

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26>

Экспериментальная оценка влияния изоборнилфенолов на развитие ДГПЖ и редокс-потенциал клеток предстательной железы

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.Г. Боровская¹, С.И. Камалова¹, А.В. Кучин², И.Ю. Чукичева², Е.В. Буравлев², Н.А. Кривова³, О.Б. Заева³, А.В. Вычужанина¹, Ю.А. Шемерова¹, В.А. Григорьева¹, Е.А. Неплохов⁴, Р.П. Василевский⁵, М.Е. Полуэктова¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; д. 3, пр. Ленина, Томск, 634028, Россия

² Институт химии ФИЦ Коми НЦ УРО РАН; д. 48, Первомайская ул., Республика Коми, Сыктывкар, 167000, Россия

³ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский институт биологии биофизики Томского государственного университета»; д. 36, корпус 13, пр. Ленина, Томск, 634050, Россия

⁴ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко»; д. 96/1, ул. Ивана Черных, Томск, 634040, Россия

⁵ Департамент здравоохранения по ЮЗАО г. Москва; ГБУЗ Городская поликлиника №134 ДЗМ; д. 24, корп. 2, Новоясеневский пр., Москва, 117574, Россия.

Контакт: Вычужанина Анна Владимировна, repropharm@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – частое урологическое заболевание у пожилых мужчин. Для него характерно развитие железисто-стромальной гиперплазии предстательной железы (ПЖ) с образованием новых железистых структур и последующими симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей. В настоящее время установлено, что патогенез этого заболевания является многофакторным и одним из возможных механизмов развития ДГПЖ является окислительный стресс.

Цель. Изучение влияния фенолов с объемным изоборнильным заместителем (2,6-диизоборнил-4-метилфенол и 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенол) на рост экспериментальной ДГПЖ и антиоксидантный баланс клеток ПЖ в сравнении с препаратом Простамол Уно.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 50 крысах-самцах популяции Wistar. ДГПЖ вызывалась ежедневным введением сульпирида (60 дней) самцам крыс позднего репродуктивного возраста. Через 2 месяца животных взвешивали и умерщвляли в CO₂ камере. Определяли массу, массовый коэффициент, объем латеральной доли ПЖ, проводили морфологический анализ. Исследовали прооксидантную и антиоксидантную активность. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни.

Результаты. Эффективность исследуемых препаратов при ДГПЖ снижалась в следующей последовательности: сульпирид + субстанция 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенол (ГДБ) → сульпирид + субстанция Диборнол (ДБ) → сульпирид + Простамол Уно (ПУ). При сопоставлении результатов оценки анти-прооксидантного статуса с терапевтическим эффектом исследуемых препаратов, выявлено, что изоборнилфенолы, обладающие высокой эффективностью как простатотропные средства, не проявляли более значимого влияния, по сравнению с ПУ, на редокс-потенциал клеток простатической ткани.

Выводы. Препараты ДБ, ГДБ, ПУ оказывают нормализующее влияние на уровень выраженности окислительно-восстановительных реакций в сульпиридной модели ДГПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; изоборнилфенолы; антиоксидантная и прооксидантная активность; крысы; терапевтическая активность; экспериментальная модель.

Для цитирования: Боровская Т.Г., Камалова С.И., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Кривова Н.А., Заева О.Б., Вычужанина А.В., Шемерова Ю.А., Григорьева В.А., Неплохов Е.А., Василевский Р.П., Полуэктова М.Е. Экспериментальная оценка влияния изоборнилфенолов на развитие ДГПЖ и редокс-потенциал клеток предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(3):18-26; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26>

Experimental evaluation of the influence of isobornylphenols on the development of BPH and the redox potential of prostate cells

EXPERIMENTAL STUDY

T.G. Borovskaya¹, S.I. Kamalova¹, A.V. Kuchin², I.Yu. Chukicheva², E.V. Buravlev², N.A. Krivova³, O.B. Zaeva³, A.V. Vychuzhanina¹, Yu.A. Shchemerova¹, V.A. Grigorieva¹, E.A. Neplokhov⁴, R.P. Vasilevsky⁵, M.E. Poluektova¹

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk; 3, Lenin Ave., 634028-Tomsk, Russia

² Institute of Chemistry, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 48, Pervomayskaya ul., Respublika Komi, Syktyvkar, 167000, Russia

³ Research Institute of Biophysics Biology, Tomsk State University; 36, bld. 13, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

⁴ Regional State Autonomous Healthcare Institution «Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko»; 96/1, st. Ivan Chernykh, Tomsk, 634040, Russia

⁵ Department of Health in the South-West Administrative Okrug, Moscow. City Polyclinic № 134; 24, bld. 2, Novoyasenevsky pr., Moscow, 117574, Russia

Contacts: Anna V. Vychuzhanina, repropharm@yandex.ru

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common urological disorder in older men. It is characterized by the development of glandular-stromal hyperplasia of the prostate with the formation of new glandular structures and subsequent symptoms from the lower urinary tract. It has now been established that the pathogenesis of this disease is multifactorial and one of the possible mechanisms for the development of BPH is oxidative stress.

