Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**загальна характеристика роботи**

**Актуальність теми.** Найбільш складноюі поки ще далекою від вирі­шення є проблема раціональної терапії хронічного простатиту (ХП). Це захворювання на цей час залишається однією із центральних медико-соціальних проблем, яка обумовлена кількома аспектами: поліетіологічністю і багатофакторністю пато­генезу ХП, різноманітністю клінічної картини, схиль­ністю до затяжного і реци­дивуючого протікання, частими ускладненнями (Попов С.В., Мазо Е.Б., 2002; Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., 2004; Россихин В.В. и др., 2004; Степа­ненко В.І., Літус О.І., 2005; Kohn I.J., Kaplan S.A., 1999).

За даними епідеміологічних досліджень на ХП страждає 35-58% чолові­ків, із них більше 50% це хворі у віці 20-40 років, до 60 років захворюваність складає 85%. В Україні кожному третьому чоловікові середнього віку встанов­лено діагноз простатит (Стусь В.П., 1996; Крупин В.Н., 2000; Сегал А.С., 2002).

ХП зустрічається переважно у чоловіків дітородного віку, що значно під­вищує значимість даного питання, оскільки при захворюванні знижується сек­суальна функція хворих, що призводить до порушення фертиль­ності, зни­ження репродуктивного здоров’я і погіршення демографічних показ­ників. Сек­суальна дисфункція ускладнюється тяжким психоемоційним станом пацієн­тів і не­га­тивно впливає на якість життя (Вакина Т.Н. и др., 2003; Карпу­хин И.В. и др., 2003; Кобяков С.К. та ін., 2003; Бабелюк В.Е., 2005; Calhoum E. A. et al., 2004).

Не зважаючи на застосування різних способів лікування, у тому числі і багаточисельних комбінованих схем з використанням лікарських препаратів різних фармакологічних груп, складність етіопатогенезу ХП призводить до того, що ефективність терапії, яка проводиться, досягається не більше, ніж у 60% випадків, а також досить часто ускладнюється побічними ефек­тами і має ряд протипоказань. У зв’язку з цим, пошук і створення нових простатопротек­торних препаратів з комплексною фармакологічною дією, здатних одночасно впливати на різні ланки патологічного процесу і не проявляти негативного впливу при тривалому прийомі, є надзвичайно важливим та актуальним.

Виходячи з цього, пріоритетними є фітопрепарати, комплекси біологічно активних речовин (БАР) яких забезпечують виражену терапевтичну ефектив­ність, бага­тогранність фармако­динаміки, широкий діапазон терапевтичної дії, високу біодо­ступність, фізіологічну “м’яку” корекцію порушених функцій і безпечність (Літвінець Е.А. та ін., 2003; дроговоз С.М. и др., 2005).

Для терапії хворих на ХП використовують рослини, які проявляють про­тизапальні, анальгетичні, антибактеріальні, антиоксидантні, мембраностабілі­зуючі, імуномодулюючі, стимулюючі потенцію та інші властивості. Серед них особливої уваги заслуговує звіробій зви­чайний. Субстанції флагінат, отри­маної з трави звіробою, властиві більшість із вказаних видів фармаколо­гічної активності (трощіна Т.Л., 2000, 2001), що стало переду­мовою розробки на її основі нового препарату для ректального застосування. Крім того, в сучасний час відзначається крайня обмеженість номенкла­тури вітчизняних препаратів для терапії хворих на ХП в ректальній лікарській формі. раціональність застосування таких засобів пов’язана з тим, що у них практич­но відсутні негативні ефекти, властиві для пероральних та ін’єкційних ліків.

Враховуючи вищезазначене, перспективним є вивчення і експеримен­тальне обгрунтування доцільності використання при захворюванні на ХП ново­го препарату з простатопротекторними властивостями – супозиторіїв флагінат, що відкриває значні можливості для насичення українського фармацевтичного ринку лікарськими засобами, які застосовують в андрологічній практиці.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисер­тація виконана згідно з планом науково-дослідницьких робіт Національного фармацевтичного університету МОЗ України на тему: “Фармакологічні дослід­ження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та при­родного походження, їх застосування в медичній практиці” (№ державної реєстрації 0103U000478).

**Мета та завдання дослідження.** Метою даної роботи є експерименталь­не обгрунтування доцільності використання супозиторіїв флагінат як проста­топротекторного препарата для лікування простатитів.

Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити такі ***завдання:***

* вивчити антиексудативну активність супозиторіїв у порів­нянні з анало­гічним ефектом субстанції флагінат на моделях з різними меха­нізмами розвитку гострого набряку (караге­ніновому, декстрановому, зимозаново­му);
* дослідити інші особливості фармакодинаміки супозиторіїв флагінат (анальгетична, мембраностабілізуюча дія) у порівнянні з субстанцією флагінат;
* вивчити антимікробну активність супозиторіїв флагінат;
* вивчити простатопротекторні властивості супозиторіїв флагінат на експериментальних моделях простатитів: хлоретиловому, ксилолово­му та ски­підарному;
* дослідити деякі токсичні властивості супозиторіїв флагінат: гостру ток­сичність та місцевоподразнюючу дію на слизову оболонку прямої кишки.

**Об’єкт дослідження.** Супозиторії флагінат, що розроблені на основі суб­стан­ції флагінат, отриманої з трави звіробою звичайного на ЗАТ НВЦ „Бор­щагівсь­кий ХФЗ” (м. Київ).

**Предмет дослідження.** Фармакологічнаактивність супозиторіїв флагінат (антиексудативна, анальгетична, мембраностабілізуюча, антиоксидантна, анти­бактеріальна, про­статопротекторна) та їх токсичні властивості.

**Методи дослідження.** При виконанні дисертаційної роботи використо­вували фармакологічні, біохімічні, гематологічні, мікробіологічні, гістологічні, токсикологічні методи дослідження та методи математичної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі результатів експериментальних досліджень обгрунтована доцільність використання нового препарату – супозиторіїв флагінат для лікування хворих на простатит. Встанов­лено широкий спектр фармакологічних ефектів супо­зиторіїв флагінат: анти­ексудативний, анальгетичний, мембраностабі­лізуючий, протимікробний, які обумовлюють виражену простатопротек­торну дію препарату і його ефектив­ність при експериментальних гемодинамічних ураженнях передміхуро­вої зало­зи (ПЗ). Доведено, що супозиторії флагінат відносяться до класу відносно неш­кідливих речо­вин і не чинять місцевоподразнюючої дії на слизову оболонку прямої кишки.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати фар­макотерапевтичної ефективності та нешкідливості супозиторіїв флагінат вклю­чено до звіту про доклінічні дослідження нового простатопротектора рос­лин­­ного походження.

Матеріали проведених досліджень використані при складанні методичних рекомендацій “Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для ліку­вання простатитів” (м.Київ, 2005 р.), затверд­женних ДФЦ України (наказ № 5 від 02.06.2005 р.). Інформація, що викладена в методичних рекомендаціях, впроваджена в навчаль­ний процес на кафедрах: клінічної фармакології з фармацевтичною опікою і фармакотерапії НФаУ; клінічної фармакології і фіто­терапії Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, на кафедрах фарма­кології Дніпропетровської ДМА, Харківського ДМУ, Лугансь­кого ДМУ, Івано-Франківського ДМУ, Буковинського ДМУ, Тернопільсь­кого ДМУ та на кафедрі експери­ментальної та клінічної фармакології з клінічною іму­но­логією та алергологією „Українська медична стоматологічної академія” Вищого державного навчального закладу України (м.Полтава).

