

## ПРИМЕНЕНИЕ СВЕЧЕЙ «ТАМБУИЛ» У КРЫС С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**З.Ф. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>**

**М.М. ЕВСЕЕВА<sup>2</sup>**

**Х.Г. КАРАГУЛОВ<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*<sup>2</sup> Научный центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
им. акад. В.И. Кулакова,  
г. Москва*

*<sup>3</sup>ООО «Бивитекс», г. Нальчик*

*e-mail: evseevamm@gmail.com*

В статье изложены экспериментальные данные по изучению противовоспалительной активности свечей «Тамбуил» на модели интерстициального простатита у крыс *in vivo*. Установлено, что ректальное использование лекарственного препарата подавляет воспаление в предстательной железе самцов крыс, причем выраженность полученного эффекта зависит от дозы. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективе использования свечей «Тамбуил» в клинической практике.

Ключевые слова: экспериментальный простатит у крыс, свечи «Тамбуил», противовоспалительный эффект.

Эффективность лечения воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы с помощью тамбуканских пелоидов не вызывает сомнений ни у медиков, ни у пациентов. Однако рост частоты этих заболеваний, а также высокие требования страховой и частной медицины диктуют необходимость создания более удобных, эстетичных, богатых по разнообразию и готовых к применению форм пелоидов, обладающих всеми полезными свойствами знаменитых грязей, обеспечивая их широкое использование как на курортах, так и во внекурортных условиях [1, 4]. На протяжении многих лет ученые Пятигорской фармацевтической академии и научно-производственной фирмы «Бивитекс» ведут поиск новых удобных лекарственных форм на основе лечебных пелоидов знаменитого озера Тамбукан. В результате совместной деятельности созданы свечи, простота и доступность применения которых открывает широкие перспективы для внекурортного и даже домашнего грязелечения. Действующими веществами лекарственного препарата являются высокоактивные компоненты иловой грязи [2], обладающие известной противовоспалительной, антиканцерогенной, антиоксидантной, иммуномодулирующей и противовирусной активностью: хлорофиллы, каротиноиды и фосфолипиды сине-зеленых водорослей, ненасыщенные жирные кислоты (олеиновая, линолевая и линоленовая). Можно предположить, что благодаря указанным лечебным свойствам свечи «Тамбуил» займут достойное место в профилактике и лечении воспалительных заболеваний предстательной железы у мужчин. Однако внедрению в клиническую практику тех или иных новых лекарственных препаратов всегда предшествуют доклинические научные исследования, для чего используют различные модели экспериментального заболевания у тех или иных животных [5, 6]. В частности, при изучении противовоспалительного эффекта лекарственных средств, созданных для лечения простатита, ученые широко используют экспериментальную модель интерстициального (небактериального) простатита самцов крыс, так как лишь 5–10% случаев хронический простатит имеет бактериальную природу, а 60–65% составляет небактериальный простатит [3]. Преимуществом и достоинством такой экспериментальной модели является индукция воспалительного процесса, имеющего наибольшее сходство с патологическими изменениями в предстательной железе при простатите у мужчин [6].

**Цель работы:** изучить противовоспалительную активность свечей «Тамбуил» на модели острого интерстициального простатита у крыс *in vivo*.

**Материал и методы.** В эксперименте участвовали 59 половозрелых самцов белых крыс линии Вистар массой 180–200 граммов. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде, согласно регламенту Руководства по содержанию лабораторных животных в питомниках и экспериментально-биологических клиниках (вивариях), а также нормативным документам.

Для своих исследований мы использовали экспериментальную модель



интерстициального (небактериального) простатита по методике M.D. Lang и соавторов. По мнению авторов этой теории, наибольшие патологические изменения достигаются в слизистых железах, играющих ведущую роль в возникновении отека, гиперплазии и воспалительных изменений предстательной железы [6].

Индукцировали воспаление предстательной железы у самцов крыс раствором динитробензосульфоновой кислоты (ДНБС) 100 мг/мл в 50% этаноле в фосфатном буфере, для чего крысам под легким эфирным наркозом вставляли в мочеиспускательный канал стерильный полиэтиленовый катетер (PE 10) и через него производили инстилляцию 0,2 мл ДНБС в 50% этаноле. Глубину введения катетера и его позицию отработывали в предварительных экспериментах с помощью красителя – метиленового синего для того, чтобы при инстиляции ДНБС раствор достигал непосредственно вентральной простаты. По данным M.D. Lang и соавторов (2000), максимальные патологические изменения в простате выявляются через 48 часов после индукции воспаления, поэтому этот срок был использован нами для завершения эксперимента [6]. Эвтаназию крыс проводили с помощью фторотана, после чего извлекали вентральные простаты, взвешивали их и исследовали макро- и микроскопически. Эффективность «Тамбуила» оценивали по разнице массы вентральной простаты контрольных и леченных животных. Для макроскопического исследования простаты использовали 3-балльную шкалу, где +++ максимальная выраженность простатита; ++ умеренная выраженность простатита; + минимальные изменения; 0 – норма. При гистологическом исследовании простаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, заключали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, результаты оценивали по выраженности отека, инфильтрации лейкоцитами и геморрагии.

