
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С. В. Тесакова, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, И. А. Самусенко, Я. А. Гушин

Санкт-Петербургский институт фармации

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ФИТОСТЕРИНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

УДК 616.65-002:615.322:582

В условиях экспериментального хронического простатита было изучено влияние препарата «Простацел», содержащего фитостеролы, на течение патологии, содержание тестостерона и состояние антиоксидантной системы. Полученные данные продемонстрировали, что многокомпонентный препарат «Простацел» в комбинации с масляным экстрактом семян кунжута весьма эффективен при хроническом экспериментальном простатите и, по некоторым показателям, превосходит эффект препарата «Простамол Уно».

Ключевые слова: экспериментальный простатит, тестостерон, лекарственные растения, Простацел.

S. V. Tesakova, M. N. Makarova, V. G. Makarov, I. A. Samusenko, J. A. Gushchin

EFFICIENCY OF ADMINISTERING DRUGS WITH A HIGH PHYTOSTERIN CONTENT FOR TREATMENT OF CHRONIC PROSTATITIS

The study discusses the effect of Prostacel medication containing phytosterols on the course of experimental chronic prostatitis testosterone levels and antioxidant system condition. Experimental data demonstrate that Prostacel complex medication combined with sesame seed oil extract is very effective in treatment of experimental chronic prostatitis, and according to some parameters it is more efficient than Prostamol Uno.

Key words: experimental prostatitis, testosterone, medicinal plants, Prostacel.

В настоящее время в России зарегистрировано несколько препаратов для лечения хронического простатита на основе липидостеролового экстракта плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*), таких как: пермиксон, простамол уно, простагут моно, простаплант, простасерен, сереноа репенс, серпенс.

Плоды пальмы ползучей содержат в своем составе стероидные соединения фитостеролы (фитостерины) — β -ситостерин, β -ситостерин 3-О- β -гликозид, кампестерин, стигмастерин и другие. Основным фитостеролом липидостеролового экстракта плодов пальмы ползучей является β -ситостерол. Наиболее широкое применение данного вещества, как входящего в состав богатых им экстрактов растений, так и в чистом виде, отмечено для лечения и облегчения симптомов течения гиперплазии простаты. В ходе клинических испытаний было установлено, что уже спустя 2—3 недели после ежедневного применения 50 мг β -ситостерола у 78 % больных с гиперплазией простаты наблюдалось кардинальное улучшение процесса

мочеиспускания, при этом никаких побочных действий не выявлено [6].

Окончательно механизмы действия β -ситостерола не установлены. Однако известно, что он ингибирует превращение тестостерона (ТСТ) в дигидротестостерон (ДГТСТ) при участии фермента 5- α -редуктазы [14], способствует уменьшению синтеза простагландинов в предстательной железе, а также активизирует сфингомиелиновый цикл и апоптоз раковых клеток простаты человека [15].

Существует сообщение, что фитостерины, входящие в экстракт плодов пальмы ползучей, способны взаимодействовать с цитозольными андрогенрецепторами простаты крыс, препятствуя связыванию синтетического андрогена с этими рецепторами. Антиандрогенное действие экстракта плодов было подтверждено и на культуре человеческих генитальных кожных фибробластов. Кроме того, в эксперименте было установлено, что экстракт препятствует связыванию ДГТСТ со всеми клеточными андрогенрецепторами [3].

Актуальным является продолжение поиска новых препаратов на основе растительного сырья, содержащих в своем составе фитостерины и другие тритерпеновые соединения. Поэтому в настоящей работе было продолжено экспериментальное изучение комплексного препарата «Простацел», содержащего в своем составе липидные экстракты лиственницы, босвеллии и амаранта.

Ранее в масляном экстракте лиственницы сибирской обнаружено высокое содержание следующих фитостеринов: эргостерин, тахистерин, брассикастерин, эпистерин, делстерин и описанный выше β -ситостерин [3]. Также в работе [9] было показано, что из экстрактивных веществ коры лиственницы (*Larix sibirica*) выделен новый ланостановый тритерпеноид — метиловый эфир (24S,25R)-эпокси-3 α -гидроксиланост-9(11)-ен-27-овой кислоты, структура которого установлена методом факторного анализа. Помимо стероинов в масляном экстракте *Larix sibirica* в значительном количестве содержатся и токоферолы, которые, как известно, являются эффективными внутриклеточными антиоксидантами и регулируют клеточную проницаемость [7]. Известно, что α -токоферол является важным компонентом секрета предстательной железы и поддерживает биологическую активность сперматозоидов, а при дефиците витамина Е повреждается эпителий семенных канальцев и яичек [1].