На цей час препарат прой­шов повний комплекс доклінічних досліджень і впроваджується в промислове виробництво на ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” та в медичну практику (лист № 21/2-2034 від 19.12.2005 р.).

**Особистий внесок дисертанта.** Робота виконана на кафедрі фармакології і на базі ЦНДЛ НФаУ. Разом з науковим керівником визначені мета та завдання дослідження, розроблені методичні підходи до вибору адекватних моделей та методів при виконанні експериментальної частини дисертації. Здобувачем особисто здійснений патентно-інформаційний пошук та аналіз джерел літера­тури, виконані експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні положення та вис­новки роботи, опубліковані в співавторстві наукові праці.

**Апробація роботи.** Основні положення дисертаційної роботи були викладені і обговорені на IV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю по клінічній фармакології (м.Вінниця, 2004 р.), міжву­зівських студентських наукових конференціях (м.Харків, 2004, 2005 р.р.), VII Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і освіта 2004” (м.Дніпро­петровськ, 2004 р.), Міжнародній студентській науковій конфе­ренції “Молодь – медицині майбутнього” (м.Одеса, 2005 р.), VI Націо­нальному з’їзді фармацев­тів України “Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичної галузі Украї­ни” (м.Харків, 2005 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковані 4 статті у фахових жур­налах, ліцензованих ВАК України, 6 тез доповідей, 1 методичні реко­мендації.

**Структура і об’єм дисертації.** Дисертаційна робота складається з пере­ліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків. Загальний об’єм дисертації складає 190 сторінок машинописного тексту. Робота ілюстрована 18 табли­цями, 34 рисунками. Список використаних джерел складає 330 найменувань, з яких 126 – іноземних авторів.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** До складу супозиторіїв входять: флагінат 0,1 г, поліетиленоксид-400 0,153 г, поліетиленоксид-1500 до 1,63 г.

Фармакологічні дослідження супозиторіїв флагінат проводили відпо­відно до правил „Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використо­вують в експериментальних та інших наукових цілях” (м. Страсбург, 1986 р.) на 412 бі­лих безпорідних, статевозрілих щурах самцях (180-220 г) і 30 білих, безпорід­них, статевозрілих мишах (20-22 г), що були вирощені в розпліднику віварія ЦНДЛ НФаУ та утримувались на стан­дартному раціоні у відповідності з сані­тарно-гігієнічними нормами (Науково-практичні рекомендації з утримання ла­бораторних тварин та роботи з ними, 2002).

Основні етапи проведених досліджень представлені на схемі.

Одним із провідних факторів в патогенезі розвитку ХП є запальний процес. З метою з’ясування можливого механізму протизапальної дії супо­зиторіїв флагінат досліджено їх вплив на гостре ексудативне запалення у щурів і мишей, яке індуковане різними флогогенними агентами: 1% розчином кара­геніну, 2% роз­чином зимозану та 60 мг/мл декстрану (Дроговоз С.М. та ін., 1994; “Доклінічні дослідження лікарських засобів”, 2001; Van Wauwe J., Goossens J.G., 1989). Супозиторії флагінат вводили тваринам одноразово, ректально на моделях карагенінового набряку лапи щурів у дозах 25, 50 і 100 мг/кг; зимозанового набряку і декстранового запалення вуха мишей – у дозі 25 мг/кг за діючою суб­станцією. Як препарати порівняння слугували субстанція флагінату в дозі 25 мг/кг і вольтарен у дозі 8 мг/кг на моделі карагенінового набряку лапи в щурів, а на моделях зимозанового набряку та декстранового запалення були обрані подвійний інгібітор циклооксигенази/ліпооксигенази – BW-75С (16 мг/кг) і вольтарен (8 мг/кг).

Периферичний компонент механізму анальгетичної дії супозиторіїв флагінат вивчали на моделі “оцтовокислих корчів” у щурів у дозі 25 мг/кг (“Доклінічні дослідження лікарських засобів”, 2001) і порівнювали з рефе­ренс-препаратом вольтареном (8 мг/кг).

Мембраностабілізуючу дію супозиторіїв флагінат досліджували в дозі 25 мг/кг за вмістом флагінату за методикою визначення спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягерєм (Вороніна Л.М. та ін., 1996) у порівнянні з вітаміном Е в дозі 3 мг/кг. Доза останнього розрахована в перерахунку з добової терапев­тичної дози вітаміну Е для людини (50 мг) із застосуванням коефіцієнту видової стій­кості (Риболовлєв Ю.Р., Риболовлєв Р.С., 1979).

Мікробіологічні дослідження проводили на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом доц. Л.Ф. Силаєвої. Антимікробну активність препарату оці­ню­вали за методом дифузії в агар у модифікації “колодязів” з вико­ристанням музейних і клінічних штамів мікро­ор­ганізмів (“Вивчення специфіч­ної актив­ності протимікробних лікарсь­ких засобів”, 2004). Препаратом порів­нян­ня з клінічного використан­ня були супозиторії “Просталін” (Pharco Pharma­ceuticals, Єгипет).

|  |  |
| --- | --- |
| **І етап** | **Вивчення фармакодинаміки супозиторіїв флагінат**   * **антиексудативна активність (карагеніновий, зимозановий набряк, декстранове запалення)** * **анальгетична активність (оцтовокислі корчі)** * **мембраностабілізуюча активність (спонтанний гемоліз еритроци­тів за Ягерєм)** * антимікробна активність (дифузія в агар в модифікації “коло­дязів”) |

|  |  |
| --- | --- |
| **ІІ етап** | Оцінка ефективності супозиторіїв флагінат на експериментальних моделях простатитів, що викликані гемодинамічними порушен­нями в ПЗ (хлоретиловий, ксилоловий, скипідарний) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Гематологічні досліджен­ня (ШОЕ, лейкоци­тарна фор­мула) |  | Біохімічні дослідження показни­ків сироватки крові і гомогената ПЗ щурів (МКСП, КФ, ЩФ, ФІ, ТБК-реактанти, ВГ) |
| Гістологічні дослідження тканин ПЗ експериментальних тварин | | |

|  |  |
| --- | --- |
| **ІІІ етап** | Вивчення токсичних властивостей супозиторіїв флагінат  * гостра токсичність (експрес-метод Т.В.Пастушенко) * місцевоподразнююча дія на слизову оболонку прямої кишки (гістологічні дослідження) |

Схема. Етапи та основні методи фармакологічних досліджень супозито­ріїв флагінат.

Поглиблене дослідження фармакодинаміки супозиторіїв флагінат вклю­чало вивчення їх терапевтичної ефективності на різних моделях експеримен­тального простатиту: хлоретиловому (кріогенному), ксилоловому та скипі­дарному. Кріодеструкцію та альтеративні порушення в тканині простати викли­кали нанесенням на вентральні долі ПЗ з відкритої ампули сильного струму хлоретилу протягом 3-5 сек (Ларья­новская Ю.Б. и др., 1999).

