья. Преимущества фитопрепаратов заключаются в широте их терапевтического действия, отсутствии негативных побочных действий при длительном приеме, что особенно важно при лечении ДГПЖ [2].

Потенциальным простатопротекторным средством является Маклюра оранжевая. Исследованный нами фитохимический состав этого растения показал богатое содержание фитостеринов, тритерпенов и изофлавонов, известных своими простатопротекторными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [3,4,5].

Разработанные нами на основе масляного экстракта Маклюры оранжевой суппозитории изучаются на предмет их введения в фармацевтическую и медицинскую практику.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы явилось экспериментальное фармакологическое обоснование использования суппозиторий с масляным экстрактом маклюры для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Таблица 1 – Изменение коэффициента массы простаты под влиянием СМЭМ на модели ДГПЖ у крыс

Группа животных, n=6	ИК	КП	СМЭМ	Препарат «Простаплант форте»
Масса простаты, г	2,125±0,072	2,622±0,038*	2,218±0,152**	2,242±0,059**
Коэффициент массы простаты	0,650±0,024	0,761±0,016*	0,647±0,040**	0,675±0,021**

Примечания: * – отклонение показателя достоверно по отношению к животным группы ИК, $p < 0,01$; ** – отклонение показателя достоверно по отношению к животным группы КП, $p < 0,01$.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 24-х половозрелых белых нелинейных самцах – крысах массой 320–350 г. Модельную ДГПЖ воспроизводили внутрибрюшинным введением крысам сульпирида («Эглонила», производства Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 40 мг/кг в течение 30 дней [6].

Животные были разделены на 4 экспериментальные группы, в каждой по 6 крыс:

I. Интактные животные (ИК).

II. Животные с нелеченой моделируемой ДГПЖ (КП).

III. Животные с моделируемой ДГПЖ, которым вводили ректально суппозитории с масляным экстрактом маклюры (СМЭМ) в лечебном режиме с 30-го по 51-й день эксперимента в дозе 380 мг/кг.

IV. Животные с моделируемой ДГПЖ, которым вводили препарат сравнения «Простаплант форте» (производства Schwabe, Швейцария) внутривентрикулярно, в дозе 35 мг/кг.

Для оценки простатотропного действия в сыворотке крови определяли содержание эстрадиола (E_2), тестостерона (Тс), дигидротестостерона (ДГТ), интерлейкина-1 (ИЛ-1). Изучались также изменения массового коэффициента ПЖ и морфологические показатели тканей ПЖ.

Морфологическое изучение простаты проводили фиксированием образцов ПЖ в 10-процентном растворе формалина, далее обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в целлоидин-парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [7]. Функциональную активность простаты и связанный с ней уровень андрогенной насыщенности организма крыс определяли по типу кристаллизации секрета предстательной железы на ее отпечатках [8]. Исследования микропрепаратов проводили под микроскопом Mikros 400 (Австрия). Фотоснимки изображений получали цифровым фотоаппаратом Nikon Cool Pix 4500 (Япония).

При применении метода математической статистики был принят уровень значимости $p < 0,05$. Для проведения математических расчетов применяли стандартный пакет статистических программ Statistica 6.0 [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие патологического процесса при введении сульпирида сопровождалось изменением баланса половых гормонов, клиническими признаками нарушений уродинамики и размеров предстательной железы.

У животных с нелеченой патологией было зарегистрировано достоверное увеличение коэффициента массы (КМ) ПЖ почти на 15% по сравнению с животными интактного контроля. Применение в лечебном режиме СМЭМ и препарата сравнения «Простаплант форте» позволило уменьшить признаки гипертрофии ПЖ. Свидетельством этого стало достоверное уменьшение КМ ПЖ крыс к показателям группы ИК (таблица 1).

На фоне модельной ДГПЖ наблюдалось развитие воспалительных процессов в ПЖ и мочевыводящих путях, что подтверждалось увеличением содержания ИЛ-1β в 3,2 раза. Применение СМЭМ и препарата сравнения («Простаплант форте») достоверно уменьшали интенсивность вторичной воспалительной реакции (таблица 2).

Содержание стероидных половых гормонов, а именно Тс, E_2 и ДГТ, является отражением андрогенной насыщенности и репродуктивной функции самцов. Повышение уровня дигидротестостерона свидетельствует о развитии пролиферативных процессов в простате. Применение СМЭМ позволило повысить уровень Тс в сыворотке крови животных, снизить уровень E_2 и нормализовать содержание ДГТ. Это отражалось увеличением соотношения Тс/ E_2 по сравнению с животными группы кон-

Таблица 2 – Влияние суппозитория с масляным экстрактом маклюры на уровень тестостерона, эстрадиола, дигидротестостерона и интерлейкина 1 в сыворотке крови крыс на модели ДГПЖ

Группа животных, n=6	Тс, нмоль/л	E_2 , нмоль/л	ДГТ, нмоль/л	Отношение Тс/ E_2	ИЛ-1β, пкг/мл
ИК	27,59±3,14	0,218±0,011	604,28±91,15	126,55±16,53	11,23±1,61
КП	9,93±1,41*	0,365±0,022*	1247,23±137,43*	27,20±8,45*	35,88±1,42*
СМЭМ	17,80±1,10**	0,226±0,010**	583,41±94,39**	78,76±11,34**	18,38±2,95**
Простаплант форте	24,65±2,90**	0,221±0,010**	672,09±40,89**	111,53±13,51**	17,21±1,94**

Примечания: * – отклонение показателя достоверно по отношению к животным группы ИК, $p < 0,01$; ** – отклонение показателя достоверно по отношению к животным группы КП, $p < 0,01$.

