



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86261

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/02

A61K 35/48

A61K 38/00

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) a200704038

(22) 12.04.2007

(24) 10.04.2009

(46) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.

(72) ІКСАНОВ РУСТАМ МУНІРОВІЧ, УСОСЄВА
ЛІДІЯ АЛЕКСЕЄВНА, МОРИГІНА ЛЮДМІЛА ВА-
ЛЕНТИНОВНА(73) ОТКРИТОЄ АКЦІОНЕРНОЄ ОБЩЕСТВО "НІ-
ЖЕГОРОДСКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗА-
ВОД"

(56) RU 2160114 C1, 10.12.2000

RU 2112504 C1, 10.06.1998

RU 2152204 C1, 10.07.2000

SU 1740004 A1, 15.06.1992

RU 2275205 C2, 27.04.2006

RU 2278681 C1, 27.06.2006

Галиахметов Ф.Х. Препараты простатилена в ле-
чении больных хроническим простатитом инфек-
ционной (хламидийной) природы: Автореф. дис.
на соиск. уч. степ. канд. мед. наук, Башкир. гос.
мед. ун-т.-Уфа.-2001.-23с.(57) 1. Засіб для лікування захворювань передмі-
хурової залози, виконаний у вигляді супозиторію,
що містить комплекс біорегуляторних пептидів
передміхурової залози великої рогатої худоби у
формі порошку з вмістом водорозчинних пептидів
не менш 20 % і основу, який відрізняється тим,
що він додатково містить антимікробний засіб, що
являє собою антибіотик або противірусний засіб з
групи синтетичних аналогів нуклеозидів, або про-
типротозойний засіб, або суміш антибіотика й про-типротозойного засобу, взятих у співвідношенні
1:1, або суміш противірусного засобу з групи син-
тетичних аналогів нуклеозидів і протипротозойного
засобу, взятих у співвідношенні 1:1, при наступно-
му співвідношенні компонентів, г на один супози-
торій:комплекс біорегуляторних пептидів передміхуро-
вої залози великої рогатої худоби - 0,05-0,4,
антимікробний засіб - не більше 0,7,
основа - достатня кількість для одержання супози-
торію масою 2,15-2,35г.2. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як
антибіотик він містить антибіотик із групи фторхі-
нолонів, зокрема ломефлоксацин, офлоксацин,
або із групи пеніцилінів, зокрема амоксицилін, ам-
піцилін, або із групи цефалоспоринов, зокрема це-
факлор, цефіксим, або із групи тетрациклінів, зок-
рема доксициклін, тетрациклін, або із групи
сульфаніламідів, зокрема ко-тримоксазол.3. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як
противірусний засіб він містить, зокрема рибаві-
рин, ламівудин.4. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як
протипротозойний засіб він містить протипрото-
зойний препарат із групи нітроїмідазолів, зокрема
метронідазол, орнідазол, тинідазол.5. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як
основу він містить будь-яку фармацевтично при-
йнятну основу для одержання супозиторію, зокре-
ма вітепсол, твердий жир, масло какао.Винахід відноситься до медицини й фармаце-
втичної промисловості, зокрема до створення но-
вих лікарських засобів для лікування захворювань
сечостатевої системи.Зараз захворювання передміхурової залози
займають істотне місце серед урологічної патоло-
гії, мають тенденцію до збільшення й здобувають
все зростаючу соціальну значимість.

(19) UA (11) 86261 (13) C2

Простатит - одне з найпоширеніших серед чоловіків урологічних захворювань.

Велику роль у розвитку простатиту грають перенесені раніше або існуючі інфекції, які крім залучення в патологічний процес сечівника можуть ускладнити плин запального процесу в простаті.

Лікування хворих простатитом спрямовано на ліквідацію інфекції й нормалізацію функцій передміхурової залози. У комплексну програму лікування, як правило, входять антибіотикотерапія, терапія препаратами, що поліпшують тонус судин, фізіотерапевтичні процедури, загальнозміцнювальні засоби, а також хірургічне втручання.

Зараз одним з перспективних напрямків у лікуванні простатиту є застосування засобів, спрямованих на стимуляцію неспецифічної реактивності організму, зокрема застосування препаратів природного походження. Для лікування простатиту застосовуються препарати рослинного походження (фітотерапія), ферменти й імунomodulators, зокрема, цитомедіни.

Цитомедіни - це пептиди з молекулярною масою 1000-10000 дальтонів. Вони мають здатність відновлювати порушені в результаті патологічного процесу або старіння специфічні функції тих органів і тканин, які служать вихідним матеріалом для їхнього одержання.

Істотним є наявність у розглянутих пептидів імунomodulatory властивостей.

Крім того, цитомедіни не мають молекулярної видоспецифічності, у результаті чого, отримані з їхнім використанням лікарські препарати, не мають антигенних властивостей і, як наслідок, побічних ефектів, що дає можливість відносно вільно варіювати дозування й курси лікування.

Одним із представників класу цитомединів є біорегуляторні пептиди передміхурової залози великої рогатої худоби (ВРХ) зі вмістом водорозчинних пептидів не менш 20%.

Фармакологічна дія комплексу біорегуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ дозволяє здійснювати патогенетичну терапію захворювань передміхурової залози й функціонально пов'язаних з нею органів, тому що біорегуляторні пептиди мають органотропну дію відносно простати.

Відомі склади різних лікарських препаратів, що містять комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ.

Одним з таких засобів є препарат «Раверон», що являє собою екстракт із передміхурової залози статевозрілих тварин, звільнений від андрогенних і естрогенних гормонів і білків. Препарат застосовують у початковій фазі аденоми передміхурової залози й при хронічному неспецифічному простатиті, випускається у вигляді ін'єкцій. Недоліком даного препарату є тривалий курс лікування, а при схильності до алергічних реакцій «Раверон» протипоказаний [Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина 1994, т.2, с.190].

Відомий ректальний засіб для лікування простатитів різної етіології, що містить як біологічно активну речовину рідкий очищений екстракт передміхурової залози ВРХ і наповнювачі: желатин, гліцерин і натрію карбонат-бікарбонатний буфер [патент РФ №2152204 на «Ректальний засіб»]. Цей

лікарський засіб сприяє посиленню циркуляції й поліпшенню відтоку секрету з передміхурової залози при корекції порушень, що супроводжують будь-які зміни кровообігу й трофіки передміхурової залози, тобто проявляє органотропні властивості, але при цьому даний лікарський засіб не вирішує проблему ліквідації інфекції.

Відомий також ректальний засіб для лікування хронічних простатитів різної етіології, що містить комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ, у якості якого використовують концентрат рідкого очищеного екстракту передміхурової залози ВРХ і компонент із активністю α -інтерферону людини, стабілізатор і наповнювачі: желатин, гліцерин і натрію карбонат-бікарбонатний буфер [патент РФ №2160114 на «Ректальний засіб для лікування хронічних простатитів»]. Даний лікарський засіб призначений для лікування хронічних простатитів різної етіології, що протікають на тлі імунodefіциту. Засіб являє собою комплексний препарат, що містить два біологічно активних засоби, які забезпечує його поліфункціональність, але при цьому не вирішує проблему ліквідації інфекції.

Найбільш близьким до засобу, що заявляється, по сукупності істотних ознак є лікарський засіб для лікування захворювань передміхурової залози «Витапрост» [патент РФ №2112504 на «Засіб для лікування захворювань передміхурової залози «Витапрост»].

Відомий засіб являє собою супозиторій, що містить комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ у формі порошку з вмістом водорозчинних пептидів не менш 20%, і основу. Засіб має органотропну дію відносно простати й використовується для лікування захворювань передміхурової залози й функціонально пов'язаних з нею органів. Проте рівень органотропної активності засобу обмежений вмістом у ньому комплексу біорегуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ, що обумовлений технологічним процесом. Крім того, засіб не має антимікробної дії.

Завданням винаходу є створення комплексного лікарського засобу у вигляді супозиторію для лікування захворювань передміхурової залози, який має високий рівень органотропної активності й високий рівень антимікробної дії.

Технічний результат від використання пропонуваного засобу полягає в підвищенні його органотропної активності й значному посиленні антимікробної дії, що дозволяє реалізувати етіотропну й патогенетичну терапію бактеріального простатиту.

