

УДК: 616.65 – 002: 616.69

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52263

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ И ЭСПАРЦЕТА ПЕСЧАНОГО НА МОДЕЛИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС

© А. В. Андрияненко

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространенной урологической патологией у мужчин «золотого» репродуктивного возраста, а профилактика и лечение ДГПЖ – остро стоящая проблема для урологов и андрологов всего мира. Исследования последнего десятилетия позволяют говорить о выраженной тенденции к прогрессированию данного заболевания, что обусловлено увеличением доли мужского населения старших возрастных групп. Арсенал лекарственных препаратов для лечения заболеваний простаты, который представлен на мировом рынке, весьма разнообразен, но проблема поиска и внедрения в клиническую практику универсальных простатопротекторов остается весьма актуальной. Особое место в терапии ДГПЖ отводится фитопрепаратам ввиду их малой токсичности, высокой эффективности, полнотропности фармакодинамики, что позволяет индивидуализировать терапию, минимизировать риск осложнений, улучшить качество жизни пациента.

В статье приведены результаты исследования фармакологической активности густых экстрактов Ярутки полевой и Эспарцета песчаного – новых перспективных фитопростатопротекторов.

Цель: Фармакологическое изучение простатопротекторного действия густых экстрактов Ярутки полевой (ГЭЯ) и Эспарцета песчаного (ГЭЭ) на модели доброкачественной сульпирид-индуцированной гиперплазии предстательной железы у крыс.

Методы: Оценку развития патологии и фармакологическую эффективность исследуемых препаратов проводили по клиническим, биохимическим показателям сыворотки крови и гомогената простаты.

Результаты: Проведенные исследования свидетельствуют о способности ГЭЯ в дозе 100 мг/кг и ГЭЭ в дозе 40 мг/кг восстанавливать чувствительность клеток предстательной железы к андрогенам, нивелировать процессы мембранодеструкции, нормализовать про- и антиоксидантный баланс у крыс.

Выводы: Лечебное внутривенное введение ГЭЯ дозой 100 мг/кг и ГЭЭ дозой 40 мг/кг приводит к восстановлению прооксидантно/антиоксидантного баланса, нормализует гормональный статус самцов крыс и не уступает по своей эффективности препарату сравнения Простаплант форте в дозе 35 мг/кг

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, крысы самцы, густой экстракт Ярутки полевой, густой экстракт Эспарцета песчаного

The benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most wide spread urologic pathology of men of "gold" reproductive age, and preventive care and treatment of BPH is an issue of acute importance for urologists and andrologists of the whole world. Research of the last decade let to say about obvious tendency of this disease progression, that is caused by rise of a menhood rate of the elder age groups. The range of medicines for the treatment of prostatic diseases, presented at the world market, is quite various but an issue of universal prostatic protectors search and involving into clinical practice is still a topic one. A special place in treatment of BPH is for phytopreparations because of their low toxicity, high effectiveness, multitrop of pharmacodynamics, that allow to run treatment individually, to minimize risk of sequela, to improve the quality of patients life.

*In the article, results of study of pharmacological activity of solid extracts of *Thlaspi arvense* and *Onobrychis arenaria* are presented as of new prospective phytoprostatic protectors.*

Goal: Pharmacological study of activity of extracts of *Thlaspi arvense* and *Onobrychis arenaria* as prostatic protectors on a model of benign sulphiride-induced prostatic hyperplasia of rats.

Methods: estimation of pathology development and pharmacological effectiveness of examined preparations was conducted based on clinical, biochemical indicators of blood plasma and prostatic homogenate.

Results: the research conducted has shown that the solid extract of *Thlaspi arvense* in a dosage of 100 mg/kg and of *Onobrychis arenaria* in dose of 40 mg/kg can renovate sensivity of prostate cells to androgens, to neutralize processes of membrane distruction, to normalize prooxidant and antioxidant balance of rats.

