

УДК 615.322:616.697:616.65 – 002

С.Р. ГЕВОЯН, Г.В. ЗАЙЧЕНКО, О.В. ФАЙЗУЛЛІН

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ СУПОЗИТОРІЇВ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ПИЛКА КВІТКОВОГО В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОСТАТИТУ У ЩУРІВ

Проведено вивчення простатопротекторної активності супозиторіїв з ліпофільним екстрактом пилка квіткового (ЛЕПК) в дозі 25 мг/кг на моделі простатиту у щурів, який викликаний ректальним введенням скипидару. Встановлено, що введення супозиторіїв з ЛЕПК гальмує загальнозапальну реакцію у піддослідних тварин. Простатопротекторна дія ЛЕПК виявлялась у відновленні фізіологічної активності передміхурової залози, пригніченні процесів ПОЛ, підвищенні активності антиоксидантної системи, запобіганні розвитку запалення, деструкції та гемодинамічних розладів у простаті. Терапевтична дія супозиторіїв з ЛЕПК в дозі 25 мг/кг децю перевищувала дію препарату порівняння – супозиторіїв з олією насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг.

Ключові слова: передміхурова залоза, скипидарний простатит, супозиторії з ліпофільним екстрактом пилка квіткового, щури

ВСТУП

На сьогоднішній день однією з найважливіших проблем практичної медицини є лікування і профілактика хронічного простатиту (ХП), на який хворіють 30-45 % чоловіків [9, 5]. Останнім часом в комплексній терапії ХП все частіше застосовують препарати природного походження, які не викликають серйозних побічних ефектів [7]. Серед них чинне місце займають ефективні і безпечні ректальні супозиторії на основі продуктів бджільництва (супозиторії з прополісом, супозиторії «ПростоПін»). Досвід закордонних вчених [1], а також результати досліджень, які проведені в НФаУ на кафедрі аптечної технології ліків під керівництвом д.фарм.н., академіка О.І. Тихонова, свідчать про значну зацікавленість для застосування в медичній практиці жиророзчинних речовин обніжжя бджолиного [11, 14]. Науковцями кафедри з пилка квіткового (бджолиного обніжжя) був виділений ліпофільний екстракт (ЛЕПК), який має широкий спектр біологічної активності і низьку токсичність. На основі ЛЕПК розроблено ректальні супозиторії, призначені для лікування захворювань передміхурової залози.

Метою нашого дослідження було вивчення простатопротекторної дії супозиторіїв з ЛЕПК

на моделі простатиту, що викликаний скипидаром, в патогенезі якого провідна роль належить гемодинамічним розладам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проводили згідно з методичними рекомендаціями [4]. В експерименті використано 32 білих нелінійних щура-самця масою 200-220 г. Для відтворення простатиту використовували суміш скипидару з димексидом у співвідношенні 3:1. Відомо, що в великих концентраціях скипидар викликає порушення мікроциркуляції, активацію прозапальних медіаторів та розвиток запального процесу, а димексид в даній суміші використовували як пенетрант, який підвищує проникність біомембран та посилює проникнення скипидару у тканини. Суміш скипидару та димексиду вводили ректально два рази по 1 мл на тварину з інтервалом в одну добу. Тваринам на фоні патології вводили супозиторії з ліпофільним комплексом пилка квіткового (супозиторії з ЛЕПК) в дозі 25 мг/кг. В попередніх дослідках було встановлено, що ця доза забезпечує найбільш виразну протизапальну та простатопротекторну дію. Як препарат порівняння були використані супозиторії з олією гарбуза в дозі 60 мг/кг, яка була перерахована за допомогою коефіцієнту видової стійкості Риболовлева Ю.Р., виходячи з добових доз для людини [12]. Досліджувані препарати вводили ректально один раз

на добу, через 2 години після введення ушкоджуючого фактору, починаючи з першого дня дослід- та до кінця експерименту (15 доба).