В запропонованому засобі, що містить комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби у формі порошку із вмістом водорозчинних пептидів не менш 20% і основу, поставлене завдання відповідно до винаходу, вирішується тим, що засіб додатково містить антимікробний засіб, який представляє собою антибіотик або противірусний засіб, або протипротозойний засіб, або суміш антибіотика й протипротозойного засобу, узятих у співвідношенні 1:1, або суміш противірусного й протипротозойного засобів, узятих у співвідношенні 1:1, при наступному співвідношенні компонентів, г на один супозиторій:

Комплекс біореґуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,05-0,4
Антимікробний засіб - не більше 0,7

Основа - достатня кількість для одержання супозиторію масою 2,15-2,35г

Краще як антибіотик використовувати антибіотик із групи фторхінолінів, наприклад, ломефлоксацин, офлоксацин, або із групи пеніцилінів, наприклад, амоксицилін, ампіцилін, або із групи цефалоспоринів, наприклад, цефаклор, цефіксим, або із групи тетрациклінів, наприклад, доксициклін, тетрациклін, або із класу сульфаніламідів, наприклад, дотримоксазол.

Краще як протівірусний засіб використовувати, наприклад, рибавірин, ламівудин.

Краще як протипротозойний засіб використовувати протипротозойний препарат із групи нітроїмідазолів, наприклад, метронідазол, орнідазол, тинідазол.

Краще як основу використовувати будь-яку фармацевтично прийнятну основу, яка дозволяє одержати супозиторій, наприклад вітепсол, твердий жир, масло какао.

Введення в пропонований засіб одночасно комплексу біореґуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ і антимікробного засобу дозволяє одержати засіб у вигляді супозиторію:

- з високим рівнем органотропної активності, збільшення якої досягається, з одного боку, за рахунок збільшення в складі кількісного вмісту комплексу біореґуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ, а з іншого боку, за рахунок синергічного ефекту, обумовленого тим, що антимікробний засіб прискорює доставку біореґуляторних пептидів передміхурової залози ВРХ до ураженого органа, оскільки антимікробний засіб знімає набряк і поліпшує реологічні властивості крові;

- з високим рівнем антимікробної дії, що досягається, з одного боку, за рахунок введення до складу антимікробного засобу з бактерицидною і бактериостатичною дією на широкий спектр збудників, а з іншого боку, за рахунок синергічного ефекту, обумовленого тим, що біореґуляторні пептиди передміхурової залози, поліпшуючи мікроциркуляцію, нейтрофічні й імунні процеси в тканинах простати, сприяють більш ефективному всмоктуванню й посиленню дії антимікробного засобу.

Таким чином, дія пропонованого засобу є комплексною, що впливає як на збудника, так і на всі патологічні процеси в ураженому органі, що веде до підвищення ефективності лікування бактеріального запалення передміхурової залози й функціонально пов'язаних з нею органів.

Вміст лікувальних речовин у супозиторії масою (2,15-2,35г) установлено експериментально. Вміст комплексу біореґуляторних пептидів менш 0,05г на супозиторій не забезпечує необхідної лікувальної дії.

Вміст комплексу біореґуляторних пептидів більше 0,4г і антимікробних засобів більше 0,7г утрудняє технологічний процес виготовлення супозиторної маси.

Спосіб одержання пропонованого засобу

Окремо готують концентрати комплексу біореґуляторних пептидів передміхурової залози вели-

кої рогатої худоби у формі порошку із вмістом водорозчинних пептидів не менш 20% і антимікробного засобу із частиною основи, узяті з основою 1:1. Отримані концентрати змішують із основою, що залишилася, при температурі 38-40°C. Однорідну масу заливають у контурне коміркове впакування із полівінілхлоридної плівки і прохолоджують, що надалі дозволяє одержати супозиторії, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї, XI видання.

Нижче наведені приклади виготовлення пропонованого засобу у вигляді супозиторіїв.

Приклад 1

Розплавляють основу - вітепсол у кількості 1,862кг при температурі 55-65°C при перемішуванні. Комплекс біореґуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби у формі порошку із вмістом водорозчинних пептидів не менш 20% у кількості 0,596кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Порошок антибіотика - ломефлоксацину в кількості 1,042кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Отримані концентрати завантажують у вітепсол, що залишився, при перемішуванні до одержання однорідної маси. Готову масу заливають в комірки з полівінілхлоридні плівки й охолоджують.

Одержують супозиторії масою 2,35г, що мають наступний склад:

Комплекс біореґуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,4г

Ломефлоксацин - 0,7г

Основа - решта.

Приклад 2

Проведений аналогічно прикладу №1, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біореґуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,081кг, ломефлоксацину - 0,813кг, основи - 2,606кг.

Одержують супозиторії масою 2,15г, що мають наступний склад:

Комплекс біореґуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,05г

Ломефлоксацин - 0,5г

Основа - решта.

Приклад 3

Проведений аналогічно прикладу №1, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біореґуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,622кг, ломефлоксацину - 0,777кг, основи - 2,101кг.

Одержують супозиторії масою 2,25г, що мають наступний склад:

Комплекс біореґуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,4г

Ломефлоксацин - 0,5г

Основа - решта.

Приклад 4

Проведений аналогічно прикладу №1, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біоре-

Приклад 41

Проведений аналогічно прикладу №1, тільки як антимікробний засіб склад містить ламівудин.

Приклад 42

Проведений аналогічно прикладу №2, тільки як антимікробний засіб склад містить ламівудин.

Приклад 43

Проведений аналогічно прикладу №3, тільки як антимікробний засіб склад містить ламівудин.

Приклад 44

Проведений аналогічно прикладу №4, тільки як антимікробний засіб склад містить ламівудин.

Приклад 45

Проведений аналогічно прикладу №1, тільки як антимікробний засіб склад містить метронідазол.

Приклад 46

Проведений аналогічно прикладу №2, тільки як антимікробний засіб склад містить метронідазол.

Приклад 47

Проведений аналогічно прикладу №3, тільки як антимікробний засіб склад містить метронідазол.

Приклад 48

Проведений аналогічно прикладу №4, тільки як антимікробний засіб склад містить метронідазол.

Приклад 49

Проведений аналогічно прикладу №1, тільки як антимікробний засіб склад містить тинідазол.

Приклад 50

Проведений аналогічно прикладу №2, тільки як антимікробний засіб склад містить тинідазол.

Приклад 51

Проведений аналогічно прикладу №3, тільки як антимікробний засіб склад містить тинідазол.

Приклад 52

Проведений аналогічно прикладу №4, тільки як антимікробний засіб склад містить тинідазол.

Приклад 53

Розплавляють основу - вітепсол у кількості 1,862кг при температурі 55-65°C при перемішуванні. Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби у формі порошку із вмістом водорозчинних пептидів не менш 20% у кількості 0,596кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Порошок антибіотика - ломефлораксину в кількості 0,521кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Протипротозойний засіб - метронідазол у вигляді порошку в кількості 0,521кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Отримані концентрати завантажують у вітепсол, що залишився, при перемішуванні до одержання однорідної маси. Готову масу заливають в комірки з полівінілхлоридної плівки й охолоджують.

Одержують супозиторії масою 2,35г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,4г

Ломефлораксин - 0,35г

Метронідазол - 0,35г

Основа - решта.

Приклад 54

Проведений аналогічно прикладу №53, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,081кг, ломефлораксину - 0,244кг, метронідазолу - 0,244кг, основи - 2,931кг.

Одержують супозиторії масою 2,15г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,05г

Ломефлораксин - 0,15г

Метронідазол - 0,15г

Основа - решта.

Приклад 55

Проведений аналогічно прикладу №53, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,622кг, ломефлораксину - 0,233кг, метронідазолу - 0,233кг, основи - 2,412кг.

Одержують супозиторії масою 2,25г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,4г

Ломефлораксин - 0,15г

Метронідазол - 0,15г

Основа - решта.

Приклад 56

Проведений аналогічно прикладу №53, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,077кг, ломефлораксину - 0,544кг, метронідазолу - 0,544кг, основи - 2,335кг.

Одержують супозиторії масою 2,25г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,05г

Ломефлораксин - 0,35г

Метронідазол - 0,35г

Основа - решта.

Приклад 57

Проведений аналогічно прикладу №53, тільки як антибіотик засіб містить офлораксин.

Приклад 58

Проведений аналогічно прикладу №54, тільки як антибіотик засіб містить офлораксин.

Приклад 59

Проведений аналогічно прикладу №55, тільки як антибіотик засіб містить офлораксин.

Приклад 60

Проведений аналогічно прикладу №56, тільки як антибіотик засіб містить офлораксин.

Приклад 61

Проведений аналогічно прикладу №53, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 62

Проведений аналогічно прикладу №54, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 63
Проведений аналогічно прикладу №55, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 64
Проведений аналогічно прикладу №56, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 65
Проведений аналогічно прикладу №53, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 66
Проведений аналогічно прикладу №54, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 67
Проведений аналогічно прикладу №55, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 68
Проведений аналогічно прикладу №56, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 69
Проведений аналогічно прикладу №53, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 70
Проведений аналогічно прикладу №54, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 71
Проведений аналогічно прикладу №55, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 72
Проведений аналогічно прикладу №56, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 73
Проведений аналогічно прикладу №53, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 74
Проведений аналогічно прикладу №54, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 75
Проведений аналогічно прикладу №55, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 76
Проведений аналогічно прикладу №56, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 77
Проведений аналогічно прикладу №53, тільки як антибіотик засіб містить доксициклін.

Приклад 78
Проведений аналогічно прикладу №54, тільки як антибіотик засіб містить доксициклін.

Приклад 79
Проведений аналогічно прикладу №55, тільки як антибіотик засіб містить доксициклін.

Приклад 80
Проведений аналогічно прикладу №56, тільки як антибіотик засіб містить доксициклін.

Приклад 81
Проведений аналогічно прикладу №53, тільки як антибіотик засіб містить тетрациклін.

Приклад 82
Проведений аналогічно прикладу №54, тільки як антибіотик засіб містить тетрациклін.

Приклад 83
Проведений аналогічно прикладу №55, тільки як антибіотик засіб містить тетрациклін.

Приклад 84
Проведений аналогічно прикладу №56, тільки як антибіотик засіб містить тетрациклін.

Приклад 85
Розплавляють основу - вітепсол у кількості 1,862кг при температурі 55-65°C при перемішуванні. Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби у формі порошку із вмістом водорозчинних пептидів не менш 20% у кількості 0,596кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Порошок антибіотика - ломефлосацину в кількості 0,521кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Протипротозойний засіб - тинідазол у вигляді порошку в кількості 0,521кг змішують із частиною, що розплавилась, вітепсолу, взятих у співвідношенні 1:1. Готують концентрат, розтираючи порошок на тривалковій розтиральній машині до 40мкм не менш 95%. Отримані концентрати завантажують у вітепсол, що залишився, при перемішуванні до одержання однорідної маси. Готову масу заливають в комірці з полівінілхлоридної плівки й прохолоджують.

Одержують супозиторії масою 2,35г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,4г

Ломефлосацин - 0,35г

Тинідазол - 0,35г

Основа - решта.

Приклад 86

Проведений аналогічно прикладу №85, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,081кг, ломефлосацину - 0,244кг, тинідазолу - 0,244кг, основи - 2,931кг.

Одержують супозиторії масою 2,15г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,05г

Ломефлосацин - 0,15г

Тинідазол-0,15г

Основа - решта.

Приклад 87

Проведений аналогічно прикладу №85, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,081кг, ломефлосацину - 0,244кг, тинідазолу - 0,244кг, основи - 2,931кг.

Одержують супозиторії масою 2,15г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,05г

Ломефлосацин - 0,15г

Тинідазол-0,15г

Основа - решта.

Приклад 88

Проведений аналогічно прикладу №85, але при наступних кількостях компонентів: комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози

великої рогатої худоби - 0,077кг, ломефлораксацину - 0,544кг, тинідазолу - 0,544кг, основи - 2,335кг.

Одержують супозиторії масою 2,25г, що мають наступний склад:

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби - 0,05г

Ломефлораксацин - 0,35г

Тинідазол - 0,35г

Основа - решта.

Приклад 89

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки як антибіотик засіб містить офлораксацин.

Приклад 90

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки як антибіотик засіб містить офлораксацин.

Приклад 91

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки як антибіотик засіб містить офлораксацин.

Приклад 92

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки як антибіотик засіб містить офлораксацин.

Приклад 93

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 94

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 95

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 96

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки як антибіотик засіб містить амоксицилін.

Приклад 97

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 98

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 99

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 100

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки як антибіотик засіб містить ампіцилін.

Приклад 101

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 102

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 103

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 104

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки як антибіотик засіб містить цефаклор.

Приклад 105

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 106

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 107

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 108

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки як антибіотик засіб містить цефіксим.

Приклад 109

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки як антибіотик засіб містить доксицилін.

Приклад 110

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки як антибіотик засіб містить доксицилін.

Приклад 111

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки як антибіотик засіб містить доксицилін.

Приклад 112

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки як антибіотик засіб містить доксицилін.

Приклад 113

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки як антибіотик засіб містить тетрацилін.

Приклад 114

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки як антибіотик засіб містить тетрацилін.

Приклад 115

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки як антибіотик засіб містить тетрацилін.

Приклад 116

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки як антибіотик засіб містить тетрацилін.

Приклад 117

Проведений аналогічно прикладу №53, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 118

Проведений аналогічно прикладу №54, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 119

Проведений аналогічно прикладу №55, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 120

Проведений аналогічно прикладу №56, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 121

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 122

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 123

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 124

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки замість антибіотика засіб містить протівірусний засіб рибавірин.

Приклад 125

Проведений аналогічно прикладу №53, тільки замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Приклад 126

Проведений аналогічно прикладу №54, тільки замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Приклад 127

Проведений аналогічно прикладу №55, тільки замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Приклад 128

Проведений аналогічно прикладу №56, тільки замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Приклад 129

Проведений аналогічно прикладу №85, тільки замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Приклад 130

Проведений аналогічно прикладу №86, тільки замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Приклад 131

Проведений аналогічно прикладу №87, тільки замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Приклад 132

Проведений аналогічно прикладу №88, тільки

замість антибіотика засіб містить противірусний засіб ламівудин.

Визначення вмісту водорозчинних пептидів здійснюють спектрофотометричним методом. Визначення вмісту антибіотика, зокрема ломефлоксацину, проводять методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на рідинному хроматографі фірми Waters (або аналогічному) зі спектрофотометричним детектором.

Випробування на мікробіологічну чистоту супозиторіїв проводили відповідно до вимог ГФ XI, вип.2, с.193 і Зміни №3, категорія 3А. Отримані результати відповідають нормативним вимогам.

Отримані супозиторії мають колір від білого або майже білого до світло-кремового із сірватим відтінком кольору, торпедоподібної форми. За зовнішнім виглядом супозиторії задовольняють вимоги ГФ XI, вип.2.

З метою визначення загальотоксичної дії й доказу ефективності пропонованого засобу проведені його доклінічні випробування на базі центральної науково-дослідної лабораторії Нижньгородської державної медичної академії в жовтні 2004 року.

Для випробування був представлений засіб у вигляді супозиторію, що містить як діючі речовини комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби й ломефлоксацин, як антимікробний засіб. Вміст компонентів у мг на один супозиторій представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад пропонованого засобу на один супозиторій, у мг

Комплекс біорегуляторних пептидів передміхурової залози великої рогатої худоби (сампроста субстанції (простати екстракт)) (ФСП 0179-2983-02 або інший, зареєстрований в РФ, аналогічної якості) у перерахуванні на 20% вміст водорозчинних пептидів	-100
Ломефлоксацину гідрохлориду (НД 42-10824-00 або інший, зареєстрований у РФ, аналогічної якості)	-400
Основи для супозиторіїв: Вітепсолу (ТУ 3-2004 або іншого, дозволеного МОЗ РФ для виробництва лікарських засобів, аналогічної якості)	- достатня кількість до одержання супозиторію масою 2,25г

Токсикологічні дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», 2000.

Матеріали експериментів піддавали статистичній обробці загальноприйнятим методом по Стьюденту. У звіті представлені експериментальні дані, отримані від 10-11 тварин у кожній із груп.

Визначення гострої токсичності досліджуваної лікарської форми ректально технічно неможливо й недоцільно іншими способами введення.

Тривалість субхронічного експерименту протягом 30 днів була вибрана для нової комбінації використовуваних у клінічній практиці компонентів.

Субхронічний експеримент проводили на рандомбредних білих пацюках-самцях масою 204±5г. Тварин тримали в пластикових клітках площею 2150см² по 7-8 особин, при природному світловому режимі, годували брикетованими й натуральними кормами відповідно до норм, затвердженими МОЗ РФ.

Всі піддослідні тварини були розділені на 3 групи по 11 особин у кожній. Групи формувалися методом випадкових чисел з використанням маси тіла як основна ознака. Схема експерименту наведена в таблиці 2.

Таблиця 2

Схема субхронічного токсикологічного експерименту на білих пацюках

№ групи	Стать тварин	Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Строки зняття показників
1	самці	11	14мг/кг	Фон, 1 місяць
2	самці	11	140мг/кг	
3	самці	11	контроль	

Пропонований засіб вводили ректально щодня одноразово, протягом 1 місяця в дозах 14 (терапевтична) і 140мг/кг, десятикратно перевищуючу терапевтичну дозу для пацюків і в 70 разів - для людини в мг/кг. Міжвидовий розрахунок доз проводили по Freireich E.J. і співавтори.

Загальний стан піддослідних тварин оцінювали за зовнішнім виглядом, поведінковими реакціями і інтегральними показниками (споживання корму й води, динаміка маси тіла).

Стан серцево-судинної системи вивчали за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) у другому стандартному відведенні без наркозу на ЕКЧМП-Н3051 при швидкості протягання паперу 200мм/сек і відповідності 1мв - 20мм.

Через 30 днів введення пропонованого засобу воно не викликало статистично значимих змін з боку параметрів, що вивчалися, електрокардіограми в піддослідних тварин (табл.3, 4).

Таблиця 3

Параметри ЕКГ щурів до дії пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№ групи	Стать	Доза мг/кг	Амплітуда зубців, мв				Тривалість інтервалів, сек				ЧСС в хв.
			P	R	S	T	PQ	QRS	QT	RR	
1	♂	14,0	0,103 $\pm 0,004$	0,356 $\pm 0,021$	0,017 $\pm 0,011$	0,089 $\pm 0,005$	0,0408 $\pm 0,0008$	0,0183 $\pm 0,0004$	0,0562 $\pm 0,0011$	0,1112 $\pm 0,0012$	540,1 $\pm 5,9$
2	♂	140,0	0,102 $\pm 0,004$	0,376 $\pm 0,022$	0,009 $\pm 0,009$	0,094 $\pm 0,003$	0,0389 $\pm 0,0009$	0,0187 $\pm 0,0004$	0,0568 $\pm 0,0015$	0,1122 $\pm 0,0008$	535,0 $\pm 3,6$
3	♂	конт- роль	0,103 $\pm 0,005$	0,364 $\pm 0,029$	0,045 $\pm 0,038$	0,084 $\pm 0,005$	0,0403 $\pm 0,0009$	0,0184 $\pm 0,0006$	0,0556 $\pm 0,0015$	0,1108 $\pm 0,0015$	542,4 $\pm 7,0$

Таблиця 4

Параметри ЕКГ щурів після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№ групи	Стать	Доза мг/кг	Амплітуда зубців, мв				Тривалість інтервалів, сек				ЧСС в хв.
			P	R	S	T	PQ	QRS	QT	RR	
1	♂	14,0	0,096 $\pm 0,004$	0,383 $\pm 0,016$	0,024 $\pm 0,018$	0,091 $\pm 0,006$	0,0408 $\pm 0,0009$	0,0189 $\pm 0,0006$	0,0584 $\pm 0,0012$	0,1128 $\pm 0,0013$	532,5 $\pm 6,06$
2	♂	140,0	0,197 $\pm 0,005$	0,372 $\pm 0,024$	0,021 $\pm 0,011$	0,089 $\pm 0,007$	0,0409 $\pm 0,0012$	0,0203 $\pm 0,0004$	0,0591 $\pm 0,0014$	0,1154 $\pm 0,0011$	520,4 $\pm 5,06$
3	♂	конт- роль	0,102 $\pm 0,003$	0,386 $\pm 0,020$	0,067 $\pm 0,033$	0,087 $\pm 0,004$	0,0415 $\pm 0,0006$	0,0196 $\pm 0,0007$	0,0583 $\pm 0,0019$	0,1136 $\pm 0,0015$	529,0 $\pm 7,08$

Про стан периферичної крові судили по кількості еритроцитів і лейкоцитів (підррахунок у камері Горяєва), тромбоцитів (підррахунок у мазках крові) і ретикулоцитів - підррахунок у мазках крові, пофарбованих брильянтовим крезиловим синім, лейкограми - підррахунок у мазках крові, пофарбованих по Романовському-Гимза, гемоглобіну (вимір на гемоглобінометрі ГФЗ), параметрах згортання крові (коагулограф Н-334).

При впливі пропонованого засобу протягом 30 днів у периферичній крові пацюків всіх піддослідних груп не було істотних відмінностей від контролю з боку показників, що вивчалися (еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, ретикулоцити, тромбоцити, лейкоцитарна формула). Дані представлені в таблицях 5, 6.

Таблиця 5

Стан периферичної крові в пацюків до початку введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№			1	2	3
Стать			♂	♂	♂
Доза мг/кг			14,0	140,0	контроль
Гемоглобін, г/л			121,00±3,75	120,25±4,26	118,50±3,65
Еритроцити, Т/Л			7,87±0,44	6,91±0,44	8,02±0,49
Колірний показник			0,797±0,065	0,905±0,066	0,764±0,050
Ретикулоцити, %			28,30±1,76	29,00±1,92	30,30±1,94
Тромбоцити, Г/л			537,40±34,24	449,62±31,85	555,48±43,95
Лейкоцити, Г/л			14,16±0,97	12,94±1,07	14,11±0,93
Лейко- грама (Г/л)	нейтрофіли	п/я	0,214±0,028	0,181±0,026	0,198±0,029
		с/я	1,810±0,289	1,818±0,202	2,185±0,283
	лімфоцити		11,82±0,75	10,73±0,95	11,50±0,72
	моноцити		0,135±0,049	0,129±0,046	0,125±0,035
	еозинофіли		0,188±0,042	0,088±0,044	0,101±0,030

Таблиця 6

Стан периферичної крові в пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№			1	2	3
Стать			♂	♂	♂
Доза мг/кг			14,0	140,0	контроль
Гемоглобін, г/л			127,40±4,63	127,25±3,53	127,40±4,01
Еритроцити, Т/Л			8,71±0,17	8,77±0,24	8,74±0,23
Колірний показник			0,736±0,035	0,715±0,027	0,734±0,032
Ретикулоцити, %			24,20±1,81	22,10±2,67	23,70±2,62
Тромбоцити, Г/л			584,55±16,97	569,32±23,33	573,62±21,83
Лейкоцити, Г/л			16,99±0,32	16,34±0,63	16,38±0,59
Лейко- грама (Г/л)	нейтрофіли	п/я	0,273±0,029	0,212±0,025	0,227±0,025
		с/я	2,544±0,194	2,348±0,273	2,043±0,210
	лімфоцити		14,01±0,23	13,51±0,50	13,85±0,50
	моноцити		0,050±0,026	0,103±0,046	0,147±0,052
	еозинофіли		0,121±0,027	0,166±0,043	0,116±0,034

Протягом 30 днів експерименту пропонований засіб не впливав на стан згортання крові піддослі-

дних тварин, судячи з параметрів коагулограми (табл.7).

Таблиця 7

Стан згортання крові в пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Згортання, сек.			Швидкість згортання		
			Початок	Кінець	Тривалість	за 1хв.	за 2хв.	за 3хв.
1	♂	14,0	121,70 ±14,44	305,70 ±13,89	184,00 ±21,51	0,800 ±0,125	0,420 ±0,124	0,080 ±0,055
2	♂	140,0	120,00 ±20,30	279,00 ±60,06	159,00 ±42,99	1,680 ±0,403	0,510 ±0,203	0,290 ±0,116
3	♂	контроль	120,90 ±17,92	300,30 ±24,03	179,40 ±13,15	0,830 ±0,166	0,690 ±0,157	0,210 ±0,142

Програма вивчення загальнотоксичної дії пропонованого засобу включала набір тестів для оцінки функції печінки. Видільну й поглинальну функції печінки вивчали по БСФ - пробі, білоксинтезуючу функцію - по вмісту загального білка за допомогою біуретової реакції, ліпідну - по вмісту загальних

ліпідів колориметричним методом з реактивом, що складається з ваніліну й фосфорної кислоти, вмісту загального холестерину по методу Ілька. Анти-токсичну функцію печінки оцінювали по тривалості "гексеналового" сну.

Введення пропонованого засобу протягом 30 днів не робило впливу на видільну, поглинальну й

білоксинтезуючу функцію печінки у всіх піддослідних тварин (табл.8, 9).

Таблиця 8

Стан поглинальної й видільної функції печінки пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Ретенція БСФ у крові (%)
1	♂	14,0	14,53±0,29
2	♂	140,0	14,13±0,22
3	♂	контроль	14,42±0,48

Таблиця 9

Вплив пропонованого засобу на концентрацію загального білка в сироватці крові пацюків ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Загальний білок сироватки крові (г/л)	
			До початку введення	Після 30 днів введення
1	♂	14,0	85,20±2,59	86,69±1,30
2	♂	140,0	85,07±2,01	90,37±1,53
3	♂	контроль	85,73±1,57	88,34±1,62

Ліпідна функція печінки й вміст глюкози в крові у всіх піддослідних груп не відрізнялися від контролю (табл.10, 11).

Таблиця 10

Вплив пропонованого засобу на вміст загальних ліпідів у сироватці крові пацюків ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Загальні ліпіди (г/л)	
			До початку введення	Після 30 днів введення
1	♂	14,0	2,542±0,101	2,036±0,115
2	♂	140,0	2,553±0,076	1,988±0,103
3	♂	контроль	2,578±0,091	1,939±0,116

Таблиця 11

Вплив пропонованого засобу на вміст глюкози в сироватці крові пацюків ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Глюкоза сироватки крові (мм/л)	
			До початку введення	Після 30 днів введення
1	♂	14,0	3,807±0,085	3,865±0,097
2	♂	140,0	3,759±0,101	3,833±0,131
3	♂	контроль	3,837±0,098	3,702±0,112

На концентрацію загального холестерину в сироватці крові тварин всіх піддослідних груп про-

понований засіб не робив помітного впливу (табл.12).

Таблиця 12

Вплив пропонованого засобу на концентрацію загального холестерину в сироватці крові пацюків ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Загальний холестерин (мм/л)	
			До початку введення	Після 30 днів введення
1	♂	14,0	1,81±0,08	1,82±0,08
2	♂	140,0	1,78±0,09	1,76±0,08
3	♂	контроль	1,85±0,08	1,76±0,08

Антитоксична функція печінки, судячи із тривалості "гексеналового" сну, у всіх піддослідних

тварин не відрізнялася від контролю (табл.13).

Таблиця 13

Стан антитоксичної функції печінки пацюків ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Тривалість "гексеналового" сну, хв.
1	♂	14,0	22,60±2,17
2	♂	140,0	19,00±2,31
3	♂	контроль	21,00±3,05

Функціональний стан підшлункової залози й побічно вуглеводну функцію печінки визначали по вмісту глюкози в сироватці крові глюкозооксидазним методом.

Функцію видільної системи досліджували по наступній програмі: спонтанний діурез за 18 годин, питома маса сечі вагарним методом, рН сечі, сечовина в сироватці крові й сечі діацетилмонооксидним методом з наступним розрахунком стандартного коефіцієнта очищення сечовини (СКОС);

вміст креатиніну в сироватці крові й сечі по реакції Яффе й визначення кліренсу креатиніну як показника клубочкової фільтрації; вміст іонів калію й натрію в сироватці крові і їхнє виведення із сечею методом полум'яної фотометрії на ПФМ-1; навантаження феноловим червоним як показник секреторної функції нирок.

Під впливом препарату функціональний стан нирок у всіх піддослідних тварин практично не змінювався (табл.14-20).

Таблиця 14

Показники видільної системи пацюків до початку введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Діурез за 18 год., мл	рН сечі, од.	Питома маса сечі, г/см ³	Концентрація сечовини, мм/л		Вміст сечовини в сечі, мм/18 год.	СКОМ
						у сир. крові	у сечі		
1	♂	14,0	2,29±0,18	6,6±0,1	1,038±0,003	7,00±0,16	40,49±0,95	0,092±0,006	0,264±0,008
2	♂	140,0	2,39±0,26	6,6±0,1	1,041±0,002	7,39±0,17	40,63±0,88	0,098±0,011	0,257±0,018
3	♂	контроль	2,51±0,28	6,6±0,1	1,043±0,003	7,20±0,13	40,79±0,98	0,103±0,013	0,270±0,018

Таблиця 15

Показники видільної системи пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Діурез за 18 год., мл	рН сечі, од.	Питома маса сечі, г/см ³	Концентрація сечовини, мм/л		Вміст сечовини в сечі, мм/18 год.	СКОМ
						у сир. крові	у сечі		
1	♂	14,0	3,410±0,421	6,7±0,1	1,041±0,001	7,08±0,18	39,83±0,87	0,135±0,016	0,309±0,019
2	♂	140,0	3,140±0,334	6,7±0,1	1,043±0,002	7,15±0,18	40,15±1,02	0,128±0,016	0,301±0,021
3	♂	контроль	3,640±0,499	6,8±0,1	1,041±0,002	7,22±0,17	40,40±0,76	0,148±0,021	0,322±0,029

Таблиця 16

Стан секреторної функції нирок пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Екскреція фенолового червоного мг/2 години
1	♂	14,0	40,18±1,64
2	♂	140,0	39,77±1,71
3	♂	контроль	38,23±0,86

Таблиця 17

Показники мінерального обміну пацюків до початку введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Калій		Натрій		Na ⁺ /K ⁺
			сироватка, мМ/л	Сеча мМ/18год	сироватка, мМ/л	Сеча мМ/18год	
1	♂	14,0	6,60±0,16	0,49±0,05	167,04±5,16	0,43±0,05	25,3/1
2	♂	140,0	6,59±0,36	0,47±0,06	170,52±4,14	0,45±0,07	25,8/1
3	♂	контроль	6,50±0,31	0,52±0,06	173,13±4,93	0,50±0,07	26,6/1

Таблиця 18

Показники мінерального обміну пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Калій		Натрій		Na ⁺ /K ⁺
			сироватка, мМ/л	Сеча мМ/18год	сироватка, мМ/л	Сеча мМ/18год	
1	♂	14,0	6,44±0,34	0,66±0,09	179,18±6,36	0,97±0,14	27,8/1
2	♂	140,0	6,44±0,34	0,60±0,07	187,05±7,70	0,89±0,08	29,0/1
3	♂	контроль	6,60±0,39	0,69±0,11	182,74±6,60	0,98±0,16	27,7/1

Таблиця 19

Клубочкова фільтрація нирок пацюків до початку введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Діурез за 18год, мл	Концентрація креатиніну, мкм/л мм/л		Кліренс креатиніну, мол/хв
				у сироватці крові	у сечі	
1	♂	14,0	2,29±0,18	69,60±2,16	10,26±0,24	0,3163±0,0284
2	♂	140,0	2,39±0,26	70,76±2,77	9,98±0,26	0,3124±0,0327
3	♂	контроль	2,51±0,28	71,34±2,94	10,21±0,18	0,3346±0,0377

Таблиця 20

Клубочкова фільтрація нирок пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Діурез за 18год, мл	Концентрація креатиніну, мкм/л мм/л		Кліренс креатиніну, мол/хв.
				у сироватці крові	у сечі	
1	♂	14,0	3,67±0,44	71,66±3,62	10,29±0,16	0,4832±0,0541
2	♂	140,0	3,14±0,33	70,52±3,29	9,95±0,24	0,4035±0,0360
3	♂	контроль	3,64±0,50	73,65±2,07	10,39±0,25	0,4750±0,0658

Функціональний стан нервової системи оцінювали методом "відкритого поля" по Буасье у власній модифікації, по спонтанній руховій активності, що реєструвалася за допомогою актометра фірми "Ugo Basile" і по сумарно-граничному показнику.

Через 30 днів після початку введення параметри "відкритого поля" істотно не відрізнялися від контролю (табл.21, 22).

Таблиця 21

Функціональні показники стану нервової системи пацюків до початку введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=11$)

№№ групи		1	2	3
Стать		♂	♂	♂
Доза мг/кг		14,0	140,0	контроль
Відкрите поле	Перетинання квадратів	46,0±9,4	37,4±4,8	63,5±13,1
	Стійки	14,8±2,3	10,2±2,4	18,5±4,0
	Умивання	2,8±1,0	5,0±0,7	4,6±0,9
	Чищення	1,4±0,4	1,7±0,7	2,3±0,6
	Обтрушування	2,1±0,6	1,3±0,6	0,9±0,4
	Дефекації	4,3±0,5	4,7±0,7	4,6±0,5
Норковий рефлекс	1-5хв.	4,2±1,0	3,5±1,6	8,2±2,0
	6-10хв.	2,6±1,3	1,4±0,8	3,0±0,9
	за 10хв.	6,8±1,9	4,8±2,3	11,2±2,6

Таблиця 22

Функціональні показники стану нервової системи пацюків після 30 днів введення пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=11$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Відкрите поле						Норковий рефлекс		
			Перетинання квадратів	Стійки	Умивання	Чищення	Обтрушування	Дефекації	1-5хв.	6-10хв.	за 10хв.
1	♂	14,0	47,7±11,9	9,3±2,0	3,4±0,7	1,3±0,6	1,1±0,6	2,7±0,6	1,8±0,6	2,0±0,6	3,2±0,9
2	♂	140,0	45,2±14,5	9,9±3,1	3,7±0,8	1,3±0,7	1,1±0,6	3,3±0,6	1,5±0,9	1,5±0,6	2,9±1,4
3	♂	контроль	30,9±12,5	8,3±2,4	1,8±0,6	1,1±0,5	1,4±0,7	3,4±0,8	1,0±0,4	1,6±0,7	2,6±0,9

Після 1 місяця введення пропонованого засобу показники загальної рухової активності й емо-

ційного стану істотно не відрізнялися від контролю. Дані наведені в таблиці 23.

Таблиця 23

Вплив пропонованого засобу на рухову активність пацюків ($M \pm m$; $n=11$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Локомоції		Дефекації	
			До введення	Після 14 днів введення	До введення	Після 14 днів введення
1	♂	14,0	173,45±10,91	127,09±17,43	3,09±0,73	2,55±0,59
2	♂	140,0	162,27±8,90	120,45±20,56	3,91±0,72	3,64±0,64
3	♂	контроль	188,18±17,43	165,27±20,06	2,36±0,96	1,82±0,92

Пропонований засіб після 30 днів ректального введення не викликав достовірних змін у СГП - сумарно-граничному показнику (табл.24).

Таблиця 24

Вплив пропонованого засобу на сумарно-граничний показник пацюків ($M \pm m$; $n=11$)

№№ групи	Стать	Доза мг/кг	Сумарно-граничний показник	
			До введення	Після 30 днів введення
1	♂	14,0	3,75±0,15	3,42±0,14
2	♂	140,0	3,95±0,16	3,65±0,23
3	♂	контроль	3,76±0,10	3,36±0,17

За час проведення експерименту загинули тварин не спостерігалось. Огляд тварин показав, що всі вони нормально вгодовані, мають правиль-

ну статуру, охайні, волоссяний покрив і природні отвори чисті.

Після завершення експерименту піддослідних тварин умертвляли (дислокація), розтинали, визначали відносну масу органів.

При візуальному дослідженні під час розтину, з боку внутрішніх органів істотних розходжень у піддослідних і контрольних пацюків не виявлено. Органи правильно розташовані, вільної рідини в грудній і черевній порожнинах немає. Візуальних ознак патології органів і тканин не виявлено.

М'яз серця й клапани без змін. Просвіти трахеї й великих бронхів вільні. Тканина легенів повітряна, рожевого кольору, без ознак набряку. Слизова оболонка шлунка, 12-персної кишки, тонкого й товстого кишечника, апендикса без виразок і крововиливів. Капсула нирок знімається легко, на розрізі коркова й мозкова речовини гарно помітні. Тимус сіро-рожевого кольору, не збільшений. Щитовидна

залоза рожевого кольору з добре помітною паращитовидною залозою. Наднирковики без змін. Оболонки головного мозку не напружені, звивини добре виражені. Статеві органи без бодай-яких відхилень.

Для патоморфологічних досліджень були взяті від піддослідних тварин всіх груп наступні органи: головний мозок, серце, лімфатичні вузли, селезінка, щитовидна й паращитовидна залози, тимус, наднирковики, гіпофіз, шлунок, тонкий і товстий кишечники, підшлункова залоза, печінка, легені, нирки, насінники, передміхурова залоза.

Визначення відносної маси органів піддослідних тварин не виявило істотних відмінностей від контролю при впливі пропонованого засобу в зазначених дозах (табл.25).

Таблиця 25

Відносна маса органів пацюків в експерименті по вивченню загальотоксичної дії пропонованого засобу ($M \pm m$; $n=10$)

№№		1	2	3
Стать		♂	♂	♂
Доза мг/кг		14,0	140,0	контроль
Відношення маси органів до маси тіла (%)	Печінка	3,76±0,16	3,87±0,12	3,71±0,10
	Серце	0,380±0,017	0,383±0,014	0,356±0,013
	Селезінка	0,588±0,044	0,494±0,045	0,501±0,055
	Нирки	ліва	0,402±0,017	0,392±0,015
		права	0,401±0,016	0,384±0,014
	Наднирковики	лівий	0,0137±0,0023	0,0115±0,0006
		правий	0,0155±0,0022	0,0137±0,0013
	насінники	лівий	0,5165±0,0188	0,5229±0,0201
		правий	0,5169±0,0174	0,5227±0,0173
	Щитовидна залоза	0,0066±0,0011	0,0076±0,0008	0,0080±0,0003
	Мозок	0,618±0,025	0,679±0,019	0,661±0,033
	Гіпофіз	0,00347±0,00008	0,00352±0,00014	0,00356±0,00019

Морфологічна структура вивчених органів контрольних тварин відповідає нормі.

У порівнянні з контрольною групою у тварин 2-ї групи (140мг/кг) відзначена невелика макрофагальна реакція в мозковому шарі лімфовузлів, добре виражені реактивні центри.

У наднирковиках невелике й помірне венозне повнокров'я мозкового шару.

У місці введення пропонованого засобу патологічних змін немає.

Для вивчення специфічної фармакологічної дії пропонованого засобу у вигляді супозиторіїв ректальних були проведені експерименти з використанням статевозрілих безпородних білих пацюків (розплідник «Столбовая» ГУ НЦ БМТ РАМН). Утримання тварин відповідало правилам облаштування, устаткування й утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв). Годували тварин натуральними й брикетованими кормами відповідно до затверджених норм. Тварини пройшли карантин і акліматизацію в умовах віварію протягом 14 доби. Експериментальні групи тварин формували методом випадкової вибірки з урахуванням маси тіла як визначального показника.

Експерименти проводилися в жовтні 2004р.

Порядок ідентифікації особин: маркування тварин по групах здійснювалося за допомогою надсічок на вушній раковині й фарбування барвниками (еозин і метиленовий синій) поверхні хвоста за розробленими схемами, відповідно до наявних рекомендацій.

Спосіб евтаназії тварин: декапітація.

Кількість тварин у досліджуваних групах - 10.

Для оцінки ефективності вивчена дія пропонованого засобу при ректальному застосуванні. Пропонований засіб вводився у вигляді спеціально виготовлених маленьких ректальних супозиторіїв, що містять діючу й допоміжну речовини у відповідному дозуванні, закладеному в нормативній документації на даний лікарський засіб. Як контрольна речовина при ректальному застосуванні використовувалися супозиторії, спеціально виготовлені з основи лікарського засобу.

Супозиторії ректальні вводили пацюкам 1 раз на добу після спорожнювання кишечника.

Вибір доз препарату для дослідження здійснювався з урахуванням передбачуваного курсу застосування пропонованого засобу в людини. Тривалість введення лікарського засобу твариною протягом експерименту складала 10 днів.

При розрахунку доз виходили з добової дози препарату Ломефлоксацин: 400мг на людину масою 70кг і з урахуванням коефіцієнта перерахування на пацієнтів 5,9. Таким чином еквітерапевтична доза по ломефлоксацину становить: $400/70 \cdot 5,9 = 33,7$ мг/кг.

Специфічна фармакологічна дія препарату вивчена при моделюванні септичного простатиту в пацієнтів.

Перед проведенням моделювання простатиту визначали бактеростатичну й бактерицидну активність препарату в тесті *in vitro*. Для визначення виразності бактерицидного ефекту препарату в системах *in vitro* вивчали його вплив на чутливі мікроорганізми, зазначені в регламенті фірми-виготовлювача. В експериментах використовували типові штами: *Staphylococcus aureus* штам 7М (ННІЗМ, Н.Новгород) і *Escherichia coli* штам 18М (кафедра мікробіології й імунології, ГОУ ВПО Ниж-ГМА).

Для вирощування стафілококів і кишкової палички використовували м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) і м'ясо-пептонний агар (МПА). Суспензію мікроорганізмів, що містить 10^7 мікробних тіл в 1мол (початкова концентрація) готували шляхом змиву забуференим фізіологічним розчином (рН 7, 2-7,4) 24-годинної агарової культури. Стандартизація мікробної суспензії проводилася за стандартом мутності Державного контрольного інституту медичних біологічних препаратів ім. Л.А. Тарасевича для бактерій.

Вивчення бактерицидної й бактериостатичної активності здійснювали відповідно до раніше описаних рекомендацій у власній модифікації.

Метод серійних розведень. Готували розведення матеріалу супозиторіїв у живильному середовищі. Для цього препарат розчиняли в м'ясо-пептонному бульйоні в співвідношенні 1:30. У пробірці із середовищем (3мол), що містить препарат і без препарату (контроль), вносили по 0,3мол суспензії мікроорганізмів для одержання різних кінцевих концентрацій ($1 \cdot 10^7$, 10^6 , $1 \cdot 10^5$, $1 \cdot 10^4$, $1 \cdot 10^3$). Пробірки інкубували (37°C, 24год). Всі експерименти ставилися в 3-х повторях. Ураховували пробірки, у яких спостерігався ріст мікроорганізмів.

Дифузійний метод. Метод використовували для виявлення бактерицидної активності нативної речовини ректальних супозиторіїв на *Escherichia coli* - одного із провідних збудників піогенних урогенітальних інфекцій. Розливали простий агар у чашки Петрі (20мол на чашку). Після застигання, у центрі агару пробивали 4 лунки (діаметр 5мм). На поверхню агару поміщали 0,1мол суспензії *Escherichia coli* штам 17М (початкова концентрація $1 \cdot 10^9$) і засівали суцільним газоном по методу Дригальського. Потім у кожну лунку вносили по 100мг речовини супозиторіїв. Чашки з агаром термостатували (37°C, 24год). Результати враховували шляхом вимірювання діаметра зони (мм) затримання росту грибів навколо лунки із препаратом. Всі експерименти ставили в трьох повторях. Ураховували середній результат експериментів.

Для моделювання септичного простатиту були обрані мікроорганізми *Escherichia coli*, як найбільш імовірні збудники інфекційних простатитів, тому

що набагато рідше зустрічаються інші представники сімейства Enterobacteriaceae і *Pseudomonas sp.*

Як матеріал для інфікування використовували суспензію чутливих до препарату (за даними тестів *in vitro*) *Escherichia coli* штам 18М у фізіологічному розчині ($1 \cdot 10^9$ КОЕ/мол.). Використовували для експерименту фетрові диски розмірами 2×1×1мм занурювали у фізіологічний розчин суспензії бактерій. Під нембуталовим наркозом (40мг/кг) проводилася операція з розкриттям черевної порожнини експериментальних тварин і підшиванням фетрового диска, насиченого мікроорганізмами, до передміхурової залози. Через 3 доби розвивався септичний простатит, і в експериментальних групах починалося лікування пропонуваним засобом, супозиторіями ректальними (ОАО «Нижфарм», Росія); лікування проводилося протягом 10 діб. Після проходження повного курсу лікування у тварин брали біопсію простати (100мг тканини) і ретельно розтирали й робили розведення 1:10, 1:100 у стерильному фізіологічному розчині. Засівали по 0,1мол розведеної суспензії на селективний агар Ендо за методом Дригальського (суцільним газоном). Всі експерименти ставили в трьох повторях. Ураховували середній результат експериментів. Підраховували кількість КОЕ *E. coli* після інкубації (24год, 37°C).

Оцінка стану тварин і розвитку експериментального простатиту без лікування й на тлі лікування проводилося щодня за параметрами зовнішнього вигляду тварин, а на третю, сьому й чотирнадцяту добу розвитку простатиту за параметрами маси тіла, аналізу фагоцитарної активності крові, підрахунку лейкоцитів і лейкоцитарної формули, вмісту загального білка в сироватці крові, патоморфологічних досліджень простати.

Аналіз фагоцитарної активності крові здійснювався за допомогою методу люмінолзалежної хемілюмінесценції. Метод базується на виділенні активних форм кисню стимульованими клітинами. Яскравим спалахом хемілюмінесценції супроводжується реакція взаємодії люмінолу з гіпохлоритом. За величиною інтегрального показника S (світлосума) оцінюється кількість утворених форм кисню, це значення пропорційне фагоцитарній активності.

Як стимулятор фагоцитозу використовувався латекс із діаметром часток ~1мкм. Перед проведенням аналізу 48мг люмінолу розчиняли в 1мол 0,1н КОН. Після розчинення доводили до 100мол дистильованою водою. Наступного дня фільтрували через паперовий фільтр. Цільна гепаринізована кров розводилася в 100 разів (розчин Хенкса без барвника). Латекс перед уживанням відмивали до прозорого надосаду. Брили 1мол латексної суміші, додавали 10мол розчину Хенкса без барвника й центрифугували при 3000об. 15-20хв.

У ході роботи зливали 0,7мол розведеної крові й 0,1мол основного розчинника. Далі в кювету в кюветному відділенні додавали 0,2мол люмінолу, 0,002мол латекса.

Вимірювання проводилось протягом 15хв, можна проба на приладі «БХЛ-06», з'єднаному з ПК. Протягом цього часу відбувалася реєстрація піка й підрахунок площі під піком (показник S) за допомо-

гою спеціалізованої програми LUM. Пік реєструвався в інтервалі 5-10хв від початку стимуляції й відображував повну фагоцитарну відповідь.

Фагоцитарна активність оцінювалася в значеннях S-інтегрального показника сумарної світлосуми.

Для вивчення структури простати при хронічному простатиті й лікуванні препаратами наприкінці експерименту простату висікали й фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну протягом 48 годин. Після фіксації зразки простати промивали в проточній водопровідній воді протягом 12 годин і проводили зневоднювання в спиртах висхідної концентрації. Після зневоднювання зразки тканин проводили через проміжні середовища (суміш 100° спирт + хлороформ = 1:1, хлороформ + парафін = 1:1), просочували в 2-х порціях парафіну при $t = 60^{\circ}\text{C}$ і заливали в парафін «Пласт 54». Зрізи товщиною 5-7мкм готували на санному мікромомі Leica SM 2000R, наклеювали на знежирені сумішшю Нікіфорова (100° спирт + етиловий ефір = 1:1), предметні стекла підсушували в термостаті

при $t = 37^{\circ}\text{C}$ протягом 24 годин. Після депарафінування зрізи офарблювали гематоксиліном і еозинном, збездводнювали в спиртах висхідної концентрації, просвітлювали в ксилолі й поміщували в канадський бальзам. Готові гістологічні препарати витримували в горизонтальному положенні протягом 24 годин до підсихання смоли й переглядали за допомогою світлового мікроскопа Leica DMLS при збільшенні 100 і 200.

Методи статистичної обробки даних. Отримані результати були оброблені на IBM PC/AT за допомогою пакетів прикладних програм Statistica 6.0. Імовірність розходжень показників середніх у групах визначали з використанням критерію t-Ст'юдента. Розходження вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати і їхнє обговорення.

1. Біоцидна дія пропонованого засобу у вигляді ректальних супозиторіїв у тесті in vitro

Результати мікробіологічних досліджень представлені в таблицях 26 і 27.

Таблиця 26

Вплив пропонованого засобу на *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*

	М'ясо-пептонний бульйон (МПБ) із пропонованим засобом					МПБ без пропонованого засобу (контроль)
Кінцева концентрація бактерій у середовищі	10^7	10^6	10^5	10^4	10^3	10^7
Ріст <i>S. aureus</i> 7М	-	-	-	-	-	+
Ріст <i>Escherichia coli</i> 18М	-	-	-	-	-	+

“-” - відсутність видимого росту мікроорганізмів

“+” - наявність росту мікроорганізмів у середовищі

Відповідно до регламенту досліджень на виявлення біоцидності препаратів мінімальною інгібуючою концентрацією антимікробного препарату вважається розведення, що придушує ріст мікроорганізмів у концентрації 10^4 кл/мол і вище. Як видно з таблиці 26, робоче розведення пропонованого засобу 1:50 мало сильно виражений бактерицидний ефект у відношенні грампозитивної і грамнегативної флори, придушуючи ріст як

Staphylococcus aureus, так і *Escherichia coli* у кінцевій концентрації до 10^7 кл/мол.

Дані дифузійного тесту (таблиця 27) також підтвердили значну бактерицидну активність нативного препарату відносно штаму *Escherichia coli*, що згодом був використаний для зараження лабораторних тварин з метою створення моделі хронічного простатиту.

Таблиця 27

Бактерицидна активність нативної речовини пропонованого засобу у відношенні *Escherichia coli*

Діаметр зони затримання росту (мм) біля лунки, що містить:	
1. 100мг засобу	2. Порожня лунка (контроль)
44,6±3,6 $P_{2-1} < 0,05$	Відсутність затримки росту (суцільний ріст <i>Escherichia coli</i> на agarі)

Таким чином, пропонований засіб має виражену бактерицидну активність у системах in vitro як у відношенні грам-позитивних бактерій (*Staphylococcus aureus*), так і у відношенні грам-негативних бактерій (*Escherichia coli*).

2. Вивчення бактерицидної дії пропонованого засобу при моделюванні бактеріального хронічного простатиту

Результати мікробіологічних досліджень простати після лікування бактеріального простатиту пропонованим засобом представлені в таблиці 28.

Таблиця 28

Кількість *Escherichia coli* у матеріалі простати після застосування пропонованого засобу протягом 10 днів

Досліджувані групи тварин:	Кількість <i>Escherichia coli</i> на агарі Ендо (КОЕ на чашку Петрі)	
	Розведення 1:10	Розведення 1:100
1. Контрольна група	935,4±65,6	63,3±14,7
2. Після лікування пропонованим засобом	466,3±93,4 $p_{2-1} < 0,05$	27,6±5,8 $p_{2-1} < 0,05$

За даними тестів *in vivo* (таблиця 28), після застосування курсу лікування пропонованим засобом спостерігається зниження кількості КОЕ у матеріалі, що висівається. Присутність хоча й меншого, ніж у контролі, бактеріального матеріалу в простаті після лікування протягом 10 днів, обумовлено особливостями моделювання захворювання на пацюках (інфікування високими дозами *Escherichia coli*, збереження джерела інфікування в черевній порожнині, анатомічні особливості пацюків).

Таким чином, лікування пропонованим засобом протягом 10 днів майже в 2 рази знижує кіль-

кість бактерій (*Escherichia coli*) у тканині простати, що свідчить про наявність бактерицидного ефекту в пропонованого засобу *in vivo*.

3. Вивчення протизапальної й органотропної дії пропонованого засобу при моделюванні бактеріального простатиту

При лікуванні бактеріального простатиту, викликаного *Escherichia coli*, була виявлена позитивна дія пропонованого препарату на зовнішній стан тварин, споживання їжі, поведінку. Різниця в приросту маси тіла була достовірною на 4-у добу лікування пропонованим засобом у порівнянні з контрольною серією (табл.29).

Таблиця 29

Зміна маси тіла пацюків при моделюванні експериментального бактеріального простатиту й лікуванні пропонованим засобом ($M \pm m$)

Групи тварин	Вихідні дані	Через 3 доби після операції (початок лікування)	4-а доба лікування (7-а доба розвитку простатиту)	Через 10 діб лікування (14-а доба розвитку простатиту)
1. Контроль	250,21±5,3	247,36±5,13	232,00±4,80	259,84±7,43
2. Пропонований засіб	251,3±4,51	258,80±4,86	254,04±4,96 $p_{2-1} < 0,05$	263,32±7,47

Динаміка фагоцитарної активності на тлі розвитку бактеріального простатиту і його лікування

пропонованим засобом представлена в таблиці 30.

Таблиця 30

Фагоцитарна активність крові (відн. од.) при лікуванні бактеріального простатиту в пацюків пропонованим засобом ($M \pm m$)

Групи тварин	Вихідні дані	Через 3 доби після операції (початок лікування)	4-а доба лікування (7-а доба розвитку простатиту)	Через 10 діб лікування (14-а доба розвитку простатиту)
1. Контроль	118,2±3,2	242,96±3,2	289,43±3,3	164,2±8,1
2. Пропонований засіб	114,2±4,8	230,5±4,5*	157,3±5,6 $p_{2-1} < 0,05$	122,5±4,2 $p_{2-1} < 0,05$

Виявлено, що ректальне застосування пропонованого засобу при моделюванні бактеріального простатиту, викликаного *Escherichia coli*, викликає зменшення фагоцитарної активності вже на 4-у добу лікування в порівнянні з контрольною серією й повністю нормалізує показники активності запального процесу через 10 днів лікування.

Таким чином, пропонований засіб має виражену протизапальну дію за даними фагоцитарної активності.

Вивчення динаміки гематологічних показників при лікуванні бактеріального простатиту пропонованим засобом також показало наявність ефективного лікувального протизапального ефекту (табл.31).

При ректальному застосуванні пропонованого засобу через 10 днів лікування, тобто на 14-у добу плинку бактеріального простатиту, відзначалося достовірне зниження процентного вмісту нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, СОЕ в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 31

Зміна деяких гематологічних показників
при застосуванні пропонованого засобу для лікування бактеріального простатиту (M±m)

Показник, од. виміру	Групи тварин	Вихідні дані	Через 3 доби після операції (початок лікування)	4-а доба лікування (7-а доба розвитку простатиту)	Через 10 діб лікування (14-а доба розвитку простатиту)
Лейкоцити (10^9)	1. Контроль 2. Пропонований засіб	5,8(0,41 5,9±0,72	8,72(0,43 7,38(0,47	6,86±0,24 6,12(0,39	6,26±0,32 6,20±0,23
Нейтрофіли (%)	1. Контроль 2. Пропонований засіб	20,1(0,32 20,4±0,33	28,2(2,15 31,4(1,74	24,8±1,5 23,2(0,17	27,2±1,58 21,2±0,89 $p_{2-1} < 0,05$
Лімфоцити (%)	1. Контроль 2. Пропонований засіб	64,6±2,6 65,3±1,56	65,8±3,43 69,4±3,0	70,6±2,15 70,8±4,51	69,2±2,58 66,0±3,86
Моноцити (%)	1. Контроль 2. Пропонований засіб	0,62(0,06 0,51±0,08	4,4±0,38 5,4±0,23	3,03±0,27 1,8±0,06 $p_{2-1} < 0,05$	1,6±0,08 0,41±0,03 $p_{2-1} < 0,05$
Еозинофіли (%)	1. Контроль 2. Пропонований засіб	1,5±0,02 1,6±0,03	3,4±0,09 3,2±0,27	3,4±0,93 2,6±0,17	3,2±0,36 1,6±0,01 $p_{2-1} < 0,05$
СОЕ, мм/год.	1. Контроль 2. Пропонований засіб	2,05±0,04 2,1±0,04	10,2±0,99 10,2±0,65	10,6±0,78 5,2±0,36 $p_{2-1} < 0,05$	3,2±0,19 2,0±0,08 $p_{2-1} < 0,05$

Таким чином, за даними гематологічного аналізу, пропонований засіб має протизапальну дію, надаючи лікувальний ефект при розвитку бактеріального простатиту в пацюків.

Біохімічні дослідження загального білка сироватки крові в пацюків без лікування й після 10-

денного лікування пропонованим засобом виявили збільшення загального білка сироватки крові у групі, пролікованій препаратом (табл.32), що пов'язано, імовірно, зі збільшенням кількості імуноглобулінів при хронічному інфекційному захворюванні.

Таблиця 32

Вплив пропонованого засобу на вміст загального білка (г/л)
у сироватці крові пацюків при моделюванні хронічного бактеріального простатиту

Групи тварин	Вихідні дані	Через 3 доби після операції (початок лікування)	4-а доба лікування (7-а доба розвитку простатиту)	Через 10 діб лікування (14-а доба розвитку простатиту)
1. Контроль	58,23±2,35	88,00±1,92	81,67±6,01	78,20±1,59
2. Препарат	60,2±2,12	84,80±2,37	75,80±1,39	68,40±1,29 $p_{2-1} < 0,05$

Дані патоморфологічних досліджень. Застосування пропонованого засобу приводить до усунення ознак запалення в органі: зменшенню інтерстиціального набряку, відновленню секреторної функції епітелію.

При дослідженні структури простати контрольних тварин на 14 добу розвитку бактеріального простатиту відзначений виражений інтерстиціальний набряк, дифузійний інфільтрат з лейкоцитів і лімфоїдноклітинних елементів у прошарках сполучної тканини й просвіті кінцевих відділів залози, повнокров'я судинного русла. Порушено секреторну функцію залози, що виражається в атрофії секреторного епітелію, відсутності секрету в кінцевих відділах.

Лікування тварин пропонованим засобом приводило до усунення ознак запалення в органі. У паренхімі простати відзначалися як ділянки залози зі збільшенням висоти епітеліального шару й площі його поверхні, так і ділянки з кінцевими відділами, заповненими секретом і вистеленими призматичним і кубічним епітелієм.

В той же час, виявлені одиничні ділянки набряку стромы, а також наявність одиничних лейкоцитів у секреті залоз.

Специфічну фармакологічну дію пропонованого засобу вивчено при моделюванні бактеріального простатиту в пацюків, а також *in vitro*.

У тестах *in vitro* пропонований засіб має виражену бактерицидну дію.

Курсове ректальне введення пропонованого засобу протягом 10 днів приводило до нормалізації функції передміхурової залози, до зменшення запальних явищ, про що свідчило зменшення фагоцитарної активності крові, зниження загального білка сироватки крові, зниження процентного вмісту нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, СОЕ, усу-

нення ознак запалення в органі: зменшення інтерстиціального набряку, відновлення секреторної функції епітелію.

Як показали проведені дослідження, пропонований засіб у вигляді супозиторію має високий рівень органотропної активності й високий рівень антимікробної дії.