

Я. В. Рожковський, С. І. Богату, Б. В. Приступа,
П. Б. Антоненко, С. І. Юнусова

Дослідження простатопротекторної й антиоксидантної дії густого екстракту *Tribulus terrestris* L. на моделі хронічного простатиту в щурів

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Ключові слова: *густий екстракт Tribullus terrestris* L., *хронічний простатит*, *простатопротекторна дія*, *антиоксидантна дія*

Хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ) – одне з найпоширеніших захворювань у чоловіків, лікування якого залишається складною задачею [1–3]. Недостатня ефективність фармакотерапії та виникнення рецидивів, а також випадки невідповідності активності запального процесу в передміхуровій залозі (ПЗ) з клінічними проявами захворювання можуть бути пов'язані зі складним і багатофакторним патогенезом цього захворювання, що потребує пошуку нових підходів до лікування та застосування препаратів з широким спектром простатопротекторної дії, здатних ефективно та безпечно впливати на більшість ланок патогенезу ХП/СХТБ. Відомо, що одним з провідних патогенетичних механізмів у формуванні ХП є порушення оксидантно-антиоксидантного балансу в ПЗ і надмірне накопичення активних кисневих радикалів, які ушкоджують мембрани клітин репродуктивних органів і ДНК сперматозоїдів, погіршують їхню життєздатність, наслідком чого є пригнічення сперматогенезу, розвиток супутньої патоспермії та безпліддя [4–6]. Водно-

час традиційне застосування в урологічній та андрологічній практиці поширених простатопротекторних препаратів (альфа-адреноблокаторів, гормональних препаратів, вітамінів, біостимуляторів) не завжди себе виправдовує у зв'язку з окремими протипоказаннями, можливими побічними ефектами або недостатньою ефективністю, оскільки не всі з них здатні коригувати супутні порушення оксидантно-антиоксидантного балансу. Отже перспективним залишається пошук і створення нових препаратів простатопротекторної дії з антиокиснювальними та мембранопротекторними властивостями й широким спектром загальної метаболічної дії на організм. Цим вимогам можуть цілком відповідати лікарські засоби рослинного походження, які здатні виявляти комплексну дію на різні патогенетичні ланки ХП/СХТБ та проявляти достатню ефективність при мінімальному ризику розвитку побічних реакцій, мати добру переносимість і сприятливий фармакоекономічний профіль. Такою перспективною лікарською рослиною з достатньою сировинною базою в Україні могли б бути якірці сланкі (*Tribulus terrestris* L.), які у значній кількості містять поліфенольні сполуки, фітостероли, стероїдні сапоніни, комплекс макро- і мікроелементів з потенційними

протизапальними, антиоксидантними й антимікробними властивостями [7, 8].

На кафедрі загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету в науковому співробітництві з кафедрою фармакогнозії та нутриціології Національного фармацевтичного університету (м. Харків) отримано й стандартизовано «Густий екстракт обмолоченої від плодів трави явірців сланких» (ГЕЯС), попередньо підтверджена його протизапальна активність і антиоксидантна дія в умовах *in vitro* на модельній системі «жовткових ліпопротеїнів» і за умов *in vivo* на моделі гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном [9, 10]. Отже, виходячи з провідної ролі запалення та супутнього оксидативного стресу в патогенезі ХП, а також з огляду на відомі фармакологічні властивості окремих біологічно активних речовин, які містяться в сировині явірців сланких й могли б позитивним чином вплинути на його перебіг, було доцільно дослідити антиоксидантні властивості ГЕЯС за умов ХП і визначити перспективи створення на основі цього фітозасобу нового вітчизняного простатопротектора.

Мета дослідження – вивчити вплив ГЕЯС на стан оксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах ПЗ за умов хронічного скипидарного простатиту в щурів та оцінити його простатопротекторні властивості.

Матеріали та методи. Досліди проведени на 144 статевозрілих безпородних білих щурах масою 180–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію Одеського національного медичного університету за вільного доступу до води та їжі. ГЕЯС отримано екстракцією 50 % етанолом у співвідношенні лікарської рослинної

сировини (ЛРС) та екстрагенту 1 : 10 з наступним його випаровуванням, згущенням і стандартизацією. Хронічний скипидарний простатит у щурів викликали одноразовим ректальним введенням 1,0 мл суміші скипидару і 10 % димексиду в співвідношенні 1 : 4 [11]. У кожній з 3 серій експериментів тварини були поділені на 6 груп по 8 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – група контрольної патології через 30 діб після моделювання ХП; 3 – група контрольної патології через 60 діб після моделювання ХП; 4 – тварини, які протягом експерименту з 30 по 60 добу після моделювання ХП отримували ГЕЯС у дозі 150 мг/кг, щоденно, внутрішньошлунково (в/ш); 5 – тварини, яким з 30 по 60 добу після моделювання ХП як препарат порівняння застосовували препарат «Трібестан» («Sopharma», Болгарія) у дозі 60 мг/кг, щоденно, в/ш; 6 – тварини, які протягом терміну лікування отримували фітозасіб «Пепонен» («Teva», Угорщина) у дозі 106 мг/кг, щоденно, в/ш. Дозу фітозасобів обирали згідно з інструкцією, використовуючи коефіцієнти видової чутливості. Тварини інтактної та контрольної групи отримували еквівалентну кількість води очищеної. Через 60 діб після введення флоггену тварин виводили з експерименту шляхом декапітації.

