

## ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ СУПОЗИТОРІЇВ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ З ІНДОЛ-3-КАРБІНОЛОМ ТА МЕЛОКСИКАМОМ НА МОДЕЛІ СУЛЬПІРИД-ІНДУКОВАНОЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ\*

Зайченко Г. В.<sup>2</sup>, Равшанов Т. Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ  
b2ja89@gmail.com

Передміхурова залоза (ПЗ) — важлива частина чоловічої статеві системи. Її доброякісна гіперплазія (ДГПЗ) — поліетіологічне захворювання статеві системи, яке є досить розповсюдженим — поширеність серед чоловіків у віці 50–65 років складає 15–25 % від популяції [1]. Враховуючи те, що ріст, диференціація та функціонування ПЗ контролюється статевими гормонами, у більшості теорій патогенезу ДГПЗ задіяні питання гормональної регуляції. Це базується як на факті наявності рецепторів до андрогенів (AR) та естрогенів (ER), так і факті утворення цих гормонів у базальних та люмінальних клітинах ПЗ [2]. Основним гормоном, який регулює ріст залози є 5 $\alpha$ -дигідротестостерон (5 $\alpha$ -ДГТ), який утворюється з тестостерону (Т) в епітеліальних, так і стромальних клітинах

залози за участі 5 $\alpha$ -редуктази типів 1 та 2а [3]. Пряма та опосередкована модуляція клітинної диференціації, проліферації та апоптозу — механізми, завдяки яким 5 $\alpha$ -ДГТ індукує залозисту гіперплазію ПЗ, тоді як стромальна гіперплазія регулюється естрогенами [1, 4].

Індуктором розвитку ДГПЗ вважають компенсаторне зростання активності ферментів метаболізму Т за умов дефіциту андрогену, що приводить до підвищеного утворення 5 $\alpha$ -відновленого (ДГТ) та ароматизованого (E<sub>2</sub>) метаболітів Т [5–7].

Медикаментозні терапевтичні заходи при ДГПЗ включають застосування  $\alpha$ -адреноблокаторів (зокрема, доксозазин, тамсулозин, силодозин) [8], інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази [9], інгібіторів фосфодіестерази типу 5 [10], антихолінергічних та пронорепінефричних

\* Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне дослідження лікарських засобів, що впливають на функцію репродуктивної системи. Фармакологія простатопротекторів, токолітиків, гравідопротекторів, топікальних лікарських форм для лікування вагінітів, коректорів еректильної дисфункції», (державний реєстраційний № 0103U000478).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 12.01.2019.

засобів (3 $\beta$ -агоністи) [11]. Однак при призначенні такої терапії слід враховувати велику кількість побічних ефектів, які пов'язані з наслідками тривалої дилатації маленьких судин, таких як зменшення продукування сперми, гінекомастія та таке інше [12]. Усе це, спонукає до пошуку нових засобів профілактики та терапії ДГПЗ, особливо серед природних сполук.

Увагу дослідників у світі привертає індол-3-карбінол (ІЗК), метаболіт рослинних глюкозинолатів, наявних, зокрема, у хрестоцвітних рослинах (зелень кресалату, гірчиці, хрону, різних видах капусти та ін.) [13, 14]. Встановлено, що ця сполука здатна впливати на метаболізм естрогенів, зменшуючи утворення мітогенактивного метаболіту E<sub>2</sub> 16-гідроксіестронону, інгібує транскрипцію генів, чутливих до стимуляції E<sub>2</sub> рецепторів, має протипухлинну, протівірусну активність, інгібує поділ клітин, впливає на апоптоз клітин [15].

Ці властивості сполуки обґрунтовують її введення до складу розробленої фарма-

цевничної композиції у вигляді супозиторіїв для лікування ДГПЗ. Вони є оптимальною лікарською формою для лікування ПЗ, оскільки ректальний шлях введення дозволяє максимально впливати на уражену простату, активні речовини надходять в системний кровообіг, минаючи печінку, що забезпечує швидкий терапевтичний ефект, виключає інтоксикацію організму та накопичення препарату в печінці та травному тракті [16, 17]. Тому, на нашу думку, дослідження впливу супозиторіїв, до складу яких входять ІЗК та нестероїдний протизапальний засіб мелоксикам, на організм щурів з індукованою ДГПЗ вважається доцільним та актуальним.