Purpose. Study of the effect of phenols with a bulky isobornyl substituent (2,6-diisobornyl-4-methylphenol and 4-hydroxymethyl-2,6-diisobornylphenol) on the growth of experimental BPH and the antioxidant balance of prostate cells in comparison with Prostamol Uno.

Materials and methods. Experiments were carried out on 50 male Wistar rats. BPH was caused by daily administration of sulpiride (60 days) to male rats of late reproductive age. After 2 months, the animals were weighed and sacrificed in a CO₂ chamber. The mass, mass coefficient, volume of the lateral lobe of the pancreas were determined, morphological analysis was performed. Investigated prooxidant and antioxidant activity. The results were processed by the method of variation statistics using the Mann-Whitney nonparametric U test.

Results. The efficacy of the investigated drugs in BPH decreased in the following sequence: sulpiride + substance 4-hydroxymethyl-2,6-diisobornylphenol (HDB) → sulpiride + substance Dibornol (DB) → sulpiride + Prostamol Uno (PU). When comparing the results of evaluating the anti-prooxidant status with the therapeutic effect of the studied drugs, it was found that isobornylphenols, which are highly effective as prostatotropic drugs, did not show a more significant effect, compared to PU, on the redox potential of prostatic tissue cells.

Conclusions. Drugs DB, HDB, PU have a normalizing effect on the level of severity of redox reactions in the sulpiride model of BPH.

Key words: benign prostatic hyperplasia; isobornylphenols; antioxidant and prooxidant activity; rats; therapeutic activity; experimental model.

For citation: Borovskaya T.G., Kamalova S.I., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Buravlev E.V., Krivova N.A., Zaeva O.B., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Yu.A., Grigorieva V.A., Neplokhov E.A., Vasilevsky R.P., Poluektova M.E. Experimental evaluation of the influence of isobornylphenols on the development of BPH and the redox potential of prostate cells. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(3):18-26; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее частое урологическое заболевание у пожилых мужчин. Для него характерно развитие железисто-стромальной гиперплазии предстательной железы (ПЖ) с образованием новых железистых структур и последующим развитием симптомов нарушения функции нижних мочевыводящих путей. Сегодня применяются эффективные способы лекарственного воздействия на это заболевание (альфа-1-адреноблокаторы, М-холинолитики, агонисты бета-3-адренорецепторов, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа). Они сформировались на основе представлений о патогенезе ДГПЖ, как локального (органного) патологического процесса и ее симптомов. Однако существующие средства фармако-терапии ДГПЖ обладают побочными эффектами, ограничивающими их применение. По данным S.K. Vechis и соавт. более 30% мужчин вообще не реагируют на терапевтические эффекты ингибиторов 5-альфа-редуктазы [1]. В то же время частота встречаемости этой патологии с течением времени возрастает, что связывают не только с общим старением населения и усовершенствованием методов диагностики, но и с недостаточной эффективностью системы профилактики и лечения [2]. Это побуждает к более тщательному активному к поиску новых альтернативных средств ее профилактики и лечения ДГПЖ.

В настоящее время установлено, что патогенез этого заболевания является многофакторным [3, 4]. Показано, что одним из возможных механизмов развития ДГПЖ является окислительный стресс, который, в первую очередь, может быть результатом целого ряда патологических реакций, наблюдаемых при ее развитии [5-8]. В связи с этим каскад окислительного стресса может быть потенциальной мишенью для лечения ДГПЖ. В настоящее время выявлены антиоксиданты с различным механизмом действия, которые могут быть потенциально эффективными для коррекции окислительного стресса наиболее распространенных заболеваний мужской репродуктивной сферы, в том числе и патологий предстательной железы [7, 9]. К их числу относятся соединения фенольной природы. Эффективность соединений такого типа, как антиоксиданты, доказана и при многих патологических состояниях других систем органов [10]. Роль фенольных антиоксидантов в лечении ДГПЖ в настоящее время интенсивно изучается [11, 12]. По данным С. Eleazu и соавт. ткань ПЖ обладает высокой чувствительностью к соединениям полифенольной природы [9]. Показано, что они могут быть эффективными средствами лечения данной патологии. В то же время установлено, что ряд полифенолов может оказывать неблагоприятное воздействие на прогрессирование ДГПЖ из-за их возможного взаимодействия с ферментами цитохрома P450 (CYP A4), участвующего в метаболизме тестостерона [9]. Отмеченное выше свидетельствует о необходимости строго

контролируемого использования полифенолов при лечении ДГПЖ.

Установлено, что антиоксидантные свойства полифенолов могут существенно усиливаться при наличии стерически затрудненной ОН-группы [10]. Высокая антиоксидантная активность пространственно-затрудненных фенолов связана с их способностью к образованию устойчивых радикалов, которые далее не участвуют в реакциях продолжения цепей окисления. К числу эффективных средств, воздействующих на ДГПЖ, относятся Диборнол (2,6-диизоборнил-4-метилфенол) и его гидроксиметильное производное (2,6-диизоборнил-4-гидроксиметилфенолов [11]. Диборнол является перспективной фармацевтической субстанцией, прошедшей доклинические исследования и имеющей широкий спектр фармакологической активности. Доказана его антиоксидантная, гемореологическая, антитромбоцитарная, антитромбогенная, противоишемическая, кардиопротекторная активность [13, 14]. В настоящее время показана перспективность функциональных производных изоборнилфенолов в качестве новых фармакологических веществ [14-18]. Конъюгаты терпенофенолов с полисахаридами обладают водорастворимостью, а также фармакологической активностью [19-21].