Одержані результати порівнювали з результатами інтактних тварин (група інтактного контролю) та тварин з нелікованою патологією (група контрольної патології). Кожна експериментальна група налічувала по 8 щурів.

Оцінку розвитку патології та ефективності препаратів проводили на 15 добу дослід- та клінічними показниками периферійної крові; біохімічними показниками сироватки крові та гомогенату простати; масовим коефіцієнтом простати; результатами морфологічного дослідження тканини передміхурової залози. В периферійній крові визначали маркери запалення (кількість лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів) уніфікованими методами [8]. В сироватці крові та гомогенаті простати визначали активність кислоти фосфатази (КФ) методом Боданського [6] та інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за вмістом ТБК-активних продуктів тіобарбітуровим методом [13], в сироватці крові – рівень відновленого глутатіону за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [2]. При проведенні морфологічних досліджень зразки тканини простати готували до світлооптичного дослідження за стандартними, прийнятими у морфології методами. Зрізи для оглядової мікроскопії фарбували гематоксиліном та еозином [10]. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Micros 400. Мікрофотографування здійснювали за допомогою цифрового фотоапарату Nikon Cool Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Nikon View 5.

Отримані цифрові дані опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistica, v. 6,0» [3]. Для отримання статистичних висновків при порівнянні виборок експериментальних даних застосовували критерій

Стьюдента з поправкою Бонфероні, або непараметричний критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні. Відмінності між контрольними та дослідними групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одержані результати свідчать, що під впливом патологічного агенту у тварин розвивався загальнозапальний процес, який характеризувався лейкоцитозом та підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ): на 15 добу експерименту показники в групі тварин контрольної патології вірогідно збільшувались відносно показників інтактних тварин в 2,6 рази. Крім того, у тварин групи контрольної патології було зареєстровано вірогідне зниження масового коефіцієнту простати (табл. 1).

Доказом порушення функції простати в умовах скипидарного простатиту було вірогідне підвищення активності кислоти фосфатази в сироватці крові в 1,4 рази з одночасним зниженням її активності в гомогенаті простати в 1,6 рази (табл. 2). Це вказує на підвищення проникності мембран ацинусів передміхурової залози і виходу простатоспецифічного ферменту в кров. Розвиток патологічного процесу супроводжувався також підсиленням процесів ПОЛ та зниженням антиоксидантного захисту, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів як в сироватці крові, так і в гомогенаті простати, в середньому, в 2 рази та вірогідне зменшення рівня відновленого глутатіону в сироватці крові в 2,3 рази (табл. 2).

Введення на фоні патології як супозиторіїв з ЛЕПК, так і препарату порівняння, сприяло відновленню нормальної активності кислоти фосфатази в сироватці крові та гомогенаті простати (вірогідні відмінності показників відносно інтактного контролю відсутні), що свідчить про здатність обох досліджуваних препаратів стабілізувати мембрани простатичних ацинусів (табл. 2).

Таблиця 1

ВПЛИВ СУПОЗИТОРІЇВ З ЛЕПК НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ТА МАСОВИЙ КОЕФІЦІЄНТ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (МКПЗ) ЩУРІВ В УМОВАХ СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ

Показники	Експериментальні групи			
	Інтактний контроль	Позитивний контроль	Супозиторії з ЛЕПК, 25 мг/кг	Супозиторії з олією насіння гарбуза, 60 мг/кг
ШОЕ, мм/год	2,80±0,30	7,30±0,60*	3,50±0,42**	3,75±0,45**
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	7,25±0,57	12,40±0,78*	7,10±0,63**	7,98±0,79**
МКПЗ	0,53±0,06	0,38±0,02*	0,53±0,04**	0,48±0,03**

Примітки: * – відхилення вірогідне відносно інтактного контролю, $P < 0,05$;

** – відхилення вірогідне відносно контролю на патологію, $P < 0,05$

**ВПЛИВ СУПОЗИТОРІЇВ З ЛЕПК НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ
ТА ГОМОГЕНАТУ ПРОСТАТИ ЩУРІВ В УМОВАХ СИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ**