**Мета.** Визначити ефективність застосування супозиторіїв комбінованого складу з індол-3-карбінолом та мелоксикамом (СКС) для корекції сульпірид-індукованої доброякісної гіперплазії передміхурової залози у лабораторних щурів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Простатопротекторна активність СКС досліджувалась на 24 нелінійних самцях щурів віком 9–11 міс. з середньою масою тіла 320–360 г, яких було рандомізовано на 4 групи (табл. 1). У тварин груп 2–4 відтворювали сульпірид-індуковану доброякісну гіперплазію ПЗ щоденним введенням 5 % розчину сульпіриду у дозі 40 мг/кг впродовж 31 доби (група СІПІ). На 32 добу починали введення у лікувальному режимі впродовж 21 доби супозиторної маси СКС (група СІПІ+СКС) або Фітосвічок з олією гарбуза, що містять олію насіння гарбуза

(група СІПІГ + ОНГ) у пряму кишку на глибину 2–2,5 см від сфінктера.

Результат корекції оцінено за комплексом показників: коефіцієнт маси статевих органів; андрогенна насиченість (АН) за типом кристалізації простатичного секрету (феномен «листя папороті»); вміст фруктози у сім'яних пухирцях, активності лужної та кислої фосфатаз (ЛФ та КФ) (набори реактивів виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». (ТУ У 24,4-24607793-017-2003); результати морфологічного дослідження тканин ПЗ (ділянка дорсолатеральної част-

Таблиця 1

### Схема експерименту

Група, кількість тварин	Досліджувана сполука, доза
Гр. 1 ІК, 6 голів	Інтактний контроль
Гр. 2 СІПІ, 6 голів	Сульпірид-індукована гіперплазія передміхурової залози, без лікування
Гр. 3 СІПІ+ОНГ, 6 голів	Сульпірид-індукована гіперплазія передміхурової залози + олія насіння гарбуза, 35 мг/кг
Гр. 4 СІПІ+СКС, 6 голів	Сульпірид-індукована гіперплазія передміхурової залози + СКС, 30 мг/кг за вмістом ІЗК

ки залози) та сім'яників; спермограми; за вмістом загального (Тс) (тест-система Тестостерон-ІФА виробництва НВЛ «Гранум» (ТУ У 24,4-31557962-002-2002)) та вільного тестостерону (вТс) (набір для проведення подвійного імуноферментного аналізу («сендвіч тесту») Free Testosterone Test System виробництва MonoBind Inc., США (Р/П: 5375-300)), естрадіолу (Е2) (тест-система Естрадіол-ІФА виробництва НВЛ «Гранум» (ТУ У 24,4-31557962-002-2002)) в сироватці крові, активності 5 $\alpha$ -редуктази (набір реактивів «SRD5A2 ELISA Kit» виробництва Aviva Systems Biology, США (ОКЕН03719)), концентрації рецепторів андрогенів (AR) та естрогенів (ER) (набори реактивів «Esrl ELISA Kit (Rat)» та «Ar ELISA Kit (Rat)» виробництва Aviva Systems Biology, США (ОКЕН03324 та ОКЕН03276)) у гомогенаті ПЗ.

Для зручності порівняння та більшої об'єктивізації отриманих результатів проведена напівкількісна (бальна) оцінка лікувального впливу супозиторіїв СКС

за виразністю найбільш показових ознак — запалення, порушення місцевої гемодинаміки, змін морфофункціонального стану ПЗ.

При виконанні експериментів на тваринах дотримувались національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.) [18].

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакету програм Excel 7.0 та Statistica 6.0. Кількісні показники представлені як середнє арифметичне та його похибка ( $M \pm m$ ), якісні (бали) — як медіана ( $Me$ ) та інтерквартильний розмах у вибірці ( $LQ; UQ$ ). Порівняння між групами проводили з використанням критеріїв  $t$  Ст'юдента та Манна-Уїтні. Різницю між групами вважали статистично значущою при  $P < 0,05$  [19].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів, яким вводили сульфпірид впродовж 31 доби, виявлено ознаки розвитку ДГПЗ, а саме — зростання коефіцієнтів маси ПЗ: до  $4,4 (4,3; 5,0) \times 10^{-3}$  vs.  $3,1 (2,7; 3,2) \times 10^{-3}$  ум. од., зменшення маси сім'яних пухирців: до  $3,2 (2,6; 3,5) \times 10^{-3}$  vs  $34,9 (4,6; 5,7) \times 10^{-3}$  ум. од. у ІК ( $P < 0,05$ ); зниження

ступеня андрогенізації організму за бальною оцінкою рисунку кристалізації секрету ПЗ: до 2 (2; 2) vs 4 (3; 4) бали у ІК ( $P < 0,05$ ) (рис. 1).