Conclusions: medical intragastrical injection of a solid extract of *Thlaspi arvense* in a dosage of 100 mg/kg and of *Onobrychis arenaria* in dose of 40 mg/kg leads to renovation of prooxidant/antioxidant balance, normalizes hormon state of males rats and is not enferior in effectiveness to the comparative preparation Prostaplant Forte in a dosage of 35 mg/kg

Keywords: benign prostatic hyperplasia, male rats, solid extract of *Thlaspi arvense*, solid extract of *Onobrychis arenaria*

1. Введение

Статистическими исследованиями Европейской Ассоциации урологов подтвержден факт прогрессирования уроандрологических проблем среди мужского населения всего мира. Различными видами простатита страдает не менее 60–75 % мужского населения планеты. В то же время ДГПЖ диагностируют у 30 % мужчин старше 40–50 лет, у 65 % – в возрастной группе 51–60 лет, у 80–90 % мужчин в группе 70–80 лет. Имеющийся в анамнезе пациента хронический простатит может долгое время маскировать сопутствующее течение ДГПЖ и наоборот, провоцировать развитие эректильной дисфункции (ЭД) и мужского бесплодия (МБ) [1–6].

Простатопротекторы составляют основу современных патогенетически обоснованных схем своевременной и адекватной фармакологической коррекции структурно-функциональных отклонений в состоянии предстательной железы. Около 25 % пациентов с ДГПЖ в качестве терапии получают растительные препараты. Популярность простатопротекторов природного происхождения обусловлена их достаточной эффективностью при минимальном риске развития побочных реакций, высоким доверием пациентов, хорошей переносимостью, благоприятным фармакоэкономическим профилем. Они комплексно воздействуют на предстательную железу: оказывают противовоспалительное, антипролиферативное, антиоксидантное, капилляропротекторное действие, восстанавливают мочеиспускание, нормализуют иммунные, гормональные взаимоотношения и стромально-сосудистую микроциркуляцию в тканях простаты, способствуют восстановлению функций органа [2, 5, 7].

2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важными научными или практическими вопросами

Сегодня доля импортных лекарственных препаратов группы простатопротекторов на фармацевтическом рынке Украины составляет более 70 %, что в свою очередь не только обуславливает финансовые потери для украинских производителей, но и нивелирует возможности в выборе отечественных, доступных и высокоэффективных препаратов для лечения ДГПЖ. Поиск и внедрение в клиническую практику новых простатопротекторов, в том числе и растительного происхождения, является важной задачей современной фармацевтической науки [2–4, 8].

3. Анализ исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы

Среди лекарственных препаратов, которые используются при комплексном консервативном лечении ДГПЖ, преобладают фитопрепараты, обладающие высокой терапевтической активностью, широким диапазоном действия, минимальными побочными эффектами. Несмотря на применение различных способов лечения ДГПЖ, в том числе комбинированных, сложность этиопатогенеза ДГПЖ приводит к тому, что эффективность проводимой терапии, часто осложняется побочными эффектами и имеет ряд противопоказаний. В связи с этим поиск и создание но-

вых простатопротекторов с комплексной фармакологической активностью, способных одновременно воздействовать на различные звенья патогенеза ДГПЖ и не оказывать негативного воздействия при длительном приеме, является чрезвычайно важной и актуальной проблемой [1–5, 9].

4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

Новые стандарты терапии ДГПЖ отводят особую роль фитопрепаратам, которые содержат комплексы биологически активных веществ, обеспечивают выраженную терапевтическую эффективность и безопасность [2, 5]. Сегодня ассортимент простатопротекторов крайне ограничен. В связи с этим разработка новых эффективных и безопасных современных фитопрепаратов с комплексным действием, способных одновременно воздействовать на различные звенья патогенеза ДГПЖ и оказывать положительное воздействие на репродуктивный статус, является актуальной задачей отечественной фармации. Среди эндемического лекарственного растительного сырья следует выделить Ярутку полевую и Эспарцет песчаный, биологически активные вещества которых (флавоноиды, фитостеролы, сапонины и жирные масла) способны оказывать влияние на различные звенья патогенеза ДГПЖ.

5. Формулирование целей (задач) статьи

В связи с вышеизложенным, целью работы стало фармакологическое изучение простатопротекторного действия густых экстрактов Ярутки полевой и Эспарцета песчаного на модели доброкачественной сульпирид-индуцированной гиперплазии предстательной железы у крыс.

