

УДК 616.65-002:615.015.2:615.254

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ПРОСТЕКС[®], СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ ВИРОБНИЦТВА ПрАТ «БІОФАРМА», НА ПЕРЕБІГ СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ У ЩУРІВ

О.М.Шаповал, С.Ю.Штриголь, В.Л.Карбовський*, І.А.Шевчук*, О.В.Куркіна*, Т.Є.Маковська**

Національний фармацевтичний університет
ПрАТ «БІОФАРМА»*
Головний військовий медичний госпіталь**

Ключові слова: хронічний простатит; Простекс[®]; простатопротекторна дія; скипидарний простатит

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF PROSTEXS[®] DRUG, RECTAL SUPPOSITORIES, PRODUCED BY "BIOPHARMA", PJSC ON THE TURPENTINE PROSTATITIS IN RATS

О.М.Шаповал, С.Ю.Штриголь, В.Л.Карбовський*, І.А.Шевчук*, О.В.Куркіна*, Т.Є.Маковська**

National University of Pharmacy, "Biopharma", PJSC*, Main Military Medical Hospital**

Key words: chronic prostatitis; Prosteks[®]; prostateprotective action; turpentine prostatitis

In this work the results of studying the influence of Prosteks[®] drug, rectal suppositories, produced by "Biopharma", PJSC on the turpentine prostatitis in rats are presented. The relevance of the work is due to the fact that among the urological diseases in men older than 50 benign hyperplasia of prostate (BHP) and chronic prostatitis are the most common, and in 96.7% of patients with BPH the morphological signs of chronic prostatitis appear. A comparative evaluation of the therapeutic effect of a new drug and the reference drug "Prostatilen zinc", rectal suppositories, concerning the influence on functional, biochemical and immunological parameters characterizing the functional state of the prostate gland has been carried out. Rectal introduction of turpentine to male rats 2 times causes severe abnormalities in the prostate condition. Treatment of male rats with Prosteks[®] in the dose of 168 mg/kg and Prostatilen zinc in the dose of 210 mg/kg had a strong prostateprotective action. According to its expressiveness Prosteks[®] drug, rectal suppositories, produced by "Biopharma", PJSC is not inferior and even has the advantage by individual indicators over the reference drug "Prostatilen zinc", rectal suppositories. Thus, Prosteks[®] drug, rectal suppositories, produced by "Biopharma", PJSC can be considered promising for clinical trials with the purpose of further introduction into medical practice.

Серед урологічних захворювань у чоловіків віком старше 50 років найбільш розповсюдженими є доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) та хронічний простатити (ХП) [2-5, 7-13]. За даними Лопаткіна Н.А. [5] у 96,7% хворих на ДГПЗ виявляються морфологічні ознаки ХП.

Зважаючи на актуальність проблеми створення нових препаратів для лікування захворювань передміхурової залози (ПЗ), вчені ПрАТ «Біофарма» розробили новий комбінований препарат Простекс[®] у вигляді супозиторіїв, який містить проста-

тилен, цинк, вітамін Е, олію гарбуза, що обґрунтовують його простатоспецифічну дію. Для лікування захворювань ПЗ застосовують монокомпонентні (Простатилен, супозиторії з олією гарбуза) або полікомпонентні (Простатилен-цинк (простатилен, цинк, вітамін Е) препарати, які містять ці біологічно активні речовини. Але в комбінації, наявній у складі супозиторіїв «Простекс[®]», ці компоненти використовуються вперше. Отже, доцільно провести дослідження простатопротекторної дії препарату Простекс[®], супозиторії ректальні виробницт-

ва ПрАТ «Біофарма».

Мета роботи – дослідити простатопротекторну дію препарату Простекс[®] у порівнянні з препаратом «Простатилен-цинк», який є аналогом за складом та дією, на моделі скипидарного простатиту.

Матеріали та методи

Модель скипидарного простатиту для вивчення простатопротекторних властивостей об'єктів дослідження обрано з урахуванням того, що ректальне введення скипидару призводить до ураження дорсолатеальної частини ПЗ із підвищенням проникності судин, порушенням мікроциркуляції, з активацією прозапальних медіаторів [10, 11].