Простатопротекторну дію фітозасобів оцінювали за зміною маси ПЗ, добового діурезу та показників периферичної крові [вміст еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), вміст гемоглобіну (Hb)], які визначали загальноприйнятими методами. Для додаткової оцінки протизапальної дії фітозасобів у сироватці крові щурів визначали вміст С-реактивного білка за допомогою імунохімічних наборів «Іму-ЛА-Тест» виробництва «PLIVA-

Lachema Diagnostika» (Чехія) (турбідиметричний метод).

Для отримання гомогенату 500 мг тканини ПЗ гомогенізували в 5 мл буфера, що містив 250 ммоль/л сахарози, 1 ммоль/л EDTA, 10 ммоль/л трис-НСІ, рН 7,4. Гомогенат центрифугували протягом 5 хв при 5000 об/хв у центрифугу з охолодженням. Для дослідження використовували супернатант, який отримано після центрифугування.

Активність вільнорадикальних процесів у гомогенаті ПЗ та сироватці крові оцінювали спектрофотометричним методом за вмістом продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що утворились в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою, та за рівнем дієнових кон'югатів (ДК) [12]. Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали в тканинах ПЗ за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глутатіонредуктази, вмістом відновленого глутатіону (ВГ) та α -токоферолу [12]. Ступінь окиснювальної модифікації білків у тканинах ПЗ визначали за реакцією взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетонфенілгідразонів (КФГ) [12]. Спектрофотометрично визначали вміст АФГ, що мають максимум поглинання за 274 нм і КФГ з максимумом поглинання за 363 нм. Ступінь окиснювальної модифікації білків виражали в умовних одиницях оптичної густини, віднесених на 1 г білка. Визначення загальної кількості білка в пробі проводили біуретовим методом з використанням стандартного набору реактивів. Концентрацію стабільних метаболітів циклу оксиду азоту (NOx) в сироватці крові визначали за сумарним вмістом нітрит- та нітрат-аніонів і виражали в мкмоль/л [13]. Оптичну густину

вимірювали за 546 нм на спектрофотометрі СФ-26.

При дослідженні впливу фітозасобів на стан інтегральних показників андрогенної насиченості організму в умовах ХП у тканинах ПЗ та в сироватці крові визначали активність простатоспецифічної кислоти фосфатази (КФ), лужної фосфатази (ЛФ), співвідношення КФ/ЛФ, вміст фруктози в сім'яних пухирцях (СП) і рівень тестостерону (Тс) в сироватці крові. Активність КФ та ЛФ вивчали за методом Боданського [14], вираховували коефіцієнт КФ/ЛФ, що, як відомо, є одним з показників андрогенної насиченості організму. Вміст фруктози в СП щурів визначали методом Бокуняєвої [15]. Рівень Тс визначали в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою стандартного комерційного імуноферментного набору «Стероид ИФА – тестостерон» фірми «Алкор Био».

Усі експерименти проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Закону України від 01.03.2012 № 249 «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», що підтверджено протоколом від 06.03. 2024 № 21 засідання комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету МОЗ України. Отримані дані були статистично оброблені за допомогою Microsoft Excel і пакета програм Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Визначали нормальність розподілу, використовуючи критерій W Шапіро-Уїлка. За нормального розподілу використовували дисперсійний аналіз

ANOVA. Отримані дані виражали в форматі $M \pm m$. Відмінності вважалися статистично значущими в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що через 30 діб після ректального уведення флогогену в усіх тварин групи контрольної патології спостерігалось важке запальне ураження ПЗ, яке виражалось у порушенні їхнього загального стану, сечовидільної функції, а також усіх досліджуваних показників гомеостазу тварин: спостерігалась анемія, лейкоцитоз, виразне зростання ШОЕ і вмісту С-реактивного білка. При цьому гематологічні показники запального процесу у тварин, які не отримували лікування на 30 і 60 добу експерименту достовірно не відрізнялись, що вказує на хронічний характер запалення. Фармакотерапія, яка здійснювалась з 30 по 60 добу експерименту, показала здатність фітозасобів з різною ефективністю зменшувати виразність запального процесу в ПЗ. Найефективніше коригував гематологічні показники фітозасіб ГЕЯС, який зменшував лейкоцитоз протягом терміну лікування на 44,6 % ($p < 0,05$), ШОЕ – на 47,3 % ($p < 0,05$), вміст С-реактивного білка – на 56,7 % ($p < 0,05$). На фоні лікувального впливу цього фітозасобу у тварин зменшувалась анемія: вміст еритроцитів порівняно з нелікованою групою зростав на 23,0 % ($p < 0,05$), гемоглобін – на 18,5 % ($p < 0,05$). Ефективність трібестану та пепонену стосовно корекції гематологічних показників у зазначених умовах була співставною, проте за виразністю меншою, порівняно з ГЕЯС. Це стосувалось, у першу чергу, їхньої достовірно нижчої порівняно з ГЕЯС здатності до стабілізації в умовах ХП вмісту лейкоцитів, ШОЕ та С-реактивного білка (табл. 1).

На 30 добу експерименту у тварин групи контрольної патології діурез зменшувався більш ніж на 47,9 % – з $(18,10 \pm 1,35)$ мл/добу до $(9,43 \pm 1,39)$ мл/добу ($p < 0,05$). За умов подальшого розвитку простатиту порушення діурезу ще більш посилювалось, і на 60 добу він додатково зменшувався до $(6,12 \pm 1,17)$ мл/добу ($p < 0,05$).

Суттєво збільшувалася протеїнурія – з $(163,1 \pm 21,0)$ мг/добу в інтактних тварин до $(824,4 \pm 80,7)$ мг/добу через 30 діб і $(1024,0 \pm 115,0)$ мг/добу через 60 діб після введення флогогену ($p < 0,05$). На нашу думку, суттєве збільшення протеїнурії за умов патології є наслідком виходу запального ексудату в просвіт уретри та попадання його компонентів у сечу (табл. 2).