Амарантовое масло, входящее в состав простацела, содержит большое количество сквалена (до 8 %), природного ациклического тритерпена с шестью двойными связями, занимающего центральное место при синтезе стероидов, в том числе гормонов и витамина Д [7]. Биогенез фитостеролов тесно связан со скваленом. В амарантовом масле представлена большая группа фитостеролов, их содержание достигает 2 %, основным из которых является спинастерол (до 54 %).

Экстракт *Boswellia serrata* издавна используется в традиционной индийской народной медицине аюрведа в качестве противовоспалительного средства [10]. Главными действующими веществами этой смолы являются пентациклические тритерпеновые кислоты: β -босвелливая, ацетил- β -босвелливая, ацетил-11-кето- β -босвелливая [13]. Были проведены исследования экстрактов смолы из *Boswellia Serrata* и индивидуальных босвелливых кислот в эксперименте и клинике, которые показали их выраженное противовоспалительное действие [12].

Ранее нами на модели хронического простатита уже был показан сопоставимый эффект исследуемого препарата «Простацел» с такими препаратами сравнения, как «Пермиксон» и «Простамол Уно» [5]. В связи с этим возникла необходимость продолжения исследования данного препарата и поиск его эффективных доз. Кроме того, для повышения стабильности препарата в его состав

было введено масло семян кунжута, обладающее ярко выраженными антиоксидантными свойствами. Выбор сезамового масла обусловлен наличием в нем лигнанов — сезамина и сезамолина, для которых доказаны выраженные антиоксидантные свойства в отношении перекисного окисления липидов. Дополнительно для них установлена противовоспалительная активность, связанная со способностью снижать образование интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и оксида азота [11]. Наконец, в данном эксперименте при оценке выраженности хронического простатита помимо гистологических, биометрических и биохимических показателей дополнительно оценивался уровень ТСТ в ткани предстательной железы методом иммуноферментного анализа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Дать комплексное экспериментальное обоснование эффективности применения препарата «Простацел» в лечении хронического простатита.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование выполнено на 75 крысах-самцах линии Wistar, вес к началу исследования 250—300 г. Модель экспериментального хронического простатита была выполнена в соответствии с литературными данными [8]. Смесь скипидара и ДМСО вводилась крысам с помощью атравматичного зонда под внутривенным золиловым наркозом.

Введение препаратов осуществлялось внутривенно с помощью атравматичного зонда один раз в сутки, в строго установленном времени, на протяжении 35 дней. Интактным и контрольным животным в качестве плацебо вводили кукурузное масло в объеме до 2 мл, также в строго установленном времени. В первой группе содержались интактные животные, вторая группа — контрольные, затем группа животных, получавших препарат сравнения «Простамол Уно» в дозе 40 мг/кг, и далее две экспериментальные группы, которые получали исследуемые вещества: «Простацел» в дозе 120 мг/кг и «Простацел» в дозе 120 мг/кг + масло семян кунжута в дозе 12 мг/кг.

На 35-е сутки животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере со стерильным забором крови из полостей сердца.

Состояние антиоксидантной системы животных оценивалось по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) [2], продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП) в плазме крови, и концентрации восстановленного глутатиона в гемолизате эритроцитов [4].

В гомогенатах ткани предстательной железы оценивали уровень ТСТ методом иммуноферментного анализа с помощью набора планшет фирмы «Cayman chemical» на полуавтоматическом имму-

ноферментном анализаторе «ImmunoChem-2100 Microplate Reader».

Для гистологической оценки предстательную железу извлекали и фиксировали в течение 24 часов в 10%-м растворе формалина, затем материал обезжиривали и обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации, заливали в парафин и изготавливали гистологические препараты с толщиной срезов около 5 мкм. Для этих целей применялось стандартное оборудование и реактивы для парафиновой проводки, препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Исследования проводились при помощи светооптического микроскопа «Leica DLMS2» при увеличении 100 и 200. Для сравнительной оценки влияния препаратов на течение экспериментального хронического простатита у крыс было изучено их влияние на морфологические признаки воспаления, пролиферации и отека в ткани простаты.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения «Статистика 6.0». Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Для всех данных применена описательная статистика: были подсчитаны средние значения и стандартная ошибка среднего, которые вместе со значением *n* представлены в итоговых таблицах. Межгрупповые различия анализировались параметрическим методом. В качестве параметрического критерия использовался критерий Стьюдента для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении противоотечного действия препаратов, как одного из основных проявлений воспалительного процесса, были исследованы следующие показатели: вес предстательной железы и диаметр артериол. Полученные данные представлены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Вес предстательной железы и диаметр артериол предстательной железы у экспериментальных животных

