

## ВЛИЯНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ ПРОСТАТИЛЕНА® АЦ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

<sup>1</sup>ФГУН Институт токсикологии ФМБА России;

<sup>2</sup>ООО ЦитоНИР, Санкт-Петербург

Автор для связи: В. В. Малинин – д-р мед. наук, проф., тел. 8 (921) 933-32-06, e-mail: vvm-61@mail.ru

*Представлены результаты исследования по оценке эффективности нового лекарственного препарата простатилена® АЦ (суппозитории ректальные), включающего регуляторные пептиды предстательной железы крупного рогатого скота и комплекс цинка аргинат-глицинат, в лечении простатита. Эксперимент проведен на 40 амбулаторных крысах линии Sprague–Dawley массой тела 180–200 г. Хронический простатит моделировали путем введения 10% раствора димексида в воде в объемном соотношении 4:1.*

*Показано, что простатилена® АЦ оказывает выраженное органотропное противовоспалительное действие, проявляющееся в уменьшении массы простаты, снижении уровня белка в моче, активности кислой фосфатазы, содержания церулоплазмينا и С-реактивного белка. Кроме того, способствует нормализации акта мочеиспускания и увеличению суточного диуреза, обладает антиоксидантными свойствами и вызывает повышение уровня мужского полового гормона тестостерона в крови.*

*Ключевые слова:* пептиды предстательной железы, аргинин, глицин, цинк, суппозитории, простатит, простатилена

**Введение.** В настоящее время заболевания предстательной железы имеют довольно большой удельный вес в структуре урологической заболеваемости, встречаются все чаще и характеризуются постоянно возрастающей социальной значимостью. К этой группе заболеваний относят хронический простатит, аденому и рак предстательной железы, эректильную дисфункцию, мужское бесплодие. Хронический простатит занимает первое место по распространенности среди воспалительных заболеваний мужской половой сферы и одно из первых мест среди мужских заболеваний в целом [1].

Трудности терапии хронического простатита определяются разнообразием этиологических факторов, вызывающих патологические изменения со стороны простаты и органов, интегрированных с ней в общую систему кровоснабжения и иннервации. Наиболее значимыми этиологическими факторами в развитии заболеваний предстательной железы являются нарушения микроциркуляции и конгестивные процессы в ацинусах. Эти факторы приводят к изменению биохимических и бактерицидных свойств секрета предстательной железы, аутоиммунным реакциям, снижению барьерной функции простаты, что способствует проникновению инфекции и отягощению течения воспаления. При хроническом простатите развивается ряд патологических процессов, затрагивающих различные звенья нервной системы и психоэмоциональной сферы, обуславливая половые расстройства.

Традиционные схемы лечения хронического простатита включают применение антибактериальных, спазмолитических, анальгезирующих и противовоспалительных препаратов, витаминов и физиотерапии. Все чаще стали использоваться средства, стимулирующие иммунологическую реактивность организма.

Новым подходом к коррекции нарушений функций предстательной железы является создание лекарственных средств на основе регуляторных пептидов, выделенных из предстательной железы крупного рогатого

скота. Результаты клинического применения пептидных лекарственных препаратов, обладающих органотропным действием на предстательную железу (раверон, витапрост, простатилена, уропрост), свидетельствуют о высокой эффективности этих препаратов при лечении хронического простатита и аденомы предстательной железы [2–4].

В настоящее время большое внимание в медицинской практике уделяется аминокислотам и микроэлементам, обладающим лечебными свойствами.

Известно, что аргинин регулирует функцию мочеполовой системы, участвует в сперматогенезе, улучшает эректильную функцию [5, 6]. Глицин обладает иммунобиологическими свойствами, оказывает глицин- и ГАМКергическое,  $\alpha_1$ -адреноблокирующее, антиоксидантное, антитоксическое действия; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов [7, 8]. Важнейшим биологически активным микроэлементом, участвующим в регуляции функций предстательной железы и половой системы является цинк [9].

Широта терапевтического действия и фармакологические эффекты пептидов предстательной железы, аргинина, глицина и цинка послужили обоснованием для создания нового комбинированного лекарственного препарата для лечения заболеваний предстательной железы.

Специфическую фармакологическую активность простатилена® АЦ суппозитории изучали в сравнении с препаратом Витапрост (ОАО “Нижфарм”, Нижний Новгород, Россия) на модели ирритативного простатита, вызванного ректальным введением смеси 10% димексида со скипидаром [10].