В умовах ХП ГЕЯС виявив найбільшу ефективність щодо стабілізації діурезу, відновлюючи його протягом 30 діб лікування до фізіологічного рівня – з $(6,12 \pm 1,17)$ за патології до $(21,40 \pm 2,18)$ мл/добу ($p < 0,05$). Застосування цього фітозасобу протягом 30-денного курсу більш ніж у 3,6 разу – з $(1024,0 \pm 115,0)$ мг/добу до $(282,2 \pm 44,5)$ мг/добу зменшувало добову екскрецію з сечею білка, що цілком узгоджується з результатами попередніх досліджень щодо позитивного впливу цього фітозасобу на гематологічні показники запального процесу. Водночас трібестан і пепонен за аналогічних умов лікування достовірно збільшували діурез відповідно у 2,32 ($p < 0,05$) і 1,87 разу ($p < 0,05$) та зменшували протеїнурію відповідно на 57,0 % ($p < 0,05$) і 41,1 % ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками нелікованих тварин. Отже, усі фітозасоби виявили лікувальні властивості, але за виразністю ефекту стосовно відновлення показників діурезу та зниження супутньої протеїнурії ГЕЯС в умовах даної моделі

Гематологічні показники та вміст С-реактивного білка в сироватці крові в щурів за моделювання хронічного простатиту та застосування фітозасобів з 30 до 60 доби експерименту ($M \pm m$, $n = 8$)

Показник	Інтактна група	Контрольна патологія		Фітозасіб		
		30 діб	60 діб	густий екстракт обмолоченої від плодів трави якірців сланких, 150 мг/кг	трібестан, 60 мг/кг	пепонен, 106 мг/кг
		Лейкоцити, $10^9/л$	$11,20 \pm 1,05$	$22,75 \pm 1,45^*$	$24,20 \pm 3,02^*$	$13,40 \pm 1,12^{\#}$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,88 \pm 0,06$	$3,51 \pm 0,28^*$	$3,66 \pm 0,25^*$	$4,50 \pm 0,12^{\#}$	$4,28 \pm 0,20^{\#}$	$4,12 \pm 0,15^{\#}$
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	$7,27 \pm 0,50$	$18,18 \pm 1,40^*$	$22,20 \pm 2,80^*$	$11,70 \pm 0,82^{\#}$	$14,00 \pm 1,43^{\#}$	$14,25 \pm 1,04^{\#}$
Гемоглобін, г/л	$146,0 \pm 3,2$	$117,5 \pm 3,7^*$	$114,9 \pm 5,4^*$	$136,1 \pm 4,0^{\#}$	$128,6 \pm 4,5^{\#}$	$128,0 \pm 5,0^{\#}$
С-реактивний білок, мг/л	$2,88 \pm 0,38$	$6,80 \pm 0,35^*$	$7,27 \pm 0,47^*$	$3,15 \pm 0,33^{\#}$	$4,90 \pm 0,40^{\#} \text{ @}$	$5,14 \pm 0,48^{\#} \text{ @}$

Примітка. * $r < 0,05$ порівняно з інтактною групою, $^{\#}r < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології (30 діб), $^{\text{@}}r < 0,05$ між групами тварин, що отримували ГЕЯС і препарати порівняння.

Показники добового діурезу та білка сечі в щурів за моделювання хронічного простатиту та застосування фітозасобів з 30 до 60 доби експерименту ($M \pm m$, $n = 8$)

Показник	Інтактна група	Контрольна патологія		Фітозасіб		
		30 діб	60 діб	густий екстракт обмолоченої від плодів трави якірців сланких, 150 мг/кг	трібестан, 60 мг/кг	пепонен, 106 мг/кг
		Діурез, мл/добу	$18,10 \pm 1,35$	$9,43 \pm 1,39^*$	$6,12 \pm 1,17^*$	$21,40 \pm 2,18^{\#} \text{ @}$
Білок сечі, мг/добу	$163,1 \pm 21,0$	$824,4 \pm 80,7^*$	$1024,0 \pm 115,0^*$	$282,2 \pm 44,5^{\#} \text{ @}$	$440,7 \pm 51,0^{\#} \text{ @} \text{ \&}$	$603,0 \pm 48,8^{\#} \text{ @} \text{ \&}$

Примітка. * $r < 0,05$ порівняно з інтактною групою, $^{\#}r < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології (30 діб), $^{\text{@}}r < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології (60 діб), $^{\text{&}}r < 0,05$ між групами тварин, що отримували ГЕЯС і препарати порівняння.

простатиту достовірно переважав відповідні властивості трібестану та пепонену.

Відтворення в щурів ХП супроводжувалось виразними змінами оксидантно-антиоксидантного балансу як у гомогенаті ПЗ, так і в сироватці крові тварин. Досліди показали, що дисбаланс окиснювальних процесів і системи антирадикального захисту в тварин з модельованим простатитом, що зафіксований на 30 добу експерименту, в умовах подальшого прогресування патології додатково посилювався (табл. 3).