6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Доброкачественную гиперплазию предстательной железы вызывали внутрибрюшинным введением сульпирида («Эглонил», раствор для инъекций, Sanofi Aventis, Франция) в дозе 40 мг/кг в течение 30 дней. Данная экспериментальная модель является базовой при моделировании ДГПЖ у животных. У самцов крыс развивалась гиперплазия латеральных частей простаты по аналогии с патологическими изменениями железы у человека [10].

Самцам крыс массой 320–350 г внутрибрюшно в лечебном режиме с 30-го по 51-й день эксперимента вводили густой экстракт ярутки (ГЭЯ) в дозе 100 мг/кг и густой экстракт эспарцета (ГЭЭ) в дозе 40 мг/кг. Дозы экстрактов были отобраны в результате скрининговых исследований на моделях простатитов различного генеза. Препаратом сравнения был выбран близкий по фитохимическому составу препарат Простаплант форте в дозе 35 мг/кг. Дозу препарата сравнения рассчитывали исходя из средней суточной, которая применяется в клинической практике, с учетом коэффициента видовой чувствительности.

Эвтаназию животных осуществляли на 52-й день эксперимента декапитацией под эфирным нар-

козом. Для проведения математических расчетов применяли стандартный пакет статистических программ «Statistica 6.0».

Белые нелинейные самцы крыс были разделены на пять групп по 8 животных в каждой группе: интактный контроль (ИК, здоровые животные); контрольная патология (КП, животные с ДГПЖ, которых не лечили); животные, которые в лечебном режиме внутрижелудочно получали ГЭЯ в дозе 100 мг/кг и ГЭЭ в дозе 40 мг/кг; животные, получавшие препарат сравнения Простаплант форте в дозе 35 мг/кг.

В сыворотке крови и гомогенате простаты определяли содержание ТБК-АП и диеновых конъюгатов (ДК) как показателей активности процессов ПОЛ, восстановленный глутатион (ВГ) – как показатель состояния ферментативного звена антиоксидантной защиты организма животных, активность простатоспецифического фермента кислой фосфатазы (КФ) – как показатель функциональной активности простаты, содержание тестостерона (Тс), эстрадиола (Е2), дигидротестостерона (ДГТ) и соотношения Тс/Е2, ДГТ/Тс –

как маркеры гормонального состояния животных. Определение гормонов проводили с помощью биохимических наборов Тестостерон-, Эстрадиол-, Дигидротестостерон-ИФА (ELISA), Финляндия.

Для характеристики состояния репродуктивной системы животных оценивали содержание фруктозы в семенных пузырьках (СП) методом Бокуняевой, изменения коэффициентов массы простаты (соотношение массы простаты к весу животного).

Свидетельством нарушения функции простаты под влиянием сульпирида стало достоверное повышение активности простатоспецифического фермента КФ в сыворотке крови в 2,2 раза с одновременным снижением ее активности в гомогенате простаты в 1,9 раза у животных группы контрольной патологии (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствовали о развитии процессов мембранодеструкции на фоне повышения проницаемости мембран ацинусов простаты и как следствие – выход простатоспецифического фермента в кровь.

Таблица 1

Влияние ГЭЯ и ГЭЭ на активность кислой фосфатазы крыс на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, $\bar{X} \pm SX$

Группа животных, n=8	ИК	КП	ГЭЯ, 100 мг/кг	ГЭЭ, 40 мг/кг	Простаплант форте, 35 мг/кг
КФ, мкмоль/л*мин. (сыворотка крови)	20,08±1,96	44,77±2,45*	21,92±2,05**	22,02±2,15**	26,12±2,13**
КФ, мкмоль/г*мин. (гомогенат простаты)	18,91±0,95	10,10±0,33*	18,35±0,30**	16,75±0,25**	18,22±0,25**

Примечания: * – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы ИК, $p \leq 0,05$; ** – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы КП, $p \leq 0,05$

Развитие патологического процесса сопровождалось дисбалансом прооксидантно/антиоксидантной системы защиты. Происходило достоверное увеличение содержания в сыворотке крови и гомогенате простаты ТБК-АП в 5,4 раза и в 2,2 раза, ДК в 5,7 и 2,8 раза, достоверное уменьшение уровня ВГ в 1,6 раза (табл. 2).

Внутрижелудочное введение ГЭЯ в дозе 100 мг/кг и ГЭЭ в дозе 40 мг/кг способствовало достоверной нормализации уровня КФ как в сыворотке крови, так и в гомогенате простаты, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных различий показателей у леченных животных в отношении группы животных интактного контроля (табл. 1).

