ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ ЕКСТРАКТУ МАКЛЮРИ ТА ШЛЯХИ ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЇ

¹Зайченко Г.В. <https://orcid.org/0000-0001-8111-0436>

²Тацький Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-3305-3075>

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

anna.zajjchenko@gmail.com

Актуальність. Є експериментальні дані про простатопротекторну активність олійного екстракту маклюри помаранчевої (ОЕМ) у щурів з сульпірид індукованою гіперплазією передміхурової залози (СГПЗ), у яких нормалізувався простатичний індекс, покращилися біохімічні показники та морфофункціональний стан простати. Однак механізм реалізації корегуючого впливу залишається невідомим.

Мета: вивчити внесок гормонопосередкованих сигнальних шляхів у механізм фармакологічної дії олійного екстракту маклюри у формі ректальних супозиторіїв при експериментальній гіперплазії простати у щурів.

Матеріали та методи. На 60 щурах обох статей досліджена гостра токсичність діючої речовини при внутрішньошлунковому введенні OEM (доза за діючою речовиною 5000 мг/кг, n=12) або супозиторної маси з OEM (доза за діючою речовиною 1500 мг/кг, n=12). При ректальному введенні токсичність досліджували при введенні OEM (доза за діючою речовиною 1000 мг/кг, n=12) або супозиторної маси (доза за діючою речовиною 300 мг/кг, n=12). Групу інтактного контролю склали 12 щурів. Модель СГПЗ відтворювали у самців щурів (вік 9-11 міс.) масою 330-360 г (n=18) введенням сульпіриду (40 мг/кг, внутрішньочеревно, 30 діб). Щури контрольної групи (n=6) отримували 0,5 мл 0,9 % NaCl, внутрішньом'язово. З 31 по 51 добу експерименту щурам у лікувальному режимі вводили супозиторії з OEM (380 мг/кг, n=12) або препарат порівняння Простаплант форте (35 мг/кг, n=6) один раз на добу. Імуноферментним методом у сироватці крові визначали вміст тестостерону (Тс) та Е2, рівень 5 α -дигідротестостерону (5 α -ДГТ). У гомогенаті простати досліджували вміст 5 α -редуктази (5 α R), а також концентрацію андрогенних (AR) та естрогенних (ER α) рецепторів.

Результати. При введенні максимально можливих кількостей OEM токсичного впливу на стан внутрішніх органів не встановлено, не було й жодного випадку загибелі тварини. Застосування супозиторіїв з OEM у щурів із СГПЗ нормалізувало вміст статевих гормонів. Виявлено суттєве інгібування активності 5 α R, зменшення вмісту AR, зростання вмісту ER α . У групі з введенням Простаплант форте спостерігали аналогічні покращення. Зроблено припущення, що реалізація антипроліферативного ефекту OEM відбувається за рахунок коекспресії ER α та ER β , що призводить до блокування здатності ER α реагувати на ліганд (естроген) та до зменшення клітинної проліферації.

Висновки. 1. Екстракт маклюри відноситься до IV класу токсичності при внутрішньошлунковому та ректальному введенні (малотоксичні речовини). 2. Використання супозиторіїв з OEM у щурів з СГПЗ нормалізує функціональну активність передміхурової залози, що підтверджується нормалізацією вмісту статевих гормонів. 3. Екстракт маклюри на рівні клітин залози інгібує активність 5 α -редуктази, зменшує вміст рецепторів андрогенів та відношення тестостерон/рецептори андрогенів, подібно дії лікарських засобів інгібіторів 5 α -редуктази. 4. Фітосупозиторії з екстрактом маклюри у дозі 380 мг/кг не поступаються за ефективністю простатопротекторної дії препарату порівняння Простаплант форте дозою 35 мг/кг.

Ключові слова: сульпірид, гіперплазія простати, щури, статеві гормони, 5 α -редуктаза, рецептори андрогенів, рецептори естрогенів.