Простатилена® АЦ (ЗАО “МБНПК “Цитомед”, Россия), выпускаемый в виде ректальных суппозиторий, включает комплекс регуляторных пептидов предстательной железы крупного рогатого скота и комплекс цинка аргинил-глицинат (H17N5O4Zn), представляющий собой хелатное соединение цинка

Т а б л и ц а 1

**Показатели диуреза и количество экскретируемого с мочой белка при экспериментальном простатите**

Экспериментальная группа	Срок	Диурез, мл/сут	Белок, мг/сут
1-я	Исходно через 1 мес	17,20±1,45	151,66±19,24
2-я	Фон МП через 1 мес	16,60±1,34 9,30±2,55*	214,12±52,21 812,68±132,81*
3-я	Фон МП через 1 мес	6,54±1,18*, *** 7,44±1,81*	991,46±81,26* 1050,12±120,52*
4-я	Фон МП через 1 мес. терапии	22,25±2,76** 8,36±1,56* 12,90±2,70**	305,33±116,07** 826,44±93,20* 255,12±42,75**

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–6 достоверность различий:

\* по сравнению с интактными животными;

\*\* по сравнению с контролем.

\*\*\* по сравнению с 28 днями после моделирования простатита (МП) при  $p < 0,05$ .

и аминокислот аргинина и глицина. В состав лекарственной формы также входят вспомогательные вещества: парафин жидкий и витепсол.

Целью данной работы явилось изучение эффективности применения простатилена® АЦ при экспериментальном простатите.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на 40 аутбредных крысах-самцах линии Sprague-Dawley с массой тела 180–200 г. Животные были разделены на 4 группы по 10 крыс в каждой: интактные животные (1-я группа), контроль (простатит, 2-я группа), простатит+препарат сравнения витапрост (3-я группа), простатит+простатилена® АЦ (4-я группа).

Хронический простатит моделировали путем введения 10%-го раствора димексида в воде, смешанного со скипидаром в объемном соотношении 4:1 [10]. Перед введением смесь встряхивали в течение 1 мин до образования мелкодисперсной эмульсии. Животных фиксировали в горизонтальном положении рукой в холщовой перчатке. Полученную свежеприготовленную эмульсию вводили крысам ректально на глубину 20–25 мм в объеме 1 мл с помощью устройства для ректальных вливаний (дозатора), обеспечивающего атравматичность процедуры.

Исследуемые препараты вводили крысам через 28 дней от момента моделирования заболевания в течение 30 дней индивидуально в расплавленном виде с помощью атравматического зонда в следующих дозах: витапрост 120 мг/кг, простатилена® АЦ 190 мг/кг.

Дозы препаратов рассчитывали по готовой лекарственной форме, исходя из максимальной суточной для человека, с учетом коэффициентов переноса доз на грызунов.

Определяли изменение уродинамики (по показателям спонтанного суточного диуреза), используя индивидуальные обменные клетки фирмы “Techniplast” (Италия). Оценивали фоновые значения диуреза (через 28 дней от момента моделирования простаты) и показатели по окончании терапии (58–59 дней).

В суточной моче определяли уровень экскретируемого белка с помощью количественного метода турбидиметрии [11].

После сбора мочи в обменных клетках крыс подвергали мгновенной декапитации под легкой фторотановой анестезией. Забор крови осуществляли в вакуумные пробирки с активатором свертывания “Vacutest SER” (“Vacutestkima”, Италия). Пробы прогревали 30 мин при 37°C в термостате, охлаждали 1 ч в холодильной камере, центрифугировали при 2050 об/мин.

Сыворотку крови отделяли в пробирки Microtubes Eppendorf (“Plastibrand”, Германия).

В сыворотке крови определяли уровни тестостерона (методом иммуноферментного анализа, наборы фирмы “ХЕМА”), оксида азота (NOx, методом фотометрии Грисса при 520 нм), тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБК-РП) – малонового диальдегида (методом фотометрии при 537 нм) и гидроперекиси липидов, С-реактивного белка (СРБ, методом иммуноферментного анализа, наборы фирмы “BD”), церулоплазмينا (методом фотометрии Ревина), активность простатической кислой фосфатазы (методом кинетической фотометрии, набор фирмы “Ольвекс Диагностикум”).

Для гистологического исследования использовали вентральную часть предстательной железы, которую фиксировали в 10% нейтральном формалине и после стандартной проводки через серию растворителей заливали в парафин. Срезы тканей толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для оценки выраженности простатита в различных группах была разработана следующая 5-балльная шкала: 1 балл – мелкие очаги фиброза, интерстициальной лимфоцитарной и гистиоцитарной инфильтрации; 2 балла – очаги хронического простатита с воспалительной инфильтрацией (в основном интерстициальной), занимающие менее 1/4 среза железы; 3 балла – очаги простатита с крупными воспалительными инфильтратами вокруг протоков, ацинусов и кровеносных сосудов со скоплением лейкоцитов в просветах желез, занимающие 1/4–1/2 среза железы; 4 балла – выраженный простатит, захватывающий 1/2–3/4 среза железы; 5 баллов – резко выраженный простатит с поражением более 3/4 среза железы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel. Достоверность изменений оценивали, используя t-критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования установлено, что моделирование экспериментального простатита сопровождалось развитием значимых изменений диуреза у крыс через 28 сут от момента введения флогогена (табл. 1).