Применение ГЭЯ в дозе 100 мг/кг и ГЭЭ в дозе 40 мг/кг способствовало достоверному торможению процессов ПОЛ, что сопровождалось уменьшением содержания ДК в сыворотке крови и гомогенате простаты в 2,6 раза, а ТБК-АП в 3,8 раза и в 2,2 раза по отношению к нелеченым животным.

Увеличение содержания ВГ под влиянием исследуемых препаратов в 1,6 раза (сыворотка крови) и 1,7 раза (гомогенат простаты) указывает на восстановление активности антиоксидантной системы животных. Результаты опыта свидетельствуют о равнозначной активности исследуемых препаратов по способности тормозить процессы мембранодеструкции, нормализовать про- и антиоксидантный баланс у крыс на фоне ДГПЖ.

Развитие патологического процесса провоцировало структурно-функциональные нарушения в простате. У животных с нелеченной патологией было зарегистрировано достоверное увеличение коэффициента массы простаты почти на 40,5 % (табл. 3).

Под влиянием исследуемых экстрактов и препарата сравнения отмечалось уменьшение коэффициента массы простаты до значений показателей животных интактного контроля.

Динамика изменений содержания Тс, Е2, ДГТ и фруктозы – важный маркер андрогенной насыщенности и фертильности самцов. В группе животных контрольной патологии на фоне нарушений в простате наряду с увеличением коэффициента массы наблюдалось достоверное снижение уровня Тс в периферической крови в 2,8 раза, фруктозы в СП почти в 2,5 раза, увеличение содержания ДГТ в 6 раз, Е2 в 1,7 раза по отношению к показателям животных группы интактного контроля (табл. 4, 5).

Введение ГЭЯ в дозе 100 мг/кг и ГЭЭ в дозе 40 мг/кг позволило повысить уровень Тс в сыворотке крови и, как следствие, содержание фруктозы в семенных пузырьках, снизить уровень Е2 и нормализовать содержание ДГТ в экспериментальных группах животных. Это отражалось увеличением соотношения Тс/Е2 и нормализацией соотношения ДГТ/Тс по сравнению с животными группы контрольной патологии (табл. 4, 5).

Таблица 2

Влияние густых экстрактов на биохимические показатели в сыворотке крови и гомогенате простаты крыс на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, $\bar{X} \pm SX$

Группа животных, n=8	ТБК-АП, ммоль/л	ДК, ммоль/л	ВГ, мкмоль/л
Сыворотка крови			
ИК	0,09±0,02	0,04±0,86	23,52±1,16
КП	0,53±0,11*	0,23±0,02*	14,04±0,77*
ГЭЯ, 100 мг/кг	0,14±0,01**	0,09±0,03**	22,32±0,56**
ГЭЭ, 40 мг/кг	0,15±0,01**	0,08±0,02**	23,752±0,37**
Простаплант форте, 35 мг/кг	0,24±0,02**	0,16±0,04**/**	22,15±0,93**
Гомогенат простаты			
ИК	30,98±2,28	0,97±0,62	22,06±1,24
КП	68,59±1,65*	2,54±0,52	13,68±0,84*
ГЭЯ, 100 мг/кг	32,48±2,54**	0,98±0,63	22,97±0,94**
ГЭЭ, 40 мг/кг	33,15±2,05**	0,97±0,55	21,88±0,96**
Простаплант форте, 35 мг/кг	32,05±2,71**	0,94±0,59	23,34±0,73**

Примечания: * – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы ИК, $p \leq 0,05$; ** – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы КП, $p \leq 0,05$; *** – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы ГЭЯ, $p \leq 0,05$

Таблица 3

Влияние густых экстрактов на показатель коэффициента массы простаты на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс, $\bar{X} \pm SX$, n=8 X

Показатель	ИК	КП	ГЭЯ, 100 мг/кг	ГЭЭ, 40 мг/кг	Простаплант форте, 35 мг/кг
Коэффициент массы простаты	0,37±0,02	0,52±0,04*	0,37±0,04**	0,36±0,04**	0,35±0,02**