Для скринінгу простатопротекторної активності супозиторіїв флагінат бу­ли взяті дози 12,5; 25; 50 і 100 мг/кг, діючої речовини, в яких препарат уводили ректально 1 раз на добу. Як референс-препарат використовували супозиторії з олією насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг (за діючою речовиною) (ВАТ „Монфарм”, Україна). Антипростатичну дію супозиторіїв флагінат оцінювали на 10-ту добу за результатами гемато­логічних, біохімічних показників і гістоморфологічних досліджень.

Для характеристики вираженості запального процесу в ПЗ в крові досліджували показники: швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), загальної кількості лейкоцитів та лейкоцитарну формулу (Меньшиков В.В. и др., 1987).

У сироватці крові тварин визначали інтенсивність процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за рівнем ТБК-активних речовин (Стальная И.Д., Га­ришвили Т.Г., 1977), стан антиоксидантної системи (АОС) за рівнем відно­вленого глутатіону (ВГ) (Артюнян А.В., Дубина Е.Е., 2000), активність кислої фосфатази (КФ) (Камышников В.С., 2000).

В гомогенаті простати досліджували ТБК-реактанти, ВГ, КФ і лужну фос­фатазу (ЛФ) та розраховували фосфатазний індекс (ФІ) - відно­шення КФ/ЛФ (Юнда И.Ф., 1989), що свідчить про ступінь андрогенної насиченості організму щурів.

Цитоархітектоніку ПЗ оцінювали уніфікованими методами світлової мікроскопії (Автандилов Г.Г., 1980).

Другою моделлю для вивчення лікувального ефекту супозиторіїв фла­гінат був простатит, викликаний аплікацією ксилолом (Хейфец М.А. и др., 1999). Про­статопротекторну дію препарату і препарату порівняння вивчали в дозах 12,5; 25; 50 мг/кг на 6-ту, 12-ту та 18-ту добу експерименту за анало­гічними показниками в сироватці крові та гомогенаті простати.

З метою остаточного вибору ефективної дози супозиторіїв флагінат було використано модель скипідарного простатиту. Скипідар вводили щурам ректально в суміші з димексидом у співвідношенні 3:1 (Тиктинский О.Л., 1989). Терапевтичну дію досліджуваного препарату в дозах 12,5; 25 і 50 мг/кг та препаратів порівняння – супозиторіїв з олією насіння гарбуза (60 мг/кг) і супозиторіїв “Просталін” (12 мг/кг за вмістом екстракту ромашки) вивчали на 9-ту та 15-ту добу. Препарати вводили 1 раз на добу, починаючи з першого дня досліду. Простатопротекторну активність супозиторіїв флагінат характери­зували за показниками, які наведені в попередніх дослідах.

Поряд з фармакологічною активністю найважливішою характеристи­кою нових лікарських засобів є їх нешкідливість, що обумовило необхідність дос­лідження токсичних властивостей супозиторіїв флагінат. Гостру токсичність вивчали на білих безпородніх щурах (180-200 г) за експрес-методом Пасту­шенко Т.В. и др., 1985. Місцевоподразнюючу дію на слизову оболонку прямої киш­ки досліджували на щурах, яким ректально вводили супозиторії флагінат у дозах 25 мг/кг і 50мг/кг за діючою субстанцією протягом 14 днів. Стан слизової оболонки прямої кишки оцінювали макро- і мікроскопічно.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомо­гою методів медико-біологічної статистики з використанням коефіціенту Ст’юдента (t) (Глянц С., 1998).

**Результати досліджень та їх обговорення**. На першому етапі прове­дення експериментів вивчали фармакодинамічні властивості супозиторіїв фла­гінат. Запалення та набряки, що супроводжують ХП, обумовили вивчення їх антиексудативної активності. Аналіз результатів дослідження на різних моде­лях гост­рого запалення (табл.1) показав, що на моделі карагеніно­вого набряку лапи у щурів препарат у дозі 25 мг/кг (за діючою субстанцією) проявляв най­більш виражену протизапальну активність (39,7%) яка знаходиться на рівні та­кої дії субстанції флагінат у тій же дозі і наближається до препарату-порівняння вольтарену на момент прояву його максимальної активності (2-5-та год).

*Таблиця 1*

### Антиексудативна активність супозиторіїв флагінат та препаратів

### порівняння

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарати | Доза,  мг/кг | Середньодобова антиексудативна активність  на моделях гострого запалення (%) | | |
| карагенінове | декстранове | зимозанове |
| Супозиторії флагінат | 25,0 | 39,7 | 33,4 | 33,7 |
| 50,0 | 38,8 | - | - |
| 100,0 | 16,9 | - | - |
| Субстанція флагінат | 25,0 | 43,0 | - | - |
| Вольтарен | 8,0 | 57,7 | 36,7 | 46,8 |
| 2-5 год – 55,9 |
| ВW-755C | 16,0 | - | 66,6 | 47,7 |

Доведено, що пік протизапальної дії досліджуваних препаратів припадав на 3-тю годину експерименту (простагландинова фаза). Це дозволяє припусти­ти, що в механізмі дії супозиторіїв флагінат присутня здатність інгібувати син­тез простагландинів. Останнє підтверджується вмістом у складі субстанції фла­гінат флавоноїдів, дубильних речовин і здатністю фенольних рослинних речо­вин пригнічувати ферменти циклу арахідонової кислоти (Серов В.В., Паукова В.С., 1995; Чекман І.С., 2000). Однаковий протизапальний ефект супозиторіїв і субстанції флагінат свідчить про відсутність впливу допоміжних речовин супо­зиторіїв на антиексудативну активність субстанції.

Супозиторії флагінат і вольтарен на моделі декстранового запалення про­являли помірну антиліпооксигеназну активність (33,4% та 36,7%, відповідно) і поступа­лись ре­ференс-препарату ВW-755C (66,6%) можливістю пригнічувати біо­синтез лей­котриєнів.

На моделі набряку, індукованого введенням зимозану, наявність загальної тенденції в динаміці розвитку антиексудативної активності виучуваних пре­паратів, але з різним ступенем її експресивності, свідчила про вплив супозито­ріїв флагінат одночасно на циклооксигеназний і ліпоокси­геназний шляхи мета­болізму арахідонової кислоти. За протизапальною активністю супозиторії фла­гінат дещо поступались вольтарену, але в перші 2 год розвитку набряку та через 6 год спостереження вони виявляли однаковий з ним терапевтичний ефект.

Таким чином, на моделях ексудативного набряку в щурів і мишей вста­новлено, що механізм антиексудативної дії супозиторіїв флагінат пов’язаний з їх впливом на простагландиновий і лейкотриєновий компоненти запалення і в меншому ступені – на гістаміновий і кініновий.

