

# ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

<sup>1</sup>Равшанов Т. Б.

<sup>2</sup>Зайченко Г. В., д.мед.н., проф.

<sup>3</sup>Зайченко В. С.

<sup>4</sup>Рубан О. А., д.фарм. н., проф.

<sup>1</sup>Кафедра клінічної фармакології ПКСФ НФаУ, м. Харків, Україна;

<sup>2</sup>Зав. кафедри фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна;

<sup>3</sup>Кафедра заводської технології ліків НФаУ, м. Харків, Україна;

<sup>4</sup>Зав. кафедри заводської технології ліків НФаУ, м. Харків, Україна

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_wos/30082018/6092](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30082018/6092)

## ARTICLE INFO

Received: 21 June 2018

Accepted: 27 August 2018

Published: 30 August 2018

## KEYWORDS

chronic turpentine prostatitis,  
rectal suppositories,  
indole-3-carbinol,  
meloxicam,  
prostate-protectors.

## ABSTRACT

Rectal suppositories containing indole-3-carbinol (I3K) and meloxicam (Suppositories with Combined composition – PolyEthylene Oxide based, SCS-PEO) have been investigated on the model of turpentine prostatitis in male rats. Main efficacy criteria was androgenic saturation ("fern leaves"), the concentration of total and free testosterone in serum, fructose in seminal vesicles, the number of leukocytes in capillary blood and morphofunctional state of the prostate. The semi-quantitative assessment of the effect of SCS-PEO on the inflammation, local hemodynamic disorders, changes in the morphofunctional state of the acinus glands compared with the reference drugs.

Introduction of SCS-PEO reduced leukocytosis (by 46.7%), the content of testosterone, although other indicators of androgenization of the body exceeded the data of animals without treatment. Histologically proved absence of inflammation in 67% of rats and its significant reduction in the rest. The most effective anti-inflammatory and prostoprotective agents were SCS-PEO (2.5 points) compared to meloxicam (4.5 points) and pumpkin seed oil (5 points) at 9 points in the group without treatment.

The obtained results prove that SCS-PEO suppositories effectively inhibit the inflammatory process in the prostate, show a pronounced prostatic resistance, have no toxic effect and are suitable for prolonged use.

**Citation:** Равшанов Т. Б., Зайченко Г. В., Зайченко В. С., Рубан О. А. (2018) Фармакологічне дослідження супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози. *Web of Scholar*. 8(26), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal\_wos/30082018/6092

**Copyright:** © 2018 Равшанов Т. Б., Зайченко Г. В., Зайченко В. С., Рубан О. А. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Вступ.** Хронічний простатит (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – є одним з найпоширеніших захворювань сечостатевої системи у чоловіків. За даними світової статистики на ДГПЗ хворіють 30–45 % чоловіків, в Україні цей діагноз має кожен третій чоловік до 50 років і кожний другий – після 50 років. Якщо посилалися на статистичні дослідження, то можна сказати, що простатит виявляється у кожного десятого пацієнта [1]. Натепер не викликає сумнівів щільний патогенетичний зв'язок між хронічним запаленням, оксидативним стресом, доброякісною гіперплазією передміхурової залози та раком простати [2, 3].

Для лікування ХП та ДГПЗ використовують блокатори альфа1-адренергічних рецепторів, інгібітори 5 альфа-редуктази, холіноблокатори, інгібітори фосфодіестерази 5 типу та фітопрепарати та дієтичні добавки з екстрактами рослин (*Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*) [4]. Найчастіше застосовується комбінована терапія з використанням препаратів різних фармакологічних груп. Консервативна терапія ДГПЗ є альтернативою хірургічному лікуванню хвороби. Це визначає необхідність комплексного підходу, а саме, застосування препаратів з різними видами дії [5,6]. Саме тому була створена фармацевтична композиція, до складу якої входить індол-3-карбінол (ІЗК) та мелоксикам, який здатний інгібувати біосинтез простагландинів – медіаторів запалення та попереджати канцерогенез у простаті [2].