Зокрема в групі тварин контрольної патології через 60 діб спостерігалось додаткове порівняно з попереднім терміном достовірно зростання рівня малонового діальдегіду (МДА) в простаті на 31,6 %, у сироватці – на 37,2 %, вмісту ДК у простаті – на 15,8 %, додаткове підвищення вмісту продуктів перекисної модифікації білка АФГ і КФГ відповідно на 23,7 % і 20,2 % на фоні зниження активності СОД і вмісту ВГ у простаті на 19,2 % і 20,4 % ($p < 0,05$) відповідно. Стосовно інших досліджуваних показників системи ПОЛ/АОС (антиоксидантна система) зміни не були достовірними. Фармакологічна корекція досліджуваними фітозасобами суттєво пригнічувала активацію окиснювальних процесів у ПЗ. Дослідження показали, що лікувальна ефективність ГЕЯС стосовно стабілізації показників оксидантно-антиоксидантного балансу в ПЗ щурів виявилась вищою порівняно з референс-препаратами. Зокрема, за лікувального впливу ГЕЯС вміст МДА в гомогенаті ПЗ зменшувався в 1,96 разу ($p < 0,05$), ДК – у 1,83 разу ($p < 0,05$), активність СОД зростала в 2,02 разу ($p < 0,05$), КТ – у 2,0 разу ($p < 0,05$), глутатіонредуктази – у 1,51 разу ($p < 0,05$), вміст віднов-

леного глутатіону – у 1,84 разу ($p < 0,05$). Водночас вміст α -токоферолу в ПЗ тварин, які отримували ГЕЯС, залишався на найвищому рівні – $(0,45 \pm 0,04)$ мкмоль/г, який у 1,61 разу перевершував вміст цього антиоксиданту в тварин, які лікуван-ня не отримували.

Відомо, що оксид азоту, який продукується ендотелієм простати та в її нейрональних закінченнях, є вазодилататором і бере участь у забезпеченні гладеньком'язового тонуусу залози та регуляції її кровопостачання [5, 15]. Підвищення рівня NOx призводить до порушення процесів вільно-радикального окиснення, утворення активних форм кисню та накопичення мембранотоксичних продуктів перекисного окиснення ліпідів і білків й характеризує розвиток запальної реакції в ПЗ [16, 17]. Нами встановлено, що вміст оксиду азоту (за вмістом стабільних метаболітів циклу азоту, NOx) збільшувався в щурів групи контрольної патології через 30 діб з $(46,2 \pm 3,80)$ мкмоль/л до $(90,7 \pm 4,4)$ мкмоль/л, а через 60 діб він зростав до $(98,2 \pm 6,20)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Водночас на фоні застосування ГЕЯС вміст NOx у сироватці крові відновлювався до фізіологічних значень, а рівень АФГ у ПЗ зменшувався в 1,64 разу ($p < 0,05$), КФГ – у 2,15 разу ($p < 0,05$). У тварин, яким застосовували трібестан, порушення оксидантно-антиоксидантного балансу в ПЗ також були мінімальними, проте за ефективністю гальмування накопичення вторинних продуктів пероксидації білків у тканинах ПЗ цей фітозасіб достовірно поступався ГЕЯС. Пепонен за умов 30-добового застосування також виявив антиоксидантні властивості, сприяв відновленню вмісту структурних антиоксидантів та активності антиоксидантних

Показники оксидантно-антиоксидантного балансу в гомогенаті передміжурової залози та сироватці крові щурів за моделювання хронічного простатиту та застосування фітозасобів з 30 до 60 доби експерименту ($M \pm m$, $n = 8$)

Показник	Інтактна група	Контрольна патологія			Фітозасіб		
		30 діб	60 діб	густий екстракт обмолоченої від плодів трави якріців сланких, 150 мг/кг	трібестан, 60 мг/кг	лепонен, 106 мг/кг	
Вміст малонового діальдегіду, мкмоль/г тканини передміжурової залози	31,0 ± 4,1	66,2 ± 6,8*	87,1 ± 5,8*#	44,4 ± 3,3*#@	48,0 ± 2,9*#@	55,1 ± 3,3*#@.&	
Вміст малонового діальдегіду, мкмоль/л сироватки	0,46 ± 0,05	0,86 ± 0,06*	1,18 ± 0,10*#	0,60 ± 0,05*#@	0,55 ± 0,04#@	0,68 ± 0,05*#	
Вміст дієнових кон'югатів, мкмоль/г тканини передміжурової залози	3,06 ± 0,28	7,01 ± 0,25*	8,12 ± 0,25*#	4,44 ± 0,33*#@	4,00 ± 0,30*#@	5,88 ± 0,50*#@.&	
Вміст дієнових кон'югатів, мкмоль/л сироватки	0,046 ± 0,004	0,128 ± 0,016*	0,144 ± 0,015*	0,066 ± 0,006*#@	0,079 ± 0,008#@	0,102 ± 0,007*#@.&	
Активність супероксиддисмутази, у. о./мг білка	12,3 ± 0,6	6,2 ± 0,3*	5,2 ± 0,3*#	10,5 ± 0,6*#@	11,4 ± 0,5*#@	8,0 ± 0,5*#@.&	
Активність каталази, ммольН ₂ О ₂ /хв • г білка	2,87 ± 0,24	1,35 ± 0,07*	1,22 ± 0,06*	2,44 ± 0,19*#@	2,21 ± 0,09*#@	1,77 ± 0,06*#@.&	
Активність глутатіонредуктази, мкмоль/ хв • мг білка	0,224 ± 0,014	0,146 ± 0,010*	0,126 ± 0,012*	0,190 ± 0,015*#@	0,184 ± 0,008*#@	0,160 ± 0,008*#@	
Вміст глутатіону відновленого, мкмоль/г	0,182 ± 0,016	0,118 ± 0,009*	0,098 ± 0,008*	0,180 ± 0,015*#@	0,158 ± 0,009#@	0,130 ± 0,008*#@.&	
Вміст α-токоферолу, мкмоль/ г	0,54 ± 0,04	0,25 ± 0,03*	0,28 ± 0,03*	0,45 ± 0,04*#@	0,39 ± 0,03*#@	0,40 ± 0,03*#@	
Альдегідфенілгідразони, у. о./г білка	2,48 ± 0,17	3,59 ± 0,25*	4,44 ± 0,18*#	2,70 ± 0,25*#@	3,30 ± 0,20*#@	3,90 ± 0,22*#@.&	
Кетонфенілгідразони, у. о./г білка	1,53 ± 0,17	2,72 ± 0,20*	3,37 ± 0,15*#	1,57 ± 0,18*#@	2,20 ± 0,23*#@.&	2,65 ± 0,16*#@.&	
Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту, мкмоль/л сироватки крові	46,2 ± 3,80	90,7 ± 4,4*	98,2 ± 6,20*	48,8 ± 5,2*#	50,2 ± 6,3*#	80,1 ± 7,1*#&	