Результаты исследований были обработаны с помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

**Дизайн исследования.** Из лабораторных животных, участвующих в эксперименте, было сформировано 4 группы. 1-я группа – контрольная (n=9); 2-я группа – модель (n=10), то есть крысы с индуцированным простатитом без лечения; 3-я группа – основная (n=30), животные с индуцированным простатитом, получавшие лечение свечами «Тамбуил»; 4 группа – плацебо (n=10), этим животным с индуцированным простатитом вводили свечи, состоявшие только из основы (без действующего компонента). В свою очередь, крысы третьей группы, в зависимости от дозы лечебного препарата, были подразделены на 2 подгруппы: 3А (n=15) – однократная доза 20 мг/кг и 3Б (n=15) – однократная доза 10 мг/кг. Лечение крыс 3-й и 4-й групп начинали одновременно с индукцией простатита и осуществляли в течение двух дней. Свечу предварительно размягчали с помощью водяной бани и вводили ректально в 3 приема. Через 48 часов после индукции простатита и лечения всех крыс выводили из эксперимента эвтаназией.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При лечении экспериментальных крыс (группы 3А и 3Б) свечами «Тамбуил» в дозах 20 мг/кг и 10 мг/кг статистически значимо снижалась масса вентральной простаты по сравнению с моделью. Так, средняя масса простаты в 3А группе составила  $278 \pm 47$  мг/кг, в 3Б группе ее величина была  $303 \pm 5,6$  мг/кг, что достоверно меньше простаты у животных 2 группы (табл. 3). Полученные данные свидетельствовали об уменьшении отека воспаленной предстательной железы у самцов крыс под влиянием проводимой терапии.

Результаты изучения влияния лекарственного препарата «Тамбуил» (ректальные свечи) на массу вентральной простаты экспериментальных крыс представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Средняя масса вентральной простаты экспериментальных крыс

Средняя масса вентральной простаты, мг				
1 группа Интактный контроль (n=9)	2 группа Модель (простатит) (n=10)	3А группа Тамбуил 20 мг/кг (n=15)	3Б группа Тамбуил 10 мг/кг (n=15)	4 группа Плацебо (n=10)
248±8,1	437±6,2	278±47**	303±5,6*	404±8,2

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; (по сравнению с моделью)



Как видно из табл. 1, наиболее выраженные макроскопические признаки воспаления вентральной простаты были выявлены у крыс 2 группы (модель). Свечи «Тамбуил» в дозе 20 мг/кг существенно снижали выраженность воспаления, а в дозе 10 мг/кг их терапевтическое влияние было менее заметным.

Выраженность макроскопических признаков воспаления предстательной железы у крыс по группам представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Влияние свечей «Тамбуил» на макроскопические признаки воспаления предстательной железы у экспериментальных крыс**

1 группа Интактный контроль	2 группа Модель (простатит)	3А группа Тамбуил 20 мг/кг	3Б группа Тамбуил 10 мг/кг	4 группа Плацебо
0	+++	+	++	+++

+++ максимальная выраженность простатита; ++ умеренная выраженность простатита; + минимальные изменения; 0 – норма

При исследовании вентральных простат животных 1 группы гистологическая картина соответствовала норме.

У крыс 2 группы в просвете уретры мы наблюдали десквамацию эпителия, при этом в стенке уретры патологических изменений выявлено не было. В соединительной ткани простаты отмечалась выраженная диффузно-очаговая инфильтрация нейтрофилами. Отек стромы был резко выражен, отмечалось полнокровие, а также полиморфизм желез по размерам и форме. В просвете 70% желез определялся эозинофильный секрет. Железистая ткань в целом (84%) и ацинусы с секретом (42,8%) у крыс 2 группы превалировали, тогда, как объем стромы был существенно меньше, чем в 1 группе (табл. 3). В отдельных железах имелись многочисленные геморрагии и диффузное рассеяние нейтрофилов. В большинстве вентральных простат крыс этой группы мы наблюдали значительную инфильтрацию стромы нейтрофилами с резко выраженной деформацией желез, неравномерное заполнение ее секретом. В некоторых железах мы наблюдали скопление распадающихся нейтрофилов.

Показатели объемной плотности вентральных простат наглядно представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели объемной плотности вентральной простаты у экспериментальных крыс**

Группы	Объемная плотность, %			
	Железы	Строма	Ацинусы с секретом	Ацинусы без секрета
1 группа (интактный контроль)	75,0 ±1,6	25,0 ±1,6	30,5 ±2,6	21,1 ±2,0
2 группа (модель)	84,0 ±1,0	15,9 ±1,0	42,8 ±5,1	19,4 ±4,0
3А группа (Тамбуил 20 мг/кг)	71,3 ±2,1	28,6 ±2,1	15,3 ±3,1	38,1 ±2,7
3Б группа (Тамбуил 10 мг/кг)	77,2 ±9,2	22,8 ±9,2	33,0 ±2,2	25,1 ±1,7
4 группа (плацебо)	83,3±1,2	16,0±0,9	40,3±3,0	19,7±2,1

В большинстве случаев у животных 3А группы отек простаты был незначительно выражен, нейтрофилы отсутствовали. Процентное соотношение желез и стромы (по показателю объемной плотности) в простате не отличалось от такового в 1 группе (табл. 3).



Секрет желез простаты был гомогенный, а их форма более однородная в сравнении со 2 группой (модель).

У 72% крыс 3Б группы определялся отек стромы предстательной железы, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация, встречались участки нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации со скоплениями распадающихся нейтрофилов. Однако указанные изменения были выражены в меньшей степени, чем во 2 группе (модель). Показатели объемной плотности существенно не отличались от 2 группы, но статистически достоверно отличались от показателей 3 группы, получавшей в 2 раза большую дозу лечебного препарата (табл. 3).

Патологические изменения в предстательных железах крыс 4 группы (плацебо) были практически идентичны тем, которые выявлены во 2 группе (модель).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что использование лечебного препарата «Тамбуил» (ректальные свечи) у крыс *in vivo* в условиях экспериментального интерстициального простатита вызывает подавление воспалительной активности в предстательной железе и нормализует ее структуру. Кроме того, применение большей дозы (20 мг/кг) оказывает более выраженное противовоспалительное действие на ткани железы, то есть изучаемый лечебный препарат проявляет дозозависимый эффект. Полученные данные позволяют прогнозировать эффективность использования свечей «Тамбуил» в клинической практике.

### Литература

1. Евсева, М.М. Тамбуканская лечебная грязь в комплексном лечении женщин с тазовыми перитонеальными спайками и ретродевиацией матки / М.М.Евсева, Х.Г. Карагулов // Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». – М., 2011. – С. 342–343.
2. Карагулов, Х.Г. Разработка малоотходной технологии лекарственных препаратов пелоидов Тамбуканского озера, их исследование и стандартизация: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Х.Г. Карагулов. – Пятигорск, 2002. – 21 с.
3. Попков В.М. Применение мелатонина в комплексном лечении хронического простатита / В.М. Попков. – М.: Человек и лекарство, 2010. – С. 222–223.
4. Степанова, Э.Ф. Применение лечебной грязи во внекурортной терапии хронического воспаления органов малого таза / Э.Ф. Степанова, М.М.Евсева, Х.Г. Карагулов // Медицинский конгресс «Здравоохранение Северного Кавказа». – Кисловодск, 2010. – С.160–161.
5. Karlovsky, M.E. Theories of prostatitis etiology / M.E. Karlovsky, M.A. Pontary // Current Urology Reports. – 2002. – Vol. 3. – P. 307– 312.
6. Rat model of experimentally induced a bacterial prostatitis/ M.D. Lang, J.C. Nickel, E. Olson Merle et al. // The Prostate. – 2000. – Vol. 45. – P.201– 206.

## APPLICATION OF SUPPOSITORIES OF “THAMBUIL” ON RATS WITH INTERSTITIAL PROSTATITIS (Experimental research)

**E.F. STEPANOVA<sup>1</sup>**  
**M.M. EVSEVA<sup>2</sup>**  
**H.G. KARAGULOV<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

<sup>2</sup>*Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow*

<sup>3</sup>*LLC “Bivitex”, Nalchik*

*e-mail: evsevamm@gmail.com*

There are experimental findings on the anti-inflammatory activity of candles of “Thambuil” on a model of interstitial prostatitis in rats (*in vivo*) which are presented in this article. Experiment established that the rectal use of the medicinal drug “Thambuil” suppresses inflammation of the prostate gland in male rats. In addition the severity of the resulting effect depends on the dose. Based on these findings perspective of using suppositories of “Thambuil” in clinic practice is proved.

Key words: experimental rat’s prostate gland, suppositories of “Thambuil”, anti-inflammatory effect