Натепер існують декілька лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять ІЗК (Індігал, Простадоз, Салюпрост, Індол форте та ін.) у поєднанні з вітамінами, епігаллокатехін-3-галлатом – найбільш активним катехіном зеленого чаю. ІЗК, що міститься у капусті броколі, відноситься до класу глюкозинолатів. [5] ІЗК проявляє антибактеріальну дію, підсилює і підтримує активність природних систем організму при хронічних запальних процесах, є потужним антиоксидантом. Експериментально показана висока протипухлинна активність ІЗК та його метаболіту 3,3-диіндолілметану по відношенню до раку ПЗ [7], здатність індукувати клітинний апоптоз, інгібувати ріст андрогензалежних та андрогеннезалежних клітинних культур простати [8], а також блокувати передачу проліферативних сигналів (зокрема, активацію ядерного фактора транскрипції NF-kB [8] та протеїнкінази Akt [9]) у клітинах ПЗ на перших етапах їх реалізації шляхом інгібування експресії андрогенових рецепторів [10]. Останні відіграють важливу роль в патогенезі ДГПЗ. Ці властивості сполуки обґрунтовують її введення до складу розробленої фармацевтичної композиції у вигляді супозиторіїв. Вони є оптимальною лікарською формою для лікування ПЗ, оскільки ректальний шлях введення дозволяє швидко створити високу концентрацію діючих речовин у органі мішені, максимально ефективно впливати на уражену простату. Активні речовини надходять в системний кровообіг, минаючи печінку, що забезпечує швидкий терапевтичний ефект, виключає їх пресистемний метаболізм в печінці та травному тракті [11, 12].

**Мета дослідження.** Фармакологічне дослідження нового препарату у вигляді ректальних супозиторіїв на поліетиленоксидній основі (СКС-ПЕО), що містить ІЗК та мелоксикам, на моделі скипидарного простатиту у щурів.

**Матеріали і методи.** В експерименті використано 30 білих нелінійних самців щурів віком 5-6 міс. та масою тіла 200-220 г. Характеристика експериментальних груп наведена у табл. 1. Модельну патологію – скипидарний простатит (СП) викликали дворазовим (з інтервалом 24 год) введенням 1 мл суміші скипидару та 10% димексиду (1:4) у пряму кишку на глибину 2-2,5 см від сфінктеру. [13] Досліджувані тест-зразки СКС-ПЕО і препарати порівняння вводили у лікувальному режимі один раз на добу. Як препарати порівняння використовували супозиторії ректальні з мелоксикамом (Мел) дозою 0,45 мг/кг та супозиторії ректальні олією насіння гарбуза (ОНГ), дозою 35 мг/кг.

Таблиця 1. Характеристика експериментальних груп.

Експериментальна група, n=6 (n – кількість тварин)	Досліджуваний тест зразок, доза
ІК	Інтактний контроль
КП	Скипидарний простатит без лікування
ОНГ	Скипидарний простатит + олія насіння гарбуза, 35 мг/кг
Мел	Скипидарний простатит + мелоксикам, 0,45 мг/кг
СКС-ПЕО	Скипидарний простатит + СКС-ПЕО, 30 мг/кг за вмістом ІЗК

Введення супозиторіїв починали на наступну добу після моделювання патології, курс лікування проводили впродовж 14 днів. Простатопротекторну активність супозиторіїв та референтних препаратів ОНГ та мелоксикаму порівнювали за показниками запалення (кількість лейкоцитів у капілярній крові), маркерами андрогенної насиченості (АН) простатичного секрету (феномен «листя папороті»), вмістом загального та вільного тестостерону (Тс) в сироватці крові, фруктози у сім'яних пухирцях, результатами морфологічного дослідження тканин ПЗ (ділянка дорсолатеральної частки залози (ДЛ ПЗ), що включає зони проходження ампул сім'явидних протоків та простатичної частини сечовипускного каналу) тощо. Для зручності порівняння та більшої об'єктивізації отриманих результатів проведена напівкількісна