На фоні гіперпластичних процесів в ПЗ у щурів групи СІГП та зниження ступеню андрогенізації зменшувався вміст фрукто-

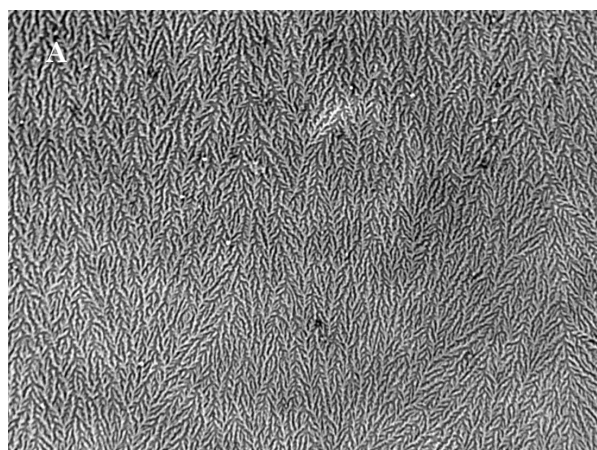


Рис. 1. Відбиток секрету передміхурової залози щура.

А. Інтактний самець, рисунок «листя папороті» не змінено.

Андрогенна насиченість організму відповідає фізіологічній нормі.  $\times 200$ .

Б. Самець після введення сульфпіриду. Рисунок «листя папороті» спотворено.

Поперечні розгалуження гілок від основного стебла відходять під значно більшим кутом, чисельність бокових гілок зменшена, вони скорочені та потоншені.  $\times 200$ .

зи в сім'яних пухирцях (на 43,7 %,  $p < 0,05$ ), збільшувалась активність лужної фосфатази, втричі зростав інтегральний показник залишкового об'єму сечі: до 0,76 (0,43; 0,92) vs 0,25 (0,16; 1,03) мл/мм<sup>2</sup>, хоча через мінливість показника останнє не набувало статистичної значущості. Спостерігалось зменшення вмісту епідидимальних сперматозоїдів (на 31,2 %), зростання частки па-

тологічно змінених та нерухомих гамет (на 98,3 % та 22,2 %, відповідно), у яких на 15 % зменшилась тривалість руху та осмотична стійкість мембран (на 14,2 %,  $p < 0,05$ , табл. 2 та табл. 3). Кислотність суспензії епідидимальних сперматозоїдів зменшувалась, середній показник рН зсувувався з 6,7–7,3 од. в інтактному контролі до 7,7–9,1 у тварин основної групи.

Таблиця 2

**Показники андрогенної насиченості організму тварин, Ме (LQ; UQ), (n = 6)**

Групи	Фруктоза сім'яних пухирців, ммоль/кг	Активність кислої фосфатази, мкмоль/л·с	Активність лужної фосфатази, мкмоль/л·с	КФ/ЛФ	Залишковий об'єм сечі, мл/мм <sup>2</sup>
1. Інтактний контроль	16,02 (11,67; 16,86)	83,56 (76,53; 87,07)	15,23 (14,98; 16,97)	5,40 (4,89; 5,78)	0,25 (0,16; 1,03)
2. Контрольна патологія	7,00 <sup>а)</sup> (6,09; 7,56)	101,52 <sup>а)</sup> (92,54; 129,25)	23,13 <sup>а)</sup> (19,63; 25,33)	4,69 (4,64; 4,88)	0,76 <sup>а)</sup> (0,43; 0,92)
3. Супозиторії з ОНГ	7,76 <sup>а)</sup> (7,37; 9,07)	43,73 <sup>а), б)</sup> (40,61; 49,20)	14,57 <sup>б)</sup> (10,33; 16,36)	3,93 <sup>а)</sup> (2,71; 4,61)	0,28 (0,21; 1,56)
4. Супозиторії комбінованого складу	10,17 <sup>б), в)</sup> (9,67; 10,58)	72,63 <sup>а), б), в)</sup> (65,99; 74,58)	14,28 <sup>б)</sup> (13,38; 15,19)	4,92 <sup>в)</sup> (4,77; 5,23)	0,47 (0,35; 0,85)

*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 ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

