

Г. В. Зайченко², Т. Б. Равшанов¹

Ефективність супозиторіїв з індол-3-карбінолом і мелоксикамом за тестостерон-індукованої гіперплазії передміхурової залози в щурів

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: тестостерон-індукована гіперплазія, передміхурова залоза, ректальні супозиторії, індол-3-карбінол, мелоксикам, морфоструктура

Доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (ДГПЗ) є залежним від віку захворюванням з прогресивною проліферацією простатичної glandулярної та стромальної тканини [1], яке у чоловіків репродуктивного віку призводить до зниження фертильності та сексуальної активності, що в свою чергу знижує якість життя, викликає психічні та соціальні проблеми. Якщо в 1984 році в дослідженні Беррі зі співавт. показано відсутність ДГПЗ у чоловіків молодше 30 років, наявність – у 8 % чоловіків віком 40–49 років і в 50 % – віком 50–60 років [2], то за останні 30 років захворюваність на простатит зростає приблизно вдвічі та діагностується в понад 80 % чоловіків, з них приблизно 30 % виявляється у віковій категорії від 20 до 40 років, а у віці 80 років – у 90 % чоловіків [3, 4]. В Україні цей діагноз має кожен третій чоловік до 50 років і кожний другий – після 50 років [5].

До лікаря звертаються 15–25 % чоловіків віком 50–65 років [6] з приводу ДГПЗ, терапія якої включає застосування препаратів різних груп: α -адреноблокаторів (зокрема, доксозазин, тамсулозин, силодозин), інгібіторів 5α -редуктази, інгібіторів фосфодіестерази типу 5, антихолінергічних і 3β -агоністів [7]. Незважаючи на достатню ефективність медикаментозної терапії, велика частка призначень включає фітопрепарати, що полегшують симптоми ДГПЗ, не призводячи до побічних ефектів [8].

Індол-3-карбінол (ІЗК) – метаболіт рослинних глюкозинолатів, які містяться в усіх частинах хрестоцвітних рослин (зелень крес-салату, гірчиці, хрону, різних видів капусти та ін.). В організмі ІЗК перетворюється на більш активний індол – 3,3'-диіндолілметан (DIM), здатний впливати на метаболізм естрогенів, пригнічувати транскрипцію генів, чутливих до стимуляції рецепторів E_2 . Крім того, у сполуки встановлена наявність протипухлинної, противірусної активності, здатності впливати на апоптоз клітин [9]. Уведення DIM до складу вагінальних супозиторіїв сприяло позитивній дії на помірні та важкі дисплазії шийки матки, гальмуванню злоякісного переродження [10, 11]. Завдяки застосуванню DIM у супозиторіях зменшується системна біодоступність активної речовини за зростання біодоступності на місці аплікацій.

З огляду на поєднання у більшості випадків ДГПЗ з простатитом доцільним було використати комбінацію ІЗК та протизапального засобу мелоксикаму, зокрема, у вигляді ректальних супозиторіїв на поліетиленоксидній основі, які містять 0,2 г ІЗК та 0,0075 г мелоксикаму (оптимальні дози діючих речовин визначено експериментально). На етапі доклінічних досліджень важливим було провести оцінку морфоструктури передміхурової залози (ПЗ) у щурів з тестостерон-індукованою ДГПЗ після курсового застосування супозиторіїв комбінованого складу (СКС).

Мета дослідження – визначити ефективність застосування супозиторіїв з ІЗК і мелоксикамом для корекції морфоструктурних змін ПЗ у лабораторних щурів з андроген-індукованою доброякісною гіперплазією простати.

Матеріали та методи. Експерименти на тваринах виконували з дотриманням 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, 1986 р.) [12].

Простатопротекторну активність СКС досліджували на 30 нелінійних самцях щурів віком 12–14 тижнів з середньою масою тіла 160–180 г, яких було рандомізовано на 5 груп (табл. 1). Тваринам 2–5 груп під тіопенталовим наркозом проводили гонадектомію, та через 3 доби щурам груп 3–5 було розпочато введення 1 % розчину тестостерону пропіонату (ТсП) у дозі 5 мг/кг підшкірно впродовж 14 днів [13]. На 15 добу було розпочато введення супозиторної маси СКС (група ДГПЗ + СКС) або супозиторіїв з олією насіння гарбуза (ОНГ) (референтний препарат, група ДГПЗ + ОНГ) у пряму кишку на глибину 2,0–2,5 см від ануса. На 28 добу тварин виводили з експерименту швидко декапітацією.