(бальна) оцінка лікувального впливу супозиторіїв за виразністю найбільш показових ознак – запалення, порушення місцевої гемодинаміки, змін гістологічної структури та функціонального стану ацинусів ДЛ ПЗ.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 методами варіаційної статистики з використанням непараметричних методів аналізу (критерій Манна-Уїтні) та представлено у вигляді порівняльних таблиць з результатами різних груп. [14]

**Результати дослідження.** При ректальному введенні суміші 10% димексиду та скипидару в самців щурів розвивалося запалення ПЗ та гемодинамічні порушення, що відповідали картині хронічного абактеріального простатиту. На 14-ту добу експерименту цей стан проявився у 1,5-кратному збільшенні кількості лейкоцитів у капілярній крові ( $p < 0,05$ ), що є наочною ознакою наявності та помірного ступеню системного запального процесу (табл. 2). Крім того, у тварин зменшувався вміст загального та вільного Тс, майже чотирикратно зменшувалося співвідношення вільній Тс/загальний Тс та ін. ознак андрогенізації організму.

Морфологічні дослідження також показали різні за виразністю набряк, продуктивні запальну реакцію, гемодинамічні порушення, напругу функціонального стану простатичних залоз ДЛ ПЗ. Інфільтрати містили еозинофільні клітини з включенням лімфоцитів та гістіоцитів. Місцями периацинарна запальна інфільтрація, порушуючи базальну пластинку, проникала у епітеліальний шар. Запальна реакція спостерігалася і у стромі, що оточує вивідні протоки простатичних залозок (у просвіті їх клітини запального інфільтрату маскують секрет залози), а також у парапростатичній жировій тканині (Рис. 1, а-б). Кровоносні судини були розширені, повнокровні, часто було видно стаз еритроцитів. Місцями виявлялися діapedезні крововиливи, периваскулярні округлоклітинні скупчення (Рис. 1, в-г).

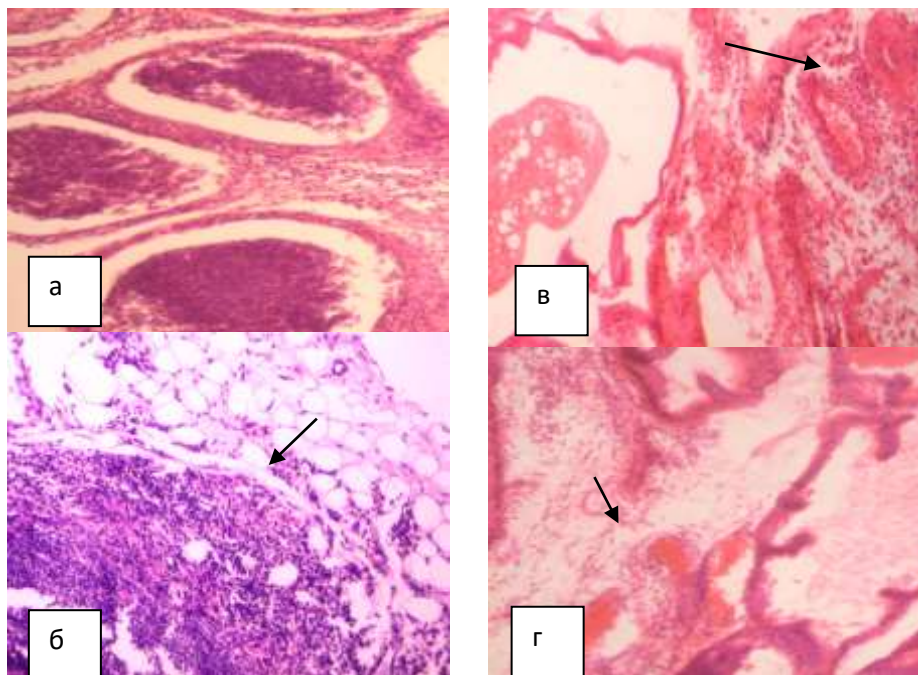


Рис. 1. Гістологічний препарат дорсолатеральної частини передміхурової залози щурів після введення скипидару: запальна реакція перидуктально, клітини запалення у просвіті вивідних протоків маскують секрет залози (а); запальна інфільтрація у парапростатичній жировій тканині (б); повнокровність кровоносних судин, периваскулярна круглоклітинна інфільтрація у зоні проходження ампули сім'яносної протоки (в) і простатичної частини сечовипускного каналу (г). Гематоксилін-еозин,  $\times 100$ .