Наступним завданням було вивчення анальгетичної дії супозиторіїв фла­гінат, бо відомо, що запалення супроводжується розвитком больового синдрому (Се­ров В.В., Паукова В.С., 1995). Результати дослід­жень периферичного компо­нента анальгетичної дії супозиторіїв флагінат у дозі 25 мг/кг свідчать про їх виражену анальгетичну активність (37,8%), яка проявляється на рівні субстанції фла­гінат у дозі 25 мг/кг (38,9%), але поступається в 1,5 рази вольтарену (8 мг/кг).

Відомо, що запальний процес є системною реакцією, що супроводжується інтен­сифікацією процесів вільнорадикального окиснення та нако­пиченням про­дук­тів ПОЛ (Цубанова Н.А., 2004). За даними Т.Л. Трощиної (2001), субстанція фла­гінат володіє вираженою анти­оксидантною дією, що проявлялась в умовах ферментативного та аскорбат­залежного ПОЛ інтактних мікросом, і на думку автора, пояснюється вмістом у ній фенольних сполук. Виконуючи функцію “пастки” вільних радикалів, біо­флавоноїди гальмують окиснення фосфоліпідів клі­тинних мембран (Lhao J., Yang X., 2001). Вони також виявляють здатність утво­рювати хелатні комплекси з металами і виступають як екзогенні при­­родні низькомолекулярні антиок­сиданти.

Антиоксидантна дія є одним із компонентів мембраностабілі­зуючої, що відіграє важливу роль у прояві протизапального ефекту, який реалізується при лікуванні хворих на ХП. Тому одним із завдань вивчення фарма­кодинаміки су­позиторіїв флагінат є оцінка їх мембрано­тропних влас­тивостей на моделі спон­танного гемолізу еритроцитів.

Результати проведених досліджень дозволили встановити високу мем­браностабілізуючу активність супозиторіїв і субстанції флагінат у дозі 25 мг/кг (57,7% і 58,4%, відповідно), яка не відрізнялась від такої вітаміна Е (54,4%) в дозі 3 мг/кг, що можна пояснити вмістом поліфенольних сполук у субстанції. За даними Барабоя В.А. (1984), мембранотропність рос­линних поліфенолів обумо­влена їх здатністю вбудовуватися в гідрофільну фазу мембран і вико­нувати функцію антиоксидантного резерву, що певним чином відбивається на стабілізації фосфоліпідної матриці мембран. Дубильні речовини, реагуючи з поверхневим шаром мембранних білків, утворюють з ними комплекси, що при­зводить до стабілізації клітинної мембрани, зберіганню структури і функції, та захищають клітину від ушкоджуючої дії бактеріальних, хімічних і фізичних агентів.

Поряд з купіюванням гострого запалення, стабілізацією клітинних мем­бран, нормалізацією процесів ПОЛ, обов’язковою умовою терапії хворих на ХП є усунення інфекції, що має важливе етіопатогенетичне значення.

При вивченні антимікробної активності встановлено бактерицидну дію супозиторіїв флагінат по відношенню до Гр- мікроорганізмів: музейного і клі­нічного штаму E.coli, музейних культур P.aeruginosa, B.subtilis і клінічного штаму P.mirabilis. Найбільш чутливими до дії препарату були штами E.coli. Діаметр зони затримки росту даних культур (АТСС 25922 і кл. 78) вірогідно перевищував дію референс-препарату супозиторіїв “Просталін” (18,5±0,5 мм проти 17,3±0,2 мм і 17,8±0,2 мм проти 17,0±0,3 мм) Відмічений нами бакте­рицидний ефект пов’язаний не тільки з антибактеріальними властивостями дубильних речовин, які за даними Барабоя В.А. (1984) незворотньо коагу­люють білки протоплазми мікробних клітин, що призводить до порушення їх життєздатності та загибелі, а також з наявністю інших БАР (фітонциди, ефірні олії, антраценпохідні), що входять до складу субстанції. Отримані результати мають важливе практичне значення та узгоджуються з тим, що вирішальним у виборі препарату з антибактеріальними властивостями для лікування простати­тів є їх активність проти E.coli (Яковлев С.В., 2004). Позитивним фактором є також наявність у супо­зиторіїв флагінат фонової антикандидозної актив­ності, що служить прог­нозтичним показником відсутності у них дисбіотичних влас­тивостей і є важливою фармакодинамічною характеристикою препарату.

Таким чином, встановлений спектр фармакологічної дії супозиторіїв флагінат, з урахуванням впливу препарату на основні механізми розвитку простатиту, дозволяє прогнозувати можли­вість його використання в андроло­гічній практиці.

На другому етапі проведених досліджень вивчали терапевтичну ефектив­ність супозиторіїв флагінат на моделях простатитів, що викликані гемодина­мічними порушеннями в ПЗ (хлоретиловий, ксилоловий, скипі­дарний).

Хлоретиловий простатит у щурів супроводжувався ангіоспазмом, іше­мією залозистої тканини простати, підвищенням проникності стінки судин, по­рушенням мікроциркуляції з подальшим розвитком вираженої запальної реакції і струк­турними змінами тканини ПЗ. На 10-ту добу після альтерації у щурів групи контрольної патології при макроскопічному дослідженні виявлені ознаки запалення ПЗ: зони некрозу, гнійне відділяєме. Останнє підтвердилось вірогід­ною зміною гематологічних показників (лейкоцитозом на тлі підвищеної кіль­кості сегментоядерних нейтрофілів і збільшенням показника ШОЕ).

Відомо, що одним з механізмів розвитку простатиту є інтенси­фікація вільнорадикального окиснення, зокрема ПОЛ (Тарасов Н.И. и др., 1998; Берди­чевский Б.А. и др., 2001; Potts J.M., Pasgualotto F.F., 2003). В наших дослідах також спостерігалось вірогідне підви­щення рівня ТБК-реактантів і виснаження пула ВГ у сироватці крові та гомо­генаті простати в порівнянні з інтактним контролем. Про порушення функціонального стану простати та зменшення андрогенної насиченості організму експериментальних тварин свідчило зниження ФІ, який був у 2,8 разів меншим, ніж у інтактних щурів.

Даний факт підтверджений результатами мікроскопічного дослідження вентральної та дорзо-латеральної частини ПЗ. Характерним було виражене продуктивне запалення капсули, що оточувала залозисту тканину. Виявлені різні за формою та розміром секреторні одиниці зі зниженим тургором, дис­трофічні зміни епітелію, набряк рихлої волокнистої строми з геморагічним випотом, повна дистрофія та десквамація епітелію сечовидільного каналу.

Таким чином, внаслідок кріотравми ПЗ відмічались гематологічні, біохі­мічні та морфологічні порушення, які властиві для простатиту.

Вивчення простатопротекторних властивостей супозиторіїв флагінат у дозах 12,5; 25; 50 та 100 мг/кг показало, що найбільш ефективними виявилися дози 25 мг/кг і 50 мг/кг. Супозиторії флагінат і препарат порівняння супозиторії з олією насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг значно зменшували прояви запального процесу та сприяли зникненню в ПЗ осередків некрозу. Відмічено зниження показників клінічної картини крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ) до рівня ін­тактного контролю.