Ефективність оцінювали за результатами морфологічного дослідження ПЗ щурів (медіанні зрізи), а саме зони, що включає перешийок між вентральними частками (ПВЧ), межової зони з дорсолатеральною часткою (МДЛЧ), а також середньої ділянки дорсолатеральної частки (ДЛЧ) – ділянки, що наближені до шийки сечового міхура – найвразли-

вішого місця простати в людини (периретральна зона) за виникнення аденоми. Для світлооптичного дослідження вилучені зразки готували за загальноприйнятими в морфології методами, зрізи фарбували гематоксилін-еозином [14] та аналізували за допомогою світлового мікроскопа Granum з цифровою відеокамерою Granum DCM 310 за участю старшого наукового співробітника НФаУ Ю. Б. Лар'яновської. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View. За допомогою програми Toursam Granum вимірювали периметр ацинусів передміхурових залозок (у мкм), локалізованих у ВЧ і ДЛЧ.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакета програм Excel 7.0 і Statistica 6.0. Показники представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах у вибірці (LQ; UQ). Порівняння між групами проводили з використанням критерію Манна-Уїтні. Різницю між групами вважали статистично значущою в разі $P < 0,05$ [15].

Результати та їх обговорення. У гонадектомованих щурів, що зазнали андрогенної стимуляції, порівняно з кастрованими тваринами дифузно по всіх досліджених частках ПЗ відмічено виразну гіпертрофію ацинусів простатичних залозок, майже повністю заповнених еозинофільним і щільним секретом (рис. 1). Крім того, відмічається як проліферація, так і гіперплазія залозистого епітелію стінок ацинусів різних типів

Таблиця 1

Схема експерименту

Група, кількість тварин	Умови дослідження
1. Інтактні, 6 тварин	Інтактний контроль
2. Оперовані, 6 тварин	Гонадектомовані щури
3. Гіпертрофія передміхурової залози, 6 тварин	Тестостерон-індукована гіперплазія передміхурової залози, без лікування
4. Гіпертрофія передміхурової залози + Олія насіння гарбуза, 6 тварин	Тестостерон-індукована гіперплазія передміхурової залози + Олія насіння гарбуза, 35 мг/кг
5. Гіпертрофія передміхурової залози + Супозиторії комбінованого складу, 6 тварин	Тестостерон-індукована гіперплазія передміхурової залози+ Супозиторії комбінованого складу, 30 мг/кг за вмістом індол-3-карбінолу

простатичних залозок в обох досліджених частках ПЗ, що співпадає з даними, отриманими іншими авторами [16]. Про перше свідчить збільшення довжини, чисельності, розгалуженості та щільності розташування епітеліальних складок у багатьох ацинусах простатичних залозок, локалізованих у ДЛЧ, у тому числі й у тих, де певною мірою вони присутні й у нормі. Про друге – те, що доволі часто практично по всьому периметру стінки ацинуса епітеліальні клітини збільшені з виразною секреторною зоною, втратили однорядність розміщення, ядра переміщені з базальних відділів у напрямку центру клітин (рис. 2).

Часто в ацинусах залозок, локалізованих у ДЛЧ ПЗ (переважно 3–4 тип), є ознаки часткової зміни типу секреції з мерокринного на апокринний (за даними Е. А. Шубникової [17]) – відшарування апікальних частин клітин внаслідок надмірної стимуляції секреторної активності епітелію (рис. 3).

Результати морфометрії переконливо довели атрофічні зміни у ПЗ гонадектомованих щурів (табл. 2). Після андрогенної стимуляції периметр ацинусів простатичних залозок, локалізованих у вентральній частині (група ГПЗ), вірогідно збільшився порівняно з кастрованими щурами в 4,5 разу та більш ніж у 1,5 разу порівняно з інтактними. Середній периметр усіх аналізованих