Актуальність. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – найпоширеніше багатофакторне ендокринне захворювання чоловіків старшої вікової групи. Передміхурова залоза (ПЗ) відіграє важливу роль у складних перетвореннях статевих стероїдів, для чого у залозі зонально експресуються майже всі ферменти їх метаболізму. Завдяки цьому відбувається перетворення андростендіону та тестостерону (Тс) або в андрогени при дії 5 α -редуктази (5 α R) – у 5 α -андростандіон та 5 α -дигідротестостерон (5 α -ДГТ) або при дії ароматази – в естрогени (естрон та естрадіол, Е2) [1]. Гормональний ефект реалізується через відповідні андрогенні (AR) або естрогенні рецептори (ER), роль яких у розвитку ДГПЗ розглядається поруч зі змінами рівнів стероїдів та активності ферментів їхнього метаболізму,

що спостерігається при цьому захворюванні. Натепер не існує однозначного погляду щодо механізмів розвитку ДГПЗ, але більшість дослідників такими вважають порушення балансу між андрогенами та естрогенами при старінні (переважно зниження вмісту Тс), зміни активності 5 α R з надмірним утворенням 5 α -ДГТ, який сприяє проліферації епітелію з супутнім дисбалансом між апоптозом та проліферацією. Повідомляють про більш значну активність 5 α R у гіперплазованій простаті та меншу активність 3 α -гідроксистероїддегідрогенази та 3 β -гідроксистероїддегідрогенази, які катаболізують ДГТ, у порівнянні з нормальними тканинами залози. Участь естрогенів у розвитку ДГПЗ розглядають: а) як безпосереднього індуктора гіперплазії, б) як інгібітора секреції гонадотропінів з подальшим зменшенням синтезу Тс

ячком, в) як синергіста 5 α -ДГТ при гіперплазії стром, та г) як безпосереднього регулятора через ER у клітинах ПЗ [1-3]. Щодо ролі рецепторів стероїдів, то значних відмінностей у рівнях експресії AR, які експресуються переважно в епітелії протоків при ДГПЗ, не виявлено. Більше уваги дослідники приділяють двом формам рецепторів естрогенів ER α та ER β , які натеper вважають функціонально різними. Експресію ER α знаходять переважно, але не виключно, в стромі нормальної та гіперплазованої простати [4, 5]. Знайдено, що ER α стимулюють ріст клітин простати людини *in vivo*, і ці рецептори вважають відповідальними за проліферативний ефект E2 [6]. Іншому рецептору – ER β , який експресується здебільше у епітелії протоків, – приписують захисну роль через антиканцерогенний та проапоптогенний ефект [6, 7]. Але існує багато суперечливих результатів щодо точної ролі ER β у ПЗ, тому це питання потребує додаткових досліджень, особливо враховуючи можливість використання модулаторів цих рецепторів як фармакологічних агентів.

Хоча натеper єдиним патогенетичним засобом лікування ДГПЗ є інгібітори 5 α R, які зменшують концентрацію ДГТ та об'єм ПЗ, повідомляють про ряд побічних ефектів при їх застосуванні, серед яких статеві дисфункції, імпотенція, розлад еякуляції та зниження лібідо, гінекомастія [1]. Тому зберігається актуальність пошуку нових засобів лікування цієї патології з комплексною дією на організм. Перспективним об'єктом для фармакології є супліддя Маклюри помаранчової (*Maclura pomifera* (raf) Schneid.), багаті на біологічно активні речовини. Серед них флавоноїдні сполуки: флаванони сканденон, аурикулазін та найбільше – кемпферол (до 1,2 %), ізофлавоноїди, що має вітамін Р-подібну активність, а також поміферин [8-11]. Крім того, виявлено токоферол α -; γ -; β - та δ -токоферол, полісахариди [12], вільні амінокислоти [13]. Домінування ліпофільних сполук, переважно фітостеринів та ізофлавоноїдів, визначило доцільність розробки олійного екстракту маклюри (ОЕМ). Раніше була показана простатопротекторна активність OEM у щурів з сульпірид індукованою гіперплазією ПЗ (СГПЗ), у яких нормалізувався простатичний індекс, покращилися біохімічні показники та морфофункціональний стан простати [14]. Однак механізм реалізації корегуючого впливу залишається невідомим.