Позитивний вплив досліджуваних препаратів на перебіг хлоретилового простатиту наведено в таблиці 2. Дані результати свідчать про те, що під вли­вом супозиторіїв флагінат та референс-препарату спостерігається віднов­лення гормонального фону в щурів, що відбивається підвищенням масо­вого коефі­цієнту сім’яних пухирців (МКПС) на 30,2-32,5% і 32,5%, відповідно, та ФІ у 2,9-3,4 рази і 2,8 рази, відповідно.

*Таблиця* 2

**Вплив супозиторіїв флагінат на біохімічні показники в гомогенаті**

**простати та в сироватці крові щурів на моделі хлоретилового простатиту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Супозиторії флагінат, мг/кг | | | | | | Супозиторії з олією насіння  гарбуза, 60 мг/кг |
| 12,5 | 25,0 | | 50,0 | | 100,0 |
| *Гомогенат простати* | | | | | | | |
| МКСП | ↑6,9 | ↑30,2 | ↑32,5 | | ↑13,9 | | ↑32,5 |
| ФІ | ↑2,0  рази | ↑2,9  рази | ↑3,4  рази | | ↑3,9  рази | | ↑2,8  рази |
| ТБК-реактанти | ↓46,6 | ↓76,0 | ↓66,2 | | ↓9,6 | | ↓71,6 |
| ВГ | ↑2,2 | ↑113,66 | ↑47,7 | | ↓4,5 | | ↑77,2 |
| *Сироватка крові* | | | | | | | |
| ТБК-реактанти | ↓9,8 | ↓47,5 | ↓31,1 | | ↑21,3 | | ↓42,6 |
| ВГ | ↑4,2 | ↑29,8 | ↑37,5 | | ↑8,9 | | ↑38,1 |

Примітки:

1. ↓ - зменшення (%) досліджуваних показників по відношенню до

групи тварин контрольної патології;

2. ↑ - збільшення (%)досліджуваних показників по відношенню до

групи тварин контрольної патології.

Під впливом супозиторіїв флагінат динаміка показників ПОЛ була спря­мована на норма­лізацію шляхів перекисного метаболізму ліпідів: вірогідно зни­жувався вміст ТБК-реактантів та підвищувався рівень ВГ. Відмічено, що супозиторії флагінат більш виражено впливають на вміст ВГ у гомогенаті про­стати, ніж у сироватці крові. Вищенаведене свідчить про простатопро­текторну дію препарату, яка в дозі 25 мг/кг перевищує таку в дозах 12,5; 50 і 100 мг/кг.

Найбільш виражені позитивні морфологічні зміни в простаті спостері­гали під впливом нового препарату також у дозі 25 мг/кг, а саме: зменшення набряку, покращення мікроциркуляції більше ніж у 70% тварин, збільшення числа нормально функціонуючих мономорфних за розміром та формою секре­торних одиниць до рівня інтактних щурів. Відновлення архітектоніки тканини ПЗ при введенні супозиторіїв флагінат у дозі 50 мг/кг відмічено в 50% щурів, а в дозі 12,5 мг/кг – лише в 35%.

Референс-препарат (супозиторії з олією насіння гарбуза ) у дозі, яка була в 2,4 рази вищою, ніж доза супозиторіїв флагінат (25 мг/кг) менш інтенсивно знижував кількість лейкоцитів, рівень ТБК-реактантів і підвищував рівень ВГ в го­могенаті простати. Гістологічні дослідження морфоструктури ПЗ показали, що за ступенем простатопротекторної дії референс-препарат дещо поступається супозиторіям флагінат.

Таким чином, аналіз результатів біохімічних і гістологічних дослід­жень свідчить про виражений лікувальний ефект супозиторіїв флагінат і помірний – супозиторіїв з олією насіння гарбуза при простатиті, що викликаний кріо­деструкцією тканини ПЗ.

Подальші дослідження проводили на моделі ксилолового простатиту, з уведенням щурам супозиторіїв флагінат у дозах 12,5; 25 і 50 мг/кг. Дана модель відповідає уявленням про провідну роль гемодинамічних порушень у патогенезі ХП, оськільки він супроводжувався ушкодженням судинної стінки, розши­ренням і тромбозом вен передміхурового венозного сплетіння, пору­шенням мікроциркуляції (Хейфец М.А. и др., 1999).

Запалення простати характеризувалося лейкоцитозом, підви­щенням показ­ника ШОЕ на 6-ту, 12-ту та 18-ту добу експеримента, вірогідним зни­женням МКСП, що свідчило про порушення трофічних процесів, пов’язаних зі зни­женням її функціональної активності. Відмічені зменшення в 2,7 рази ФІ, значна активація процесу липопероксидації в гомогенаті простати на фоні зниженого антиоксидантного захисту вказували на початкову андрогенну недостатність і універсальність меха­нізмів розвитку тканевої дистрофії при запаленні. Максимальний прояв запальної реакції приходився на 12-ту добу, а після 18-ої доби більшість досліджуваних показ­ників наближались до рівня інтактного контролю, що оціню­валось як компенсаторні можливості організму щурів. В той же час прогре­суючий характер процесів ПОЛ у сироватці крові вказував на виснаження антиоксидантної системи, тому що відмічені зміни в тканині ПЗ призводили до системних порушень, для усунення яких необхідний більш тривалий час. Відсутність регресії МКСП підкреслювало високий ступінь ушкоджуючої дії ксилолу.

На клітинному рівні токсична дія ксилолу супроводжувалась змінами паренхіми простати, масивним набряком строми. На 12-ту добу в 40% тварин у вентральній частині ПЗ спостерігали підсилення деструкції тканини та знижен­ня тургору секреторних одиниць.

У всі терміни спостереження під дією супозиторіїв флагінат у дозах 25 мг/кг і 50 мг/кг відмічено нормалізацію складу крові і показника ШОЕ у щурів. Певно, у реалізації простатопротекторної дії важливе місце належить проти­запальним властивостям препарату. Про зменшення ознак запальної реакції та відновлення андрогенізації організму щурів свідчить зростання ФІ в 3,9 рази (доза 25 мг/кг) та збільшення МКСП в 1,4 рази (рис.1).

Завдяки антиоксидантним властивостям супозиторії флагінат у дозі 25 мг/кг на 12-ту добу вірогідно знижували вміст продуктів ПОЛ і відновлювали пул ВГ в гомогенаті простати та сироватці крові щурів у порівнянні з групою контрольної патології (рис. 2, 3).

Рис. 1. Вплив супозиторіїв флагінат на показники масового коефіцієнту сім’яних пухирців і фосфатазного індексу на моделі ксилолового простатиту (12-та доба).

Примітки:

1.\*– вірогідно по відношенню до інтактного контролю, р≤0,05;

2.\*\* – вірогідно по відношенню до контрольної патології, р≤0,05.

|  |
| --- |
|  |

Рис. 2. Зміни біохімічних показників у гомогенаті простати під впливом супози­торіїв флагінат на моделі ксилолового простатиту в щурів (12-та доба).

Примітки:

1.\*– вірогідно по відношенню до інтактного контролю, р≤0,05;

2.\*\* – вірогідно по відношенню до контрольної патології, р≤0,05.

Рис. 3. Зміни біохімічних показників у сироватці крові під впливом супози­торіїв флагінат на моделі ксилолового простатиту в щурів (12-та доба).