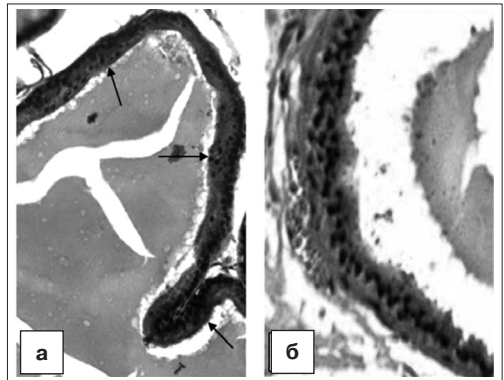


Рис. 2 Передміхурова залоза гонадектомованого щура за умов стимуляції тестостерону пропіонатом. Втрата однорядності розташування епітеліальних клітин у стінці ацинусів простатичних залозок, локалізованих у вентральній (а – 1 тип) і дорсолатеральній (б – 3 тип) частині. Гематоксилін-еозин. $\times 400$

ацинусів простатичних залозок, локалізованих у ДЛЧ ПЗ (3–5 тип), збільшився в 3,5 разу порівняно з результатом групи оперованих тварин. Відносно інтактного контролю периметр ацинусів збільшився на 73,6 %, 20,0 % та 30,5 % відповідно до типу проаналізованих залозок (табл. 2).

Морфометрія препаратів щурів групи ГПЗ показала статистично вірогідне збільшення периметра ацинусів простатичних залозок, локалізованих у ВЧ, порівняно з кастрованими щурами в 4,5 разу та більше ніж у 1,5 разу порівняно з інтактним контролем (табл. 2).

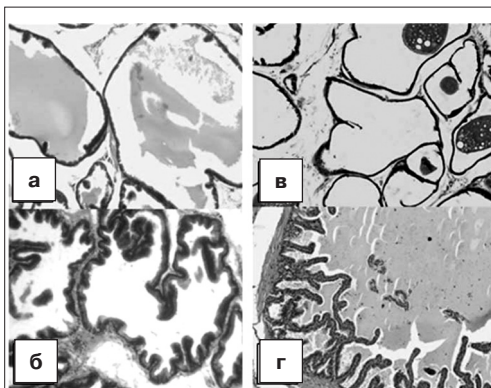


Рис. 1 Передміхурова залоза гонадектомованого щура за умов стимуляції тестостерону пропіонатом. Гіпертрофія простатичних залозок, локалізованих у дорсолатеральній частці (а – 3 тип, б – 4 тип, в – 5 тип) і передній частці (г). Гематоксилін-еозин. $\times 200$

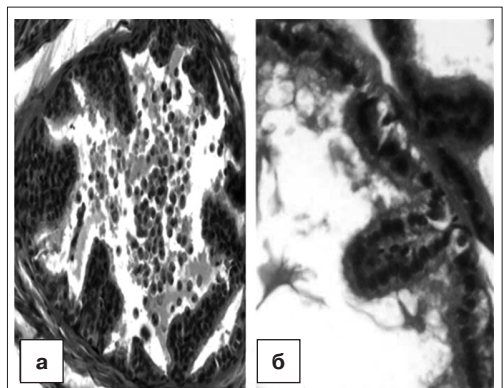


Рис. 3 Передміхурова залоза гонадектомованого щура за умов стимуляції тестостерону пропіонатом. В ацинусах простатичних залозок, локалізованих у дорсолатеральній частці (4 тип), у просвіті серед злуценого епітелію видно багато еозинофільних округлих «утворень» (а) $\times 250$, вакуолізація епітелію (б) $\times 400$. Гематоксилін-еозин

Периметр ацинусів простатичних залозок моделюванням у щурів гіперплазії передміхурової залози та застосування супозиторіїв комбінованого складу, мкм, Me (LQ; UQ)

Група	Частка передміхурової залози			
	вентральна	дорсолатеральна		
	1–2 тип залозок	3 тип залозок	4 тип залозок	5 тип залозок
1. Інтактні	513,2 (484,3; 534,6)	518,1 (489,1; 588,2)	770,2 (687,2; 785,1)	621,1 (555; 724,2)
2. Оперовані	180,7 ^{а)} (172,5; 222)	248,5 ^{а)} (200; 274,4)	0 ^{а)} (0; 0)	0 ^{а)} (0; 0)
3. Гіпертрофія передміхурової залози	805,4 ^{а), б)} (793,3; 856,5)	899,4 ^{а), б)} (759,1; 986,2)	925,1 ^{а), б)} (915,2; 956,1)	810,5 ^{а), б)} (718,1; 859,4)
4. Гіпертрофія передміхурової залози + Олія насіння гарбуза	777,2 ^{а), б)} (725; 810,1)	731,2 ^{а), б)} (717,5; 795,1)	836,8 ^{а) б)} (782,3; 914,4)	723,5 ^{б), в)} (703,4; 791,3)
5. Гіпертрофія передміхурової залози + Супозиторії комбінованого складу	604,7 ^{а), б), в), г)} (518,7; 675,1)	758,9 ^{а) б)} (705,4; 827,3)	640,6 ^{б), в), г)} (588,9; 744,4)	666,9 ^{б)} (595,1; 709,6)