Группа	Интakтная, n = 15	Контрольная, n = 15	Простамол Уно, n = 14	Простацел 120 мг/кг, n = 15	Простацел 120 мг/кг + масло семян кунжута, n = 14
Вес простаты, г	0,39 ± 0,03	0,48 ± 0,03*	0,42 ± 0,03	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,02**
Диаметр артериол, мкм	25,12 ± 0,53	45,78 ± 1,18*	36,22 ± 1,42*, **	35,36 ± 1,55*, **	32,22 ± 0,72*, **

Здесь и далее: * различия статистически значимы по сравнению с интактными животными, при *p* < 0,05;

** различия статистически значимы по сравнению с контрольными животными при *p* < 0,05.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в контрольной группе масса предстательной железы была увеличена по сравнению с интактными животными на 23,1 %, что обусловлено

полнокровием, если судить по диаметру артериол, и отеком простаты.

Простамол уно и простацел при лечебном введении проявляли тенденцию к снижению массы предстательной железы. Статистически значимое снижение массы простаты на 16,7 % наблюдалось лишь на фоне применения комбинации простацела 120 мг/кг + масло семян кунжута. При морфометрическом исследовании установлено, что все исследуемые препараты практически одинаково уменьшали диаметр артериол в сравнении с контрольными животными, однако показатели интактных животных достигнуты не были.

При гистологической оценке препаратов предстательной железы зарегистрированы четыре основных картины: в группе интактных животных наблюдалась картина неизменной ткани и ткани с явлениями гиперплазии (вариант нормы). В группах подопытных животных кроме наличия гиперплазии ткани диагностировали картину хронического интерстициального простатита либо в стадии обострения, либо в стадии ремиссии. Показано, что исследуемые препараты обладали сопоставимым лечебным действием в отношении морфологического состояния предстательной железы. Большой процент животных с воспалением в стадии ремиссии наблюдался при применении препаратов «Простамол Уно» и «Простацел» 120 мг кг + масло семян кунжута.

Уровень ТСТ в гомогенатах предстательных желез представлен на рис. 1.

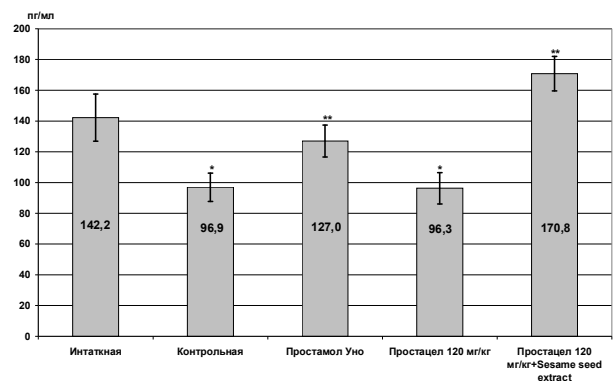


Рис. 1. Уровень ТСТ в гомогенатах предстательных желез экспериментальных животных, пг/мл

Полученные данные свидетельствуют о существенном нарушении обмена ТСТ в предстательной железе у животных контрольной группы, было отмечено его снижение по сравнению с интактными животными на 32 %. Такие изменения соответствуют основному диагностическому признаку хронического простатита в клинической практике.

Известно, что в предстательной железе из ТСТ образуется основное количество ДГТСТ, при этом их физиологическая активность различна. ДГТСТ стимулирует пролиферацию клеток предстательной железы гораздо сильнее, чем ТСТ, в свя-

зи с чем для лечения гиперплазии предстательной железы применяют ингибиторы 5 α -редуктазы (рис. 2).

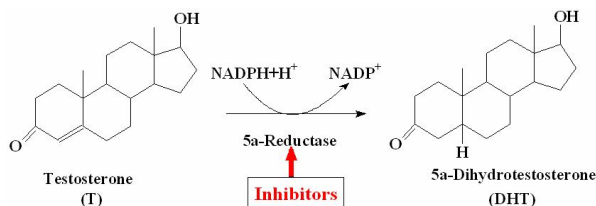


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов 5 α -редуктазы

Среди изученных препаратов выраженным терапевтическим эффектом в отношении уровня ТСТ обладали препараты «Простамол Уно» и «Простацел» 120 мг/кг + масло семян кунжута, которые увеличивали уровень ТСТ в гомогенатах предстательной железы по сравнению с контрольной группой на 31 и 76 % соответственно. Такая картина свидетельствует о снижении образования ДГТСТ и, следовательно, о подавлении пролиферации клеток простаты за счет ингибирования 5 α -редуктазы фитостеролами, входящими в состав препаратов [14].