Авторами настоящего исследования ранее показано, что гидроксиметильное производное Диборнола – 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенол (продукт окисления Диборнола по метильной группе) в сульпиридной модели ДГПЖ является более эффективным, чем Диборнол [11]. Однако остается открытым вопрос, в какой мере эффективность Диборнола и 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенола обусловлена их влиянием на уровень свободных радикалов, антиоксидантной защиты и редокс-потенциал клеток простатической ткани. С практической точки зрения открытым является и вопрос, в какой мере их терапевтическое действие и влияние на редокс-потенциал сопоставимо с таковым при использовании широко применяемого сегодня в урологической практике препарата Простамол Уно. Последний, помимо основного механизма действия (ингибирование 1-го и 2-го типов 5-альфа-редуктазы), обладает способностью снижать уровень окислительно-восстановительных реакций в ткани ПЖ [22, 23].

Целью данного исследования было изучение влияния фенолов с объемным изоборнильным заместителем (2,6-диизоборнил-4-метилфенол и 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенол) на рост экспериментальной ДГПЖ и антиоксидантный баланс клеток предстательной железы в сравнении с препаратом Простамол Уно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 50 крысах-самцах популяции Wistar (возраст 10 месяцев, масса тела 450-660 г). Животные были получены из отдела экспериментальных

биологических моделей НИИ им. Гольдберга Томского НИМЦ. Крыс выращивали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.), с требованиями приказа Минздрава РФ от 04.01.2016 №199 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

ДГПЖ была вызвана гиперпролактинемией, при которой сульпирид вводили ежедневно в течение 60 дней самцам крыс позднего репродуктивного возраста [24, 25]. Перед началом экспериментов у всех исследованных животных определяли массу тела.

Животные были разделены на группы: I – фон – интактные животные; II – контроль – сульпирид; III опыт – сульпирид + субстанция Диборнол (ДБ), IV – опыт – сульпирид + субстанция 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенол (ГДБ), V – опыт – сульпирид + Простамол Уно (ПУ). Рандомизация проводилась с учетом массы тела животных. Субстанции 4-метил-2,6-диизоборнилфенола и 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенола были синтезированы в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Продолжительность введения всех используемых препаратов составляла 60 дней.

Сульпирид (эглонил; SANOFI-AVENTIS) вводили ежедневно (однократно) внутривентрально в дозе 40 мг/кг. В экспериментах использовали исследуемое вещество в виде стерильного раствора в заводских ампулах по 50 мг в 1 мл. Препараты ДБ, ГДБ, ПУ вводили ежедневно один раз в сутки перорально в течение 60 дней. ДБ вводили в дозе 10 мг/кг, ГДБ – 10 мг/кг. Дозы исследуемых антиоксидантов подбирались с учетом их биодоступности для достижения эквивалентной концентрации в плазме крови животного. Исследуемые фенольные соединения вводили в виде суспензий в растворе крахмала (2%). ПУ применяли в дозе 50 мг/кг один раз в сутки перорально.

Доза соответствовала терапевтической дозе при клиническом применении. Капсулы экстракта *Serenoa repens* по 320 мг производства Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия) – препарат Простамол Уно – растворяли в водно-спиртовом растворе (2%).

Через 2 месяца после начала эксперимента животных взвешивали (для определения массовых коэффициентов железа), затем умерщвляли в CO₂ камере. Определяли массу, массовый коэффициент и объем латеральной доли ПЖ. Абсолютную массу вентральной доли железы определяли путем взвешивания на электронных весах. Одну часть ПЖ использовали для морфологического анализа, другую – для изучения анти-прооксидантного статуса. Для морфологического анализа изолированную долю железы фиксировали в 10% формалине и заливали парафином. Депарафинированные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. На окрашенных срезах с помощью компьютерной системы анализа цветового изображения: микроскопа МИКМЕД-5, а также с помощью графического компьютерного анализа на стандартной площади (10 последовательных полей

зрения) измеряли площадь эпителиальных структур, стромы, вычисляли стромально-железистое соотношение. Подсчитывали среднее количество пролиферативных центров, имеющих 2-3 плотно-прилегающих друг к другу ацинуса (1-го типа) и пролиферативные центры, имеющие дочерние ацинусы (2-го типа), очагов с выраженной инфильтрацией стромы (абс.), количество кистозных расширений.