Мета: вивчити внесок гормонопосередкованих сигнальних шляхів фармакологічної дії олійного екстракту маклюри у формі ректальних супозиторіїв при експериментальній гіперплазії передміхурової залози у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На 60 щурах обох статей досліджена гостра токсичність діючої речовини при внутрішньощунковому введенні OEM (доза за діючою речовиною 5000 мг/кг) (n=12) або супозиторної маси з OEM (доза за діючою речовиною 1500 мг/кг) (n=12). При ректальному введенні токсичність досліджували при введенні OEM (доза за діючою речовиною 1000 мг/кг) (n=12) або супозиторної маси (доза за діючою речовиною 300 мг/кг) (n=12). Групу інтактного контролю склали 12 щурів.

Модель сульпірид індукованої гіперплазії ПЗ (СГПЗ) відтворювали у статевозрілих самців щурів (вік 9-11 міс., маса 330-360 г) (n=18) введенням сульпіриду (40 мг/кг, внутрішньочеревинно, 30 діб, Еглоніл, Sanofi-Aventis, Франція). Щури контрольної групи (n=6) отримували 0,5 мл 0,9 % NaCl, внутрішньом'язово.

З 31 по 51 добу експерименту щурам у лікувальному режимі вводили або супозиторії з OEM (дозою 380 мг/кг) (n=12), або препарат порівняння Простаплант форте (дозою 35 мг/кг) (n=6) один раз на добу.

Знеживлення тварин на 52 добу проводили шляхом швидкої декапітації, що відповідає вимогам «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Імуноферментним методом у сироватці крові визначали вміст Тс та Е2 наборами Тестостерон-ІФА та Естрадіол-ІФА (ХЕМА, Росія). Також був визначений рівень ДГТ тест-набором Dihydrotestosterone IFA (DRG ELISA, Фінляндія). У гомогенаті простати досліджували вміст 5 α R за допомогою тест-набору SRD5A2 ELISA Kit» (Aviva Systems Biology, США), а також концентрацію андрогенних (AR) та естрогенних (ER α) рецепторів, використовуючи тест-набори «Ar ELISA Kit (Rat)» та «Esr1 ELISA Kit (Rat)» (Aviva Systems Biology, США).

Перевірку нульової гіпотези про відсутність різниці між групами проводили із застосуванням U-критерію Манна-Уїтні. Різницю між групами вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів обох статей при введенні максимально можливих кількостей OEM та супозиторної маси з OEM токсичного впливу на стан внутрішніх органів не встановлено, не було й жодного випадку загибелі тварини. Ці дані дозволили віднести досліджувані речовини до IV класу токсичності при внутрішньощунковому та ректальному введенні, тобто, до класу малотоксичних речовин [15].

Результати визначень основних статевих гормонів наведено на рисунку 1. Так, моделювання СГПЗ призвело до суттєвих та достовірних гормональних змін. На тлі зростання концентрації Е2 (на 68,9 %) і зниження Тс (на 63,4 %) на 78,9 % зменшилося співвідношення Тс/Е2. При цьому на 94,1 % зросла концентрація ДГТ, який переважно відповідає за розвиток проліферативних процесів у простаті.

Відбувається суттєве зростання (майже вшестеро) співвідношення ДГТ/Тс.

Рис. 1. Рівень гормонів у сироватці крові щурів з сульпірид індукованою гіперплазією передміхурової залози (СППЗ) після введення супозиторіїв з OEM (група СППЗ+ОЕМ) або Простаплант форте (група СППЗ+ПП). За 100 % прийняті результати інтактних тварин. Тс – тестостерон, нмоль/л; Е2 – естрадіол, пмоль/л; ДГТ – дигідротестостерон, нмоль/л. * – вірогідні відмінності від контролю, $p < 0,05$; ■ – вірогідні відмінності від групи СППЗ, $p < 0,05$.