Введение смеси скипидара с димексидом провоцировало развитие простатита, что сопровождалось снижением диуреза за счет воспалительного увеличения массообъемных показателей железы. Во всех опытных группах суточный диурез через 28 дней после моделирования простатита был снижен более чем на 40%.

Кроме того, отмечалось существенное увеличение протеинурии (в 5,4 раза), что объясняется выходом

Показатели интенсивности свободнорадикальных процессов ( $M \pm m$ )

Экспериментальная группа	NOx, мкмоль/л	ТБК-РП, мкмоль/л
1-я	41,94±3,59	2,30±0,24
2-я	90,90±5,65*	5,48±0,32*
3-я	44,60±3,29**	2,24±0,18**
4-я	58,78±9,31**	2,45±0,24**

воспалительного экссудата в просвет уретры самцов и попаданием его компонентов в мочу.

По мере прогрессирования и нарастания тяжести простатита в контрольной (2-й) группе усугублялись нарушения диуреза и увеличивалось количество выделяемого с мочой.

На фоне введения витапроста у животных 3-й группы происходило существенное снижение протеинурии и восстановление диуреза по сравнению с фоном МП. Простатилен® АЦ также способствовал восстановлению диуреза и уменьшению суточного выделения белка с мочой (см. *табл. 1*).

При оценке активности воспаления в ткани предстательной железы было установлено, что введение флогогена сопровождается активацией процессов перекисного окисления и развитием нитрозативного стресса, лежащих в основе повреждения мембран клеток железы.

На фоне патологического процесса происходило увеличение выброса тканевого изофермента кислой фосфатазы – основного маркера простатита и аденомы.

Уровень оксида азота увеличивался в контроле в 2,2 раза, что характеризовало вклад нитрозативного стресса в механизм формирования хронического простатита. Данный показатель также часто определяется в высоких значениях при других заболеваниях органов уrogenитального тракта.

Липопероксидация сопровождалась увеличением концентрации ТБК-РП: в контроле – в 2,4 раза по сравнению с таковым у интактных крыс самцов.

Терапия витапростом способствовала уменьшению выраженности оксидативных процессов в железе, что проявлялось значимым снижением уровня как окси-

да азота, так и ТБК-РП по сравнению с контролем. Введение крысам простатилена® АЦ оказывало сопоставимое с витапростом действие на выраженность оксидативного стресса (*табл. 2*).

Активность воспаления в клинике часто оценивают по уровню белков острой фазы, к которым относятся два наиболее часто определяемых протеина – церулоплазмин и СРБ.

В условиях моделирования хронического химического (ирритативного) простатита было отмечено достоверное увеличение уровня церулоплазмина (в 2,4 раза) и СРБ (в 2,2 раза) (*табл. 3*).

Терапия сравниваемыми препаратами способствовала нормализации данных показателей, что характеризовалось уменьшением выраженности воспаления в простате или переходом активного воспаления в стадию ремиссии.

В 3-й группе, получавшей витапрост, содержание церулоплазмина и СРБ уменьшилось в 2,2 и 1,6 раза соответственно, в 4-й группе животных, получавших простатилен® АЦ, – в 2,5 и 1,8 раза соответственно (см. *табл. 3*).

Во 2-й группе развитие простатита сопровождалось значимым увеличением содержания фракции кислой фосфатазы из предстательной железы (в 3,5 раза) и снижением продукции мужского полового гормона – тестостерона (в 1,9 раза) по сравнению с интактными самцами крыс. На фоне терапии витапростом (3-я группа) отмечалось достоверное снижение выхода простатического изофермента кислой фосфатазы (в 1,7 раза) и увеличение уровня тестостерона по сравнению с контролем. Влияние простатилена® АЦ на активность простатической кислой фосфатазы по сравне-

Показатели уровня белков острой фазы в крови ( $M \pm m$ )

Экспериментальная группа	Церулоплазмин, ммоль/л	С-реактивный белок, мкг/л
1-я	2,24±0,12	709,88±64,35
2-я	5,35±0,37*	1558,38±186,40*
3-я	2,45±0,16**	1004,52±83,46**
4-я	2,18±0,13**	872,20±69,30**, 4*

*Примечание.* Здесь и в табл. 5, 6: 4\* достоверность различий по сравнению с животными, получавшими витапрост, при  $p < 0,05$ .