Прооксидантную и антиоксидантную активность (АОА) определяли с помощью индуцированной люминолом хемилюминесценции и методом гашения интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) в радикалопродуцирующей системе после добавления биологической пробы соответственно с помощью кюветного биолюминометра Lumat LB9507 (Berthold Technologies, США) [26]. Количественный уровень хемилюминесценции и АОА определяли с помощью светосуммы хемилюминесценции образца гомогената ткани, которую выражали в RLU/1г ткани/сек, где RLU (относительная единица света relative light units = 10 фотонам). Антипрооксидантный баланс определяли по отношению светосуммы АОА(SmAOA) к светосумме ХЛ (SmХЛ). Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении морфологии в ткани ПЖ крыс интактной группы патологические изменения не выявлялись (рис. 1аА). У животных, получавших сульпирид, отмечалось развитие аденоматозной формы

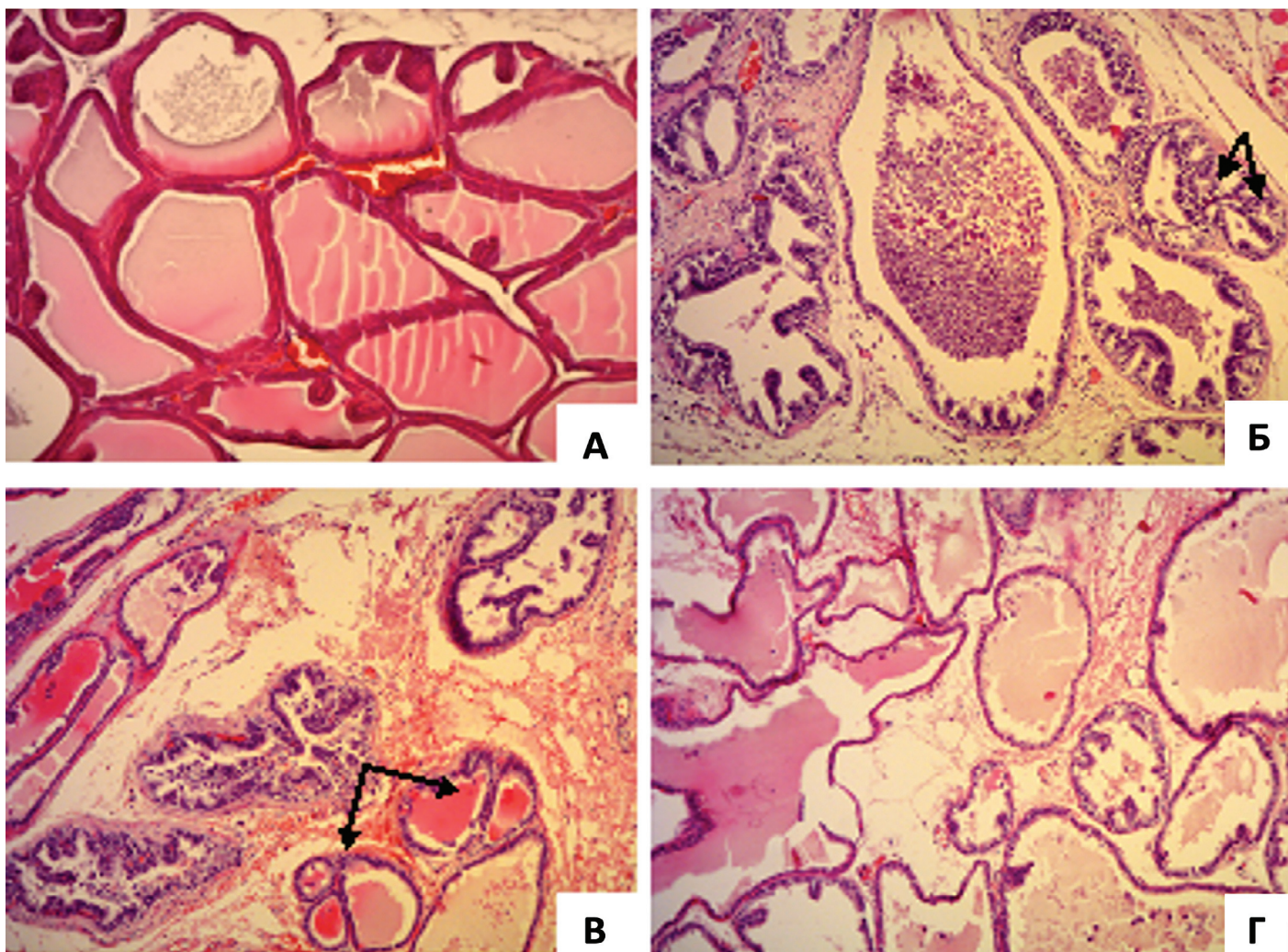


Рис. 1. Морфологическое состояние вентральной доли предстательной железы крыс

А) Вентральная доля ПЖ интактных животных. Ацинусы, выстланные однослойным цилиндрическим эпителием, между ними – тонкие прослойки соединительной ткани; Б) вентральная доля ПЖ крыс, получавших сульпирид. Аденоматозная форма гиперплазии. Ацинарные структуры с папиллярными разрастаниями (стрелки); клеточная инфильтрация стромы; усиленное слущивание эпителиальных клеток в просвет ацинусов; В) вентральная доля ПЖ крыс, получавших сульпирид и ДБ. Центры пролиферации, состоящие из 2-3 близко прилегающих друг к другу ацинусов (стрелка); Г) ПЖ крыс с ДГПЖ, получавших ГДБ. Уменьшение площади эпителия ацинусов, папиллярные разрастания в ацинарных структурах, слущивание эпителиальных клеток в просвет ацинуса не выявляется. Окраска гематоксилин-эозином, x 100.

