

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЖИВОТНОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС

Л. И. Белостоцкая¹, Ю. В. Никитченко², О. Н. Гомон¹,
Л. А. Чайка¹, В. В. Бондарь², В. Н. Дзюба²

Проведено сравнительное исследование влияния комплексов биологически активных веществ животного (простатилен) и растительного (пермиксон) происхождения на прооксидантно-антиоксидантный баланс в предстательной железе и крови крыс с индуцированной гиперплазией простаты, вызванной гиперпролактинемией. Показано, что простатилен (1 мг/кг по сумме пептидов) и пермиксон (100 мг/кг по экстракту *Serenoa repens*) предотвращают увеличение массы и объема предстательной железы, а также повышение в ней содержания гидроперекисей липидов и глутатионпероксидазной активности. В крови простатилен, в отличие от пермиксона, нормализует повышенный при гиперплазии уровень гидроперекисей липидов и сниженную активность глутатионпероксидазы.

Ключевые слова: гиперплазия простаты, прооксидантно-антиоксидантный баланс, простатилен, пермиксон

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ПЖ) является одним из наиболее частых заболеваний мужчин пожилого возраста [3]. В терапии гиперплазии ПЖ наряду с синтетическими лекарственными средствами применяют препараты природного происхождения — сумму пептидов из ПЖ крупного рогатого скота (простатилен) и липидо-стероловый экстракт *Serenoa repens* (пермиксон).

Известно, что одним из патогенетических звеньев большинства острых и хронических заболеваний организма является нарушение баланса системы про- и антиоксидантов, приводящее к интенсификации свободнорадикальных реакций [2]. В настоящее время нет единого мнения относительно изменений этой системы при доброкачественной гиперплазии ПЖ. Так, наряду с данными об отсутствии существенных изменений уровня гидроперекисей липидов в крови пациентов с этой патологией, содержания SH-групп, активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы [10], имеются сообщения о снижении в ПЖ больных активности каталазы и супероксиддисмутазы и повышении содержания продуктов свободнорадикального повреждения ДНК [13]. С другой стороны, отсутствуют срав-

нительные исследования влияния биологически активных веществ животного и растительного происхождения на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) при гиперплазии ПЖ.

Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование эффектов природных комплексов животного и растительного происхождения на физиологические параметры ПЖ и показатели, характеризующие прооксидантно-антиоксидантный баланс, при экспериментальной гиперплазии ПЖ у крыс. В качестве природных комплексов использовали простатилен и пермиксон соответственно.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на нелинейных крысах-самцах массой 180 – 240 г, содержащихся в виварии согласно правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986 г.).

Гиперплазию ПЖ (группа “патология”), обусловленную гиперпролактинемией, воспроизводили введением сульпирида (эглонил, раствор для инъекций, “Лаборатория Синтелабо”, Франция) внутрибрюшинно ежедневно в дозе 40 мг/кг в течение 30 дней [14].

Простатилен (“Биофарма”, Украина) вводили внутримышечно в дозе 1 мг/кг (по комплексу пептидов) [1], пермиксон (“Pierre Fabre Medicament Production”, Франция) — в желудок в дозе 100 мг/кг (по экстракту *Serenoa repens*) [14] 1 раз в сутки в течение 30 дней одновременно с сульпиридом. Дозы препаратов выбраны

¹ Государственный научный центр лекарственных средств, Украина, Харьков, 61085, ул. Астрономическая, 33.

² НИИ биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина, Харьков, 61077, пл. Свободы, 4.

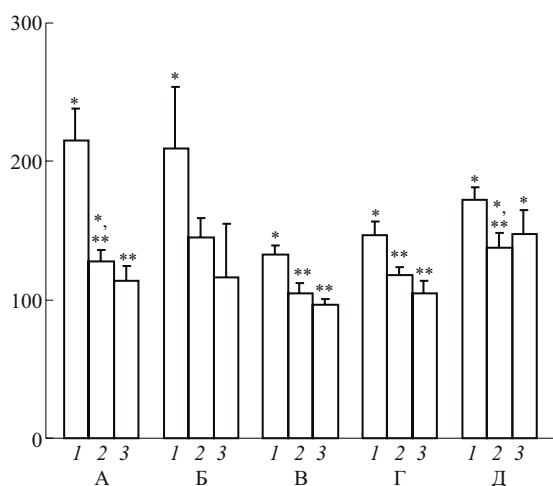


Рис. 1. Влияние простатилена и пермиксона на физиологические показатели и параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса в предстательной железе крыс при индуцированной сульфпиридом гиперплазии (в группах 5 – 10 животных).

А — массовый коэффициент (интактный контроль — $0,5 \pm 0,037$ мг/г); Б — объем (интактный контроль — $0,109 \pm 0,009$ мл); В — общий белок (интактный контроль — $110 \pm 5,6$ мг/г ткани); Г — гидроперекиси липидов (интактный контроль — $13,97 \pm 1$ нмоль МДА/г ткани); Д — глутатионпероксидазная активность (интактный контроль — 2738 ± 144 нмоль NADPH/мин · г ткани). По оси ординат — процент к уровню значений у интактных животных (100 %). Здесь и на рис. 2: 1 — сульфпирид, патология; 2 — сульфпирид + простатилен; 3 — сульфпирид + пермиксон. Различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы: * — интактный контроль, ** — сульфпирид, патология.