В експерименті на моделі скипидарного простатиту використали 32 білих статевозрілих без-

О.М.Шаповал – канд. біол. наук, доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.Л.Карбовський – канд. біол. наук, керівник Департаменту наукових досліджень та розробок ПрАТ «Біофарма» (м. Київ)

Т.Є.Маковська – лікар-кардіолог Головного військового медичного госпіталю (м. Київ)

Таблиця 1

Рандомізація піддослідних тварин

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість тварин
Інтактний контроль (ІК)	–	8
Скипидар – контрольна патологія (КП)	1 мл/тв	8
Скипидар + Простекс®	1 мл/тв + 168 мг/кг	8
Скипидар + Простатиле́н-цинк	1 мл/тв + 210 мг/кг	8

породних щурів-самців масою 220-250 г, яких було рандомізовано таким чином (табл. 1).

Простатит відтворювали методом [1, 6]. Препарати вводили ректально за 2 год до введення скипидару та потім щоденно однократно протягом зазначеного терміну моделювання. Групі тварин КП вводили ректально супозиторії-плацебо, що містили лише основу. Евтаназію тварин здійснювали на 15 добу експерименту декапітацією під ефірним наркозом. Напередодні виведення тварин із досліджу досліджували стан видільної функції нирок та гемограму. В день виведення з експерименту визначали масу тіла щурів, далі декапітували під ефірним наркозом, збирали кров для отримання сироватки, проводили розтин та вилучали ПЗ та пухирцеву залозу, зважували їх для визначення коефіцієнтів маси та брали частку ПЗ для отримання гомогенату [1, 6].

У сироватці крові визначали загальний білок, сечовину, креатинін, каталазу, фруктозу, аланінамінотрансферазу (АлАТ), аспартатамінотрансферазу (АсАТ), лужну та кислу фосфатази за допомогою біохімічних методів, а рівень тестостерону, дегідротестостерону, естрадіолу та інтерлейкіну-1 β визначали імуноферментним методом. У гомогенаті ПЗ визначали інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), активність системи антиоксидантного захисту (АОЗ) за рівнем відновленого глутатіону та активність простатоспецифічних ферментів за лужною та кислою фосфатазами [1, 6]. Результати обробляли статистично.

Результати та їх обговорення

Дворазове ректальне введення скипидару щурам-самцям призводить до значних порушень

стану ПЗ (табл. 2-5). Лікування щурів-самців препаратами Простекс® у дозі 168 мг/кг та Простатиле́н-цинк у дозі 210 мг/кг чинило простатопротекторну дію різного ступеня. Аналіз змін фізіологічних та біохімічних показників свідчить про покращення стану ПЗ та перевагу препарату Простекс® порівняно з референс-препаратом (табл. 2-5).

Так, достовірно відносно групи КП відновлювалася маса ПЗ, що відбилося в зміні коефіцієнтів маси під впливом препарату Простекс® у 1,4 рази, а під впливом Простатиле́н-цинку – в 1,35 рази (табл. 2). На відміну від препарату порівняння супозиторії Простекс® достовірно відносно груп ІК та КП сприяли зростанню часу згортання крові в 3,2 рази та в 2,6 рази відповідно, що свідчить про покращення реологічних властивостей крові та може вказувати на відновлення кровопостачання ПЗ та відновлення її функцій (табл. 2). Під впливом супозиторіїв Простекс® і Простатиле́н-цинку достовірно відносно групи КП знижується кількість еозинофілів у 2,1 та 1,6 рази відповідно та зростає кількість лімфоцитів у 1,2 та 1,1 рази відповідно. До того ж Простекс® знижує кількість сегментоядерних нейтрофілів вірогідно в порівнянні з КП у 1,4 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на стан передміхурової залози тварин в умовах скипидарного простатиту, $M \pm m$ (n=32)