Показники	Експериментальні групи			
	Інтактний контроль	Позитивний контроль	Супозиторії з ЛЕПК, 25 мг/кг	Супозиторії з олією насіння гарбуза, 60 мг/кг
Сироватка крові				
Кисла фосфатаза, ммоль/г·л	0,66±0,05	0,92±0,08*	0,57±0,08*	0,79±0,04
ТБК-активні продукти, ммоль/л	0,51±0,05	1,12±0,13*	0,60±0,08**	0,73±0,05*/**
Відновлений глутатіон, мкмоль/л	5,70±0,52	2,43±0,48*	7,50±1,71**	4,86±0,31**
Гомогенат простати				
Кисла фосфатаза, ммоль/г·л	1,83±0,09	1,10±0,16*	1,96±0,19**	1,90±0,11**
ТБК-активні продукти, ммоль/г	33,30±2,27	67,00±3,05*	49,50±6,05*/**	42,50±2,28*/**

Примітки: * – відхилення вірогідне відносно інтактного контролю, $P < 0,05$;

** – відхилення вірогідне відносно позитивного контролю, $P < 0,05$

Під впливом супозиторіїв з ЛЕПК та препарату порівняння виявлялося гальмування процесів ПОЛ: вміст ТБК-продуктів як в сироватці крові, так і в гомогенаті простати був вірогідно нижчим за показники в групі контрольної патології (табл. 2).

Застосування супозиторіїв з ЛЕПК та препарату порівняння підвищувало антиоксидантний захист: рівень відновленого глутатіону в сироватці крові порівняно з контрольною патологією збільшився відповідно в 3 та 2 рази і не мав відмінностей від показника інтактних тварин (табл. 2).

Таким чином, аналізуючи одержані результати, можна стверджувати, що супозиторії з ЛЕПК у дозі 25 мг/кг в умовах скипидарного простатиту виявили виражений терапевтичний ефект на рівні препарату порівняння, що підтверджується даними морфологічних досліджень.

Морфологічному дослідженню піддавали зразки передміхурової залози, які вилучені з дорзолатеральної частки її (сукупно з кінцевими відділами сім'явиносних протоків, простатичною частиною сечовипускного каналу).

Як показала оглядова мікроскопія, гістоморфологічна будова дорзолатеральної частки передміхурової залози тварин з групи інтактного контролю відповідала фізіологічній нормі (рис. 1 та рис. 2).

Після введення скипидару у щурів з групи контрольної патології на 15 добу експерименту були помічені зміни, що виражалися розширенням і повнокров'ям дрібних кровоносних судин, в ряді випадків вираженим набряком стромі, появою клітинних скупчень у міжацинарній стромі. Серед клітин інфільтратів переважали еозинофільні лейкоцити. Набувала змін і епі-

теліальна вистилка ряду залоз клітини були сплосченими, злущувалися у просвіт, секрет згущений (рис. 3, рис. 4) У парапростатичній тканині кровоносні судини різко розширені, дуже повнокровні, часто виявлялися периваскулярні круглоклітинні скупчення. На 15-й день застосування супозиторіїв з ЛЕПК у дорзолатеральній частині передміхурової залози практично були відсутні явища, які б свідчили про запальну реакцію, судинні розлади, деструкцію епітелію кінцевих відділів простатичних залоз (рис. 5). У одного щура відмічали виразну звивистість контурів альвеол простатичних залоз, що локалізуються поблизу сім'явидних протоків.

Під впливом супозиторіїв з олією насіння гарбуза на фоні розвитку патології на 15 день у половини щурів відзначали осередки запалення у місцях проходження сім'явиносною протокою та простатичною частиною уретри (з переважанням еозинофільних лейкоцитів). Ациноси простатичних залоз були розширені (рис. 6).