Застосування у лікувальному режимі супозиторіїв з OEM призвело до збільшення вмісту Тс, нормалізації вмісту ДГТ на тлі зменшення Е2. Це відбулося на збільшенні співвідношення Тс/Е2 у порівнянні з контрольною групою, тобто, відбувається нормалізація гормонального фону. У групі з введенням Простаплант форте (група СППЗ+ПП) спостерігали аналогічні покращення. За ефективністю впливу на гормональні показники супозиторії з OEM не поступалися препарату порівняння.

Дослідження внутрішньоклітинних змін виявило суттєве зростання вмісту 5αR у щурів з СППЗ (на 54 %) та вмісту рецепторів: AR (на 329 %) та ERα (на 93 %) (рис. 2).

Рис. 2. Показники клітинних змін у простаті щурів з сульпірид індукованою гіперплазією залози (СППЗ) після введення супозиторіїв з OEM (група СППЗ+ОЕМ) або Простаплант форте (група СППЗ+ПП). За 100 % прийняті результати інтактних тварин. 5αR – 5α-редуктаза, нг/мл; AR – рецептори андрогенів, нг/мл; нмоль/л; ER – рецептори естрогенів, нг/мл; Тс – тестостерон, нмоль/л; ДГТ – дигідротестостерон, пмоль/л; Е2 – естрадіол, пмоль/л. * – вірогідні відмінності відносно контролю, $p < 0,05$; ■ – вірогідні відмінності відносно групи СППЗ, $p < 0,05$.

Зростання концентрації AR у цій експериментальній моделі, скоріше за все, індуковано підвищеним вмістом пролактину, що відбувається при введенні сульпіриду [16]. При таких змінах зменшується коефіцієнт Тс/AR (на 88,2 %), хоча величина ДГТ/AR суттєво не змінюється, можливо, за рахунок зростання й вмісту цього метаболіту Тс. Співвідношення AR/ER зросло на 72,7 % за рахунок більшого зростання вмісту саме AR. Це може свідчити про підвищення чутливості залози до андрогенів, бо відомо, що гіперестрогенія підвищує кількість або щільність AR у простаті [17].

Тому позитивним є факт того, що застосування супозиторіїв з OEM у щурів з СППЗ призводить до нормалізації усіх досліджених гормональних показників, а на клітинному рівні інгібує активність 5αR, зменшує вміст AR та відношення Тс/AR подібно дії лікарських засобів-інгібіторів 5α-редуктази.

Щодо виявленого при застосуванні OEM у ПЗ підвищення вмісту ERα, то це може бути пов'язане з підвищеною концентрацією Е2 та ефектом up regulation щодо ERα у простаті щурів [18]. Можна думати, що нормалізація вмісту Тс, у свою чергу, сприяла підвищенню експресії ERβ за таким же механізмом, як це показано у прямих експериментах [18]. А завдяки наявності в OEM фітоестрогенів, селективних до цього типу рецепторів, також слід очікувати активації ERβ [19]. Вірогідна коекспресія ERα та ERβ може призводити до блокування здатності ERα реагувати на ліганд (естроген) та зменшення клітинної проліферації [20]. Такий ефект ERβ обумовлений прямим зв'язуванням рецептора з генами регуляції апоптозу та клітинного циклу [21]. Тобто, можливо, що саме за таким механізмом (пригнічення активності ERα при коекспресії обох типів рецепторів) реалізується антипроліферативна дія OEM у простаті при моделюванні СППЗ.