Примітка. ^{а)} $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами; ^{б)} $p < 0,05$ порівняно з групою оперованих тварин; ^{в)} $p < 0,05$ порівняно з групою ГПЗ; ^{г)} $p < 0,05$ порівняно з групою ГПЗ + ОНГ.

Після застосування СКС щурам з гіперплазією простати виразність гіпертрофії ацинусів простатичних залоз візуально зменшилась. Лише частина ацинусів залозок, локалізованих як у ВЧ, так і ДЛЧ ПЗ були збільшені. У передній частці зберігалася виразність гіпертрофії кінцевих відділів (рис. 4).

Гіпертрофія ацинусів залозок у значно меншому ступені, ніж у позитивного контролю супроводжувалася проліферацією епітелію. Практично відсутнє розташування епітеліальних клітин у декілька рядів, реєструється зсув ядер з базальних до центральних відділів клітин, менше видно розростання папілярних виростів епітелію. Стан секрету в просвіті ацинусів був більш наближеним до нормального. Зменшена наявність ацинусів залозок (3–4 тип) з відшарованими апікальними відділами епітеліальних клітин (еозинофільні «утворення») та їхня чисельність. Відсутня десквамація клітин, втім у деяких ацинусах має місце доволі виразна вакуолізація епітелію (рис. 5).

Про зменшення ознак гіпертрофії в групі ГПЗ + СКС свідчить і зменшення на 24,9 % периметра ацинусів, локалізованих у вентральній частці ПЗ, та на

15,6 %, 30,8 % і 17,7 % (відповідно 3–5 типу залозок) у ДЛЧ порівняно з позитивним контролем. Однак переважна більшість кінцевих відділів простатичних залозок ще не досягала інтактного рівня за виключенням ацинусів залозок 5 типу (табл. 2).

Після введення щурам з ГПЗ препарату порівняння, супозиторіїв з ОНГ, на

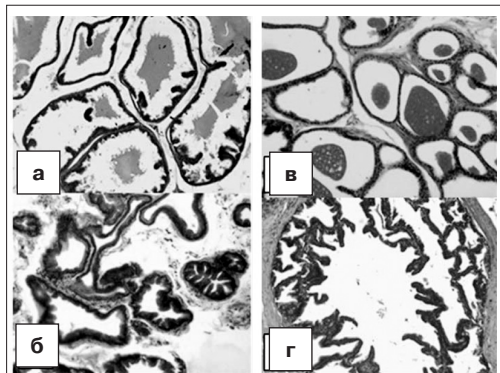


Рис. 4. Передміхурова залоза гонадектомованого щура, якому на тлі стимуляції тестостерону пропіонатом вводили супозиторії комбінованого складу. Різні за виразністю ознаки гіпертрофії ацинусів простатичних залозок, локалізованих у дорсолатеральній (а-в – 3, 4, 5 тип) та передній (г) частині залози. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

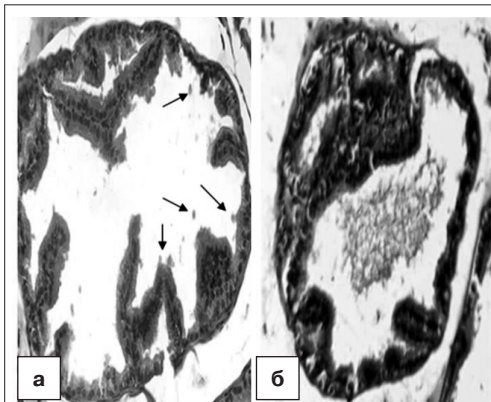


Рис. 5. Передміхурова залоза гонадектомованого щура, якому на тлі стимуляції тестостерону пропіонатом вводили супозиторії комбінованого складу. В ацинусах простатичних залозок, локалізованих у ДЛЧ ПЗ (4 тип): відсутність десквамації епітелію, виразне зменшення відшарованих апікальних відділів клітин (а); вакуолізація цитоплазми епітелію (б). Гематоксилін-еозин. $\times 250$