Показник	Умови досліджу			
	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатиле́н-цинк, 210 мг/кг
Коефіцієнт маси простати, %	0,47 \pm 0,03	0,40 \pm 0,03	0,57 \pm 0,03**	0,54 \pm 0,04**
Час згортання крові, с	53,17 \pm 18,32	65,00 \pm 13,51	167,63 \pm 19,68**/**	75,00 \pm 5,95
Еозинофіли	3,67 \pm 0,56	6,13 \pm 0,88*	2,88 \pm 0,64**	3,75 \pm 0,25**
Сегментоядерні нейтрофіли	16,33 \pm 1,96	24,75 \pm 2,21*	18,13 \pm 1,47**	20,25 \pm 1,24
Лімфоцити	77,33 \pm 2,64	64,63 \pm 1,99*	76,00 \pm 1,99**	71,38 \pm 1,66**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника достовірно щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) ** – відхилення показника достовірно щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на видільну функцію нирок та азотистий обмін у щурів зі скипидарним простатитом в умовах водного навантаження, $M \pm m$ (n=32)

Показники	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатилен-цинк, 210 мг/кг
Концентрація сечовини в сироватці крові, ммоль/л	4,24±0,15	5,38±0,33*	4,34±0,44**	3,94±0,08**
Реабсорбція Na ⁺ , %	99,7±0,07	98,7±0,3*	99,6±0,09**	99,7±0,03**
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	27,52±5,17	76,73±6,04*	41,85±7,28**	26,65±3,98**
Екскреція K ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	33,88±8,07	78,13±13,69*	31,24±4,94**	15,91±2,62**
Екскреція Cl ⁻ , мкмоль/100 г за 2 год	31,6±6,56	105,7±16,3*	55,33±7,97**/**	21,50±3,48**
Концентрація білка в сечі, мг/л	0,46±0,17	0,77±0,14	0,43±0,04**	0,86±0,17
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год	0,86±0,23	0,78±0,10	0,86±0,10	1,36±0,14**/**
Екскреція сечовини ммоль/100 г за 2 год	147,4±15,7	199,5±24,7	113,6±13,3**	110,7±13,8*

Примітки:

- 1) * – відхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
 2) ** – відхилення показника достовірне щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Простекс® та «Простатилен-цинк» нормалізують ниркову екскрецію електролітів та вміст натрію в сироватці крові до рівня інтактних тварин. Простатилен-цинк спричиняє зростання екскреції білка з сечею (табл. 3). Простекс® сприяє зниженню не лише ниркової екскреції, але й

концентрації білка в сечі, що є перевагою над Простатилен-цинком. Гіпоазотемічна дія, можливо, реалізується через екстра-ренальні механізми. Обидва препарати нормалізують вміст сечовини в крові та достовірно знижують ниркову екскрецію сечовини (табл. 3).

Стабілізацію мембран та обмінних процесів в організмі щурів із скипидарним простатитом спостерігали тільки у тварин, які отримували препарат Простекс®: достовірно відносно КП знижувалась активність АлАТ в 1,4 рази та вміст фруктози в 1,15 рази (табл. 4). Ак-

Таблиця 4

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на біохімічні показники сироватки крові та гомогенату передміхурової залози щурів самців в умовах скипидарного простатиту, $M \pm m$ (n=32)

Показник	Умови дослідження			
	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатилен-цинк, 210 мг/кг
Сироватка крові				
Каталаза, мкат/л	70,27±11,19	46,22±1,97*	31,35±1,77**	31,51±2,12**
Фруктоза, ммоль/л	18,67±0,58	24,41±1,41*	21,48±0,51**	24,49±0,67*
АлАТ, моль/год×л	0,41±0,02	0,65±0,03*	0,45±0,03**	0,58±0,02*
Лужна фосфатаза, мкмоль/(с×л)	2,64±0,29	5,24±0,75*	4,88±0,37*	5,94±0,36*
Кисла фосфатаза, нмоль/(с×л)	48,77±6,27	23,69±4,34*	45,22±9,67**	36,29±1,29*
Гомогенат передміхурової залози				
Лужна фосфатаза, нмоль/(с×л)	71,17±11,14	170,58±15,95*	115,08±6,87**/**	165,03±6,79*
Кисла фосфатаза, нмоль/(с×л)	144,62±10,19	81,92±3,54*	108,52±2,68**/**	89,71±5,29*
ТБК-АП, мкмоль/г	40,59±11,90	35,04±5,78	67,09±15,49	80,77±21,39
G-SH, мкмоль/г	3,10±0,19	2,94±0,14	3,53±0,10**/**	3,59±0,12**/**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
 2) ** – відхилення показника достовірне щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Таблиця 5