Fig. 1. Morphological study of rat prostate tissue

A) Ventral lobe of the pancreas of intact animals. Acini, lined with a single-layer columnar epithelium, between them there are thin layers of connective tissue; B) the ventral lobe of the pancreas of rats treated with sulphiride. Adenomatous form of hyperplasia. Acinar structures with papillary growths (arrows); cellular infiltration of the stroma; increased desquamation of epithelial cells into the lumen of the acini. B) the ventral lobe of the pancreas of rats treated with sulphiride and DB. Proliferation centers, consisting of 2-3 closely adjacent acini (arrow); Г) RV of rats with BPH treated with HDB. A decrease in the area of the acinus epithelium, papillary growths in the acinar structures, desquamation of epithelial cells into the lumen of the acinus are not detected. Hematoxylin-eosin staining, x 100.

доброкачественной гиперплазии (ацинарные структуры, окруженные прослойками соединительной ткани). В ацинусах встречались папиллярные разрастания эпителия. Помимо этого, наблюдалось разрастание соединительной ткани стромы, появление очагов ее клеточной инфильтрации, усиленное слущивание эпителиальных клеток в просвет ацинусов, кистозное расширения ацинусов (рис. 1Б). В ткани ПЖ крыс этой группы выявлялись пролиферативные процессы, наблюдаемые при развитии ДГПЖ у человека, что подтверждает адекватность используемой модели [27]. Начальная стадия представляла собой центры пролиферации, состоящие из 2-3 плотно прилегающих друг к другу ацинусов (пролиферативный центр 1-го типа, рис. 1В, указано стрелками). На последующей стадии, наблюдалось появление дочерних ацинусов (центры пролиферации 2-го типа, рис. 1б, указано стрелками). У самцов, получавших су-

льпирид и антиоксиданты, разрастание площади эпителия ацинусов, папиллярные разрастания, слущивание эпителиальных клеток были менее выражены (рис. 1Г).

Результаты количественного морфологического анализа представлены в таблице 1. Выявлено, что введение сульпирида в дозе 40 мг/кг крысам в течение двух месяцев приводило к достоверному возрастанию (в 4,5 раза) массового коэффициента боковой доли железы и ее объема (в 4,2 раза). Учитывая, что масса тела крыс при этом не возрастала, то этот эффект обусловлен, очевидно, действием сульпирида. Относительная площадь эпителия ацинусов статистически значимо увеличивалась на 33%, площадь соединительной ткани стромы – на 25% по сравнению со значениями фона. Железисто-стромальное соотношение снижалось, что очевидно является результатом опережающего развития эпителиального компонента. О гиперплазии эпите-

Таблица 1. Влияние антиоксидантов на морфологическое состояние предстательной железы крыс-самцов при экспериментальной модели доброкачественной гиперплазии

Table 1. The effect of antioxidants on the morphological state of the prostate of male rats in an experimental model of benign hyperplasia

Показатель/группа Index/ Group	Фон Background	Контроль Control	ДБ DB	ГДБ GDB	ПУ PU
Вес животного в конце эксперимента, г The weight of the animal at the end of the experiment, g	559,00±13,39	564,17±28,17	547,83±26,24	600,40±28,28	496,20±20,34 #
Масса боковой доли ПЖ, г The mass of the lateral lobe of the prostate, g	74,00±9,27	363,33±31,69#	373,33±39,04#	364,00±14,00#	396,00±82,98 #
Массовый коэффициент боковой доли ПЖ, мг/г The mass coefficient of the lateral lobe of the prostate, mg/g	0,13±0,02	0,59±0,08 #	0,69±0,88 #	0,61±0,01 #	0,68±0,10 #
Объем боковой доли ПЖ, см ³ The volume of the lateral lobe of the prostate, cm ³	0,16±0,02	0,67±0,07 #	0,65±0,07 #	0,62±0,08 #	0,70±0,17 #
Относительная площадь (%) эпителия ацинусов на стандартной площади среза The relative area (%) of the acini epithelium on a standard cut area	15,43±2,43	20,59±1,15 #	17,16±0,77*	13,54 ±1,22*	21,56±2,26
Относительная площадь (%) стромы на стандартной площади среза The relative area (%) of the stroma on the standard cut area	34,73±3,29	43,52±1,46 #	41,69±2,14	41,87 ±2,22#	46,47±2,13 #
Стромально-эпителиальное соотношение на стандартной площади среза Stromal-epithelial ratio in a standard cut area	2,72±0,78	2,15±0,18	2,47±0,26	3,03±0,47*	2,26±0,27
Количество пролиферативных центров (абс.), имеющих 2-3 плотно-прилегающих друг к другу ацинуса на стандартной площади среза The number of proliferative centers (abs.), having 2-3 acini tightly adjacent to each other on a standard cut area	0,00±0,00	2,20±0,58 #	1,90± 0,81 #	1,00 ±0,55 #	1.40 ±0,40 #
Количество пролиферативных центров, имеющих дочерние ацинусы (абс.) на стандартной площади среза The number of proliferative centers with daughter acini (abs.) on a standard cut area	0,00±0,00	3,20 ±0,60 #	1,20 ±0,58*#	1,20±0,37*#	1,00±0,32*#
Количество центров (%) с выраженными проявлениями лимфоидной инфильтрации стромы The number of centers (%) with severe manifestations of lymphoid infiltration of the stroma	0,00±0,00	2,40±0,93#	0,60±0,24*#	2,00±1,05#	1,60±0,24#
Количество кистозных расширений, абс. The number of cystic extensions, abs.	0,00±0,00	1,40 ±0,68#	1,20±0,37#	1,60±1,71#	1,40±0,51#