Ацинуси частини простатичних залозок розтягнуті, іноді деформовані, у деяких ацинусах епітелій розташовано пухко, межі клітин не чіткі або апікальні відділи їх розпушено. Іноді епітеліальні клітини ацинусів та вивідних протоків злушувалися у просвіт, змінюється фактура та об'єм секрету. У цілій низці ацинусів секрет відсутній. Оцінка стану ДЛ ПЗ щурів цієї групи показала найбільші ознаки патології у щурів гр. КП, які у сумі склали 9 балів, що

відбувалося на фоні суттєвого зменшення показників андрогенізації та маскулізації (табл. 3). Патологічні зміни, що описано вище, за даними літератури є переважаючим типом пошкодження ДЛ ПЗ щурів при ректальному введенні суміші скипидару та димексиду і, в цілому, відповідають ознакам ХП у чоловіків.

В основній групі введення тест-зразків СКС-ПЕО привело до зменшення лейкоцитозу (на 46,7 %,  $p < 0,05$ ), аж до межі референтної норми, що свідчило про ефективне пригнічення запалення у простаті за рахунок впливу двокомпонентної фармацевтичної композиції. Вміст загального Тс був меншим, ніж у щурів групи КП (табл. 2).

Водночас, інші показники андрогенізації організму (концентрація фруктози, виразність ефекту кристалізації секрету ПЗ («листя папороті») у тварин основної групи перевищували показники групи тварин КП без лікування. Морфологічні дослідження показали, що після введення супозиторіїв СКС на ПЕО-основі у 67% щурів у дослідженій ДЛ ПЗ були практично відсутні ознаки запалення, порушення місцевої гемодинаміки. У решти, 33 % тварин, запальні процеси суттєво зменшені порівняно з гр. КП. Невеликі вогнища запалення виявлені лише у міжацинарній стромі залозок, що локалізувалися у зоні проходження простатичної частини сечовипускного каналу (Рис. 2). Морфо-функціональний стан епітелію та фактури секрету більшості ацинусів простатичних залозок дослідженої ділянки ДЛП відповідав інтактному контролю, зберігалось тільки розтягнення деяких ацинусів. Частина кровоносних судин була повнокровна, але периваскулярна інфільтрація відсутня (Рис. 3).

Таблиця 2. Кількість лейкоцитів та показники андрогенної насиченості щурів зі скипидарним простатитом після лікування досліджуваними тест-зразками, *Me (LQ;UQ)*

Групи тварин	Лейкоцити, $1 \cdot 10^9/\text{л}$	Тестостерон загальний, нмоль/л	Тестостерон вільний, пмоль/л	Фруктоза, ммоль/кг	Андрогенна насиченість, бали
ІК	14,4 (12,5; 15, 0)	1,52 (1,38; 1,99)	15,12 (12,38; 23,65)	13,1 (11,5; 13,2)	2,8 (2,0; 3,5)
КП	22,7 <sup>а)</sup> (21,4; 23,8)	0,85 <sup>а)</sup> (0,42; 0,99)	1,94 <sup>а)</sup> (1,21; 2,36)	8,1 <sup>а)</sup> (7,6; 8,2)	1,0 <sup>а)</sup> (1,0; 1,0)
ОНГ	15,1 <sup>б)</sup> (14,5; 16,3)	1,54 <sup>б)</sup> (1,25; 1,68)	15,78 <sup>б)</sup> (13,45; 17,06)	8,2 <sup>а)</sup> (7,9; 8,5)	2,3 <sup>б)</sup> (2,0; 3,0)
Мел	19,3 <sup>а)б)в)</sup> (17,8; 19,8)	1,42 <sup>б)</sup> (1,32; 1,92)	13,28 <sup>б)</sup> (10,61; 16,16)	13,2 <sup>б)в)</sup> (13,0; 14,0)	2,0 <sup>а)</sup> (1,0; 2,0)
СКС-ПЕО	12,1 <sup>б)в)г)</sup> (11,8; 13,3)	0,38 <sup>а) б) в) г)</sup> (0,36; 0,49)	2,74 <sup>а) б) в) г)</sup> (2,18; 3,12)	9,0 <sup>а)б)в)г)</sup> (8,7; 9,4)	2,0 <sup>а)</sup> (1,0; 2,0)