Примітки:

1.\*– вірогідно по відношенню до інтактного контролю, р≤0,05;

2.\*\* – вірогідно по відношенню до контрольної патології, р≤0,05.

Гістологічні дослідження підтвердили протекторну дію супозиторіїв флагінат, найбільш виражену в дозі 25 мг/кг. Мікроскопічна картина залозистої тканини ПЗ характеризувалась нормальним станом секреторних одиниць.

Встановлено, що референс-препарат виявляє простатопротекторну дію мен­­­шого ступеня вираженості, ніж супозиторії флагінат. Доказом цьому є від­сутність позитивних змін з боку МКСП, слабкіше, ніж під дією супозиторіїв флагінат, гальмування процесів ПОЛ у гомогенаті – в 1,6 рази, а у сироватці крові – в 1,3 рази, відновлення функції АОС повільніше, ніж під впливом флагінату, у 1,6 рази. Вивчення морфоструктури ПЗ показало, що лікувальний ефект супози­торіїв з олією насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг схожий з дією досліджуваного препарату, але в дозі 12,5 мг/кг.

Таким чином, аналіз результатів біохімічних і морфоло­гічних показників переконливо підтвердив, що простатопротекторний ефект супозиторіїв флагі­нат на моделі простатиту, викликаного аплікацією ксилолом, переважає такий референс-препарату.

Для остаточного вибору ефективної дози супозиторіїв флагінат прово­дили дослідження на моделі скипідарного простатиту. В основі гемодинамічних порушень лежить здатність скипідару подразнювати чутливі нервові закінчен­ня, розширювати судини, збільшувати їх крово­наповнення і порушувати мікроциркуляцію в залозистій тканині (Хейфец В.Х. и др., 1999).

Як і на попередніх моделях простатитів, підтвердженням тяжкості роз­витку запальної реакції є зміни з боку периферичної крові: лейкоцитоз і висока ШОЕ, які реєструвались максимально на 9-ту добу досліджень. Відмічено значне, у порівнянні з інтактним контролем, зменшення МКСП у 2,2 рази та ФІ в 1,7 рази. Підвищення інтенсивності поцесів ПОЛ у гомогенаті простати (ТБК-реак­тантів у 2,8 рази), а також зміни стану АОС (зменшення ВГ у 2,7 рази), спів­падають з даними літератури про важливу роль цих процесів в патогенезі ХП (Бердичевский Б.А., 2001).

На гістологічних зрізах ПЗ в дорзо-латеральній частині спостерігали різке розширення судин, секреторні одиниці зі зниженим тургором, а також масивну запальну інфільтрацію з перевагою в ній еозинофільних лейкоцитів, що вказувало на токсико-алергійний характер запалення. Через 15 діб структура основної маси секреторних одиниць покращувалась, але в окремих випадках зберігалась клітинна реакція в міжкомірцевій стромі.

Супозиторії флагінат у дозі 25 мг/кг вірогідно зменшували лейкоцитоз і ШОЕ на відміну від препаратів порівняння – супозиторіїв з мас­лом насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг і супозиторіїв “Просталін” у дозі 12 мг/кг. У тварин, яким уводили досліджуваний препарат, МКСП наближався до рівня інтактного контролю (0,48±0,06 і 0,56±0,03, відповідно), а ФІ підвищувався в 2,2 рази. Під дією референс-препаратів не відмічено вірогідних позитивних змін даних по­казників. Супозиторії флагінат сильніше, ніж пре­парати порівняння, знижу­вали процеси ліпопероксидації, що вказувало на виключення одного із патогене­тичних ланцюгів запалення ПЗ. Нормалізацію ВГ в гомогенаті простати відмічено тільки при застосуванні супозиторіїв флагінат і супозиторіїв з олією насіння гарбуза, що підтверджується даними літератури про антиоксидантні властивості останніх (Бомко Т.В. и др., 2002). Аналогічну динаміку змін даних показників під впливом досліджуваних препаратів спостерігали і на 15-ту добу розвитку простатиту. У дозі 50 мг/кг супозиторії флагінат проявляли менш виражену простатопротекторну активність.

Аналіз морфоструктури тканини ПЗ при введенні супозиторіїв флагінат у дозі 25 мг/кг вказує на відсутність в ній ознак запалення та гемодинамічних порушень. Подальше збільшення дози препарату до 50 мг/кг суттєво не відби­валось на структурно-функціональному стані простати. Після застосу­вання препаратів порів­няння ознаки запальння були відсутні тільки в 60% щурів, що свідчить про перевагу супозиторіїв флагінат за вираженістю простатопро­текторної дії.

Обов’язковою характеристикою лікарського препарату є його нешкідли­вість, що обумовило необхідність вивчення гострої токсичності досліджу­ваного препарату з визначенням LD50 і ступеня токсичності. За результатами вивчення гострої токсичності за методом Пастушенко Т.В. (1985) встановлено, що супо­зиторії флагінат при ректальному введенні щурам відносяться до класу “віднос­но нешкідливих речовин” (LD50 > 3000 мг/кг). Введення препарату щурам про­тягом 14-ти діб у дозі 25 мг/кг і 50 мг/кг свідчить про відсутність у нього місцевоподразнюючої дії. Проведені макроско­пічні та мікроскопічні досліджен­ня не виявили структурних порушень в слизовій оболонці прямої кишки.

Таким чином, на підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що супозиторії флагінат завдяки виразним протизапальним, аналь­гетичним, антиоксидантним, мембранопротекторним та антимікробним власти­востям проявляють виражену простатопротекторну дію і мають перевагу над референс-препаратами. Висока ефективність, нешкідливість, доступність для широкого кола населення нового вітчизняного простатопротекторного препарату – супозиторіїв флагінат є підставою для проведення клінічних досліджень з подальшим застосування його в андрологічній практиці в комплексній терапії простатитів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення даних про перспективність пошуку нових простатопротекторів рослинного походження і запропановане нове вирішення наукового завдання, що виявляється в експери­ментальному дослідженні ефективності супозиторів флагінат для лікування простатитів.

1. Встановлено антиексудативний ефект супозиторіїв флагінат на різних моделях гострого запалення: карагеніновому, зимозановому набряках та декстрановому запаленні. Показано, що механізм протизапальної дії препарату пов’язаний з інгібуючим впливом на простагландиновий і лейкотрієновий компоненти запалення та менш на гістаміновий і кініновий. Доказана відсутність впливу допоміжних речовин, що входять до складу супозиторіїв, на антиексудативну активність субстанції.

2. Супозиторії флагінат у дозі 25 мг/кг виявляють виражений анальге­тичний ефект (37,8%) на рівні субстанції флагінат (38,9%); високу мембрано­стабілізуючу активність (57,7%), яка порівнюєься з такою субстанції флагінат (58,4%) та вітаміна Е (54,4%).

3. Досліджуваний препарат чинить бактерицидну дію по відношенню до клінічно значимих при простатитах штамах мікроорганізмів: E.coli, P.aerugino­sa, P.mirabilis, B.subtilis. Антибактеріальна активність супозиторіїв флагінат по відношенню щодо E.coli перевищувала антибактеріальну дію референс-препа­рату – супозиторіїв “Просталін”. Зони затримки росту мікроорганізмів були більше в 1,7 рази (для музейного штаму) і в 1,5 рази (для клінічного штаму).