трольной патологии. Под влиянием препарата сравнения «Простаплант форте» наблюдали аналогичные улучшения (таблица 2).

Результаты биохимических исследований подтверждались морфологическими данными. Микроскопическая картина ПЖ животных группы ИК отвечала физиологической норме для животных данного вида (рисунок 1а). После введения сульпирида в исследованных зонах предстательной железы крыс в целом ряде ацинусов различных простатических железок прослеживались признаки гиперплазии эпителия (рисунок 1б). Кроме того, замечено отчетливое увеличение размера части ацинусов с повышением плотности клеток эпителия в ряду, но без роста их функциональной активности (рисунок 1в).

После введения СМЭМ на фоне моделируемой ДГПЖ подавляющее большинство ацинусов простатических железок по состоянию эпителиального слоя приближалось к группе ИК (рисунок 1г). У большинства животных, получавших «Простаплант форте», размеры ацинусов и состояние эпителиального слоя приближалось к норме (рисунок 1д).

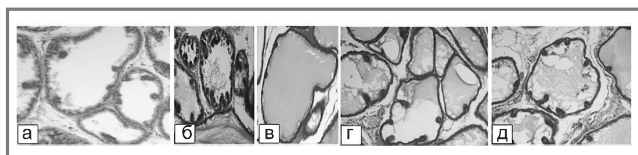


Рисунок 1 – Морфологические данные биохимических исследований

На рисунке 1а представлена дорсолатеральная доля предстательной железы: интактные крысы – нормальный эпителий стенки ацинусов разных простатических железок, межацинарной стромы (а, х200).

После введения сульпирида: увеличение численности и плотности размещения складок в ацинусах (б, х100), увеличение размеров ацинусов простатических железок (в, х100). ПЖ – после введения суппозитория с масляным экстрактом маклюры (г, х100). ПЖ – после введения «Простаплант форте» (д, х100).

В отпечатках секрета предстательной железы группы ИК рисунок «листья папоротника» имел типичный вид: кристаллы хорошо выражены, много поперечных ветвей, боковые ветви расходятся от стеблей под углом не более 35° (рисунок 2а). В группе КП выявлены значительные нарушения в характере кристаллизации секрета ПЖ. Отмечено массовое истончение ветвей кристаллов, снижение их численности, неравномерная толщина стеблей и веток, большой угол ухода боковых ответвлений от стебля (рисунок 2б). У подавляющего большинства крыс, получавших СМЭМ, восстанавливалась нормальная андрогенная насыщенность (рисунок 2в). Характер секрета предстательной железы крыс после введения «Простаплант форте» значительно улучшался (рисунок 1г), однако восстановился не у всех животных.

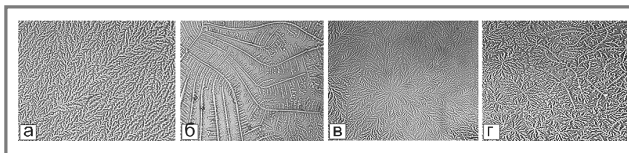


Рисунок 2 – Кристаллизация секрета предстательной железы, типичный феномен «листья папоротника»

Примечание: а – интактные крысы, б – после введения сульпирида, в – введение суппозитория с масляным экстрактом маклюры на фоне сульпиридовой ДГПЖ, г – введение «Простаплант форте» на фоне сульпиридовой ДГПЖ (х200).

ВЫВОДЫ

1. Введение суппозитория с масляным экстрактом маклюры животным на фоне модельной ДГПЖ в дозе 380 мг/кг приводило к уменьшению размеров простаты, торможению деструктивно-воспалительных процессов, угнетению чрезмерного ПОЛ, стимуляции собственной системы антиоксидантной защиты, а также восстановлению баланса половых гормонов.

2. Нормализация клинических, биохимических и биометрических показателей сопровождалась положительными изменениями морфологического строения и функциональной активности предстательной железы: уменьшением признаков пролиферации железистого эпителия и стромы, практически полным исчезновением проявлений воспаления.

3. Лечебное воздействие суппозитория с масляным экстрактом маклюры в дозе 380 мг/кг не уступает по эффективности препарату сравнения – «Простаплант форте» в дозе 35 мг/кг на модели ДГПЖ у крыс, что позволяет сделать вывод о выраженном простатопротекторном действии исследуемого препарата.