У групі, що отримувала Простаплант форте, спостерігалися аналогічні зміни, як відносно гормонального тла, так і показників внутрішньоклітинних змін. Але у цій групі не відмічено такої надекспресії ERα та зростання співвідношення Е2/ERα й Тс/AR. Скоріше за все, такі відмінності пов'язані з різним складом OEM та ПП, а саме – наявністю комплексу макро- та мікроелементів (цинк, селен, мідь, залізо), вітамінів, ресвератрола, ізофлавонов та ін., що забезпечує значний антиоксидантний ефект та перешкоджає надмірному ПОЛ, до продуктів якого дуже чутлива ПЗ.

ВИСНОВКИ

1. Олійний екстракт маклюри та супозиторна маса з екстрактом маклюри відносяться до IV класу токсичності при внутрішньошлунковому та ректальному введенні (малотоксичні речовини).
2. Використання супозиторіїв з екстрактом маклюри у щурів з гіперплазією простати нормалізує функ-

ціональну активність передміхурової залози, що підтверджується нормалізацією вмісту статевих гормонів.

3. Екстракт маклюри у щурів з гіперплазією простати на рівні клітин залози інгібує активність 5 α -редуктази, зменшує вміст рецепторів андрогенів та відношення тестостерон/рецептори андрогенів, подібно дії лікарських засобів інгібіторів 5 α -редуктази.
4. Фітосупозиторії з екстрактом маклюри у дозі 380 мг/кг не поступалися за ефективністю простатопротекторної дії препарату порівняння Простаплант форте дозою 35 мг/кг.

REFERENCES

1. Ho C.K.M., Habib F.K. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nature Reviews Urology*. 2011 Jan; 8(1): 29-32. DOI: 10.1038/nrurol.2010.207
View at: Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2010.207>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21228820/#:~:text=Estrogens%20and%20androgens%20have%20both,permissive%20role%20in%20BPH%20pathogenesis.>
2. Thomas JA, Keenan EJ. Effects of estrogen on the prostate. *Journal of Andrology*. 1994;15(2): 97-9.
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8056642/>
3. Setlur S.R., Mertz K.D., Hoshida Y. et al. Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer. *J. National Cancer Institute*. 2008 Jun 4; 100(11): 815-25. DOI:10.1093/jnci/djn150
View at: Publisher Site: <https://academic.oup.com/jnci/article/100/11/815/896334>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505969/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3073404/>
4. Tsurusaki T, Aoki D, Kanetake H, Inoue S, Muramatsu M, Hishikawa Y, Koji T. Zone-dependent expression of estrogen receptors alpha and beta in human benign prostatic hyperplasia. *J. Clin. Endo. Metab*. 2003 Mar; 88(3): 1333-40. DOI: 10.1210/jc.2002-021015
View at: Publisher Site: <https://academic.oup.com/jcem/article/88/3/1333/2845467>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629127/>
5. Zhang Z, Duan L, Du X, Ma H, Park I, Lee C, Zhang J, Shi J. The proliferative effect of estradiol on human prostate stromal cells is mediated through activation of ERK. *Prostate*. 2008 Apr; 68(5): 508-16. DOI: 10.1002/pros.20722
View at: Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.20722>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18213633/>
6. Attia D.M., Ederveen A.G. Opposing roles of ERa and ERb in the genesis and progression of adenocarcinoma in the rat ventral prostate. *Prostate*. 2012 Jun 15; 72(9): 1013-22. DOI:10.1002/pros.21507
View at: Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.21507>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025007/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/22025007>
7. Nakajima Y, Akaogi K, Suzuki T, Osakabe A, Yamaguchi C, Sunahara N, Ishida J, Kako K, Ogawa S, Fujimura T, Homma Y, Fukamizu A, Murayama A, Kimura K, Inoue S, Yanagisawa J. Estrogen regulates tumor growth through a nonclassical pathway that includes the transcription factors ERb and KLF5. *Science Signaling*. 2011 Apr 12;4(168):ra22. DOI:10.1126/scisignal.2001551.
View at: Publisher Site: <https://stke.sciencemag.org/content/4/168/ra22>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487105/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/21487105>
8. El-Sohly H.N., Joshi A., Li X.-C., Ross S.A. Flavonoids from maclura tinctoria. *Phytochemistry*. 1999 Sep; 52(1): 141-5. DOI: 10.1016/S0031-9422(99)00126-0
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942299001260?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10466226/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/10466226>
9. Marek J., Veselá D., Lisková M., Zemlicka M. Pomiferin. *Acta Crystallogr. C*. 2003 Mar.; 59(Pt 3):o127-8. DOI: 10.1107/S0108270103002300
View at: Publisher Site: <http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper/S0108270103002300>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12711784/>
Onlinelibrary: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1107/S0108270103002300>
10. Kupeli E., Orhan I., Tokar G., Yesilada E. Anti-inflammatory and antinociceptive potential of Maclura pomifera (Rafin.) Schneider fruit extracts and its major iso-flavonoids, scandenone and auricularin. *J. Ethnopharmacol*. 2006 Sep 19; 107(2): 169-74. DOI: 10.1016/j.jep.2006.02.021
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874106001231?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600547/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/16600547>
11. Ananikyan G.S., Ananikyan V.V., Eribekyan M.I., Mnat-sakanyan V.A., Panosyan G.A. [Osain and pomiferin are biologically active substances of orange makliura fruit tincture]. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015; 9(4): 673-5. [in Russian]
View at: Publisher Site: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7571>
12. Orynbasarova K.K. [Analysis of the polysaccharide composition of orange maclura fruits]. *KazNU Bulletin, Chemical Series*. 2011; 62(62): 52-3. [in Russian]
13. Makhatov B.K., Orynbasarova K.K., Torlanova B.O., Kudaibergenova S.M., Kislichenko V.S. Amino acids of orange maclura fruit. *Bulletin of Pharmacy*. 2011;