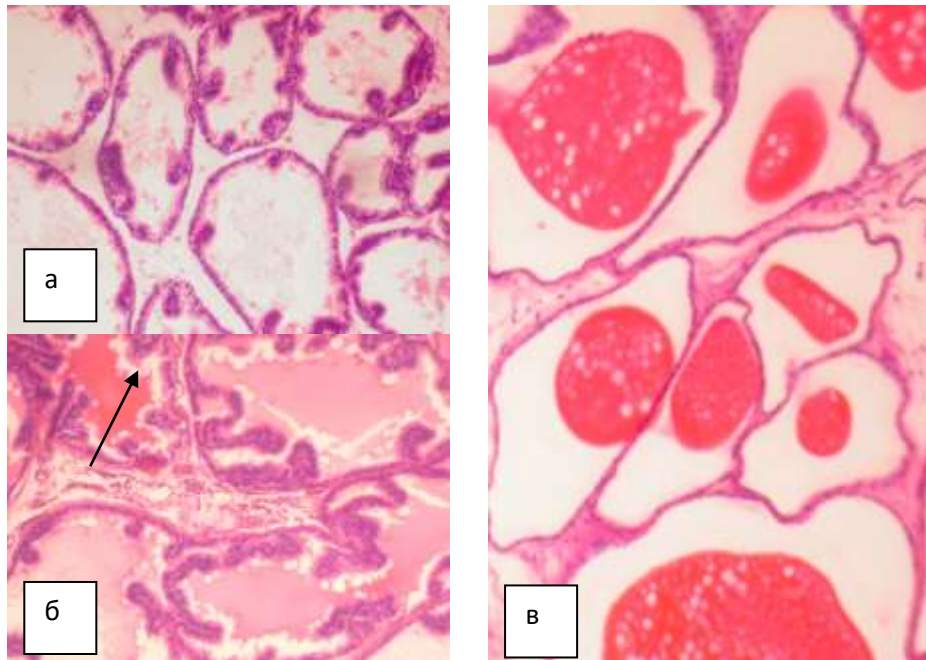
Примітки:

<sup>а)</sup> статистично вірогідні відмінності від даних інтактних тварин ( $p < 0,05$ );

<sup>б)</sup> статистично вірогідні відмінності від даних групи КП ( $p < 0,05$ );

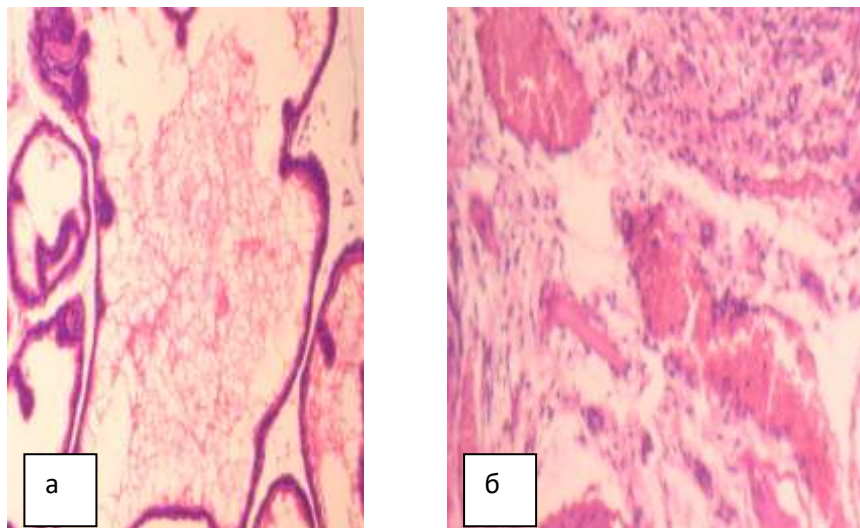
<sup>в)</sup> статистично вірогідні відмінності від даних групи ОНГ ( $p < 0,05$ );

<sup>г)</sup> статистично вірогідні відмінності від даних групи Мел ( $p < 0,05$ ).