гістологічних зрізах зберігалися ознаки гіпертрофії значної кількості ацинусів простатичних залозок у всіх досліджених частках ПЗ (рис. 6). Нерідко можна було бачити очагову проліферацію з порушенням розташування в низці епітеліальних клітин. У частині ацинусів збереглися збільшеними видовжені епітеліальні вирости (рис. 7). Мали місце й доволі помітні непрямі ознаки часткової зміни типу секретії, пов'язані з надмірним підвищенням секреторної активності епітелію – відшаровані апікальні відділи клітин у просвіті ацинусів залозок (3–4 тип), поява злущених клітин (хоча і в меншому ступені, ніж у позитивного контролю). Також спостерігали вакуолізацію епітелію в деяких ацинусах (рис. 8) і наявність запальних реакцій периваскулярно у стромі ДЛЧ поблизу сім'явиносної протоки.

Морфометрія гістологічних зрізів показала, що в щурів з ГПЗ застосування супозиторіїв з ОНГ не позначилося на периметрі ацинусів простатичних залозок ВЧ ПЗ, а зменшення показника в ДЛЧ залозок усіх типів не було статистично достовірним.

Порівняння результатів терапії супозиторіями з ОНГ або СКС показує більшу ефективність останніх за більшістю проаналізованих морфологічних ознак.

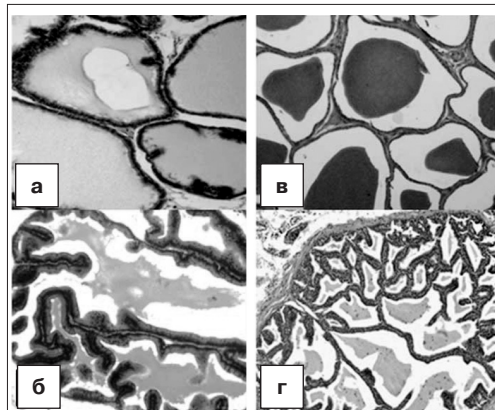


Рис. 6. Передміхурова залоза гонадектомованого щура, якому на тлі стимуляції тестостерону пропіонатом вводили супозиторії з олією насіння гарбуза. Гіпертрофія частини ацинусів, локалізованих у дорсолатеральній (а–в – 3–5 тип) і передній (г) частках. Гематоксилін-еозин. $\times 100$

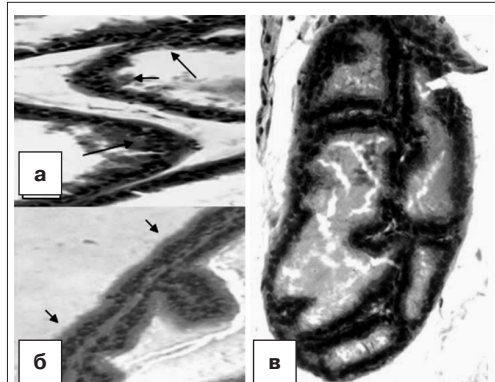


Рис. 7. Передміхурова залоза гонадектомованого щура, якому на тлі стимуляції тестостерону пропіонатом вводили супозиторії з олією насіння гарбуза. Проліферація епітелію в стінці ацинусів різних простатичних залоз, порушення розташування клітин у ряді (а–б – 1 тип, 3 тип). Виразне видовження епітеліальних виростів (в – 4 тип). Гематоксилін-еозин. а – $\times 400$, б – $\times 250$, в – $\times 200$

Вважають доведеним, що ДГПЗ – поліетіологічне, залежне від віку захворювання, в основі якого лежить порушення гормональної регуляції росту, диференціації та функціонування ПЗ [1]. Компенсаторне зростання активності ферментів метаболізму тестостерону за його дефіциту зумовлює підвищене утворення 5 α -відновлених та ароматизованих метаболітів андрогена. Один з них – 5 α -дигідротестостерон (5 α -ДГТ) – регулює ріст простати та