4. Встановлена фармакотерапевтична ефективність супозиторіїв флагінат (25 мг/кг) на експериментальних моделях простатитів: хлоретиловому, ксилоло­вому, скипідарному. В механізмі простатопротекторної дії нового препарату основна роль на­ле­жить їх мем­браностабілізуючим, антиоксидантним і анти­ексуда­тивним влас­тивостям. Вста­новлено перевагу супозиторіїв флагінат над супозиторіями з олією насіння гарбуза (60 мг/кг) і супозиторіями “Просталін” (12 мг/кг) за вираженістю простатопротекторної дії, а саме: здатністю пригні­чувати запальний процес, процеси перекисного окиснення ліпідів, відновлю­вати активність антиок­сидантної системи та нормалізувати морфо­структуру передміхурової залози.

5. Показано, що супозиторії флагінат належать до класу відносно нешкід­ливих речовин (LD50> 3000 мг/кг при ректальному введенні) і не чинять місце­вопод­разнюючої дії на слизову оболонку прямої кишки.

**Список опублікованих праць за темою дисертаціїї**

1. Малек Фуад Еззеддін, Риженко І.М., Міщенко О.Я. Вивчення ефектив­ності супозиторіїв”Флагінат” на моделі ксилолового простатиту // Вісник фар­мації. – № 2 (38). – 2004. – С.71-74. (Особистий внесок здобувача: участь у тео­ре­­тичному обгрунтуванні дослідження, проведенні експерименту, аналізі одер­жаних результатів, підготовці статті до друку).

2. Малек Фуад Еззеддін, Риженко І.М., Міщенко О.Я. Експериментальне дос­лідження простатопротекторної активності супозиторіїв “Флагінат” на мо­делі скипідарного простатиту // Медична хімія. – Т.6, № 4. – 2004. – С.98-101. (Особистий внесок здобувача: участь у тео­ре­­тичному обгрунтуванні дос­лідження, проведенні експерименту, аналізі одер­жаних результатів, підготовці статті до друку).

3. Малек Фуад Еззеддін, Риженко І.М., Лар’яновська Ю.Б., Міщенко О.Я. Фармакологічне вивчення супозиторіїв “Флагінат” на моделі експеримен­тального хлоретилового простатиту // Клінічна фармація. – Т.8, № 4. – 2004. – С.42-45. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних дос­ліджень, аналізі та узагальненні результатів, підготовці статті до друку).

4. Малек Фуад Еззеддін, Силаєва Л.Ф., Риженко І.М., Лар’яновська Ю.Б. Дослідження антимікробної дії та токсичних властивостей супозиторіїв “Флагінат” // Клінічна фармація. – Т.9, № 3. – 2005. – С.48-50. (Особистий вне­сок здобувача: участь у проведенні експерименту, аналізі одержаних резуль­татів, підготовці статті до друку).

5. Малек Фуад Еззеддін. Дослідження протизапальної та анальгетичної ак­тив­ності субстанції і супозиторіїв “Флагінат” // Матеріали IV Української нау­ко­во-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармако­логії “Актуальні питання фармакології”. Ч.ІІ. – Вінниця, 7-8 жовтня 2004 р. – С.91-92.

6. Малек Фуад Еззеддін, Борисенко Т.А., Савченко Я.П., Риженко И.М. Эффективность применения суппозиториев “Флагинат” при эксперименталь­ном простатите // Тези доповідей міжвузівської студентської наукової конфе­ренції “Актуальні питання створення нових лікарських засобів”. – Харків, 13-14 квіт­ня 2004 р. – С.168.

7. Малек Фуад Еззеддін, Риженко І.М., Міщенко О.Я. Вивчення ефектив­ності супозиторіїв флагінат на експериментальних моделях простатитів // Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції “Наука і освіта 2004”. Т.48. – Дніпропетровськ, 10-25 лютого 2004 р. – С.31-32.

8. Долгова О.Ю., Малек Фуад Еззеддін, Риженко І.М. Дослідження меха­нізму протизапальної дії супозиторіїв флагінат // Тези доповідей міжвузівської студентської наукової конференції “Наукові основи створення лікарських засобів”. – Харків, 14-15 квітня 2005 р. – С.199.

9. Малек Е.Ф. Вивчення мембраностабілізувальної активності супози­торіїв флагінат // Міжнародна студентська наукова конференція “Молодь – медицині майбутнього”. – Одеса, 21-22 квітня 2005 р. – С.102.

10. Малек Фуад Еззеддін, Силаєва Л.Ф., Риженко І.М. Вивчення фарма­кодинамічних властивостей супозиторіїв “Флагінат” // Матеріали VI Націо­нального з’їзду фармацевтів України ”Досягнення та перспективи роз­витку фарма­цев­тичної галузі України”. – Харків, 28-30 вересня 2005 р. – С.557.

11. Яковлєва Л.В., Лар’яновська Ю.Б., Міщенко О.Я., Котелевець Н.В., Зайченко Г.В., Малек Фуад Еззеддін, Дроговоз В.В. Методичні рекомендації „Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування проста­титів”. – К.: 2005. – 35 с.

**анотацІя**

**Малек Ф.Е. Фармакологічне вивчення нового рослинного препарату – супозиторіїв флагінат для лікування простатитів. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія – Національний фармацевтичний універси­тет, Харків, 2006.

Проведено фармакологічне вивчення нового рослинного препарату – су­по­зиторіїв флагінат, розроблених на основі субстанції флагінат, отриманої з тра­ви звіробою звичайного. Показано, що супозиторії флагінат у дозі 25 мг/кг мають широкий спектр фармакологічної активності: антиексудативну, анальге­тичну та мембраностабілізуючу, яка була на рівні субстанції флагінат і вітаміна Е. Препа­рат виявляв бактерицидну дію по відношенню до E.coli, P.aeruginosa, P.mira­bilis, B.subtilis. Антибактеріальна активність супозиторіїв флагінат від­носно E.co­li перевищувала таку референс-препарата “Просталін”.

При вивченні простатопротекторної дії супозиторіїв флагінат на білих щурах на моделях простатиту з гемодинамічними порушеннями в тканині перед­міхурової залози (хлоретиловому, кси­лоловому, скипідарному) встанов­лено їх переваги над супозиторіями з олією насіння гарбуза (60 мг/кг) та супози­торіями “Просталін” (12 мг/кг) за здатністю зменшувати запальну реак­цію, пригнічувати процес ліпопероксидації, відновлювати активність антиокси­дантної системи та морфофункціональний стан простати. Супозиторії флагінат є “відносно нешкідливими”, не чинять місцевоподраз­нюючої дії на слизову оболонку прямої кишки.

Таким чином, в ході експериментальних досліджень встановлена проста­топротекторна дія супозиторіїв флагінат, що доводить перспективність його застосування для лікування простатитів.