**Показники функціонального стану сперматозоїдів та сім'яників, Ме (LQ;UQ), n=6**

Показник	Група 1. ІК	Група 2. СІГП	Група 3. СІГП+ОНГ	Група 4. СІГП+СКС
рН суспензії сперматозоїдів	7,15 (6,72; 7,31)	8,40 <sup>а)</sup> (7,74; 9,12)	7,08 <sup>б)</sup> (6,98; 7,45)	7,21 <sup>б)</sup> (7,06; 7,42)
Осмолярна стійкість сперматозоїдів, р-н NaCl, %	3,5 (3,3; 3,6)	3,0 <sup>а)</sup> (3,0; 3,2)	3,4 <sup>б)</sup> (3,4; 3,6)	3,3 <sup>б)</sup> (3,2; 3,6)
Вміст сперматозоїдів, млн/мл	47,0 (38,0; 62,0)	32,0 <sup>а)</sup> (16,0; 35,0)	33 <sup>а)</sup> (26; 39)	35 (30; 38)
Частка патологічних форм сперматозоїдів, %	5,8 (4,8; 7,1)	11,5 <sup>а)</sup> (9,8; 12,9)	11,0 <sup>а)</sup> (10,1; 11,5)	8,3 <sup>а), б), в)</sup> (7,6; 8,9)
Частка нерухомих сперматозоїдів, %	66,0 (65,0; 70,0)	81,0 <sup>а)</sup> (76,0; 86,0)	63 <sup>а), б)</sup> (60; 66)	58 <sup>а), б)</sup> (55; 60)
Тривалість руху сперматозоїдів, хв	450 (450; 450)	383 <sup>а)</sup> (375; 413)	435 <sup>б)</sup> (420; 450)	450 <sup>б)</sup> (450; 465)

*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 ( $p < 0,05$ ).

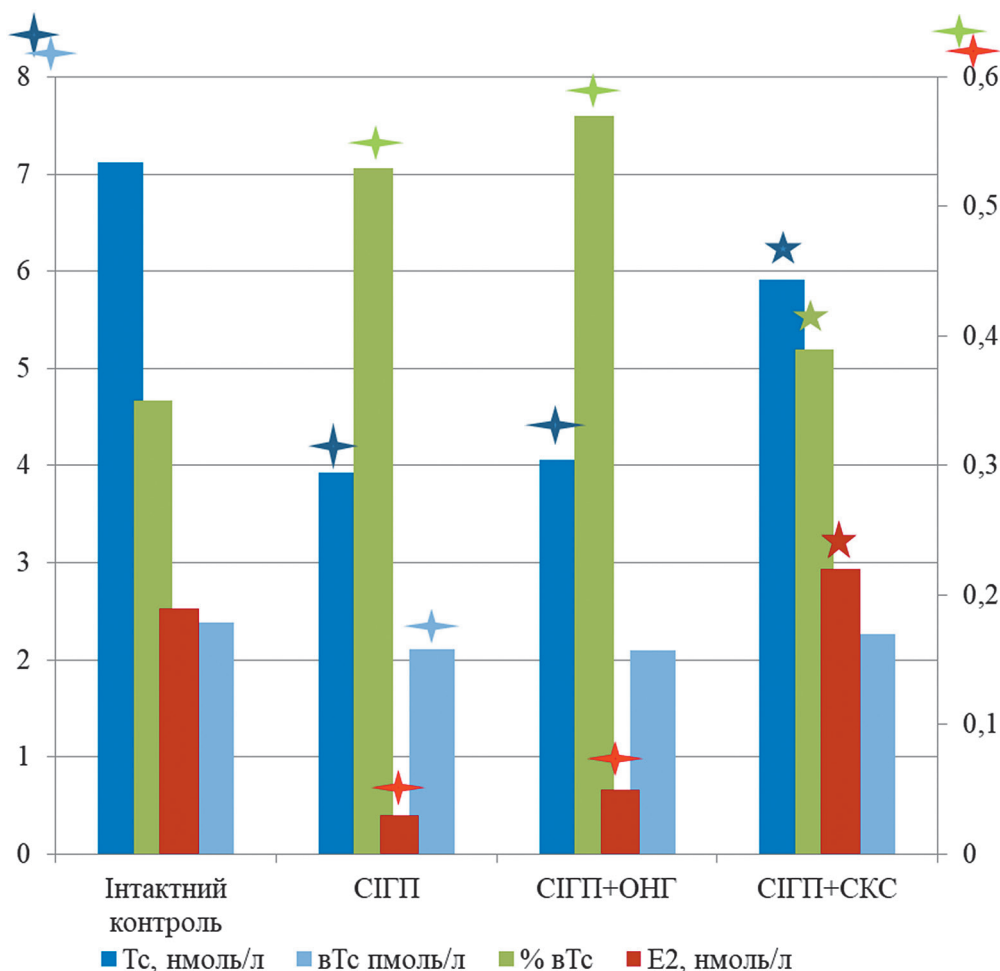


Рис. 2. Рівні статевих гормонів у крові самців щурів різних експериментальних груп. Група 1. ІК. Група 2. СІПІ. Група 3. СІПІ+ОНГ. Група 4. СІПІ+СКС.