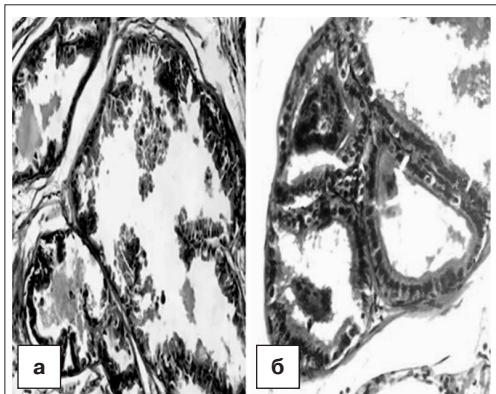


Рис. 8. Передміхурова залоза гонадектомованого щура, якому на тлі стимуляції тестостерону пропіонатом вводили супозиторії з олією насіння гарбуза. В ацинусах простатичних залозок, локалізованих у ДЛЧ (4 тип), у просвіті серед злущеного епітелію видно багато еозинофільних округлих «утворень» (а – $\times 250$), вакуолізацію епітелію (б – $\times 400$). Гематоксилін-еозин

індукує залозисту гіперплазію ПЗ, тоді як стромальна гіперплазія регулюється естрогенами [18].

Існують повідомлення, що ІЗК, який входить до складу СКС, та його метаболіт DIM, в андрогенозалежних клітинах раку простати проявляють антиандрогенні та антипроліферативні властивості. Одним з механізмів цього є повна блокада взаємодії ДГТ та ядерної ДНК, через що DIM знижує експресію андрогензалежних генів [19, 20]. Крім того, ІЗК, зв'язуючись з арилкарбоновими рецепторами, сприяє посиленню експресії CYP1A1 – ізоформи цитохрому P450, що перетворює естрон у 2-гідрокіестрон (2-ОНЕ1), при зростанні рівня якого спостерігається тенденція до загибелі клітин гормонозалежних пухлин та перешкоджається їхнє подальше утворення [21]. Такі властивості складової СКС пояснюють позитивні зміни морфологічної струк-

тури ПЗ з тестостерон-індукованою гіперплазією.

Зменшення проявів запалення стромы залози, що спостерігалось в щурів, які отримували СКС, скоріше за все є проявом протизапальної дії мелоксикаму, що вдало доповнює антигормональний коригуючий ефект супозиторіїв з огляду на дуже поширене сполучення хронічного простатиту та ДГПЗ.

Результати дослідження дають підставу вважати застосування СКС ефективним щодо відновлення структури ПЗ, а отримані результати – теоретичним обґрунтуванням доцільності подальшої розробки відповідного лікарського засобу для лікування та профілактики ДГПЗ у чоловіків.

Висновки

1. Внаслідок андрогенної стимуляції в гонадектомованих щурів виникає виразна гіпертрофія ацинусів простатичних залозок усіх досліджених часток ПЗ з ознаками гіперплазії залозистого епітелію (багаторядність, видовження, гіллястість епітеліальних виростів). Деінде відбувалася часткова зміна типу секретції в ацинусах (умовно 4 типу) з мерокринного на апокринний. Отримані мікроскопічні дані відповідають ознакам доброякісної гіперплазії залози.
2. Після курсового застосування СКС у щурів з ТсП-індукованою гіперплазією простати морфологічні ознаки гіперплазії ПЗ, зокрема, гіпертрофії ацинусів простатичних залозок у ВЧ і ДЛЧ залози, зменшуються, є наявними прояви гіперплазії залозистого епітелію.
3. За більшістю морфологічних ознак, що аналізувалися, ефект застосування СКС переважає такий референтного препарату.

1. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction / A. E. Calogero [et al.] // The Aging Male. – 2018. – V. 22, № 1. – P. 12–19.
2. The development of human benign prostatic hyperplasia with age / S. J. Berry [et al.] // The Journal of urology. – 1984. – V. 132, № 3. – P. 474–479.
3. Vuichoud C. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation / C. Vuichoud, K. R. Loughlin // Can J Urol. – 2015. – V. 22, № 1. – P. 1–6.
4. Paolone D. R. Benign prostatic hyperplasia / D. R. Paolone // Clinics in geriatric medicine. – 2010. – V. 26, № 2. – P. 223–239.
5. Новый взгляд на химиопрофилактику и терапию рака предстательной железы / И. И. Горпинченко [и др.] // Здоровье мужчины. – 2013. – № 3. – С. 16–24.