* различия достоверны при сравнении с контролем ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); # – различия достоверны при сравнении с фоном ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни)

* differences are significant when compared with control ($p < 0,05$, Mann-Whitney U-test); # – differences are significant when compared with the background ($p < 0,05$, Mann-Whitney U-test)

лиальных структур свидетельствовало наличие центров пролиферации первого и второго типа. Среднее количество очагов клеточной инфильтрации составляло $2,4 \pm 0,93$, кистозных расширений ацинусов – $1,4 \pm 0,68$.

Масса, массовый коэффициент и объем вентральной доли ПЖ крыс, которым вводили все исследуемые препараты, не отличались от таковых в контроле. Значения этих показателей у животных, получавших ПУ, согласуются с результатами многолетнего опыта использования этого препарата в клинической практике [28]. Площадь эпителия ацинусов в группах животных, которым вводили ДБ и ГДБ, оказалась статистически значимо сниженной по сравнению с контролем (табл. 1) на 17 и 13,5% соответственно, что свидетельствует о более высокой эффективности ГДБ. В группе животных, получавших ПУ, этот показатель оставался на уровне контрольных значений. При подсчете площади стромы выявлено, что на фоне введения всех исследуемых препаратов этот показатель оставался на уровне значений группы контроля. Железисто-стромальное соотношение в группе крыс, получавших ДБ и ПУ, статистически значимо не отличалось от фоновых значений, а у крыс, которым вводили ГДБ, этот показатель статистически значимо возрастал по сравнению с таковым у интактных животных, что также свидетельствует о более высокой эффективности ГДБ. Введение антиоксидантов практически не оказало влияние на формирование пролиферативных центров 1-го типа. В то же время образование центров пролиферации 2-го типа у крыс всех групп исследования происходило в равной степени не интенсивно. Количество очагов с выраженной лимфоидной инфильтрацией в ткани железы статистически значимо снижалось у животных всех экспериментальных групп. Наиболее существенное снижение этого показателя выявлялось на фоне введения ДБ. В то же время введение исследуемых препаратов не препятствовало развитию кистозных расширений.

Результаты изучения анти-прооксидантной активности ткани ПЖ крыс-самцов представлены на рисунке 2. Выявлено, что уровень светосуммы свободных радикалов в ткани железы контрольных животных статистически значимо превышал таковой показатель у интактных животных (на 60%). Антиоксидантная активность была снижена на 74,4%. Редокс потенциал уменьшался более, чем в 6 раз. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что прогрессирование патологического процесса сопровождалось развитием в клетках предстательной железы выраженного окислительного стресса. Это подтверждает тот факт, что окислительный стресс может быть важным фактором патогенеза ДГПЖ. Уровень светосуммы свободных радикалов у животных экспериментальных групп статистически значимо снижался (почти в 2 раза) по сравнению с контролем (сульпирид). Антирадикальная активность исследуемых препаратов оказалась сходной по степени выраженности.