- 1: 46-8. [in Russian]
View at: Elibrary: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22888001>
URL: https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/VF_2011_-1_46-48.pdf
14. Korotkov V.A., Zaichenko A.V., Tatsky Yu.A., Kukhtenko A.S., Andriyanenkov A.V. Prostatoprotective activity of suppositories with maclura extract in a model of sulphiride BPH in rats. Pharmacy of Kazakhstan. 2015;12:19-22. [in Russian]
View at: Elibrary: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36424751>
  15. Preclinical studies of drugs. Guidelines. Ed. O.B. Stefanov. Kyiv, 2001: 74-97. [in Ukrainian]
View at: URL: <https://www.twirpx.com/file/537410/>
  16. Prins G. Prolactin influence of cytosol and nuclear androgen receptors in the ventral, dorsal and lateral lobes of the rat prostate. Endocrinology. 1987 Apr; 120(4): 1457-64. DOI: 10.1210/endo-120-4-1457
View at: Publisher Site: <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/120/4/1457/2541000?redirected-From=fulltext>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3493896/>
  17. Blanchere M., Berthaut I., Portois M.C., Mestayer C., Mowszowicz I. Hormonal regulation of the androgen receptor expression in human prostatic cells in culture. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 1998; 66(5-6): 319-26. DOI: 10.1016/S0960-0760(98)00056-9
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076098000569?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749837/>
  18. Asano K., Maruyama S., Usui T., Fujimoto N. Regulation of estrogen receptor alpha and beta expression by testosterone in the rat prostate gland. Endocrin Journal. 2003 Jun; 50(3): 281-7. DOI: 10.1507/endocrj.50.281
View at: Publisher Site: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/50/3/50_3_281/_article
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12940456/>
  19. Ansari M.A., Begum D., Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia. Ann. Saudi Med. 2008 May-Jun; 28(3): 174-8. DOI: 10.5144/0256-4947.2008.174.
View at: Publisher Site: <https://www.annsaudimed.net/doi/10.5144/0256-4947.2008.174>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18500180/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074428/>
  20. Nelson WA, Tilley WD, Neal DE, Carroll JS. Estrogen receptor beta in prostate cancer: friend or foe? Endocrine-related cancer. 2014 Aug; 21(4): T219-T234. DOI: 10.1530/ERC-13-0508
View at: Publisher Site: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/21/4/T219.xml>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402043/>
  21. Madak-Erdogan Z, Charn TH, Jiang Y, Liu ET, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Integrative genomics of gene and metabolic regulation by estrogen receptors a and b, and their coregulators. Molecular Systems Biology. 2013; 9: 676-8. DOI:10.1038/msb.2013.28.
View at: Publisher Site: <https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/msb.2013.28>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23774759/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964312/>