Порушення гормонального балансу у щурів після введення сульпіриду проявлялося зниженням рівнів Tc, VTc (на 44,8 та 11,7 %) зі збільшенням частки VTc, та зменшенням рівня E<sub>2</sub> до 15,8 % від рівня інтактних щурів (рис. 2).

Виявлено значні клітинні зміни у ПЗ тварин основної групи (табл. 4). Так, майже у 2,5 раза зросла активність 5α-редуктази (p<0,05), значно збільшився вміст ER та AR в гомогенаті ПЗ (p<0,05). У тканині ПЗ виявлено суттєве, статистично вірогідне зменшення співвідношення Tc/AR та E<sub>2</sub>/ER, що відповідає виявленому зменшенню рівня статевих гормонів.

Факт зростання співвідношення AR/ER свідчить про порушення внутрішньоклітинного метаболізму андрогену, зокрема, на шляху його ароматизації. З урахуванням функції рецепторів статевих гормонів (фактор транскрипції, який регулює ек-

спресію генів, зв'язуючись з ДНК ядра клітини), можна думати, що у щурів з СІПІ підвищена реакція хроматину на наявні гормони, концентрація яких у щурів цієї групи зменшується.

Після курсового введення СКС щурам групи СІПІГ відносна маса ПЗ та сім'яних пухирців нормалізувались: 3,2 (3,1; 3,7) × 10<sup>-3</sup> та 4,2 (3,7; 4,4) × 10<sup>-3</sup> ум. од. відповідно. У 4 з 7 самців рисунок кристалізації секрету ПЗ відповідав нормі, а середній бал оцінки склав 3 (2; 3) од., що було більше, ніж при контрольній патології (0,05<p<0,1). Застосування референс-препарату ОНГ сприяло зменшенню відносної маси ПЗ, хоча показник залишався більшим, ніж у інтактному контролі, але не нормалізувало рисунок кристалізації секрету ПЗ у щурів з СІПІ.

Збільшення андрогенізації організму самців щурів з СІПІ на фоні введення СКС

Показники клітинних змін у гомогенатах тканин передміхурової залози, Me (LQ;UQ), n=6

Показник	Група 1. ІК	Група 2. СІП	Група 3. СІП+ОНГ	Група 4. СІП+СКС
Вміст 5 $\alpha$ -редуктази, нг/мл	9,17 (8,55;12,28)	24,78 <sup>а)</sup> (16,61; 25,66)	10,79 <sup>б)</sup> (9,97; 12,80)	4,45 <sup>а),б),в)</sup> (4,16; 5,57)
Вміст андрогенових рецепторів, AR, нг/мл	0,10 (0,07; 0,16)	1,01 <sup>а)</sup> (0,87; 1,29)	0,33 <sup>б)</sup> (0,26; 0,68)	0,28 <sup>б)</sup> (0,22; 0,30)
Вміст естрогенових рецепторів, нг/мл	0,38 (0,26; 0,45)	0,87 <sup>а)</sup> (0,71; 1,12)	0,85 (0,72; 1,02)	2,48 <sup>а),б),в)</sup> (2,06; 2,95)
Відсоток вільного тестостерону/андрогенові рецептори	2,94 (1,51; 5,47)	0,50 <sup>а)</sup> (0,41; 0,61)	1,56 <sup>б)</sup> (0,89; 2,18)	1,58 <sup>б)</sup> (1,36; 1,82)
Загальний тестостерон/андрогенові рецептори	73,13 (61,16; 95,99)	4,08 <sup>а)</sup> (3,35; 4,44)	12,98 <sup>а),б)</sup> (7,27; 15,13)	21,51 <sup>а),б)</sup> (16,29; 28,07)
Вільний тестостерон/андрогенові рецептори	26,02 (14,44; 35,09)	2,04 <sup>а)</sup> (1,72; 2,35)	6,33 <sup>а),б)</sup> (3,72; 8,11)	8,38 <sup>а),б)</sup> (7,76; 10,61)
Андрогенові рецептори/естрогенові рецептори	0,47 (0,22; 0,73)	0,93 <sup>а)</sup> (0,88; 1,31)	0,46 <sup>б)</sup> (0,37; 0,49)	0,10 <sup>а),б)</sup> (0,08; 0,13)
Естрадіол/естрогенові рецептори	0,58 (0,45; 0,66)	0,04 <sup>а)</sup> (0,03; 0,09)	0,07 <sup>а)</sup> (0,05; 0,08)	0,07 <sup>а)</sup> (0,04; 0,12)