В патогенезе заболеваний предстательной железы важная роль отводится универсальным процессам, происходящим при повреждении клеточных мембран, то есть активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). В этой связи в комплексной терапии заболеваний предстательной железы целесообразно применение антиоксидантов [1].

Результаты оценки антиоксидантных свойств исследуемых препаратов представлены в табл. 2.

Исследование показателей антиоксидантного статуса экспериментальных животных, (M \pm m)

Группа	Интakтная, n = 15	Контрольная, n = 15	Простамол Уно, n = 14	Простацел 120 мг/кг, n = 15	Простацел 120 мг/кг + масло семян кунжута, n = 14
ТБК-РП, мкмоль/л	6,53 \pm 0,64	7,62 \pm 0,50	7,30 \pm 0,42	7,43 \pm 0,69	5,87 \pm 0,44**
ДК, мкмоль/л	16,62 \pm 0,48	20,04 \pm 0,41*	16,73 \pm 0,28**	19,26 \pm 0,22*	17,62 \pm 0,27**
Глутатион восстановленный, ммоль/л	0,14 \pm 0,00	0,09 \pm 0,01*	0,11 \pm 0,01*, **	0,12 \pm 0,00*, **	0,11 \pm 0,00*, **

Представленные данные демонстрируют развитие выраженного оксидативного стресса у животных контрольной группы. Статистически значимо по сравнению с интактными животными повышен уровень ДК (на 21 %) и снижен уровень восстановленного глутатиона (на 36 %).

На фоне этого препараты сравнения «Простамол Уно», а также «Простацел» в дозе 120 мг/кг обладали достаточно выраженным и сопоставимым антиоксидантным эффектом, однако уровень

интактных животных при использовании данных препаратов достигнут не был. Наиболее выраженным антиоксидантным эффектом обладала комбинация простацел 120 мг/кг + масло семян кунжута, так как статистически значимые отличия от контрольной группы при применении данной комбинации наблюдались по всем исследованным показателям, что подтверждает наличие значимого антиоксидантного эффекта у кунжутного масла.

Полученные нами результаты подтверждают литературные данные [8] о развитии экспериментального хронического простатита при ректальном введении крысам линии Wistar 10%-го раствора скипидара в ДМСО. В данном исследовании развитие простатита подтверждено иммунологическими, биохимическими, биометрическими и гистологическими методами.

Проведенные исследования показали наиболее выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты комбинации простацел 120 мг/кг + масло семян кунжута на фоне вызванной патологии. Препараты сравнения «Простамол Уно» и «Простацел» в дозе 120 мг/кг также оказывали выраженное действие на течение хронического простатита, но их эффект был ниже, чем при использовании первой комбинации, по-видимому за счет присутствия в препарате лигнанов кунжутного масла.

Установлены лечебные эффекты исследуемых препаратов и препарата сравнения, что и в том и в другом случае можно объяснить наличием широкого спектра фитостеринов, обладающих сходным механизмом действия в отношении ингибирования фермента 5 α -редуктазы и, соответственно, снижением образования ДГТСТ из ТСТ, что предотвращает процессы гиперплазии предстательной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные продемонстрировали, что применение многокомпонентного препарата «Простацел» в комбинации с масляным экстрактом семян кунжута является весьма эффективным лечебным средством при развитии хронического экспериментального простатита и даже превосходит по некоторым показателям эффект препарата «Простамол Уно».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бомко Т. В., Козлова Н. Г. // Здоровье мужчины. — 2008. — № 2 (25). — С. 2—4.
2. Гаврилов В. Г., Гаврилова А. Р., Хмара Н. Ф. // Лаб. дело. — 1988. № 2. — С. 60—63.
3. Ефремов А. П. // Лекарственные растения. — 2002. — № 3 (4). — С. 15—16.
4. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. — СПб.: Интермедика, 2002. — 600 с.