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою, # $p < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології (30 діб), @ $p < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології (60 діб), & $p < 0,05$ між групами тварин, що отримували ГЕЯС і препарати порівняння.

ферментів, проте за ефективністю корекції порушеного балансу ПОЛ/АОС достовірно поступався ГЕЯС та трібестану, зокрема не виявив активності щодо стабілізації в умовах патології надлишкового окиснення білків, про що свідчить збереження в ПЗ лікованих цим препаратом щурів високого вмісту АФГ і КФГ.

Важливим критерієм ефективності простатопротекторної дії фітозасобів є їхня здатність коригувати в умовах запалення порушення структурно-функціонального стану ПЗ і супутні зміни показників андрогенної насиченості організму. Зважування ПЗ через 30 дів після уведення тваринам скипидару показало збільшення її маси в 1,60 разу ($p < 0,05$), через 60 дів – у 1,65 разу ($p < 0,05$), що свідчить про хронічний характер запального процесу.

На фоні лікування маса ПЗ відносно показника нелікованої групи зменшувалась під впливом ГЕЯС на 34,2 % ($p < 0,05$), під впливом трібестану – на 28,7 % ($p < 0,05$) і пепонену – на 13,5 % ($p < 0,05$), що може свідчити про позитивний вплив фітозасобів на перебіг запального процесу в цьому органі (табл. 4).

«Скипидарна» модель ХП характеризувалась зростанням активності простатоспецифічного ферменту КФ у сироватці крові, що свідчить про виразну деструкцію епітелію простатичних залоз. Ці зміни з 30 по 60 добу експерименту посилювались: активність КФ у гомогенаті залози зменшувалась, але в сироватці крові продовжувала додатково зростати з $(1,66 \pm 0,12)$ ммоль/год · л до $(2,13 \pm 0,15)$ ммоль/год · л ($p < 0,05$), що свідчить про посилення цитолітичних процесів та ушкодження епітелію ПЗ в умовах запалення. Суттєве порушення андрогенної насиченості організму за умов ХП підтверджуєть-

ся різноспрямованими змінами коефіцієнта КФ/ЛФ у сироватці крові та гомогенаті ПЗ, а також більш ніж дворазовим зменшенням вмісту фруктози в СП залози – з $(3,76 \pm 0,25)$ до $(1,70 \pm 0,20)$ ммоль/л ($p < 0,05$) на 30 добу і до $(1,21 \pm 0,18)$ ммоль/л ($p < 0,05$) – на 60 добу після введення скипидару. Це корелювало з динамікою зменшення вмісту Тс в сироватці крові – з $(25,1 \pm 1,7)$ до $(14,0 \pm 1,1)$ нмоль/л ($p < 0,05$) на 30 добу експерименту, та до $(11,2 \pm 1,1)$ нмоль/л ($p < 0,05$) через 60 дів після введення флогену. На тлі 30-добового застосування ГЕЯС спостерігалось відновлення порушених показників андрогенного статусу: до рівня інтактної групи зменшувалась активність КФ у сироватці крові з одночасним підвищенням активності цього ферменту в тканинах ПЗ, спостерігалась стабілізація коефіцієнта КФ/ЛФ, вміст фруктози в СП у тварин з ХП зростав у 2,56 разу ($p < 0,05$), а рівень Тс підвищувався в 1,79 разу ($p < 0,05$). Інший препарат на основі ЛРС якріців сланких – трібестан за виразністю стабілізуючого впливу на показники андрогенного статусу тварин в умовах ХП не поступався ГЕЯС. Терапія трібестаном протягом 30 дів стабілізувала показники цитолізу, відновлювала природне співвідношення активності простатоспецифічного ферменту КФ в тканинах залози та в сироватці крові, сприяла підвищенню рівня фруктози та тестостерону в організмі тварин фактично до показників інтактної групи (табл. 5).

Найменш ефективним в умовах експерименту виявився пепонен. Терапія цим засобом призводила до зменшення активності КФ у сироватці крові в 1,25 разу ($p < 0,05$) з одночасним підвищенням активності цього ферменту в тканинах ПЗ у 1,42 разу ($p < 0,05$), що вказує на зменшення

Маса передміхурової залози в щурів за моделювання хронічного простатиту та застосування фітозасобів з 30 до 60 доби експерименту ($M \pm m, n = 8$)

Показник	Контрольна патологія			Фітозасіб		
	Інтактна група	30 діб	60 діб	густий екстракт обмолоченої від плодів трави якріців сланких, 150 мг/кг	трібестан, 60 мг/кг	пепонен, 106 мг/кг
Маса передміхурової залози, мг	526,0 ± 22,7	840,3 ± 26,6*	866,8 ± 30,1*	570,4 ± 28,8#	618,4 ± 20,0*#	750,1 ± 22,0*#,@
Відсоток змін порівняно з контрольною патологією (60 діб)	–	–	–	–34,2	–28,7	–13,5

Примітка. Тут і в табл. 5: * $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою, # $p < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології (60 діб), @ $p < 0,05$ між групами тварин, що отримували ГЕАС і препарати порівняння.