Примечания: * – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы ИК, $p \leq 0,05$; ** – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы КП, $p \leq 0,05$

Таблица 4

Влияние густых экстрактов на уровень фруктозы в семенных пузырьках на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс, $\bar{X} \pm SX$

Показатель	ИК	КП	ГЭЯ, 100 мг/кг	ГЭЭ, 40 мг/кг	Простаплант форте, 35 мг/кг
Содержание фруктозы, ммоль/л	3,39±0,23	1,28±0,12*	2,21±0,10**	2,18±0,12**	1,56±0,14*/***

Примечания: * – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы ИК, $p \leq 0,05$; ** – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы КП, $p \leq 0,05$; *** – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы ГЭЯ, $p \leq 0,05$.

Таблица 5

Влияние густых экстрактов на уровень тестостерона, эстрадиола, дигидротестостерона и их соотношение на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс, $\bar{X} \pm SX$

Группа животных, n=8	Tc, нмоль/л	E ₂ , нмоль/л	ДГТ, пкмоль/л	Tc/E ₂	ДГТ/Tc
ИК	27,59±3,14	0,218±0,011	604,28±91,15	130,14±17,73	0,022±0,0019
КП	9,93±1,41*	0,365±0,022*	1247,23±137,43*	27,51±3,92*	0,133±0,017*
ГЭЯ, 100 мг/кг	22,57±2,74**	0,290±0,017**	608,90±70,57**	79,12±11,06*/**	0,031±0,0078**
ГЭЭ, 40 мг/кг	20,68±1,32**	0,166±0,007**	589,75±80,19**	135,70±9,70**	0,029±0,0018**
Простаплант форте, 35 мг/кг	24,65±2,90**	0,221±0,010**	672,09±40,89**	114,00±12,34**	0,029±0,0042**

Примечания: * – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы ИК, $p \leq 0,05$; ** – отклонение показателя достоверно в отношении показателей животных группы КП, $p \leq 0,05$.

Под влиянием препарата Простаплант форте, который вводили в дозе 35 мг/кг, также наблюдали аналогичное повышение показателя содержания Tc, уменьшение сывороточного пула E₂ и нормализацию ДГТ, увеличение соотношения Tc/E₂ и нормализацию ДГТ/Tc, тогда как уровень фруктозы имел лишь тенденцию к повышению.

7. Выводы

Обобщая полученные результаты, можно предположить, что механизм простатапротекторного действия ГЭЯ и ГЭЭ при ДГПЖ может заключаться в их способности тормозить процессы ПОЛ и мембранодеструкции за счет прямого и опосредованного

антиоксидантного і мембранопротекторного діяння. Нормалізація соотношення андрогенів і естрогенів, котра спостерігалася в експерименті, свідчить про здатність фітостеролів, поліненасичених жирних кислот, флавоноїдів, котрі входять в склад екстрактів, подавляти активність 5- α -редуктази і ароматази, викликаючи антипроліферативне, м'яке антиандрогенне види діяння. Застосування в лікувальному режимі ГЭЯ в дозі 100 мг/кг і ГЭЭ в дозі 40 мг/кг на моделі доброкачественної гіперплазії передстатальної залози не поступає по своїй ефективності препарату порівняння Простаплант форте в дозі 35 мг/кг, що свідчить про доцільність створення нового українського простатопротектора на основі ендемічного рослинного сировини.