6. Mobley D. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: evaluation and treatment / D. Mobley, A. Feibus, N. Baum // Postgraduate medicine. – 2015. – V. 127, № 3. – P. 301–307.
7. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction / C. Gratzke [et al.] // European urology. – 2015. – V. 67, № 6. – P. 1099–1109.
8. Allkanjari O. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? / O. Allkanjari, A. Vitalone // Life sciences. – 2015. – V. 126. – P. 42–56.
9. Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells / J. C. Hsu [et al.] // Carcinogenesis. – 2005. – V. 26, № 11. – P. 1896–1904.
10. Безопасность и фармакокинетика новой фармацевтической композиции на основе дииндоллилметана в виде суппозитория / В. И. Киселев, В. М. Друх, И. Н. Кузнецов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16081>.
11. Absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane: human use in HPV-related, benign and pre-cancerous conditions / M. A. Zeligis [et al.] // Proc. Am. Assoc. Cancer Res. – 2003. – V. 43. – P. 3198.
12. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). – Режим доступу до документа: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994_137.
13. Beneficial Effect of a Multifunctional Polyphytocompound in Experimental Prostatic Hyperplasia in Rats / M. Kantah [et al.] // Clin Pharmacol Biopharm. – 2017. – V. 6, № 169. – 7 p.
14. Лар'яновська Ю. Б. Морфоструктура передміхурової залози білих лабораторних щурів / Ю. Б. Лар'яновська, Н. В. Котелевець // Медицина сьогодні і завтра. – 2005. – № 1. – С. 12–14.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2001. – 408 с.
16. Кабанова И. В. Общность кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы, как один из факторов взаимной индукции функциональных расстройств. Дисс. канд. биол. наук / И. В. Кабанова. – Москва, 2016. – 154 с.
17. Шубникова Е. А. Эпителиальные ткани / Е. А. Шубникова. – Москва: МГУ, 1996. – 250 с.
18. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia / G. Andriole [et al.] // The Journal of urology. – 2004. – V. 172, № 4. – P. 1399–1403.
19. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane Is a Strong Androgen Antagonist in Human Prostate Cancer Cells / H. T. Le [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – V. 278, № 23. – P. 21136–21145.
20. Synthetic dimer of indole-3-carbinol: Second generation diet derived anticancer agent in hormone sensitive prostate cancer / V. P. S. Garikapaty [et al.] // The Prostate. – 2006. – V. 66, № 5. – P. 453–462.
21. 3, 3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G1 cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21WAF1/CIP1 expression / C. Hong [et al.] // Carcinogenesis. – 2002. – V. 23, № 8. – P. 1297–1305.

Г. В. Зайченко, Т. Б. Равшанов

Ефективність супозиторіїв з індол-3-карбінолом і мелоксикамом за тестостерон-індукованої гіперплазії передміхурової залози в щурів

Мета дослідження – визначення протастопротекторної активності оригінальної фармацевтичної композиції у вигляді ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом і мелоксикамом.

Для відтворення доброякісної гіперплазії передміхурової залози було обрано тестостеронову модель патології на кастрованих самцях лабораторних щурів. Компенсаторне зростання активності внутрішньоклітинних ферментів передміхурової залози за дефіциту тестостерону призводить до підвищення утворення 5 α -відновлених та ароматичних метаболітів, зокрема, 5 α -дигідротестостерону, що зумовлюють збільшення простати та індукують залозисту гіперплазію. Ступінь корекції патологічних змін у передміхуровій залозі оцінювали за гістологічними показниками.

Показано, що застосування супозиторіїв комбінованого складу має протизапальний ефект, зменшує виразність гіпертрофії ацинусів простатичних залоз, мінімізує проліферацію епітелію та його папілярне розростання в більшому ступені, ніж у разі референтного засобу (супозиторії з олією насіння гарбуза), що підтверджується морфометрично. Після курсового застосування виявлено нормалізацію кінцевих відділів простатичних залоз 5 типу та стану секрету в просвіті ацинусів, відсутність десквамації клітин. Зазначені зміни дозволяють припустити наявність специфічних протастопротекторних і гормономодуючих властивостей у пропонуваній комбінації діючих речовин.