Article history
Received: 01.03.2021
Revision requested: 10.03.2021
Revision received: 20.03.2021
Accepted: 29.03.2021
Published: 31.03.2021

ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТА МАКЛЮРЫ ОРАНЖЕВОЙ И ПУТИ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ

¹Зайченко А.В., ² Тацкий Ю.А.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

anna.zajjchenko@gmail.com

Актуальность. В эксперименте показано, что у крыс с сульпирид индуцированной гиперплазией предстательной железы (СППЖ) при применении масляного экстракта маклюры оранжевой (МЭМ) нормализуется простатический индекс, улучшаются биохимические показатели и морфофункциональное состояние простаты. Однако механизм реализации корректирующего влияния остается неизвестным.

Цель: изучить вклад гормонально опосредованных сигнальных путей в механизм фармакологического действия масляного экстракта маклюры в форме ректальных суппозиторий при экспериментальной гиперплазии простаты у крыс.

Материалы и методы. На 60 крысах обоего пола изучена острая токсичность действующего вещества при внутривенном введении МЭМ (доза по действующему веществу 5000 мг/кг, n=12) или суппозиторной массы с МЭМ (доза по действующему веществу 1500 мг/кг, n=12). При ректальном введении токсичность исследовали при введении МЭМ (доза по действующему веществу 1000 мг/кг, n=12) или суппозиторной массы с МЭМ (доза по действующему веществу 300 мг/кг, n=12). Группу интактного контроля составили 12 крыс. Модель СППЖ создавали у самцов крыс (возраст 9-11 мес.) массой 330-360 г (n=18) введением сульпирида (40 мг/кг, внутривенно, 30 сут.). Крысы контрольной группы (n=6) получали 0,5 мл 0,9 % NaCl, внутримышечно. С 31 по 51 сут. эксперимента крысам в лечебном режиме вводили суппозитории с МЭМ (380 мг/кг, n=12)

или препарат сравнения Простаплант форте (35 мг/кг, n=6) один раз в сутки. Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли содержание тестостерона (Тс) и Е2, уровень 5 α -дигидротестостерона (5 α -ДГТ). В гомогенате простаты изучали содержание 5 α -редуктазы (5 α R), а также концентрацию андрогенных (AR) и эстрогенных (ER α) рецепторов.

Результаты. При введении максимально возможных количеств МЭМ токсического влияния на состояние внутренних органов не установлено, не было и случаев гибели животных. Использование суппозитория с МЭМ у крыс с СГПЖ нормализовало содержание половых гормонов. Выявлено существенное ингибирование активности 5 α R, уменьшение содержания AR, увеличение содержания ER α . В группе с введением Простаплант форте наблюдали аналогичные улучшения. Сделано предположение, что реализация антипролиферативного эффекта МЭМ осуществляется за счет коэкспрессии ER α и ER β , что приводит к блокированию способности ER α реагировать на лиганд (эстроген) и к уменьшению клеточной пролиферации.

Выводы. 1. Экстракт маклюры относится к IV классу токсичности при внутрижелудочном и ректальном введении (малотоксичные вещества). 2. Использование суппозитория с МЭМ у крыс с СГПЖ нормализует функциональную активность предстательной железы, что подтверждается нормализацией содержания половых гормонов. 3. Экстракт маклюры на уровне клеток железы ингибирует активность 5 α -редуктазы, уменьшает содержание рецепторов андрогенов и соотношение тестостерон/рецепторы андрогенов подобно действию лекарственных средств ингибиторов 5 α -редуктазы. 4. Фитосуппозитории с экстрактом маклюры в дозе 380 мг/кг не уступают по эффективности простатопротекторного действия препарату сравнения Простапланту форте в дозе 35 мг/кг.