Література

1. Тюзиков, И. А. Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента [Текст] / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – № 3. – С. 48–57.
2. Lee, S. S. 5-alpha-reductase inhibitors and the risk of diabetes mellitus: A nationwide population-based study [Text] / S.S. Lee, Y. W. Yang, T. H. Tsai, Y. H. Kuo et al. // Prostate. – 2015. doi: 10.1002/pros.23097
3. Cindolo, L. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? [Text] / L. Cindolo, L. Pirozzi, P. Sountoulides, C. Fanizza, M. Romero, P. Castellan // BMC Urology. – 2015. – Vol. 15, Issue 1. doi: 10.1186/s12894-015-0090-x
4. Li, S. Plasmakinetic resection technology for the treatment of benign prostatic hyperplasia: evidence from a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Li, J. S. W. Kwong, X.-T. Zeng, X.-L. Ruan, T.-Z. Liu, H. Weng et. al // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 12002. doi: 10.1038/srep12002
5. Zou, Y. Effects of E/Z isomers of lycopene on experimental prostatic hyperplasia in mice [Text] / Y. Zou, Q. Sun, J. Li, C. Yang, J. Yang, L. Zhang // Fitoterapia. – 2014. – Vol. 99. – P. 211–217. doi: 10.1016/j.fitote.2014.09.013
6. Van Coppenole, F. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride [Text] / F. Van Coppenolle, X. L. Bourhis, F. Carpentier, G. Delaby, H. Cousse, J.-P. Raynaud et. al // The Prostate. – 2000. – Vol. 43, Issue 1. – P. 49–58. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(20000401)43:1<49::aid-pros7>3.0.co;2-j
7. Cindolo, L. Drug Adherence and Clinical Outcomes for Patients Under Pharmacological Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia: Population-based Cohort Study [Text] / L. Cindolo, L. Pirozzi, C. Fanizza, M. Romero, A. Tubaro, R. Autorino et. al // European Urology. – 2015. – Vol. 68, Issue 3. – P. 418–425. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.006
8. McConnell, J. D., The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia [Text] / J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M. Bautista, G. L. Andri-

- ole, C. M. Dixon, J. W. Kusek et. al // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349, Issue 25. – P. 2387–2398. doi: 10.1056/nejmoa030656
9. Roehrborn, C. G. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study [Text] / C. G. Roehrborn, P. Siami, J. Barkin, R. Damião, K. Major-Walker, I. Nandy et. al // European Urology. – 2010. – Vol. 57, Issue 1. – P. 123–131. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035
10. Füllhase, C. Systematic Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms [Text] / C. Füllhase, C. Chapple, J.-N. Cornu, C. De Nunzio, C. Gratzke, S. A. Kaplan et. al // European Urology. – 2013. – Vol. 64, Issue 2. – P. 228–243. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.018

References

1. Tyuzikov, I. A., Kalinchenko, S. Yu., Vorslov, L. O. (2013). Mesto androgennoho deficita v klinicheskom portrete sovremennogo urologicheskogo pacienta [A place of androgen deficiency in a clinical portrait of the modern urological patient]. *Andrology and genital surgery*, 3, 48–57.
2. Lee, S. S., Yang, Y. W., Tsai, T. H., Kuo, Y. H. et. al (2015). 5-alpha-reductase inhibitors and the risk of diabetes mellitus: A nationwide population-based study. *Prostate*. doi: 10.1002/pros.23097
3. Cindolo, L., Pirozzi, L., Sountoulides, P., Fanizza, C., Romero, M., Castellan, P. et. al (2015). Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? *BMC Urology*, 15 (1). doi: 10.1186/s12894-015-0090-x
4. Li, S., Kwong, J. S. W., Zeng, X.-T., Ruan, X.-L., Liu, T.-Z., Weng, H. et. al (2015). Plasmakinetic resection technology for the treatment of benign prostatic hyperplasia: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 5, 12002. doi: 10.1038/srep12002
5. Zou, Y., Sun, Q., Li, J., Yang, C., Yang, J., Zhang, L. (2014). Effects of E/Z isomers of lycopene on experimental prostatic hyperplasia in mice. *Fitoterapia*, 99, 211–217. doi: 10.1016/j.fitote.2014.09.013
6. Van Coppenole, F., Bourhis, X. L., Carpentier, F., Delaby, G., Cousse, H., Raynaud, J.-P. et. al (2000). Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride. *The Prostate*, 43 (1), 49–58. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(20000401)43:1<49::aid-pros7>3.0.co;2-j
7. Cindolo, L., Pirozzi, L., Fanizza, C., Romero, M., Tubaro, A., Autorino, R. et. al (2015). Drug Adherence and Clinical Outcomes for Patients Under Pharmacological Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia: Population-based Cohort Study. *European Urology*, 68 (3), 418–425. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.006
8. McConnell, J. D., Roehrborn, C. G., Bautista, O. M., Andriole, G. L., Dixon, C. M., Kusek, J. W. et. al. (2003). The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 349 (25), 2387–2398. doi: 10.1056/nejmoa030656
9. Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J., Damião, R., Major-Walker, K., Nandy, I. et. al (2010). The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic

Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. *European Urology*, 57 (1), 123–131. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035
10. Füllhase, C., Chapple, C., Cornu, J.-N., De Nunzio, C., Gratzke, C., Kaplan, S. A. et. al. (2013). Systematic

Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology*, 64 (2), 228–243. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.018

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Штриголь С. Ю.
Дата надходження рукопису 24.09.2015

Андрияненко Алексей Викторович, ассистент, кафедра фармакологии и лекарственной токсикологии, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: aleksey.andriyanenkov@mail.ru

УДК: 616-003.725:615.28:687.55
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52300

ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНО- ТА КОМБІНОВАНИХ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ РАНОВІЙ ІНФЕКЦІЇ

© Н. І. Філімонова, О. Г. Гейдеріх

Сучасні проблеми антибіотикотерапії проявляються широким спектром побічних властивостей, як на організменному так і на мікробіологічному рівнях: поширення алергійних, органотоксичних реакцій, розвиток дисбактеріозу, формування та розповсюдження лікарськостійких варіантів збудників. Тому виникає необхідність пошуку нових ефективних препаратів з вираженою антимікробною активністю для лікування ранових процесів. Одним з напрямків боротьби зі збудниками інфекційних захворювань при патології шкіри є створення комбінованих препаратів на тлі похідних антимікробних препаратів різного походження. На сьогодні серед існуючих протимікробних препаратів особливу увагу слід приділити антисептикам, що пов'язано з деструктивно-дисфункціональною дією на мікробну клітину.

Мета. Співставлення хіміотерапевтичної ефективності моно- та комбінованих антимікробних препаратів при лікуванні локалізованої гнійної інфекції в умовах експерименту.

Методи. Дослідження хіміотерапевтичної ефективності проводили на моделі локалізованої гнійної стафілококової інфекції на білих мишах середньою масою 14–16 г. В якості інфекційного агента використовували штамп *S.aureus* ATCC 25923. Зараження проводили підшкірно в область правого боку депільованої шкіри мишей. Лабораторні тварини були розподілені на 4 групи: 1-а група – інфіковані миші без лікування (контроль); 2-а група – інфіковані миші, яких лікували ципрофлоксацином; 3-а група – інфіковані миші, яких лікували комбінацією ципрофлоксацину та декаметоксину; 4-а група – інфіковані миші, яких лікували комбінованим препаратом на тлі проліків (гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату).

Результати. Досліджена ефективність моно- та комбінованих антимікробних препаратів в умовах експериментальної стафілококової ранової інфекції. Встановлено, що у порівнянні з контролем та застосуванням монопрепарату (II досліджувана група) місцевий гнійний стафілококовий осередок формувався повільніше. Середній показник ураження у порівнянні з показниками групи контролю й II групи (33 та 24) дорівнював у групі III – 6,4 та у IV групі – 6,2 на одну тварину відповідно. Застосування комбінованих препаратів № 1 та № 2 прискорювало терміни видужання у 2,2 та 2,8 рази у співставленні з групою контролю.

Висновки. Встановлено, що лікування тварин з локалізованою стафілококовою інфекцією, виявилось найбільш ефективним при застосуванні в комбінації ципрофлоксацину та декаметоксину та комбінації антисептиків з салоловозалежним принципом дії.

Доведено, що на рівні доклінічного моделювання локалізованої гнійної інфекції запропоновані комбінації виявляють задовільні лікувально-профілактичні властивості

Ключові слова: локалізована інфекція, стафілокок, некроз, ципрофлоксацин, декаметоксин; гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат, комбіновані препарати

Modern problems of antibiotic therapy are shown by wide range of side effects, both on organism and microbiological levels: the spread of allergies, toxic for organ systems reactions, dysbiosis development, and resistant pathogens formation and dissemination. Therefore the necessity of search for new effective drugs with significant antimicrobial activity applied for the wounds treatment arises. Development of combined remedies on the background of different origin antimicrobial agents' derivatives is one of the fight directions against infectious diseases in the skin pathology. Recently among the existing antimicrobial agents one should focus on antiseptic drugs, due to degenerative and dysfunctional effect on microbial cell.

Aim of research. The comparison of mono- and combined antimicrobial agents chemotherapeutic efficiency in the treatment of localized purulent infection under experimental conditions.