## 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 ( $p < 0,05$ ).

проявилось більш виразним відновленням концентрації фруктози у сім'яних пухирцях, зменшенням активності ЛФ та нормалізацією співвідношення КФ/ЛФ (див. табл. 2) відносно до результатів корегувальної терапії ОНГ.

Тривале введення СКС не призвело до зростання вмісту сперматозоїдів у епідидимальній суспензії клітин, але різниця з інтактним контролем втратила статистичну значущість.

Виявлено поліпшення якісних показників гамет (зменшення відсотку патологічно змінених та нерухомих сперматозоїдів), що співпадає зі зростанням тривалості руху гамет до рівня інтактного контролю та збільшення їхньої осмолярної стійкості (див. табл. 3). Слід також відмітити зсув показника кислотно-лужного балансу епідидимальної суспензії клітин у кислу сторону, що відповідає фізіологічному стану системи (див. табл. 3). У групі ОНГ корегувальний

вплив був слабкішим, на що вказує збереження ознак патологічних змін, а також статистично вірогідна різниця з результатами групи СКС за показником відсотку патологічно змінених клітин.

Корегувальний курс СКС позитивно вплинув на гормональний баланс щурів: нормалізувалися рівні загального та вільного Тс, відносна частка вТс (див. рис. 1). Крім того, відновлювався рівень Е<sub>2</sub>. На відміну від цього у щурів, що отримували курс ОНГ, рівень загального Тс та Е<sub>2</sub> були зниженими як у щурів групи СІП, залишався збільшеним відсоток вТс по відношенню до загального Тс.

Введення СКС або ОНГ позитивно позначилось на вмісті AR, зменшуючи цей показник у бік рівня у здорових щурів. Враховуючи нормалізуючий вплив СКС на рівень Тс, очікувано збільшувалось співвідношення Тс та вТс до кількості AR, хоча зберігалася статистично вірогідна різ-

ниця з даними групи ІК. Найбільша відмінність ефектів СКС та ОНГ полягала у дії на ER, вміст яких не змінювався у групі ОНГ і майже у 6,5 разів збільшувався при використанні СКС ( $p < 0,05$ , див. табл. 4). При цьому зберігалися знижені показники співвідношення  $E_2/ER$  у порівнянні з показником ІК. Аналогічну спрямованість змін спостерігали також при застосуванні ОНГ, однак, співвідношення AR/ER в цій групі нормалізувалося.

**Обговорення.** Використаний для відтворення моделі ДГПЗ, сульпірид є відомим лікарським засобом з антидопамінергічною дією, при тривалому застосуванні якого у щурів розвивається гіперпролактинемія. Це призводить до стимуляції проліферації залозистого епітелію в ПЗ [20]. Механізм такого ефекту полягає як у незалежному впливові пролактину (ПРЛ) на клітини ПЗ, так і інтактному контролі ПРЛ простатичного перетворення Т у 5 $\alpha$ -ДГТ через підвищення активності 5 $\alpha$ -редуктази та збільшення чутливості епітеліальних клітин до андрогенів [19, 21]. За нашими даними у щурів групи СІПП також зростає активність ферменту (у 2,5 раза, див. табл. 4), а зменшення рівнів загального та вільного Т у щурів основної групи підтверджує розвиток гіперпролактинемічної гіпотестостеронемії [22]. З цим узгоджуються виявлене збільшення вмісту AR, зростання вмісту ER, ознаки зменшення андрогенного стану тварин і пов'язані зміни спермограми. Тобто, біль-

шість показників свідчить про наявність змодельованої патології ПЗ.