Аналізуючи результати морфологічних досліджень, можна зробити висновок, що дворазове ректальне введення скипидару викликало у щурів на 15 добу з першого дня введення агента патологічні зміни у передміхуровій залозі (а саме у ділянці, що безпосередньо прилягає до передньої стінки прямої кишки), які відповідали субхронічному простатиту. Морфологічно це виявлялося вогнищевим запаленням міжацинарної стромі, деструкцією ряду кінцевих відділів простатичних залозок, розладами місцевої гемодинаміки.

Супозиторії з ЛЕПК на даній моделі патології чинили протективний вплив на стан передміхурової залози щурів, запобігаючи розвитку запалення, деструкції та гемодинамічних порушень

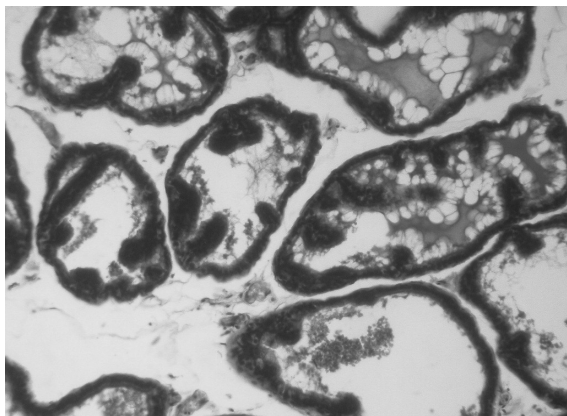


Рис. 1. Дорсолатеральна частина передміхурової залози інтактного щура поблизу проходження простатичної частини сечовипускного каналу. Кінцеві відділи простатичних залоз. Фарбування гематоксиліном та еозином. *x 200.*

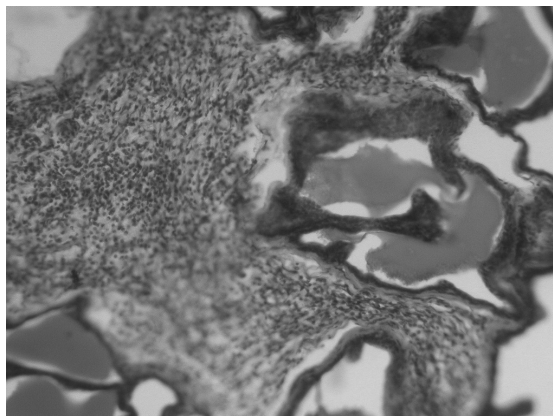


Рис. 4. Дорсолатеральна частина передміхурової залози нелікованого щура. Масивна запальна інфільтрація міжацінарної стромі. Фарбування гематоксиліном та еозином *x 200.*

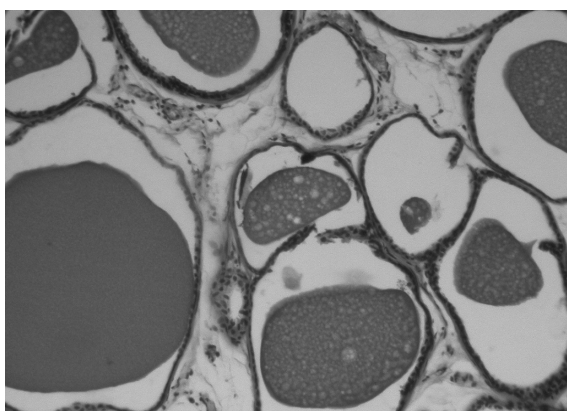


Рис. 2. Дорсолатеральна частина передміхурової залози інтактного щура, що примикає до сім'яносної протоки. Кінцеві відділи простатичних залоз. Фарбування гематоксиліном та еозином *x 200.*