Ключевые слова: сульпирид, гиперплазия простаты, крысы, половые гормоны, 5 α -редуктаза, рецепторы андрогенов, рецепторы эстрогенов.

PROSTATOPROTECTIVE EFFECT OF MACLURA POMIFERA OIL EXTRACT AND THE WAY IT IS IMPLEMENTED

¹ Zaychenko G.V., ² Tatskiy Yu.O.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

anna.zajchenko@gmail.com

Relevance. In the experiment, it was shown that in rats with a sulphiride induced prostate hyperplasia (SGP) which were treated by the Maclura Pomifera oil extract (OEM), a prostatic index is normalized, biochemical indicators and morphofunctional state of prostate are improved. However, the mechanism of implementing corrective influence remains unknown.

Objective: to exam the contribution of hormonally mediated signaling pathways of the mechanism of pharmacological effect of oil extract in the form of rectal suppositories at the experimental hyperplasia of prostate in rats.

Materials and methods. On 60 rats of both sexes, an acute toxicity of the active substance was studied with intragastric administration of OEM (dose on the active substance 5000 mg / kg, n = 12) or suppositories mass with OEM (dose for the active substance of 1500 mg / kg, n = 12). Under rectal administration, toxicity was investigated with the introduction of OEM (dose of the active substance 1000 mg / kg, n = 12) or suppositories mass with OEM (dose for the active substance 300 mg / kg, n = 12). A group of intact control amounted to 12 rats. The SGP model was created in rats (age 9-11 months, body mass 330-360 g, n = 18) by sulphiride (40 mg / kg, i.p., 30 days). The rats of the control group (n = 6) were obtained with 0.5 ml of 0.9% NaCl, i.m. From 31 to 51 days of experiment, rats in therapeutic mode were treated with OEM suppositories (380 mg / kg, n = 12) or a reference drug ProstaPlant Forte (35 mg / kg, n = 6) once a day. The testosterone (Tc) and E2 content, level 5 α -dihydrotestosterone (5 α -DHT) were determined by the immunoferment method in serum. In the prostate homogenate, the content of 5 α -reductase (5 α R) was studied, as well as the concentration of androgenic (AR) and estrogenic (ER α) receptors.

Results. Toxic influence on the internal organs and deaths of animals after the introduction of the maximum possible amounts of OEM were not observed. The use of suppositories with OEM in rats with SGP normalized the content of sex hormones. Significant inhibition of 5 α R activity and a decrease in the content of AR, as well as an increase in the content of ER α were detected. The group with the introduction of the ProstaPlant forte was observed similar improvements. It was assumed that the implementation of the antiproliferative effect of the MEM is carried out due to the coexpression of the ER α and ER β , which leads to the blocking of the ER α ability to react to the ligand (estrogen) and to a decrease in cell proliferation.

Conclusions. 1. Extract of Maclura refers to the IV class of toxicity with intragastric and rectal administration (low-toxic substances). 2. The use of suppositories with OEM in rats with SGPH normalizes the functional activity of the prostate, which is confirmed by the normalization of the content of sex hormones. 3. Extract of Maclura in the prostate cells inhibits 5 α -reductase activity, reduces androgen receptors and the testosterone ratio / androgen receptors as the same to drugs with 5 α -reductase inhibition action. 4. Phytosuppositories with OEM in a dose of 380 mg / kg do not inferior on the efficiency of the prostatoprotective action of the referens drag ProstaPlant forte in a dose of 35 mg / kg.

Key words: sulphirid, prostate hyperplasia, rats, sex hormones, 5 α -reductase, androgen receptors, e