5. Макарова М. Н., Тесакова С. В., Самусенко И. А. и др. // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. — 2007. — № 2 (8). — С. 123—128.
 6. Привалова Э. Г., Никитюк В. Г. // Провизор. — 1999. — № 8.
 7. Сирота Т. В., Елисеева О. П., Хундерякова Н. В. // Украинский биохимический журнал. — 2007. — № 79 (5). — С. 196—203.
 8. Хейфец В. Х., Забежинский М. А., Хролович А. Б., Хавинсон В. Х. // Урология. — 1999. — № 5. — С. 48—52.
 9. Черненко Г. Ф. Экстрактные вещества коры некоторых видов хвойных семейства *Pinaceae* и продукты их превращения: Дис. ... канд. хим. наук. — Новосибирск, 1996.

10. Ennet D., Poetsch F., Groditsch D. // Deutsche Apotheker Zeitung. — 2000. — Vol. 140. — P. 1887—1895.
 11. Jeng K.C.G., Hou R.C.W. // Nature's Therapeutic Lignans Current Enzyme Inhibition. — 2005. — № 1. — P. 11—20.
 12. Kesava-Reddy G., Dhar S.C., Singh G. B. // Agents a Actions. — 1987. — Vol. 22. — P. 99—105.
 13. Kimmattkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. // Phytomedicine. — 2003. — Vol. 10 (1). — P. 3—7.
 14. Kirby R. S., Christmas T. J. Benign Prostate Hyperplasia. — London: Mosby-Year Book Europe Limited, 1993.
 15. Holtz R. L.; Fink C. S.; Awad A. B. // Nutr Cancer, 1998. — Vol. 32 (1). — P. 8—12.

А. А. Лукьяненко, А. Ю. Панина, Ю. В. Хальзова, И. А. Сивков, Д. А. Савинов, А. А. Гасанова

Кафедра стоматологии общей практики ВолГМУ

МЕТОДИКИ КОРРЕКЦИИ ПРЕДДВЕРИЯ ПОЛОСТИ РТА НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К ОРТОПЕДИЧЕСКОМУ, ИМПЛАНТОЛОГИЧЕСКОМУ, ОРТОДОНТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ

УДК 616.314-089.23

Для устранения аномалий мягких тканей, таких как маргинальное прикрепление мышечных тяжей или уздечек губ, и компенсации недостаточного количества прикрепленной десны может потребоваться коррекция преддверия полости рта. Ранее описаны различные методики коррекции преддверия без или в сочетании с трансплантатами или другими биоматериалами. Данное исследование было проведено с целью определения глубины преддверия полости рта и зоны прикрепленной десны при использовании трех различных методик вестибулопластики.

Ключевые слова: прикрепленная десна, вестибулопластика, глубина преддверия полости рта, техники углубления преддверия.

A. A. Lukyanenko, A. Yu. Panina, J. V. Halzova, I. A. Sivkov, D. A. Savinov, A. A. Gasanova

ORAL VESTIBULE CORRECTION TECHNIQUES IN PREPARATION FOR ORTHOPEDIC, IMPLANT AND ORTHODONTIC TREATMENT IN DIFFERENT CLINICAL CASES

For elimination of soft tissue abnormalities such as marginal muscular or frenulum attachment and compensation of the insufficient attached gingiva a correction of the oral vestibule may be necessary. Various techniques of its correction with or without grafts or other biomaterials have previously been described. This study was carried out to evaluate the vestibular depth and attached gingival zone achieved by three different vestibuloplasty operations.

Key words: attached gingiva, vestibuloplasty, oral vestibular depth, vestibular extension procedures.

Известно, что функциональное состояние пародонта во многом зависит от анатомических особенностей строения зубочелюстной системы и мягкотканых образований преддверия полости рта. Приводимые в литературе данные подтверждают факт влияния предрасполагающих факторов (мелкое преддверие, уровень прикрепления уздечек губ, зубочелюстные аномалии) на развитие патологии пародонта (в 1,4—2,5 % случаев) [3]. При этом подавляющее число авторов утверждают, что решающее значение для стабильности пародонтальных тканей имеет фенотип прикрепленной десны [2, 7]. В зависимости от индивидуальных условий и неоднородности морфологии у одного и того же лица имеются значительные различия ширины

прикрепленной десны. Несмотря на то, что узкий участок прикрепленной десны, или даже его отсутствие, не является показанием к хирургическому вмешательству [7], в некоторых случаях все же возникает необходимость в манипуляциях по расширению зоны прикрепленной десны:

- 1) плоское преддверие полости рта с маргинальным расположением губных и щечных уздечек;
- 2) перед закрытием рецессии зуба с помощью коронально-смещенного лоскута;
- 3) перед протезированием для улучшения условий протезного ложа;
- 4) перед протезированием/реставрацией при планировании поддесневых коронок/реставраций в областях с тонким биотипом десны;