При проведенні корегувального курсу СКС відмічені позитивні зміни щодо маси залози, андрогенного балансу, показників спермограми та ін., які переважають ефект референтного препарату (олія насіння гарбуза). Можна припустити, що така різниця є результатом позитивного впливу ІЗК, який входить до складу супозиторіїв СКС, внаслідок чого значно знизилась (майже вдвічі) активність 5 $\alpha$ -редуктази (див. табл. 4), суттєво зменшився вміст AR. Це вплинуло на гормональний баланс щурів і проявилось нормалізацією рівнів загального та вільного Т, відносної частки вільного Т (див. рис.1). Крім того, відновлювався й рівень  $E_2$ . Можна відмітити, що корегувальне введення СКС не позначився на рівні ER, хоча існують дані літератури про вплив ІЗК на метаболізм естрогенів. Однак, виявлено зменшення підвищеного за умов патології співвідношення AR/ER. Скоріше за все вплив ІЗК на метаболізм естрогенів переважно стосується характеру подальшого метаболізму  $E_2$ , тобто, змін співвідношення 2-гідроксиестрогену та 16-гідроксиестрогену [14]. Однак, усі виявлені наслідки корегувального курсу дають підставу вважати застосування СКС ефективним щодо відновлення функції ПЗ, а отримані результати — теоретичним обґрунтуванням доцільності подальшої розробки відповідного лікарського засобу для лікування та профілактики ДГПЗ у чоловіків.

## ВИСНОВКИ

1. СКС позитивно впливають на стан передміхурової залози щурів, яким вводили сульпірид для індукції ДГПЗ, про що свідчить позитивний вплив на масові коефіцієнти статевих залоз, ступінь андрогенізації організму самців щурів, концентрацію фруктози в сім'яних пухирцях, активність фосфатаз, функціонування сечовипускної системи.
2. При застосуванні СКС відмічається нормалізація гормональної функції сім'яників з поліпшенням перебігу сперматогенезу за кількісними та якісними параметрами спермограми.
3. Використання СКС у щурів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози суттєво зменшує патологічні зміни у залозі на клітинному рівні, про що свідчить нормалізація активності 5 $\alpha$ -редуктази та вмісту рецепторів до статевих гормонів. Такий ефект є результатом специфічної корегуючої активності складової частини СКС — індол-3-карбінола.
4. Супозиторії СКС за виразністю простатотропної дії на даній експериментальній моделі в певній мірі переважають препарат порівняння супозиторії з олією насіння гарбуза.

**ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)**

1. Mobley D, Feibus A, Baum N. *Postgrad Med* 2015; 127 (3): 301-307. doi: 10.1080/00325481.2015.1018799.
2. Pelletier G, et al. *J Mol Endocrinol* 2001; 26 (1): 11-19.
3. Habib FK, et al. *J Endocrinol* 1998; 156 (3): 509-517.
4. Medina JJ, Parra RO, Moore RG. *Med Clin North Am* 1999; 83 (5): 1213-1229.
5. Pechersky AV, Semiglazov VF, Mazurov VI, et al. *Int J Androl* 2002; 25: 119-125.
6. Tjuzikov IA, Martov AG, Grekov EA. *Jeksperim Klin Urologija* 2012; 3: 39-47.
7. Oelke M. et al. *Maturitas* 2012;71(1): 8-12.
8. Caine M, Pfau A, Perlberg S. *Brit J Urol* 1976; 48 (3): 255-263. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1976.tb10214.x>
9. Nickel JC. *Rev Urol* 2004;6(9): S31.
10. Oelke M, et al. *Eur Urol* 2012; 61 (5): 917-925. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.013.
11. Tyagi P, Tyagi V, Chancellor M. *Exp Opin Drug Saf* 2011; 10 (2): 287-294. doi: 10.1517/14740338.2011.542146.
12. McVary KT, et al. *J Urol* 2011; 185 (5): 1793-1803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074.
13. Gorpichenko II et al. *Zdorov'e Muzhchiny* 2013; 3: 16-24.
14. Verhoeven DTH, et al. *Chemico-biological interactions* 1997; 103 (2): 79-129.
15. Hsu JC, et al. *Carcinogenesis* 2005; 26 (11): 1896-1904.
16. Teodorovich OV, et al. *Jeftektivnaja Farmakoterapija* 2016; 33: 10-16.
17. Korneev IA. *Urologija* 2017; 3: 138-144.
18. Vyshnevs'kyj EM. Strasburg, 18 bereznja 1986 roku: *Zb. dogovoriv Rady Evropy: Ukrai'ns'ka versija*, 2000.
19. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Excel*, Kiev, 2001: 408 p.
20. Van Coppenolle F, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280 (1): E120-E129.
21. Kalinchenko SJu. *Shag vpered v lechenii giperprolaktinemii*, Moskva, 2010: 96 p.
22. Kalinchenko SJu, Tjuzikov IA. *Prakticheskaja andrologija*, Moskva, 2009: 400 p.

**ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУППОЗИТОРИЕВ  
КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА С ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛОМ  
И МЕЛОКСИКАМОМ НА МОДЕЛИ СУЛЬПИРИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Зайченко А. В.<sup>2</sup>, Равшанов Т. Б.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Національний фармацевтичний університет, г. Харків;*

<sup>2</sup> *Національний медичний університет ім. А. А. Богомольца, г. Київ  
b2ja89@gmail.com*

Доброкачественную гиперплазию предстательной железы у крыс после хронического введения сульпирида корректировали с помощью препарата (ректальные суппозитории), содержащего индол-3-карбинол и мелоксикам. Установлено, что суппозитории корректируют коэффициенты массы половых желез, степень андрогенизации организма самцов крыс, позитивно сказываются на концентрации фруктозы в семенных пузырьках, активности фосфатаз, функционировании мочеиспускательной системы. Суппозитории не обладают гонадотоксическим эффектом, способствуют нормализации гормональной функции семенников с улучшением прохождения сперматогенеза. Выявлено существенное уменьшение патологических изменений в железе на клеточном уровне: нормализация активности 5 $\alpha$ -редуктазы, содержания рецепторов половых гормонов, что является результатом специфической корригирующей активности составной части суппозитории – индокл-3-карбинола. Выразительное простатопротекторное действие суппозитория комбинированного состава превосходит такую референтно-препарата с маслом семян тыквы.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия, предстательная железа, ректальные суппозитории, индол-3-карбинол, 5 $\alpha$ -редуктаза.



**PROSTATE-PROTECTIVE ACTION OF COMBINED COMPOSITION  
SUPPOSITORIES WITH INDOLE-3-CARBINOL AND MELOXICAM  
ON MODEL OF SULPIRIDE-INDUCED BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA**

G. Zaychenko<sup>2</sup>, T. Ravshanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National university of pharmacy, Kharkiv;

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv  
b2ja89@gmail.com

Benign prostatic hyperplasia in rats after chronic administration of sulpiride was corrected by administration (rectal suppositories) containing indole-3-carbinol and meloxicam. Established that suppositories correct the mass coefficients of the sex glands, the degree of androgenization of the organism of male rats, positively effect on concentration of fructose in seminal vesicles, activity of phosphatases and function of urinary system. Suppositories do not have a gonadotoxic effect, contribute to normalization of the hormonal function of testes with improving of spermatogenesis. A significant decrease of pathological changes in the gland at cellular level revealed: normalization of 5 $\alpha$ -reductase activity, concentration of sex hormone receptors, as result of the specific activity of active ingredient of suppositories - indol-3-carbinol. The expressive prostate-protective action of the combined composition suppositories exceeds such a reference preparation – suppositories with pumpkin seed oil.

Key words: benign hyperplasia, prostate, rectal suppositories, indole-3-carbinol, 5 $\alpha$ -reductase.

**ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ СУПОЗИТОРІЇВ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ  
З ІНДОЛ-3-КАРБІНОЛОМ ТА МЕЛОКСИКАМОМ НА МОДЕЛІ  
СУЛЬПІРИД-ІНДУКОВАНОЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ  
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Зайченко Г. В.<sup>2</sup>, Равшанов Т. Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків;

<sup>2</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
b2ja89@gmail.com

Доброякісну гіперплазію передміхурової залози у щурів внаслідок хронічного надходження сульпіриду корегували за допомогою препарату (ректальні супозиторії), до складу якого входили індол-3-карбінол та мелоксикам. Встановлено, що супозиторії чинять корегувальний вплив на масові коефіцієнти статевих залоз, ступінь андрогенізації організму самців щурів, позитивно позначаються на концентрації фруктози в сім'яних пухирцях, активності фосфатаз, функціонуванні сечовипускної системи. Супозиторії не мають гонадотоксичного ефекту, при їх застосуванні відмічається нормалізація гормональної функції сім'яників з поліпшенням перебігу сперматогенезу. Виявлено суттєве зменшення патологічних змін у залозі на клітинному рівні: нормалізація активності 5 $\alpha$ -редуктази, вмісту рецепторів статевих гормонів, що є результатом специфічної корегуючої активності складової частини супозиторіїв – індол-3-карбінола. Виразна простатопротекторна дія супозиторіїв комбінованого складу певною мірою переважає таку референс-препарату з олією насіння гарбузу.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія, передміхурова залоза, ректальні супозиторії, індол-3-карбінол, 5 $\alpha$ -редуктаза.