Отримані результати обґрунтовують перспективність впровадження в медичну практику оригінальної фармацевтичної композиції у вигляді ректальних супозиторіїв індол-3-карбінолу та мелоксикаму, зокрема, для терапії доброякісної гіперплазії простати.

Ключові слова: тестостерон-індукована гіперплазія, передміхурова залоза, ректальні супозиторії, індол-3-карбінол, мелоксикам, морфоструктура

А. В. Зайченко, Т. Б. Равшанов

Эффективность суппозиторий с индол-3-карбинолом и мелоксикамом при тестостерон-индуцированной гиперплазии предстательной железы у крыс

Цель исследования – определение простатопротекторной активности оригинальной фармацевтической композиции в виде ректальных суппозиторий с индол-3-карбинолом и мелоксикамом.

Для воспроизведения условий доброкачественной гиперплазии предстательной железы была выбрана тестостероновая модель патологии на кастрированных самцах лабораторных крыс. Компенсаторное повышение активности внутриклеточных ферментов предстательной железы при дефиците тестостерона приводит к повышению образования 5 α -восстановленных и ароматических метаболитов, в частности 5 α -дигидротестостерона, обуславливает увеличение объема простаты и индуцирует железистую гиперплазию. Степень коррекции патологических изменений в предстательной железе оценивали по гистологическим показателям.

Показано, что применение суппозиторий комбинированного состава оказывает противовоспалительный эффект, уменьшает выраженность гипертрофии ацинусов простатических желез, минимизирует пролиферацию эпителия и его папиллярные разрастания в большей степени, чем референтный препарат (суппозитории с маслом семян тыквы), что подтверждается морфометрически. После курсового применения обнаружена нормализация конечных отделов простатических желез 5 типа и состояния секрета в просвете ацинусов, отсутствие десквамации клеток. Указанные изменения позволяют предположить наличие специфических простатопротекторных и гормономодулирующих свойств у предлагаемой комбинации действующих веществ.

Полученные результаты обосновывают перспективность внедрения в медицинскую практику оригинальной фармацевтической композиции в виде ректальных суппозиторий, содержащих индол-3-карбинол и мелоксикам, в частности для терапии доброкачественной гиперплазии простаты.

Ключевые слова: тестостерон-индуцированная гиперплазия, предстательная железа, ректальные суппозитории, индол-3-карбинол, мелоксикам, морфоструктура

G. V. Zaychenko, T. B. Ravshanov

Effectiveness of suppositories with indole-3-carbinol and meloxicam in testosterone-induced prostate hyperplasia in rats

The aim of study was to determine prostate-protective activity of the original pharmaceutical composition of indole-3-carbinol and meloxicam in form of rectal suppositories.

To reproduce of benign prostatic hyperplasia testosterone-induced model on gonadectomized males laboratory rat was selected. The compensatory increase of prostate's intracellular enzymes activity with testosterone deficiency leads to an increase of 5 α -reduced and aromatic metabolites formation, include 5 α -dihydrotestosterone. It causes an increase of prostate volume and induces glandular hyperplasia. The degree of pathological changes and its correction was assessed by histological parameters.

It has been shown that the use of combined composition suppositories has more pronounced anti-inflammatory and antiproliferative effect than the reference drug (suppositories with pumpkin seed oil). These were confirmed by morphological data, namely by reduction severity of the prostatic acini hypertrophy, minimization of epithelium proliferation and its papillary growths. The normalization of end sections of prostatic glands type 5 and the state of secret in acini ducts, the absence of cell desquamation were detected after treatment course. These changes suggest presence of specific prostate-protective and hormone-modulating properties of proposed active substances combination.

The results obtained substantiate prospects of introducing in medical practice original pharmaceutical composition in form of rectal suppositories containing indole-3-carbinol and meloxicam, in particular for the benign prostatic hyperplasia treatment.

Key words: testosterone-induced hyperplasia, prostate, rectal suppositories, indole-3-carbinol, meloxicam, morphological structure

Надійшла: 2 січня 2019 р.

Контактна особа: Зайченко Ганна Володимирівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 34, просп. Перемоги, м. Київ. Тел.: + 38 0 44 454 49 24. Електронна пошта: anna.zajchenko@gmail.com