SUMMARY

KOROTKOV V.A.^{1,2,3}, ZAICHENKO A.V.², TATSKIY YU.A.², KUKHTENKO A.S.², ANDRIYANENKOV A.V.²,

Lecturer of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, the South Kazakhstan Pharmaceutical Academy¹, graduate student of the third year of study of the Chair of Industrial Pharmacy National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine², Deputy Director of LLP "Phyto-Apifarm", Shymkent³, MD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology; graduate student of the Chair of Clinical Pharmacology; Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Chair Industrial Pharmacy; Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, the Chair of clinical Pharmacology, National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine²

THE ACTIVITY OF PROSTATE PROTEKTORED SUPPOSITORIES

WITH OF OSAGE ORANGE EXTRACT AT SULPIRIDE BPH MODEL OF RATS

At the model of BPH sulpiride dependent it is observed that during therapy regimen an application of suppositories with Osage Orange extract at a dose of 380 mg / kg has a pronounced prostate protected effect characterized by normalization of biochemical parameters and

morpho-functional state of prostate gland of rats. At the same time in comparison to the reference drug the efficiency of therapeutic action of the investigational suppositories is up there with Prostataplan forte at a dose of 35 mg/kg.

Key words: suppositories, extract, maclura, prostate, prostatoprotector, Prostataplan forte, morphology, rats, biochemistry, estradiol, testosterone, dihydrotestosterone.

Литература:

1. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф., Илюхин Ю.А. Заболевания предстательной железы. – Харьков. – 2005. – 260 с. ISBN: 966-8591-054.
2. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии. М.: МЕДпресс-информ. – 2005. – 240 с.
3. Коротков В.А., Кухтенко А.С., Ордабаева С.К. Фитохимическое исследование плодов и экстрактов маклюры // Химия растительного сырья. – 2014. – №4. – С. 209-214.
4. Gallo M.B.C., Sarachine M.J. Biological activities of lupeol //Int. J. Biomed. Pharm. Sci. – 2009. – V.3. – №. Special Issue 1. – P. 44-66.
5. Tsao R., Yang R., Young J.C. Antioxidant isoflavones in osage orange, Maclura pomifera (Raf.) Schneid //Journal of agricultural and food chemistry. –2003. – V.51. – №.22. – P. 6445-6451.
6. Borovskaja T.G., Sergeeva S.A., Uduv V.V. Modification of sulpiride model of benign prostatic hyperplasia for evaluation of the effectiveness of drug therapy. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2011. – V.151. – №.5 – P. 588-592.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х томах. Т.1. – Минск: Беларусь, 2000. – 495 с.
8. Доклиническое изучение лекарственных средств, предназначенных для лечения простатитов. // Методические рекомендации. – Киев – 2005. – 35 с.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. – 2001. – 320 с.

Reference:

1. Pereverzev A.S., Sergienko N.F., Iljuhin Ju. A. Zabojevanija predstatel'noj zhelezy. – Har'kov – 2005. – 260 s. ISBN: 966-8591-054.
2. Miroshnikov V.M. Lekarstvennye rastenija i preparaty rastitel'nogo proishozhdenija v urologii. M.: MEDpress-inform. – 2005. – 240 s.
3. Korotkov V.A., Kuhtenko A.S., Ordabaeva S.K. Fitohimicheskoe issledovanie plodov i ekstraktov makljury. // Himija rastitel'nogo syr'ja. – 2014. – №4. – S. 209-214.
4. Gallo M.B.C., Sarachine M.J. Biological activities of lupeol.//Int. J. Biomed. Pharm. Sci. – 2009. – V. 3. – №. Special Issue 1. – P. 44-66.
5. Tsao R., Yang R., Young J. C. Antioxidant isoflavones in osage orange, Maclura pomifera (Raf.) Schneid. // Journal of agricultural and food chemistry. – 2003.. – V. 51. – №.22. – P. 6445-6451.
6. Borovskaja T.G., Sergeeva S.A., Uduv V.V. Modification of sulpiride model of benign prostatic hyperplasia for evaluation of the effectiveness of drug therapy. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2011. – V.151. – №.5. – P. 588-592.
7. Kamysnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoj laboratornoj diagnostike: v 2-h tomah. T.1. – Minsk: Belarus', 2000. – 495 s.
8. Doklinicheskoe izuchenie lekarstvennyh sredstv, prednaznachennyh dlja lechenija prostatitov. // Metodicheskie rekomendacii. – Kiev – 2005. – 35 s.
9. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskie metody v medikobiologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Excel. – 2001. – 320 s.

НА ЗАМЕТКУ!

О заполнении электронных карт-сообщений о выявленных побочных действиях ЛС, ИМН и МТ

Уважаемые держатели регистрационных удостоверений!

При выявлении побочной реакции на лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинскую технику Вы можете заполнить форму карты-сообщения в режиме online.

Для получения пароля доступа просим вас направить на pdlc@dari.kz сообщение с указанием:

- 1) наименования представительства фармацевтической компании в РК и адреса;
- 2) адреса электронной почты, с которой будет проводиться репортирование;
- 3) контактного телефона.

На Вашу электронную почту будет выслан пароль и имя пользователя. Карты-сообщения, заполненные в формате Word, направлять по e-mail: pdlc@dari.kz.