Показники андрогенного статусу в щурів за моделювання хронічного простатиту та застосування фітозасобів з 30 до 60 доби ($M \pm m, n = 8$)

Показник	Інтактна група	Контрольна патологія			Фітозасіб		
		30 діб	60 діб	густий екстракт обмолоченої від плодів трави якріців сланких, 150 мг/кг	трібестан, 60 мг/кг	пепонен, 106 мг/кг	
Активність кислої фосфатази в сироватці крові, ммоль/год • л	0,80 ± 0,07	1,66 ± 0,12*	2,13 ± 0,15*	0,98 ± 0,10#	1,20 ± 0,10*#	1,70 ± 0,12*#,@	
Активність лужної фосфатази в сироватці крові, ммоль/год • л	3,04 ± 0,21	3,98 ± 0,18*	4,10 ± 0,22*	3,31 ± 0,21#	3,27 ± 0,24#	3,66 ± 0,20*#	
Співвідношення кислої фосфатази та лужної фосфатази в сироватці крові	0,26	0,42	0,52	0,29	0,37	0,46	
Активність кислої фосфатази в гомогенаті передміхурової залози, ммоль/год • г білка	1,95 ± 0,18	1,16 ± 0,10*	0,90 ± 0,10*	1,58 ± 0,08*#	1,65 ± 0,10#	1,28 ± 0,12*#,@	
Активність лужної фосфатази в гомогенаті передміхурової залози, ммоль/год • г білка	2,50 ± 0,20	3,44 ± 0,21*	3,77 ± 0,20*	2,80 ± 0,23#	2,99 ± 0,20*#	3,0 ± 0,14*#	
Співвідношення кислої фосфатази та лужної фосфатази в гомогенаті передміхурової залози	0,78	0,34	0,24	0,56	0,55	0,43	
Вміст фруктози в сім'яних пухирцях, ммоль/л	3,76 ± 0,25	1,70 ± 0,20*	1,21 ± 0,18*	3,10 ± 0,28*#	3,12 ± 0,25*#	2,07 ± 0,27*#,@	
Вміст тестостерону в сироватці крові, нмоль/л	25,1 ± 1,7	14,0 ± 1,1*	11,2 ± 1,1*	20,0 ± 1,5*#	20,8 ± 1,4*#	14,8 ± 1,2*#,@	

інтенсивності процесів цитолізу в клітинах ендотелію ПЗ. На фоні лікування цим препаратом достовірно зменшувалась активність ЛФ, покращувалось співвідношення КФ/ЛФ, вміст фруктози в СП зростав на 71,1 % ($p < 0,05$), а рівень Тс в сироватці крові збільшувався на 32,1 % ($p < 0,05$). Проте за ефективністю корекції цих специфічних маркерів рівня андрогенізації та фертильності організму в умовах ХП пепонен достовірно поступався ГЕЯС і трібестану, що вказує на помірний позитивний вплив цього препарату на структурно-функціональний стан ПЗ.

Отже, статистично підтверджена здатність ГЕЯС більш ефективно коригувати показники запалення (лейкоцитоз, рівень С-реактивного білка), порушення оксидантно-антиоксидантного балансу (вміст МДА, ДК, активність СОД, КТ, вміст ВГ, АФГ і КФГ), знижувати концентрацію NOx у сироватці крові, стабілізувати масу ПЗ, зменшувати протеїнурію, усувати супутні порушення добового діурезу та покращувати показники андрогенного статусу та фертильності в умовах ХП свідчить про його більш виразну простатопротекторну дію порівняно з пепоненом, що ймовірно пояснюється тим, що комплекс стероїдних і поліфенольних сполук у ГЕЯС має більш виразні антиоксидантні властивості, ніж природні діючі речовини пепонену.

Висновки

1. На моделі хронічного «скипидарного» простатиту в щурів ГЕЯС та фітозасоби порівняння – трібестан і пепонен з різною ефективністю зменшують виразність запального

процесу в тканинах ПЗ, що підтверджується зниженням у піддослідних тварин рівня лейкоцитозу, ШОЕ, вмісту С-реактивного білка, анемії, протеїнурії та відновленням протягом терміну терапії показників добового діурезу.

2. Досліджувані фітозасоби, передусім ГЕЯС у дозі 150 мг/кг і трібестан у дозі 60 мг/кг, за їхнього курсового 30-добового застосування в умовах ХП виявили виразні антиоксидантні властивості: у тканинах ПЗ та сироватці крові піддослідних тварин знижувався надмірний рівень ТБК-активних продуктів, стабілізувалась активність КТ, СОД, глутатіонредуктази, вміст ВГ та α -токоферолу, знижувався вміст NOx і стабілізувався рівень продуктів окиснювальної модифікації білків АФГ і КФГ.
3. Фітозасоби з різною ефективністю відновлюють порушені в умовах ХП показники андрогенного статусу організму: стабілізують масу ПЗ, зменшують активність простатоспецифічного ферменту КФ у сироватці крові з одночасним її підвищенням у тканинах ПЗ, сприяють відновленню коефіцієнта КФ/ЛФ, підвищують вміст фруктози в СП та рівень Тс у сироватці крові.
4. За виразністю антиоксидантної та простатопротекторної дії в умовах моделювання ХП у щурів фітозасіб ГЕЯС на основі густого екстракту ягідців сланких за його курсового в/ш введення в дозі 150 мг/кг не поступається закордонному аналогу – трібестану в дозі 60 мг/кг і перевершує пепонен у дозі 106 мг/кг.