на основании их эффективных доз в экспериментах *in vivo* [1, 14] и соответствуют суточным терапевтическим с учетом коэффициента пересчета с крыс на человека [7]. Контролем служила группа интактных крыс.

Через сутки по окончании курса введения крыс декапитировали, получали сыворотку, а также изолировали латеральные доли ПЖ (как наиболее подверженные доброкачественной гиперплазии [14, 15]), определяли их массу, объем и готовили гомогенат в соотношении 1:5 на 100 мМ трис-НСI буфере, рН 7,4. В гомогенатах ПЖ определяли содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ) [12], белка [11] и активность селензависимой глутатионпероксидазы (ГП) [5]; в сыворотке — уровень ГПЛ [9], активность ГП [5] и общую антиокислительную активность (АОА) [4].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение сульфпириды в течение 30 дней вызывает у крыс резкое увеличение массового коэффициента и объема ПЖ, содержания в ней общего белка и ГПЛ, компенсаторное повышение активности ГП (одного из ключевых компонентов ферментативной антиоксидантной системы) относительно интактных животных (на 115, 109, 33, 47 и 72 % соответственно) (рис. 1). При этом в сыворотке также наблюдается возрастание

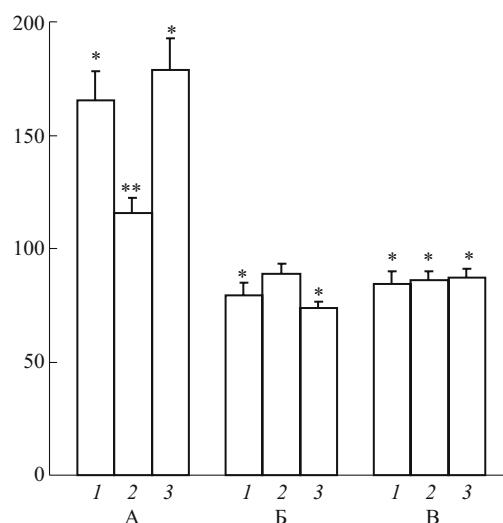


Рис. 2. Влияние простатилена и пермиксона на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса в крови крыс при индуцированной сульфпиридом гиперплазии предстательной железы (в группах 5 – 10 животных).

А — гидроперекиси липидов (интактный контроль — $0,567 \pm 0,041$ нмоль МДА/мл); Б — глутатионпероксидазная активность (интактный контроль — 3049 ± 207 нмоль NADPH/мин · мл); В — антиокислительная активность (интактный контроль — $52,1 \pm 2,15$ %). По оси ординат — процент к уровню контрольных животных (100 %). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

уровня ГПЛ (на 65 %), сопровождающееся достоверным снижением активности компонентов защитных антиоксидантных систем — ГП на 21 % (ферментативная система) и АОА на 15 % (неферментативная система) (рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами [14] о повышении при пролактинемии, вызванной длительным введением сульфпириды, массы и массового коэффициента ПЖ и свидетельствуют, что развитие гиперплазии ПЖ сопровождается изменением прооксидантно-антиоксидантного баланса в сторону прооксидантов.

Простатилен в значительной степени препятствует развитию гиперплазии ПЖ: содержание в ПЖ общего белка и ГПЛ, концентрация в крови ГПЛ достоверно ниже, чем в группе “патология” и не отличаются от уровня интактных животных (рис. 1, 2). Массовый коэффициент ПЖ и активность ГП в ПЖ также достоверно ниже по сравнению с группой “патология” (рис. 1). Восстановление в сторону нормы объема ПЖ и активности ГП в сыворотке имеет характер тенденции (рис. 1, 2). Однако простатилен не препятствует снижению при гиперплазии ПЖ общей АОА сыворотки (рис. 2).

Пермиксон на изученные показатели в ПЖ оказывает действие, по направленности аналогичное простатилену (рис. 1, 2). Следует отметить, что на все исследованные параметры в ПЖ, за исключением активности ГП, пермиксон действует несколько более выражено, чем простатилен, хотя эти различия недостоверны.

В то же время, в крови пермиксон, в отличие от простатилена, не предотвращает нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса при гиперплазии ПЖ: концентрация ГПЛ достоверно выше, а активность ГП и АОА достоверно ниже, чем у интактных животных, и аналогичны показателям в группе “сульпирид, патология” (рис. 2).