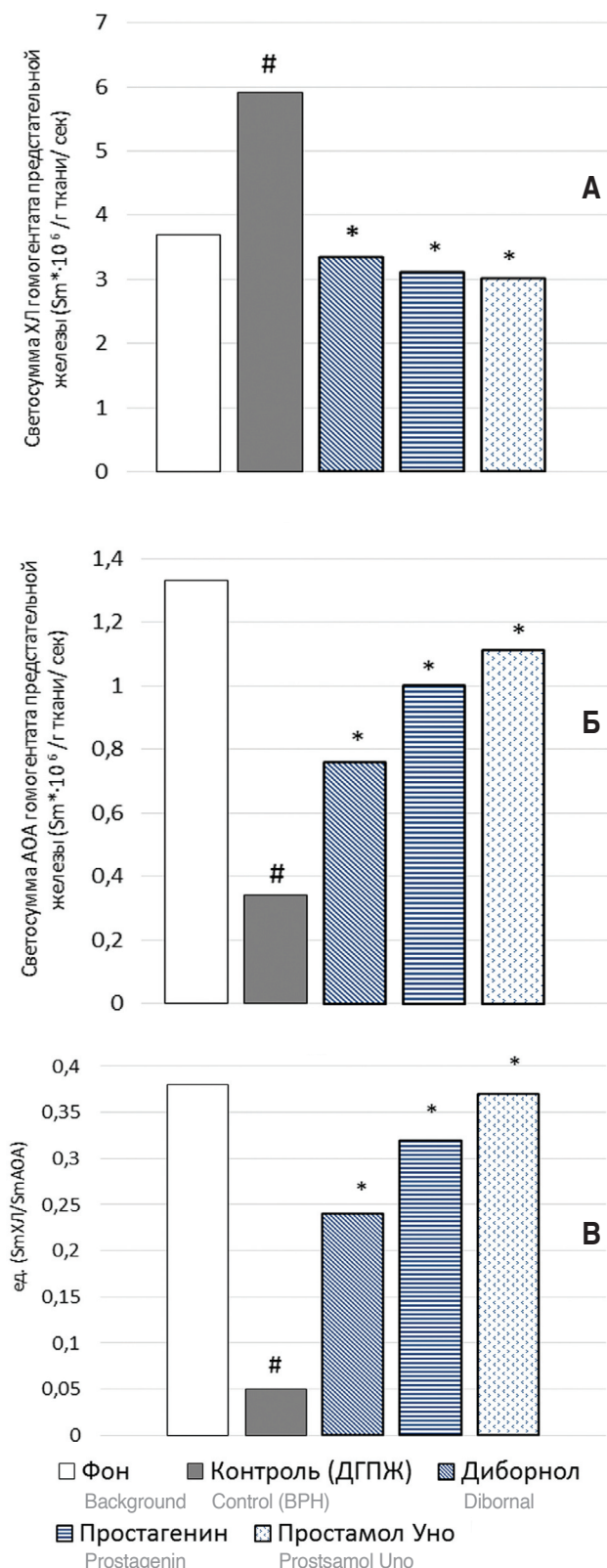


Рис. 2. Влияние антиоксидантов на антиоксидантно-прооксидантный баланс ПЖ крыс с ДГПЖ
 А – уровень светосуммы индуцированной хемилюминисценции гомогената ПЖ;
 Б – уровень светосуммы антиоксидантной активности гомогената ПЖ;
 В – антиоксидантно-прооксидантный баланс гомогената ПЖ
 Примечания: * различия достоверны при сравнении с контролем ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни)
 # – различия достоверны при сравнении с фоном ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни)
 Fig. 2. The effect of antioxidants on the antioxidant-prooxidant balance of the prostate of rats with BPH
 A – the level of the light sum of the induced chemiluminescence of the homogenate of the prostate gland;
 B – the level of the light sum of the antioxidant activity of the prostate homogenate;
 B – antioxidant-prooxidant balance of prostate homogenate
 Notes: * – differences are significant when compared with control ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test)
 # – differences are significant when compared with the background ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test)

Антиоксидантная активность возростала (в 2-3 раза), причем наиболее выраженное влияние на этот показатель наблюдалось на фоне введения ГДБ и ПУ. Редокс потенциал во всех экспериментальных группах многократно возрастал и статистически значимо не отличался от такового у фоновых животных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщая полученные данные можно заключить, что морфологические признаки доброкачественной гиперплазии в ПЖ крыс экспериментальных групп, были выражены в меньшей степени, чем при введении одного сульпирида (контроль). Выявляется и общая направленность наиболее существенных терапевтических эффектов, которые характеризуются торможением развития гиперплазии эпителия ацинусов ПЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что эффективность исследуемых препаратов характеризовалась разной степенью выраженности. Она снижалась в следующей последовательности ГДБ→ДБ→ПУ. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения изоборнилфенолов как простатотропных средств. Наибольший терапевтический эффект наблюдался в группе животных, получавших ГДБ (рис. 1Г), что подтверждает литературные данные о том, что функциональные производные изоборнилфенолов могут быть более эффективными фармакологическими субстанциями, чем исходные соединения [16, 18, 21].

При сопоставлении результатов оценки анти-прооксидантного статуса с терапевтическим эффектом исследуемых препаратов, обращает на себя внимание тот факт, что изоборнилфенолы, обладающие высокой эффективностью как простатотропные средства, не проявляли более значимого влияния по сравнению с ПУ, на редокс-потенциал клеток простатической ткани. В

связи с этим, нельзя исключить, что способность этих соединений препятствовать развитию ДГПЖ может быть обусловлена не только их антиоксидантными свойствами, но и другой фармакологической активностью. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что ДБ обладает противоишемической активностью [12]. Это свойство препарата является высоко востребованным при лечении ДГПЖ, поскольку, по данным В.И. Кирпатовского и соавт., ишемия ткани ПЖ является самостоятельным патогенетическим фактором развития этой патологии [4].

ВЫВОДЫ

Препараты ДБ, ГДБ, ПУ оказывают нормализующие влияние на уровень выраженности окислительно-восстановительных реакций в сульпиридной модели ДГПЖ. Это сопровождается значимым терапевтическим эффектом. Сопоставляя результаты морфологического исследования с таковыми по изучению антипрооксидантного статуса, можно, по-видимому, говорить о том, что терапевтические эффекты изоборнилфенолов и Простамола Уно связаны с их антиоксидантным действием. Исследуемые препараты оказывали равное по степени выраженности антиоксидантное воздействие. В то же время изоборнилфенолы и ПУ отличаются друг от друга по степени выраженности лечебного воздействия. Эффективность фенольных соединений превосходила таковую у ПУ. Очевидно, что их высокая эффективность может быть связана не только с антиоксидантными свойствами. Наибольшее терапевтическое действие выявлено у ГДБ, что позволяет считать целесообразным дальнейшее экспериментальное изучение простатотропной активности ГДБ. Кроме того, его эффективность должна быть доказана в клинических исследованиях. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, Olumi A.F. Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urology* 2014;192(1):16-23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.114>
2. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008-2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(2):4-13. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12>. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Nikushina A.A. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008-2017. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(2):4-13. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12>. (In Russian)]
3. Тюзиков И.А., Калиниченко С.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии. *Эффективная фармакотерапия* 2016(33):31-46. [Tyuzikov I.A., Kalinichenko S.Yu. Benign prostatic hyperplasia as a systemic hormone-metabolic disease: time to change paradigm of pathogenesis and drug therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2016(33):31-46. (In Russian)].
4. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Мкртчян К.Г., Ревенко С.В., Ефремов Г.Д., Надточий О.Н., Кабанова И.В. Ишемия тазовых органов как самостоятельный патогене-