1. Magistro G., Wagenlehner F. M. E., Pilatz A. Chronische prostatitis/chronisches beckenschmerz syndrom. *Urologie*. 2023. V. 62 (6). P. 590–596. <https://doi.org/10.1007/s00120-023-02089-2>.
2. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. J. V. A. Franco, T. Turk, J. H. Jung et al. *BJU Int*. 2020. V. 125 (4). P. 490–496. <https://doi.org/10.1111/bju.14988>.

3. Комбіноване лікування хронічного простатиту. В. П. Стусь, В. В. Коштура, Є. В. Ганічев та ін. *Урологія*. 2018. Т. 22 (№ 3). С. 71–75. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.22.3.2018.143277>.
4. Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Res. Rep. Urol.* 2018. V. 10. P. 75–87. <https://doi.org/10.2147/RRU.S170400>. PMID: 30271757; PMCID: PMC6149977.
5. Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress. A. U. Ihsan, F. U. Khan, P. Khongorzul et al. *Biomed Pharmacother.* 2018. V. 106. P. 714–723. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.139>. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29990863.
6. Exploring the role of oxidative stress in sperm motility: a proteomic network approach. J. C. Ribeiro, R. Nogueira-Ferreira, F. Amado et al. *Antioxid. Redox Signal.* 2022. V. 37 (7–9). P. 501–520. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0241>. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34847748.
7. Extraction technology, component analysis, antioxidant, antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activities of flavonoids fraction from *Tribulus terrestris* L. leaves. C. Tian, Y. Chang, Z. Zhang et al. *Heliyon*. 2019. V. 5 (8). P. e02234. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02234>.
8. Phytopharmacology of *Tribulus terrestris*. M. Shahid, M. Riaz, M. M. Talpur, T. Pirzada. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2016. V. 30 (3). P. 785–788.
9. Юнусова С. І., Рожковський Я. В. Антиоксидантні властивості густого екстракту якрців сланких за умов *in vitro* та *in vivo*. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 2. С. 115–124. <https://doi.org/10.33250/17.02.115>.
10. Study of the anti-inflammatory properties of the thick extract of *Tribulus terrestris*. S. Yunusova, Ya. Rozhkovskiy, B. Pristupa, S. Bohatu. *Ceska Slov. Farm.* 2023. V. 72 (4). P. 184–189. <https://doi.org/10.5817/CSF2023-4-184>. PMID: 37805264.
11. Моделювання хронічного простатиту. Абактерійний простатит в аспекті відтворення експериментальної гіпофертильності (огляд літератури). Є. М. Коренева, Н. І. Філімонова, Н. М. Бречка та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 1 (67). С. 104–115. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.1.13>.
12. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, О. О. Нагорна та ін. *Методичні рекомендації*. Київ : ТОВ «Видавництво «Юстон», 2016. 80 с.
13. Ковальова О. М., Демиденко Г. В., Горбач Т. В. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота. *Методичні рекомендації*. Київ, 2007. 19 с.
14. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; за ред. В. В. Влізла. Львів : Сполох, 2012. 764 с.
15. Bokunyaeva N. I. Vydeleniya polovoykh organov. *Spravochnik po klinicheskim i laboratorny'm metodam issledovaniya*. M., 1975. P. 331–340.
16. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів. Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. А. Мазур та ін. *Журнал НАМН України*. 2014. Т. 20, № 3. С. 289–299.
17. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. A. Agarwal, M. Rana, E. Qiu et al. *Andrologia*. 2018. V. 50 (11). P. e13126. <https://doi.org/10.1111/and.13126>. PMID: 30569652.

Інформація про конфлікт інтересів: конфлікт інтересів відсутній.

Я. В. Рожковський, С. І. Богату, Б. В. Приступа, П. Б. Антоненко, С. І. Юнусова **Дослідження простатопротекторної й антиоксидантної дії густого екстракту** ***Tribulus terrestris* L. на моделі хронічного простатиту в щурів**

Мета дослідження – вивчити вплив густого екстракту якрців сланких (ГЕЯС) на стан оксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах передміхурової залози (ПЗ) за умов хронічного скипидарного простатиту в щурів та оцінити його простатопротекторні властивості.

Досліди проведено на 144 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях масою 180–200 г. ГЕЯС отримано екстракцією 50 % етанолом у співвідношенні лікарської рослинної сировини та екстрагенту 1 : 10 з наступним його випаровуванням і згущенням. Хронічний простатит (ХП) у щурів викликали одноразовим ректальним введенням 1,0 мл суміші скипидару і 10 % димексиду в співвідношенні 1 : 4. Тварини були поділені на 6 груп: 1 – інтактна; 2 – група контрольної патології через 30 діб після введення скипидару; 3 – група контрольної патології через 60 діб після введення скипидару; 4 – тварини, які протягом експерименту з 30 по 60 добу після введення скипидару отримували ГЕЯС (150 мг/кг, щоденно, внутрішньошлунково); 5 – тварини, які з 30 по 60 добу після введення скипидару як препарат порівняння отримували трібестан («Sorghama», Болгарія) у дозі 60 мг/кг, щоденно, внутрішньошлунково; 6 – тварини, які протягом терміну лікування отримували фітозасіб пепонен («Teva», Угорщина) у дозі 106 мг/кг, щоденно, внутрішньошлунково. Простатопротекторну дію фітозасобів оцінювали за їхнім впливом на зміну маси ПЗ, добового діурезу та показників периферичної крові (вміст еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), вміст гемоглобіну та рівень С-реактивного білка).