Активность кислой фосфатазы и уровень тестостерона в крови ( $M \pm m$ )

Экспериментальная группа	Кислая фосфатаза (простатспецифическая), МЕ/л	Тестостерон, нмоль/л
1-я	2,82±0,54	8,23±0,72
2-я	9,96±0,72*	4,39±0,46*
3-я	6,45±0,38*, **	9,18±0,47**
4-я	5,79±0,72*, **	6,96±0,64**



## Показатели массы вентральной части простаты крыс (M±m)

Экспериментальная группа	Масса простаты, мг	Индекс изменения массы, %
1-я	310,40±9,90	0
2-я	460,80±18,51*	+48,5* (к интактным)
3-я	402,13±9,40**	-12,7** (к контролю)
4-я	351,80±21,11**, 4*	-23,7**, 4* (к контролю)

## Показатели выраженности воспаления в вентральной части простаты крыс (M±m)

Экспериментальная группа	Доля самцов с признаками воспаления в железе, %	Индекс воспаления, баллы
1-я	20	0,40±0,24
2-я	100*	3,80±0,37*
3-я	50*, **	0,88±0,30**
4-я	40*, **	1,60±0,51*, **, 4*

нию с витапростом было более существенным, а на содержание тестостерона, напротив, менее значимым (табл. 4).

В связи с тем что простатит приводит к воспалительному увеличению массо-объемных размеров вентральной простаты, при оценке влияния лекарственных препаратов на течение простатита учитывают массу железы.

Увеличение размеров железы происходило в основном за счет отека и гиперемии ткани железы. Эти изменения существенно ухудшают уродинамику при пассажах мочи и являются основным фактором развития гиперрастяжения стенки мочевого пузыря больных с простатитом и аденомой предстательной железы, а также причиной расстройств мочеиспускания, в том числе его болезненность.

Во 2-й группе крыс регистрировали значимое увеличение массы простаты по сравнению с интактными животными (в 1,48 раза) и индекса изменения массы (табл. 5).

Терапия изучаемыми препаратами в течение 1 мес. способствовала нормализации массы предстательной железы, причем эффект простатилена® АЦ оказался значительно более выраженным (см. табл. 5). Результаты полуколичественной оценки выраженности морфологических изменений в строении вентральной части простаты крыс самцов при терапии исследуемыми препаратами отражены в табл. 6.

Анализ полученных данных показал, что противовоспалительное действие исследуемого препарата простатилена® АЦ более выражено по сравнению с таковым у препарата сравнения витапрост при оценке морфологическими методами.

**Заключение.** Выявленные в ходе эксперимента фармакологические свойства

простатилена® АЦ свидетельствуют о взаимодополняющем действии компонентов препарата на единые патогенетические механизмы простатита. Комбинированный препарат, содержащий комплекс цинка, аргинина и глицина, может обладать большей эффективностью при лечении заболеваний предстательной железы по сравнению с препаратами, содержащими в качестве активного компонента только регуляторные пептиды предстательной железы.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лопаткин Н.А. (ред.) Урология. Нац. руководство. М., 2009.
2. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д. и др. Витапрост форте в лечении больных с аденомой предстательной железы. Урология. 2007, 3:39–47.
3. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г. и др. Наш опыт применения простатилена в урологии. Урология. 2006, 6:32–36.
4. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. и др. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. СПб.: Наука, 1996.
5. Боровец С.Ю., Закуцкий А.Н., Субботина Т.Ф. Учен. записки, 2005; 12(3):12–17.
6. Боровец С.Ю., Закуцкий А.Н., Субботина Т.Ф. Учен. записки, 2005; 12(4):13–16.
7. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия. М.: Мед. лит, 2010. 608 с.
8. Хазова О.А. Аминокислоты. М.: Предтеча, 2010. 64 с.
9. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
10. Князькин И.В. Пат. 2182370 РФ, 2002.
11. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 368 с.

Поступила 28.12.11

## EFFECT OF PROSTATILEN®AC SUPPOSITORIES ON COURSE OF EXPERIMENTAL PROSTATITIS

T.N. Savateyeva-Lyubimova, K.V. Sivak, V. V. Malinin

The article presents the results of evaluation of efficacy of new drug prostatilen® AC (rectal suppositories), containing regulatory peptides of the bovine prostate and zinc arginate-glycinate complex, in the treatment of prostatitis.

The experiment was conducted on 40 ambulatory Sprague-Dawley rats weighing 180–200 g. Chronic prostatitis was modeled by injection of 10% Dimexidum in combination with water, a volumetric ratio of 4:1.

It is shown that prostatilen® AC has pronounced organotropic antiinflammatory effect, which manifests in reducing the weight of the prostate, reducing the protein level in the urine, activity of acid phosphatase, and levels of ceruloplasmin and C-reactive protein. In addition, this drug normalizes the act of urination and increases the diurnal diuresis, has antioxidant properties and increases the blood level of the male sex hormone testosterone.

Key words: peptides of the prostate, arginine, glycine, zinc, suppositories, prostatitis, prostatilen