*Рис. 2. Гістологічний препарат дорсолатеральної частини простати щурів після введення скипидару та застосування супозиторіїв СКС-ПЕО: а – стан секреторних відділів, стромальної тканини відповідає нормі; б – помірне вогнищеве запалення у міжацинарній стромі простатичних залозок, що локалізуються у зоні проходження простатичної частини сечовипускного каналу; в – відсутність запальної реакції у міжацинарній стромі простатичних залозок, що локалізуються у зоні проходження ампули сім'яносної протоки. Гематоксилін-еозин, x100.*

При застосуванні ОНГ зменшення лейкоцитозу становило 33,5 %, що менше, ніж при використанні СКС-ПЕО, а рівень статевих гормонів нормалізувався. До того ж у 50 % щурів ознаки запалення у дослідженій ДЛ ПЗ практично не спостерігалися. У решти тварин, незважаючи на певну позитивну динаміку, ще спостерігали запальну інфільтрацію у міжацинарній стромі та парапростатичній тканині, повнокровність судин. Стан ацинусів простатичних залозок, фактура та наявність секрету варіювали.



*Рис. 3. Гістологічний препарат дорсолатеральної частини передміхурової залози щурів після введення скипидару та застосування супозиторіїв СКС-ПЕО: а – розтягнення ацинусу простатичної залозки, що локалізується у зоні проходження простатичної частини сечовипускного каналу, x100; б – повнокровність кровоносних судин венозного типу, Гематоксилін-еозин, x200*

Таблиця 3. Оцінка виразності проявів скипидарного простатиту у щурів після лікування досліджуваними тест-зразками, *Me (LQ;UQ)*

Групи тварин	Ознаки патології, бали		
	Запальна реакція	Гемодинамічні порушення	Зміни морфо-функціонального стану ацинусів
ІК	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
КП	3 (3; 3) <sup>a)</sup>	3 (3; 3) <sup>a)</sup>	3 (2; 3) <sup>a)</sup>
ОНГ	2 (1,5; 2) <sup>a) б)</sup>	1,5 (1; 2) <sup>a) б)</sup>	1,5 (1; 2) <sup>a) б)</sup>
Мел	1 (1; 3) <sup>a) б)</sup>	2 (2; 3) <sup>a) б)</sup>	1,5 (1; 2) <sup>a) б)</sup>
СКС-ПЕО	1 (0; 2) <sup>a) б)</sup>	1 (1; 2) <sup>a) б)</sup>	0,5 (0; 1) <sup>б)</sup>

Примітки:

<sup>a)</sup> – статистично вірогідні відмінності від даних інтактних тварин ( $p < 0,05$ );

<sup>б)</sup> – статистично вірогідні відмінності від даних групи КП ( $p < 0,05$ );

Найменший протизапальний ефект спостерігався при використанні супозиторіїв з Мел – зменшення лейкоцитозу на 14,9 % ( $p < 0,05$ ) на фоні нормалізації вмісту загального та вільного Тс. Гістологічно підтверджено помітний лікувальний вплив на стан ДЛ ПЗ у більшості (67 %) щурів групи: 1) ознаки запалення в усіх проблемних зонах суттєво зменшені; 2) стан ацинусів простатичних залозок був практично не зміненим. В той же час у частини тварин (33 %) виявлені помітні вогнища запалення в зоні проходження простатичної частини сечовипускного каналу, злущення епітеліальних клітин у просвіт ацинусів, периваскулярну інфільтрацію. У всіх щурів зменшилась запальна реакція у парапростатичній жировій тканині, венозні судини ДЛ ПЗ залишилися повнокровними.