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на рівень статевих гормонів та інтерлейкіну-1β в крові щурів з модельним скипидарним простатитом, M±m (n=32)

Показник	Умови досліджу			
	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатилен-цинк, 210 мг/кг
Тестостерон, нмоль/л	27,57±3,37	13,76±1,26*	31,45±2,56**	21,92±3,15**
Дигідротестостерон, пкмоль/л	595,58±78,49	637,74±97,25	673,81±83,21	389,86±68,43
Естрадіол, нмоль/л	0,19±0,02	0,23±0,01	0,20±0,02	0,23±0,02
Інтерлейкін-1β, пкмоль/л	10,52±1,58	44,01±4,55*	11,56±1,60**	10,49±1,35**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
 2) ** – відхилення показника достовірне щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

тивність лужної фосфатази тенденційно в порівнянні з КП під впливом препарату Простекс® знижується в 1,1 рази, а при використанні препарату порівняння Простатилен-цинку, навпаки, зростає в 1,1 рази. Активність кислої фосфатази під впливом препарату Простекс® відновлюється до рівня ІК та достовірно відносно КП зростає в 1,9 рази, а під впливом Простатилен-цинку тенденційно в порівнянні з КП зростає в 1,5 рази. Аналогічна картина спостерігається і в гомогенаті ПЗ: достовірні відносно групи КП зміни активності лужної та кислої фосфатаз відбуваються тільки під впливом препарату Простекс® (табл. 4). Активність лужної фосфатази знижується в 1,5 рази, а активність кислої фосфатази зростає в 1,3 рази. Зважаючи на те, що активність цих ферментів під впливом препарату порівняння Простатилен-цинку

знаходиться на рівні показників групи КП (табл. 4), можна говорити про перевагу препарату Простекс® над ним за простатопротекторною дією. За даними імуноферментного аналізу спостерігали достовірне відносно групи КП зростання рівня тестостерону під впливом препарату Простекс® у 2,3 рази, а під дією Простатилен-цинку – в 1,6 рази, що свідчить про виразнішу простатопротекторну дію препарату Простекс®. Також тільки під впливом препарату Простекс® тенденційно відносно КП знижується рівень естрадіолу в 1,2 рази, що також свідчить на користь нового препарату (табл. 5). Простекс® і референс-препарат Простатилен-цинк рівномірно достовірно відносно групи КП знижують до рівня ІК в 4 рази вміст інтерлейкіну-1β в сироватці крові (табл. 5). Це вказує на здатність досліджуваних препаратів пригнічува-

ти розвиток запальної реакції та гострофазової відповіді.

ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз отриманих функціональних, біохімічних та імунологічних показників сироватки крові та гомогенату ПЗ дає підставу зробити висновок про те, що препарат Простекс®, супозиторії ректальні виробництва ПрАТ «Біофарма», чинить потужну простатопротекторну дію. За її виразністю препарат Простекс®, супозиторії ректальні виробництва ПрАТ «Біофарма», не поступається, а за окремими показниками навіть переважає препарат порівняння «Простатилен-цинк», супозиторії ректальні. Отже, препарат Простекс®, супозиторії ректальні виробництва ПрАТ «Біофарма», можна вважати перспективним для проведення клінічних випробувань з метою подальшого впровадження в медичну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Мировая статистика здравоохранения за 2010 год. – Всемирная организация здравоохранения, 2010. – 177 с.
3. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2005-06 роки: Відомче видання. – К., 2007. – 205 с.
4. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Эффективность препарата «Витапрост форте» у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/g2401204.htm>