Баланс окиснювальних процесів та антирадикального захисту в тварин оцінювали за змінами вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глутатіонредуктази, за вмістом відновленого глутатіону, α -токоферолу, оксиду азоту (NOx) у сироватці крові та рівнем продуктів перекисної модифікації білка – альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетонфенілгідразонів (КФГ). Стан андрогенної насиченості організму оцінювали за змінами активності кислоти та лужної фосфатази, вмістом фруктози в сім'яних пухирцях і тестостерону в сироватці крові.

Показано, що на моделі хронічного «скипидарного» простатиту в щурів ГЕЯС і фітозасоби порівняння – трибестан і пепонен з різною ефективністю зменшують виразність запального процесу в тканинах ПЗ: знижують у піддослідних тварин рівень лейкоцитозу, ШОЕ, вміст С-реактивного білка, анемію, протеїнурію та відновлюють протягом терміну терапії добовий діурез. ГЕЯС у дозі 150 мг/кг і трибестан у дозі 60 мг/кг, за їхнього курсового 30-добового застосування в умовах ХП, знижують в тканинах ПЗ та сироватці крові піддослідних тварин надмірний рівень ТБК-активних продуктів, стабілізують активність КТ, СОД, глутатіонредуктази, вміст відновленого глутатіону та α -токоферолу, зменшують вміст NOx і продуктів білкового катаболізму – АФГ і КФГ, а також відновлюють порушені показники андрогенного статусу організму.

Встановлено, що за виразністю антиоксидантної та простатопротекторної дії в умовах хронічного скипидарного простатиту в щурів фітозасіб ГЕЯС у дозі 150 мг/кг не поступається закордонному аналогу трибестану в дозі 60 мг/кг і перевершує пепонен у дозі 106 мг/кг.

Ключові слова: густий екстракт *Tribullus terrestris L.*, хронічний простатит, простатопротекторна дія, антиоксидантна дія

Ya. V. Rozhkovskiy, S. I. Bogatu, B. V. Prystupa, P. B. Antonenko, S. I. Yunusova

Study of the prostatoprotective and antioxidant effects of the thick extract of *Tribulus terrestris L.* on the model of chronic prostatitis in rats

The aim of the study was to investigate the effect of a thick extract of *Tribulus terrestris L.* (TETT) on the state of oxidant-antioxidant balance in the tissues of the prostate gland under the conditions of chronic turpentine prostatitis in rats and to evaluate its prostatoprotective properties.

Experiments were conducted on 144 sexually mature outbred white male rats weighing 180–200 g. The thick extract of the threshed grass from the fruits TETT was obtained by extraction with 50% ethanol in the ratio of medicinal plant raw materials: extractant (1:10) followed by its evaporation and thickening. Chronic prostatitis in rats was induced by a single rectal injection of 1.0 ml of a mixture of turpentine and 10% dimexide in a ratio of 1:4. The animals were divided into 6 groups: 1 – intact; 2 – control pathology group 30 days after the introduction of turpentine; 3 – control pathology group 60 days after the introduction of turpentine; 4 – animals, that during the experiment from 30 to 60 days after the introduction of turpentine received TETT (150 mg/kg, daily, intragastrically); 5 – animals, that from 30 to 60 days after the introduction of turpentine received as a comparison drug Tribestan (Sopharma, Bulgaria) at a dose of 60 mg/kg, daily, intragastrically; 6 – animals, that during the treatment period received the phytotherapy Peponene (Teva, Hungary) in a dose of 106 mg/kg, daily, intragastrically. The prostatoprotective effect of phytotherapies was assessed by their influence on changes in prostate mass, daily diuresis, and peripheral blood parameters: erythrocytes, leukocytes, and platelets content, erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin content, and C-reactive protein level. The balance of oxidative processes and antiradical protection in animals was evaluated by changes in the content of malondialdehyde, diene conjugates, activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, the content of reduced glutathione, α -tocopherol, nitric oxide (NOx) in blood serum and the level of protein peroxide modification products – AFG and KFG. The state of androgen saturation of the body was assessed by changes in the activity of acid and alkaline phosphatase, fructose content in seminal vesicles and testosterone in blood serum.

It has been shown that in the model of chronic turpentine prostatitis in rats, TETT and comparison phytotherapies – Tribestan and Peponene reduce the severity of the inflammatory process in the tissues of the prostate gland with different effectiveness: they decrease the level of leukocytosis, ESR, the content of C-reactive protein in experimental animals, anemia, proteinuria and restore daily diuresis during the therapy period. TETT at a dose of 150 mg/kg and Tribestan at a dose of 60 mg/kg under their course 30-day use in the conditions of chronic prostatitis, reduce the excessive level of TBA-active products in the tissues of the prostate gland and blood serum of experimental animals, stabilize the activity of catalase, SOD, glutathione reductase, the content of reduced glutathione and α -tocopherol, reduce the content of NOx and the products of protein catabolism – AFG and KFG, as well as restore the disturbed indicators of the androgenic status of the body.

It has been shown, that in terms of antioxidant and prostatoprotective action under chronic turpentine prostatitis in rats, the herbal remedy TETT at a dose of 150 mg/kg is not inferior to its foreign analogue Tribestan at a dose of 60 mg/kg and is superior to the drug Peponen at a dose of 106 mg/kg.

Key words: thick extract of *Tribullus terrestris L.*, Tribestan, Peponene, chronic prostatitis, prostatoprotective effect, antioxidant effect

Джерело фінансування: власні кошти.

Надійшла: 17 квітня 2024 р.

Прийнята до друку: 25 червня 2024 р.

Контактна особа: Рожковський Ярослав Володимирович, доктор медичних наук, професор, кафедра загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, буд. 2, Валіховський провулок, м. Одеса, 65082. Тел.: + 38 0 482 37 14 91.
Електронна пошта: yarro@ukr.net