**Ключові слова:** супозиторії флагінат, протизапальна, анальгетична, мем­бра­ностабілізуюча активність, антиоксидантні, антибактеріальні власти­вості, простатопротекторна дія, простатит.

**анНотация**

**Малек Ф.Э. Фармакологическое изучение нового растительного пре­парата – суппозиториев флагинат для лечения простатитов. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – национальный фармацев­тический университет, Харьков, 2006.

Проведено фармакологическое изучение нового растительного препара­та – суппозиториев флагинат, разработанного на основе субстанции флагинат, полученной из травы зверобоя обыкновенного.

Изучение фармакодинамики показало, что суппозитории флагинат в дозе 25 мг/кг (за действующей субстанцией) оказывали выраженную антиэкссу­дативную активность на моделях с различным механизмом развития воспа­лительной реакции (каррагениновом, зимозановом отеке и декстрановом воспа­лении) и не отличалась от эффекта субстанции флагинат в той же дозе. Уста­новлено, что механизм их противовоспалительного действия связан с угне­тением синтеза простагландинов и лейкотриенов и, в меньшей степени, с влия­нием на гистаминовый и кининовый компоненты воспаления.

Исследуемый препарат обладал анальгетическим действием (37,8%) и оказывал влияние на периферический механизм формирования боли на уровне субстанции флагинат, но уступал в 1,5 раза вольтарену (8 мг/кг).

На основании результатов проведенных исследований установлена вы­сокая мембраностабилизирующая активность суппозиториев и субстанции фла­гинат (57,7% и 58,4%, соответственно), которая не отличалась от таковой у вита­мина Е (54,4%), что объясняется наличием в составе субстанции поли­феноль­ных соединений.

Изучение антимикробных свойств препарата по методу «колодцев» свидетельствует о его широком спектре антибактериальной активности по отно­шению к музейным и клиническим штаммам: E.coli, P.aeruginosa, P.mirabilis, B.subtilis. Наибольшую активность суппозитории флагинат прояви­ли по отношению к E.coli, которая достоверно превышала таковую у препарата сравнения – суппозиториев «Просталин». Выраженные бактерицид­­ные свойст­ва исследуемого препарата обусловлены дубильными веществами, эфирными маслами, фитонцидами, которые входят в состав субстанции.

Исследование суппозиториев флагинат на моделях простатитов с нару­шением микроциркуляции и развитием воспаления в ткани предстательной железы (хлор­этиловом, ксилоловом и скипидарном) показало наличие у них выраженных простатопротекторных свойств. По способности уменьшать воспа­ли­тельную реакцию в крови и ткани простаты крыс, угнетать процессы пере­кисного окисления липидов, восстанавливать активность эндогенной антиок­сидантной системы они пре­восходили суппозитории с маслом семян тыквы и суппозитории “Просталин”. Данные результаты подтверждены гистологичес­ким изучением морфострук­туры простаты.

Суппозитории флагинат являются “относительно безвредным” препара­том. При проведении макро- и микроскопических исследований не обнаружено струк­турных нарушений в слизистой оболочке прямой кишки, что свиде­тельствует об отсутствии у них местнораздражающих свойств.

Суппозитории флагинат пряв­ляют выраженное простатопро­тек­торное действие за счет проти­вовоспалительных, анальгезирую­щих, мембраностабили­зирующих, антиок­си­дантных, противомик­роб­ных свойств и могут быть реко­ендо­ваны для патогенетического лечения простатитов.

**Ключевые слова:** суппозитории флагинат, противовоспалительная, анальгезирующая, мембраностабилизирующая актив­ность, антиоксидантные, анти­бактериальные свойства, простатопротекторное действие, простатит.

**summary**

**Malek Fouad Ezzeddine “Pharmacological investigation of new plant origin drug – suppositories Flaginat in treatment of prostatitis. -** Manuscript.

Thesis for reaching the scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences (PhD) on speciality – 14.03.05 – pharmacology. - National University of Pharmacy. – Kharkiv. - 2006.

The pharmacological investigation of new plant origin drug – suppositories Flaginat (containing flaginat which is obtained from the herb of Hypericum perforatum) was carried out.

It was learnt that suppositories Flaginat (dose 25 mg/kg) have many phar­macological effects such as antiexudative, analgesic, membrane stabilizing. The effect of suppositories Flaginat was the same as effect of pure Flaginat and vitamin E. The drug has bactericidal effect to E.coli, P.aeruginosa, P.mirabilis, B.subtilis. Suppositories Flaginat antibacterial effect to E.coli is more than the same effect of drug “Prostalin”. During the investigation of prostate protective effect of suppo­sitories Flaginat in experimental prostatitis with haemodynamic disorders in prostate (chlorethyl-induced, xylol-induced prostatitis; prostatitis, caused by thurpintine oil) the advantages of suppositoties Flaginat in comparison to suppositories with Pumpkin seeds (60 mg/kg) oil and suppositories “Prostalin” (12 mg/kg) were established. These advantages are ability to diminish the inflammation, to inhibit the lipope­roxidation, to restore the activity of antioxidant system and morpho-functional state of prostate. Suppositories Flaginat are relatively nontoxic, don’t cause local-irritating effect to the rectum mucous membrane.

Thus our experiments proved the prostate protective effect of suppositories “Flaginat”, that are useful for prostatitis treatment.

**Key words:** suppositories Flaginat, anti-inflammatory, analgesic, membrane stabilizing effect, antioxidant, antibacterial properties, prostate protective effect, prostatitis.

Підписано до друку 21.09.2006 р. формат 60х84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк різографія.

Умов. друк. арк.1,25. наклад 100 прим. Замов. № 565

Віддруковано з оригінал-макету на ФОП „Петрова І.В.”

м. Харків, Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. 778-60-34

свідоцтво про держреєстрацію В00 № 948011 від 03.01.03р.

свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої

продукції. Серія ХК № 134 від 23.02.05 р.

|  |  |
| --- | --- |
| Дисертація є рукопис. | |
| Робота виконана на кафедрі фармакології Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України, м. Харків | |
|  |  |
| Науковий керівник: | **доктор медичних наук, професор**  Риженко Ірина Михайлівна,  **Національний фармацевтичний універ­ситет,**  **МОЗ України, м. Харків,**  **професор кафедри фармакології** |
|  |  |
| Офіційні опоненти: | **доктор медичних наук, професор**  Дев’яткіна Тетяна Олексіївна**,**  **Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”**  **МОЗ України, м. Полтава, професор кафедри експери­ментальної та клінічної** **фармакології з клінічною імунологією та алергологією** |
|  |  |
|  | **кандидат біологічних наук, старший**  **науковий співро­бітник**  Бомко Тетяна Василівна  **ДП “Державний науковий центр лікарських засобів”,**  **м. Харків,** **старший науковий співробітник лабораторії біохімічної фармакології** |
|  |  |
| Провідна установа: | Харківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра фармакології з медичною рецептурою |

Захист дисертації відбудеться “\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2006 р. о \_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою м. Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету м. Харків 61168, вул. Блюхера, 4.

Автореферат розісланий “\_\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2006 р.

**Вчений секретар спеціалізованої**

**вченої ради, д. біол. н., проф. Л.М. Малоштан**

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>