5. Урология. Национальное руководство / Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1071 с.
6. Яковлева Л.В., Лар'яновська Ю.Б., Міщенко О.Я. та ін. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: Метод. рекомендації. – К., 2005. – 35 с.
7. Drach G.W. // J. Urol. – 1998. – Vol. 120. – P. 288.
8. Emberton M., Andriole G., De la Rosette I. et al. // Urol. – 2003. – Vol. 61. – P. 267-273.
9. Kavasmas O.T., Tyomkin D.B., Mehik A. et al. // World J. Surg. Oncol. – 2013. – №5. – P. 211-258.
10. Krieger J.N. // J. Androl. – 1996. – Vol. 17. – P. 310-340.
11. Luo G.C., Foo K.T., Kuo T., Tan G. // Singapore Med. J. – 2013. – Vol. 54, №9. – P. 482-486.
12. Schroder F., Altwein I. Development of Benign Prostatic Hyperplasia. In book: Benign Prostatic Hyperplasia. A Diagnosis and Treatment Primer. – Oxford, 1992. – P. 31-50.
13. Wan C.D., Zhou J.B., Song Y.P. et al. // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2013. – Vol. 19, №10. – P. 912-917.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ПРОСТЕКС®[®], СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ ВИРОБНИЦТВА ПРАТ «БІОФАРМА», НА ПЕРЕБІГ СКІПІДАРНОГО ПРОСТАТИТУ У ЩУРІВ

О.М.Шаповал, С.Ю.Штрыголь, В.Л.Карбовський*, І.А.Шевчук*, О.В.Куркіна*, Т.Є.Маковська**

Національний фармацевтичний університет, ПРАТ «БІОФАРМА»*, Головний військовий медичний госпіталь**

Ключові слова: хронічний простатит; Простекс®; простатопротекторна дія; скипидарний простатит

Наведені результати вивчення впливу препарату Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», на перебіг скипидарного простатиту у щурів. Актуальність роботи зумовлена тим, що серед урологічних захворювань у чоловіків віком старше 50 років найбільш розповсюдженими є доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) та хронічні простатити, а у 96,7% хворих на ДГПЗ виявляються морфологічні ознаки хронічного простатиту. Проведено порівняльну оцінку терапевтичної дії нового препарату та референтного препарату «Простатилен-цинк», супозиторії ректальні за впливом на фізіологічні та біохімічні показники, що характеризують функціональний стан передміхурової залози. Аналіз отриманих функціональних, біохімічних та імунологічних показників сироватки крові та гомогенату передміхурової залози дає підставу зробити висновок про те, що препарат Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», чинить потужну простатопротекторну дію. За її виразністю препарат Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», не поступається, а за окремими показниками навіть має перевагу над препаратом порівняння «Простатилен-цинк», супозиторії ректальні. Отже, препарат Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», можна вважати перспективним для проведення клінічних випробувань з метою подальшого впровадження в медичну практику.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОСТЕКС®[®], СУПОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДСТВА ЧАО «БИОФАРМА», НА ТЕЧЕНИЕ СКІПІДАРНОГО ПРОСТАТИТА У КРЫС

О.Н.Шаповал, С.Ю.Штрыголь, В.Л.Карбовский*, И.А.Шевчук*, О.В.Куркина*, Т.Е.Маковская**

Національний фармацевтичний університет, ЧАО «Біофарма»*, Головний військовий медичний госпіталь**

Ключевые слова: хронический простатит; Простекс®; простатопротекторное действие; скипидарный простатит

Приведены результаты изучения влияния препарата Простекс®[®], супозитории ректальные, производства ЧАО «Біофарма», на течение скипидарного простатита у крыс. Актуальность работы обусловлена тем, что среди урологических заболеваний у мужчин старше 50 лет наиболее распространенными являются доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронические простатиты, а у 96,7% больных ДГПЖ проявляются морфологические признаки хронического простатита. Проведена сравнительная оценка терапевтического действия нового препарата и референтного препарата «Простатилен-цинк», супозитории ректальные, по влиянию на физиологические и биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние предстательной железы. Анализ полученных функциональных, биохимических и иммунологических показателей сыворотки крови и гомогената предстательной железы дает основание сделать вывод о том, что препарат Простекс®[®], супозитории ректальные производства ЧАО «Біофарма», оказывает мощное простатопротекторное действие. По его выразительности препарат Простекс®[®], супозитории ректальные производства ЧАО «Біофарма», не уступает, а по отдельным показателям даже преобладает над препаратом сравнения «Простатилен-цинк», супозитории ректальные. Итак, препарат Простекс®[®], супозитории ректальные производства ЧАО «Біофарма», можно считать перспективным для проведения клинических испытаний с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику.