

УДК 591.149.12:591.111.1+615.218.1:591.463.2:615.254.5

ББК Е60\*732.25\*725.112.72+ Е60\*739.1\*002.3\*736.311:Р281.774

Р.И. КЛЯШЕВА, В.Е. СЕРГЕЕВА, Е.А. КЛОЧКОВА

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОСТАТИЛЕНА  
НА СОДЕРЖАНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ  
И ГИСТАМИНА В СЕМЕННИКАХ КРЫС**

*Ключевые слова:* простатилен, мочевиная кислота, семенники, гистамин.

*После введения подопытным крысам-самцам «Простатилена» (экстракт простаты) в дозе по 0,02 мг в 1,0 мл в течение трех недель (через один день) было установлено уменьшение содержания мочевиной кислоты в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ее содержанием до введения и у интактных животных. В семенниках у подопытных животных в сперматогенном эпителии обнаружены увеличение интенсивности люминесценции гистамина и снижение ее в glanduloцитах ( $p < 0,01$ ). Установлена взаимосвязь между нуклеиновым обменом и биоаминым статусом.*

**R. KLYASHEVA, V. SERGEEVA, E. KLOCHKOVA  
STUDYING PROSTATILEN'S INFLUENCE ON THE CONTENT  
OF URIC ACID IN BLOOD SERUM AND HISTAMINE IN RAT'S TESTES**

*Key words:* prostatilen, uric acid, testes, histamine.

*Injecting 0,02 mg of prostatilen (the extract of bovine prostate) to rat-males for 3 weeks (every second day) led to a decrease in uric acid in blood serum ( $p < 0,05$ ) in experimental group in comparison with the control group. The content of histamine ( $p < 0,01$ ) increased in seminiferous epithelium and decreased in glanduloocytes. The experiment revealed the interconnection between nucleic exchange and bioamine status.*

Биохимическая регуляция представляет собой сложный процесс межклеточных взаимодействий, поддерживающих механизмы гомеостаза всего организма. В таких процессах регулирующая роль принадлежит различным гормонам, в том числе половым и различным биомедиаторам.

Простатилен (лекарственный препарат из простаты бычков) имеет сложный химический состав, но близок к *нативному состоянию* и в настоящее время широко применяется в медицинской практике для регуляции *патологических* процессов [1, 11]. Следует отметить то, что в таких экстрактах при их применении главное значение в биохимических и физиологических процессах для организма имеют содержащиеся в них половые гормоны андрогены (и сопутствующие белки). Простатилен снижает чувствительность тканей к медиаторам воспаления, стимулирует синтез антител к гистамину и серотонину [9, 14].

Известно, что действие мужских половых андрогенных гормонов и аналогов стероидной природы осуществляется по липофильному пути. В ядрах клетки происходит образование гормон-рецепторного комплекса, что приводит к активированию определенных генов в хроматине и последующим биохимическим, физиологическим, гистологическим, гистохимическим изменениям в тканях и органах организма [4, 5, 12]. Внутримышечное введение «чистого» тестостерона приводит к изменению содержания гистамина в лимфоидных органах, влияя на клеточный и гуморальный иммунитет организма [2, 10].

Ранее нами было установлено, что при введении простатилена лабораторным крысам в сыворотке крови наблюдается уменьшение содержания триацилглицерола, общего холестерина, что свидетельствует об изменении липидного обмена организма. Происходит также увеличение содержания катехоламинов и серотонина в семенниках (в сперматогенном эпителии, glanduloцитах и интерстиции) [6, 7].

Не подлежит сомнению, что простатилен, содержащий андрогенные гормоны, влияет на нуклеиновый обмен. Мочевая кислота является окисленным продуктом пуриновых оснований аденина и гуанина, источниками которых являются ДНК и различные формы РНК [8].

**Целью нашего эксперимента** явилось изучение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови лабораторных крыс и реакции на гистаминсодержащие структуры семенников при введении простатилена. Подобных работ в имеющейся литературе мы не встретили.

**Материал и методы исследования.** Эксперимент выполнен на 20 белых половозрелых крысах-самцах массой  $180 \pm 20$  г. Животных содержали в стандартных условиях, соблюдая рацион питания. Все процедуры в работе осуществляли согласно нормам и правилам обращения с лабораторными животными («Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267»). Контрольная группа (интактные животные) и подопытная группа включали по 10 крыс.

Подопытным животным внутримышечно в течение трех недель (через один день) вводили по 1,0 мл разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия (0,02 мг) простатилена производства «МБНПК «Цитомед». Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора, содержащий в качестве активного вещества экстракт простаты – 5,0 мг (в пересчете на водорастворимые пептиды), вспомогательное вещество в составе простатилена – глицин (25 мг).

Содержание мочевой кислоты в негемолизированной сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом на сертифицированном автоматическом биохимическом анализаторе «Random Access A-25», фирмы «BioSystems S.A.», Испания, 2009 г.

Принцип метода сводится к следующему. Содержащаяся в пробе мочевая кислота окисляется под действием фермента уриказы с образованием эквимольного количества перекиси водорода. В присутствии пероксидазы перекись водорода окисляет хромогены с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации мочевой кислоты в пробе.

Гистамин – (2,-4-имидазолпэтиламин), биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа – является также регулятором многих физиологических процессов.

Для исследования гистаминсодержащих структур семенников был применен метод Кросса [13]. Высушенные криостатные срезы извлеченных семенников инкубировали в парах ортофталового альдегида в течение 20 с, затем в парах воды 1 мин при температурном режиме термостата 1000. Флуорофоры, образующиеся в данных условиях, имеют максимумы свечения для гистамина при длине волны 480 нм (светофильтр 7), затем применяли спектрофлуориметрический анализ для количественного определения содержания гистамина на люминесцентной фотометрической насадке ФМЭЛ-1А с выходным напряжением 900 В. Замер интенсивности люминесценции гистамина производили в условных единицах флуоресценции (усл. ед.) по шкале регистрирующего прибора усилителя У-5. Интенсивность люминесценции пропорциональна концентрации содержания гистамина в разных структурах семенников.

Окраску гематоксилин-эозином применяли для общегистологической характеристики структур семенников.

Определяли среднее арифметическое значение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и интенсивности люминесценции гистамина в разных структурах семенников животных контрольной и подопытной групп. Средние величины ( $\bar{M}$ ) приводятся в таблице с величиной стандартного отклонения ( $\sigma$ ).

При статистической обработке данных анализ различий между исследованной группой и контрольной группой экспериментальных животных осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Оценка достоверности различий средних значений биохимических параметров определяли с помощью критерия Стьюдента ( $P < 0,05$ ), а достоверность содержания гистамина была определена непараметрическим критерием Вилькоксона – Манна – Уитни.

Корреляционный анализ проводили для установления взаимосвязи между показателями интенсивности люминесценции гистамина в разных гистаминсодержащих структурах семенников.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нами были получены следующие биохимические данные по результатам исследования мочевой кислоты в сыворотке крови. У интактных крыс и подопытных животных до введения простатилена содержание мочевой кислоты в сыворотке крови равнялось  $0,46 \pm 0,01$  ммоль/л. После введения простатилена животным наблюдалось уменьшение мочевой кислоты в сыворотке крови до  $0,33 \pm 0,02$  ммоль/л (уменьшение в 1,4 раза).

Следует отметить, что в ходе эксперимента при введении простатилена нами обнаружены незначительное увеличение массы тела животных и уменьшение массы семенников (~15%) по сравнению с аналогичными показателями у интактных крыс.

Паренхима семенников гистологически подразделяется на две части: эндокринную и сперматогенную. Последняя представлена системой канальцев: в одних образуются сперматозоиды, другие служат для их выведения. Эндокринная же часть представлена интерстициальными эндокриноцитами (клетками Лейдига), в которых вырабатывается основная доля мужских половых гормонов [3]. Общегистологическая окраска выявила визуальные изменения в семенниках подопытной группы по сравнению с контрольной группой. В препаратах семенников животных контрольной группы, обработанных по методу Кросса, обнаружили четко различимый, слаболюминесцирующий желтовато-дымчатый однородный сперматогенный эпителий. Клетки Лейдига имеют визуально более выраженную, ярко-желтую люминесценцию. В препаратах семенников животных подопытной группы, наоборот, визуально наблюдается менее выраженная люминесценция интерстициальных эндокриноцитов по сравнению с таковой сперматогенного эпителия, который однородно люминесцирует желтым светом.

Полученные данные спектрофлуориметрии подтвердили визуальную картину (см. таблицу).

**Интенсивность люминесценции гистамина в разных структурах семенников лабораторных крыс при введении простатилена, усл. ед.**

Структуры семенников	Группа ( $\bar{M} \pm \sigma$ )	
	контрольная	подопытная
Сперматогенный эпителий	$3,07 \pm 0,15$	$4,46 \pm 0,25^*$
Интерстициальные эндокриноциты	$6,35 \pm 0,24$	$3,70 \pm 0,15^*$

Примечание. \* – различия средних значений статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Данные таблицы позволяют говорить о том, что в семенниках лабораторных крыс подопытной группы происходит перераспределение гистамина между сперматогенным эпителием и интерстициальными эндокриноцитами. Кроме того, между указанными структурами у животных контрольной группы наблюдается сильная корреляционная связь положительной направленности ( $r = 0,78$ ), которая ослабевает у животных подопытной группы ( $r = 0,58$ ). Этот

факт также свидетельствует о том, что в гистаминсодержащих структурах семенников подопытных крыс происходит перераспределение данного биогенного амина – гистамина.

Исходя из полученных нами экспериментальных гистохимических данных и анализа научной литературы, считаем, что в механизме действия простатилена на структуры семенников определенную роль играет также гистамин.

Последовательность биохимических и гистологических событий при введении простатилена крысам-самцам может быть представлена в виде схемы:

Простатилен → мышцы → кровь → печень → образующиеся метаболиты → изменение в нуклеиновом обмене (уменьшение мочевой кислоты в сыворотке крови) → увеличение содержания гистамина в сперматогенном эпителии, уменьшение гистамина в гландулоцитах семенников, что связано с изменением в них биоаминного статуса.

**Выводы.** Полученные нами результаты по изучению влияния простатилена на уменьшение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и изменению интенсивности люминесценции гистамина в различных структурах семенников позволяют судить о тесной взаимосвязи состояния нуклеинового обмена (уменьшение распада нуклеиновых кислот) и биоаминного статуса крыс-самцов.

Кроме того, наши исследования проливают свет на тесную взаимосвязь биохимических и гистологических сдвигов (биоаминного статуса) в организме крыс, связанных с применением сложных по составу, но близких к природному состоянию экстрактов простаты.

### Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. Эффективность простатилена при остром цистите (экспериментально-клиническое исследование) // Нефрология. 2009. Т.13, № 2. С. 92–95.
2. Артемьева И.Л., Сергеева В.Е. Морфофункциональная характеристика структур тимуса при экспериментальной тестэктомии. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. 96 с.
3. Йен С.С.К. Репродуктивная эндокринология: 2 т. / пер. с англ. под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: Медицина, 1998. 429 с.
4. Кляшева Н.В. Метилирование ДНК в механизме действия анаболических стероидов на скелетную мышцу и семенники // Проблемы репродукции. 2003. № 2. С. 15–18.
5. Кляшева Н.В., Степанова Н.В., Кляшева Р.И. Влияние андрогенов на метилирование ДНК из разных органов крыс // Проблемы репродукции. 2001. № 4. С. 25–26.
6. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Клочкова Е.А. Влияние простатилена на содержание триацилглицеридов в сыворотке крови и катехоламинов в семенниках крыс // Актуальные направления научных исследований XXI века: Теория и практика: сб. науч. тр. по материалам междунар. заоч. науч.-практ. конф. Воронеж, 2013. Вып. 3. С. 45–50.
7. Кляшева Р.И., Сергеева В.Е., Клочкова Е.А. Исследование влияния простатилена на содержание общего холестерина в сыворотке крови и серотонина в семенниках // Вестник Чувашского университета. 2014. № 2. С. 266–269.
8. Молекулярная биология клетки / Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис и др. М.: Мир, 1994. Т. 2. С. 93–253.
9. Простатилен в урологической практике. СПб.: [Б.и.], 2011. 41 с.
10. Сарилова И.Л., Сергеева В.Е., Смородченко А.Т. Эффект тестэктомии на структуры вилочковой железы, экспрессирующие главный комплекс гистосовместимости II класса // Бюл. эксп. биол. мед. 2008. Т. 146, № 1. С. 103–106.
11. Сельков С.А., Петленко С.В., Селькова М.С. Применение препарата простатилен в комплексной терапии хронического простатита, ассоциированного с половыми и репродуктивными нарушениями // Андрология и генитальная хирургия. 2012. № 3. С. 93–96.
12. Сингер М., Берг П. Гены и геномы: в 2 т. М.: Мир, 1998. 391 с.
13. Cross S.A., Ewen S.W., Rost F.W. A study of methods available for cyto-chemical localization of histamine by fluorescence induced with orthophaldehyde or acetaldehyde. *J. Histochem*, 1971, vol. 3, no. 6, pp. 471–476.
14. Fijak M., Meinhardt A. The testis in immune privilege. *Immunol. Rev.*, 2013, vol. 2006. pp. 66–81.