Дія ОНГ більш відповідала помірному лікувальному ефекту: зменшення гемодинамічних та морфофункціональних показників, загальна оцінка усіх показників дорівнювала 5 балам. Мелоксикам проявив дещо вищу протизапальну дію, сума балів склала 4,5. Найбільш ефективним протизапальним та простатопротекторним засобом виявилися СКС-ПЕО, сума балів становила 2,5.

Таким чином, супозиторії СКС на ПЕО основі на даній моделі патології продемонстрували виразну простатопротекторну дію, гальмуючи розвиток (або знижуючи) рівень запалення, редуцію деструктивних змін простатичних залоз, розладів місцевої гемодинаміки. За виразністю впливу супозиторіїв СКС на ПЕО-основі на місцеву гемодинаміку і функціональний стан простати перевищують ефект супозиторіїв з мелоксикамом, за впливом на морфофункціональний стан залози – супозиторії з ОНГ.

**Висновки.** Отримані результати доводять, що супозиторії з індол-3-карбінолом та мелоксикамом позитивно впливають на стан простати, ефективно гальмують запальний процес у ній, демонструють виразну простатопротекторну дію, не чинять гонадотоксичного ефекту і придатні для тривалого використання. Вдале поєднання фармакологічних та технологічних властивостей супозиторіїв СКС з ІЗК відповідає сучасним вимогам до лікарських засобів даної терапевтичної групи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Paolone, D. R. (2010). Benign prostatic hyperplasia. *Clinics in geriatric medicine*, 26(2), 223-239.
2. Fosslie, E. (2000). Biochemistry of cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors and molecular pathology of COX-2 in neoplasia. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 37(5), 431-502.
3. Gandaglia, G., Zaffuto, E., Fossati, N., Cucchiara, V., Mirone, V., Montorsi, F., & Briganti, A. (2017). The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Current opinion in urology*, 27(2), 99-106.
4. Allkanjari, O., & Vitalone, A. (2015). What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? *Life sciences*, 126, 42-56.
5. Зайченко, В. С., Євтушенко, О. М., Рубан, О. А., Маслій, Ю. С., Равшанов, Т. Б. (2017). Аналіз ринку препаратів для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози з метою визначення

- маркетингових можливостей для вітчизняного виробника. *ScienceRise. Pharmaceutical Science*, 1(5), 53-61.
6. Silva, J., Silva, C. M., & Cruz, F. (2014). Current medical treatment of lower urinary tract symptoms / BPH: do we have a standard? *Current opinion in urology*, 24(1), 21-28.
  7. Nachshon-Kedmi, M., Yannai, S., Haj, A., & Fares, F. A. (2003). Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 41(6), 745-752.
  8. Chinni, S. R., Li, Y., Upadhyay, S., Koppolu, P. K., & Sarkar, F. H. (2001). Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncogene*, 20(23), 2927-36.
  9. Chinni, S. R., & Sarkar, F. H. (2002). Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clinical cancer research*, 8(4), 1228-1236.
  10. Hsu, J. C., Zhang, J., Dev, A., Wing, A., Bjeldanes, L. F., & Firestone, G. L. (2005). Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*, 26(11), 1896-1904.
  11. Теодорович, О. В., Шатохин, М. Н., Борисенко, Г. Г., & Краснов, А. В. (2016). Использование различных лекарственных форм препарата Витапрост® в эндоурологии. *Эффективная фармакотерапия*, 33, 10-16.
  12. Корнеев, И. А. (2017). Российский опыт применения суппозиторий Витапрост Форте у больных с симптомами нижних мочевыводящих путей и доброкачественной гиперплазией предстательной железы: сравнительный анализ исследований. *Урология*, 3, 138-144.
  13. Яковлева, Л. В., Зайченко, Г.В., Лар'яновська, Ю.Б. та ін. (2009). Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів. *Метод. рекомендації*. К.: ДФЦ МОЗ України, 59.
  14. Гланц, С. (1999). *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика, 459.