В целом, простатилен и пермиксон при экспериментальной гиперплазии ПЖ оказывают равный антипролиферативный и нормализующий интенсивность свободнорадикальных реакций в ПЖ эффект. Различием в действии сравниваемых препаратов является выраженное влияние простатилена, в отличие от пермиксона, на улучшение ферментативной компоненты антиоксидантной защитной системы крови, в результате чего снижается содержание продуктов ПОЛ. Причиной наблюдаемых различий может быть избирательное действие пермиксона на уровне предстательной железы, обусловленное ингибированием активности 5- α -редуктазы и торможением превращения тестостерона в активную гормональную форму — дигидротестостерон, чем и объясняют комплекс его эффектов (антипролиферативный, антиандрогенный, противовоспалительный, противоотечный) [14, 15]. В то же время простатилен, относящийся к биорегуляторам-цитомединам [8], обладает широким спектром действия и, кроме основного органоспецифичного эффекта на ПЖ, проявляет иммуномодулирующий, антиагрегантный и антикоагулянтный эффекты [1, 6, 8]. По-видимому, результатом комплексного воздействия входящих в состав простатилена пептидов на организм является и выраженный его эффект на нормализацию прооксидантно-антиоксидантного статуса не только в ПЖ, но и в крови.

ВЫВОДЫ

1. При индуцированной длительным введением сульпирида гиперплазии предстательной железы (ПЖ) у крыс в ткани ПЖ и крови наблюдается изменение прооксидантно-антиоксидантного баланса в сторону прооксидантов.

2. Сумма пептидов из ПЖ крупного рогатого скота (простатилен) предотвращает развитие гиперплазии

ПЖ, нормализует в ПЖ и крови уровень продуктов перекисного окисления липидов и активность глутатионпероксидазы, однако не восстанавливает активность неферментативной антиоксидантной защитной системы крови.

3. Липидо-стероловый экстракт *Serenoa repens* (пермиксон) нормализует физиологические показатели ПЖ и параметры прооксидантно-антиоксидантного статуса в ПЖ, но не в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Х. Аль-Шукри, Н. Н. Петрищев, А. Г. Горбачев и др., *Уролог. нефролог.*, № 3, 38 – 41 (1997).
2. В. А. Барабой, Д. А. Сутковой, *Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии*, Наукова думка, Киев (1997).
3. *Доброчастивенная гиперплазия предстательной железы*, Н. А. Лопатакин (ред.), Москва (1997).
4. Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин и др., *Лаб. дело*, № 5, 59 – 62 (1988).
5. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, *Докл. АН СССР*, **226**(3), 705 – 708 (1976).
6. Н. Н. Петрищев, И. А. Михайлова, А. Г. Горбачев и др., *Пат. физиол. и эксперим. тер.*, № 4, 5 – 6 (1991).
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, В. П. Фисенко (ред.), Москва (2000).
8. В. Х. Хавинсон, А. А. Горбунов, Г. А. Рыжак, *Влияние пептидных биорегуляторов на морфологию паренхиматозных органов*, Санкт-Петербург (2000).
9. T. Asakawa and S. Matsushita, *Lipids*, **15**(3), 137 – 140 (1980).
10. S. Dogru-Abbasoglu, G. Aykac-Toker, T. Kocak, et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **125**(7), 402 – 404, (1999).
11. G. J. Miller, *Anal. Chem.*, **31**(5), 964 – 966 (1959).
12. H. Ohkawa, M. Opacki, and K. Jadi, *Analit. Biochem.*, **95**(2), 351 – 358, (1979).
13. R. Olinski, T. H. Zastawny, M. Foksinski, et al., *Free Radic. Biol. Med.*, **18**(4), 807 – 813 (1995).
14. F. Van Coppenolle, X. Le Bourhis, F. Carpentier F. et al., *Prostate*, **43**(1), 49 – 58 (2000).
15. F. Van Coppenolle, C. Slomianny, F. Carpentier, et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **280**(1), E120 – E129 (2001).

Поступила 29.12.05

INFLUENCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF ANIMAL AND PLANT ORIGIN ON PROOXIDANT – ANTIOXIDANT BALANCE IN RATS WITH EXPERIMENTAL PROSTATIC HYPERPLAZIA

L. I. Belostotskaya¹, Yu. V. Nikitchenko², O. N. Gomon¹, L. A. Chaika¹, V. V. Bondar², and V. N. Dzyuba²

¹ National Scientific Center for Drugs, Astronomicheskaya ul. 33, 61085 Kharkov, Ukraine

² Karazin Biology Research Institute, Kharkov National University, pl. Svobody 4, 61077 Kharkov, Ukraine

The effect of biologically active complexes of animal (prostatilen) and plant (permixon) origin on physiological indices of prostate and prooxidant – antioxidant balance in prostate and blood was studied in rats with the hyperprolactinemia-induced prostatic hyperplasia. It was shown that both prostatilen (1 mg of the total peptides per kg) and permixon (100 mg of *Serenoa repens* extract per kg) prevent increase in the prostate mass and volume, in the content of lipid hydroperoxides, and in the glutathione peroxidase activity in prostate. Prostatilen, in contrast to permixon, normalized the content of lipid hydroperoxides (increased under hyperplasia conditions) and increases glutathione peroxidase activity (reduced under hyperplasia conditions).