## References

1. Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Borovets S.Yu. *Effektivnost' prostatilena pri ostrom tsistite (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)* [Effectiveness of prostatilene in acute cystitis]. *Nefrologiya* [Nephrology], 2009, vol.13, no. 2, pp. 92–95.
2. Artem'eva I.L., Sergeeva V.E. *Morfofunktsional'naya kharakteristika struktur timusa pri eksperimental'noi testektomii* [Morpho-functional characteristics of thymus structure in experimental testectomy]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2012, 96 p.
3. Ien S.S.K. *Reproduktivnaya endokrinologiya* [Reproductive endocrinology]. Moscow, Medicin Publ., 1998. 429 p.
4. Klyasheva N.V. *Metilirovanie DNK v mekhanizme deistviya anabolicheskikh steroidov na skeletnyuyu myshtsu i semenniki* [DNA methylation in the mechanism of anabolic steroids action on the skeletal muscle and android glands]. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction], 2003, no. 2, pp. 15–18.
5. Klyasheva N.V., Stepanova N.V., Klyasheva R.I. *Vliyaniye androgenov na metilirovanie DNK iz raznykh organov krysa* [Influence of androgens on methylation of DNA from different organs of rats]. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction], 2001, no. 4, pp. 25–26.
6. Klyasheva R.I., Sergeeva V.E., Klochkova E.A. *Vliyaniye prostatilena na sodержание triatsilglitseridov v syvorotke krovi i katekholaminov v semennikakh krysa* [Influence of prostatilene on triacylglycerides content in blood serum and catecholamines in testes of rats]. *Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovaniy XXI veka: Teoriya i praktika: sb. nauch. tr. po materialam mezhdunar. zaoch. nauch.-prakt. konf.* [Proc. of conf. «Actual directions of research of the 21<sup>st</sup> century: theory and practice»]. Voronezh, 2013, Iss. 3, pp. 45–50.
7. Klyasheva R.I., Sergeeva V.E., Klochkova E.A. *Issledovanie vliyaniya prostatilena na sodержание obshchego kholesterola v syvorotke krovi i serotoninina v semennikakh* [Study of prostatilene influence on the content of total cholesterol in blood serum and serotonin content in testes]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2014, no. 2, pp. 266–269.
8. Alberts B., Brei D., L'yuis Dzh. et al. *Molekulyarnaya biologiya kletki* [Molecular cellular biology]. Moscow, Mir Publ., 1994, vol. 2, pp. 93–253.
9. *Prostatilen v urologicheskoi praktike* [Prostatilene in the practice of urology]. St. Petersburg, 2011. 41 p.
10. Sarilova I.L., Sergeeva V.E., Smorodchenko A.T. *Effekt testektomii na struktury vilochkovoi zhelezy, ekspressiruyushchie glavnyi kompleks gistosovmestimosti II klassa* [Effect of testectomy on thymus structures expressing major histocompatibility complex of the II class]. *Byulleten' eksperimental'noi biologicheskoi meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2008, vol. 146, no. 1. pp. 103–106.
11. Sel'kov S.A., Petlenko S.V., Sel'kova M.S. *Primeneniye preparata prostatilen v kompleksnoi terapii khronicheskogo prostatita, assotsiirovannogo s polovymi i reproduktivnymi narusheniyami* [Use of the drug Prostatilene in complex therapy of chronic prostatitis associated with genital and reproductive disorders]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* [Andrology and genital surgery], 2012, no. 3, pp. 93–96.
12. Singer M., Berg P. *Geny i genomy: v 2 t.* [Genes and genomes. 2 vols.]. Moscow, Mir Publ., 1998, 391 p.
13. Cross S.A., Ewen S.W., Rost F.W. *A study of methods available for cyto-chemical localization of histamine by fluorescence induced with orthophaldehyde or acetaldehyde.* *J. Histochem*, 1971, vol. 3, no. 6, pp. 471–476.
14. Fijak M., Meinhardt A. *The testis in immune privilege.* *Immunol. Rev.*, 2013, vol. 2006. pp. 66–81.

---

**КЛЯШЕВА РАИСА ИВАНОВНА – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии. Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kaf-biology@yandex.ru).**

**KLYASHEVA RAISA – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.**

**СЕРГЕЕВА ВАЛЕНТИНА ЕФРЕМОВНА – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kaf-biology@yandex.ru).**

**SERGEEVA VALENTINA – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medical Biology with the Microbiology and Virology Course, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.**

**КЛОЧКОВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСЕЕВНА – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kaf-biology@yandex.ru).**

**KLOCHKOVA EVGENIYA – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.**

---