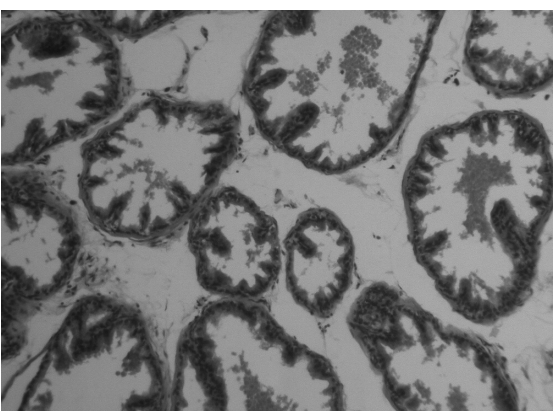


Рис. 5. Дорсолатеральна частина передміхурової залози щура, лікованого супозиторіями з ЛЕПК. Відсутність запальної реакції, деструкції в стромі залози. Фарбування гематоксиліном та еозином. *x 200.*

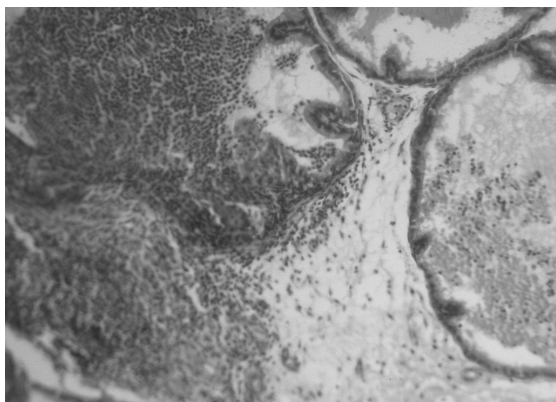


Рис. 3. Дорсолатеральна частина передміхурової залози нелікованого щура. Дистрофія та злуцнення епітеліальних клітин альвеол кінцевих відділів простатичних залоз, клітинна інфільтрація в стромі. Фарбування гематоксиліном та еозином. *x 250.*

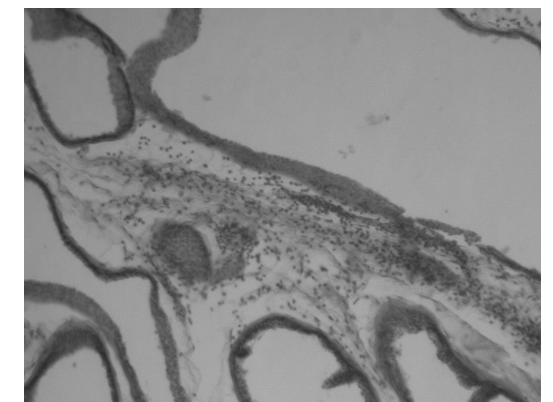


Рис. 6. Дорсолатеральна частина передміхурової залози щура, лікованого супозиторіями з олією насіння гарбуза. Секреторні комірки великі за розміром, з добрим тургором, в міжацінарній стромі скупчення еозинофільних лейкоцитів. Фарбування гематоксиліном та еозином *x 250.*

у проблемних відділах дорсолатеральної частки залозистої тканини у переважній більшості щурів. Простатопротективна дія препарату порівняння (супозиторії з олією насіння гарбуза) дещо поступалася дії супозиторіїв з ЛЕПК.

ВИСНОВКИ

1. На моделі простатиту, який викликаний ректальним введенням скипидару, супозиторії з ЛЕПК у дозі 25 мг/кг виявляють виразну простатопротекторну дію.
2. Простатопротекторна дія препарату характеризується гальмуванням системного та органного запалення, пригніченням інтенсивності ПОЛ та відновленням антиоксидантного захисту організму, нормалізацією структурно-функціонального стану простати.
3. Терапевтична дія супозиторіїв з ЛЕПК дещо перевищує дію препарату порівняння – супозиторіїв з олією насіння гарбуза.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Альфандери Р. Чудесный мир продуктов пчеловодства. В кн.: Продукты пчеловодства: Пища, красота, здоровье. / Р. Альфандери // Бухарест, 1982. – С. 7-16.
2. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: [метод. рекоменд.] / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина // – С-Пб.: Фолиант, 2000. – 104 с.
3. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. / В.Боровиков // – С.-Пб.: Питер, 2003. – 688 с.
4. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: [метод. рекоменд.] – Київ, 2005. – 35. с. 7
5. Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит / И.И. Ильин // – М.: Медицина, 2005. – 196 с.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х томах. / В.С.Камышников // Минск: Беларусь, 2000. – Т.1. – 495 с.
7. Крупин В.Н. Лечение больных хроническим простатитом / В.Н. Крупин // Урология. 2000. – № 5. – С. 20-22
8. Лабораторные методы исследования в клинике [справочник] / В.В.Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
9. Лоран О.Б. Хронический простатит / О.Б. Лоран, А.С. Сегал // Материалы 10 Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 209-222.
10. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. / Г.А. Меркулов // – М.: Медицина, Ленингр. отд. – 1969. – 424 с.
11. Пилок квітковий (бджолина обніжка): клініко-експериментальні аспекти застосування у медицині / О.І. Волошин, О.В. Пішак, Б.П. Сенюк та ін. // Ліки. – 1998. – № 3. – С. 31-38.
12. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // Докл. АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.
13. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гариашвили // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
14. Сучасний стан розробки та впровадження в медичну практику лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва / Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Курченко І.Н. та ін. // Вісник фармації, 1996. – № 1-2. – С. 75-81.

УДК 615.322:616.697:616.65 – 002

С.Р. Гевоян, А.В. Зайченко, О.В. Файзуллин

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СУППОЗИТОРИЕВ
С ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ПЫЛЬЦЫ ЦВЕТОЧНОЙ В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА У КРЫС**

Проведено изучение простатопротекторной активности суппозиториев с липофильным экстрактом пыльцы цветочной (ЛЭПЦ) в дозе 25 мг/кг (по ЛЭПЦ) на модели простатита у крыс, вызванного ректальным введением скипидара. Установлено, что при введении на фоне патологии суппозиториев с ЛЭПЦ практически отсутствовала общевоспалительная реакция. Простатопротекторная активность препарата проявлялась в восстановлении физиологической активности предстательной железы, угнетении процессов ПОЛ, повышении активности антиоксидантной системы, предупреждении развития воспаления, деструкции и гемодинамических нарушений в разных участках железистой ткани простаты. Терапевтическое действие суппозиториев с ЛЭПЦ в дозе 25 мг/кг несколько превышало действие препарата сравнения - суппозиториев с маслом семян тыквы в дозе 60 мг/кг.

Ключевые слова: предстательная железа, скипидарный простатит, суппозитории с липофильным экстрактом пыльцы цветочной, крысы

UDC:615.322:616.697:616.65 – 002

S.R. Gevoyan, A.V. Zaychenko, A.V. Faizullin

**STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL EFFECT OF SUPPOSITORIES WITH THE LIPOPHILIC
EXTRACT OF BEE POLLEN ON THE EXPERIMENTAL PROSTATITIS IN RATS**

The study of the prostateprotective activity suppositories with the lipophilic extract of bee pollen in the dose of 25 mg/kg in the model of prostatitis in rats, caused by rectal introduction of turpentine. It was established, that administration of suppositories with the lipophilic extract of bee pollen there prevent the development of general inflammatory reaction. Prostateprotective activity of the drug was shown in the restoration of physiological activity of the prostate gland, the suppression of lipideperoxydation, enhancing the activity of antioxidant system, the prevention of the development of inflammation, destruction and hemodynamic disorders in different parts of the glandular tissue of the prostate. Therapeutic action of suppositories with the lipophilic extract of bee pollen in the dose of 25 mg/kg slightly above the effects of the reference-drag – suppositories with pumpkin seed oil in the dose of 60 mg/kg (on the substance).

Key words: prostate, prostatitis, caused by rectal introduction of turpentine, suppositories with the lipophilic extract of bee pollen, rats

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Челюскінців, 3.
Кафедра фармакології ІПКСФ НФАУ.
Тел. моб. (098) 738-82-77.

Надійшла до редакції:
23.04.2012