5. тический фактор развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и дисфункции мочевого пузыря. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2014;158(12):676-680. [Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Mkrtychyan K.G., Revenko S.V., Efremov G.D., Nadtochiy O.N., Kabanova I.V. Ischemia in pelvic organs as an independent pathogenic factor in the development of benign prostatic hyperplasia and urinary bladder dysfunction. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2014;158(12):676-680. (In Russian)].
5. Roumguère T, Sfeir J, Rassy E, Aoun F. Oxidative stress and prostatic diseases. *Mol Clin Oncol* 2017(5):723-728. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1413>
6. Aoun F, Albisinni S, Chemaly AK, Zanaty M, Roumguère T. In search for a common pathway for health issues in men-the sign of a holmesian deduction. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(1):1-13. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.1.1>.
7. Тюзиков И.А., Калиниченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липовая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической. *Эффективная фармакотерапия* 2018(9):20-37. [Tyuzikov I.A., Kalinichenko S.YU., Vorslov L.O., Tishova YU.A. Role of oxidative stress in the pathogenesis of andrological diseases. Thiocctic (alpha-lipoic) acid (espa-lipon) – new edges of pharmacotherapeutic options

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- in modern andrological practice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2018(9):20-37. (In Russian)].
8. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. *Ожирение и метаболизм* 2017;14(3):19-24. [Mkrtyumyan A.M., Yegshatyan L.V. Influence of androgen deficiency on carbohydrate metabolism in men *Ozhireniye i metabolizm* 2017;14(3):19-24. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2017319-24>. (In Russian)]
9. Eleazu C., Eleazu K., Kalu W. Management of benign prostatic hyperplasia: could dietary polyphenols be an alternative to existing therapies? *Front Pharmacol* 2017(8):234 <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00234>.
10. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Германия: LAP LAMBERT Acad. Publ 2012;492 с. [Menshikova E.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V. Phenolic antioxidants in biology and medicine. Germany: LAP LAMBERT Acad. Publ 2012; 492 p. (In Russian)].
11. Боровская Т.Г., Камалова С.И., Григорьева В.А., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Кучин А.В. и др. Эффективность антиоксидантов фенольной природы в экспериментальной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2019;167(5):541-544. [Borovskaya T.G., Kamalova S.I., Grigorieva V.A., Poluektova M.E., Vychuzhanina A.V., Kuchin A.V. et al. Effectiveness of Phenolic Antioxidants in Experimental Model of Benign Prostatic Hyperplasia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2019;167(5):606-609. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04580-3>. (In Russian)].
12. Смольякова В.И., Щетинин П.П., Плотникова Т.М., Кучин А.В. Эндотелий-протективная активность диборнола в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда. *Фундаментальные исследования* 2014(7-4):790-794. [Smolyakova V.I., Shchetinin P.P., Plotnikova T.M., Kuchin A.V., Smolyakova V.I., Shchetinin P.P., Plotnikova T.M., Kuchin A.V. Endothelial protective activity of dibornol in the model of acute myocardial ischemia/reperfusion. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental research* 2014(7-4):790-794. (In Russian)].
13. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Плотников М.Б. Нейропротекторный эффект диборнола на модели фокальной ишемии/реперфузии головного мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;166(7):18-21. [Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Kuchin A.V., Chukicheva I.Y., Plotnikov M.B. Neuroprotective effect of dibornol in a model of focal cerebral ischemia / reperfusion in rats. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018;166(7):18-21. (In Russian)].
14. Шевченко О.Г., Плюссина С.Н., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Шуккина О.В., Кучин А.В. Закономерности «структура-гемолитическая активность» производных изоборнилфенолов. *Известия АН. Серия Химия* 2017(10):1881-1890. [Shevchenko O.G., Plyussina S.N., Buravlev E.V., Chukicheva I.Y., Fedorova I.V., Shchukina O.V., Kuchin A.V. Structure-hemolytic activity relationship in isobornylphenol derivatives. *Russian Chemical Bulletin = Izvestiya AN. Seriya Khimiya* 2017;66(10):1881-1890. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1962-x>. (In Russian)].
15. Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Белых Д.В., Худяева И.С., Федорова И.В., Шевченко О.Г. и др. Дизайн, синтез и оценка антиоксидантных и нейропротекторных свойств алкил- и терпенофенолхлориновых конъюгатов. *Известия Академии наук. Серия Химическая* 2018(3):548-557. [Chukicheva I.Y., Buravlev E.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Fedorova I.V., Shevchenko O.G., et al. Design, synthesis and evaluation of the antioxidant and neuroprotective properties of alkyl- and terpenylphenolchlorin conjugates. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya Khimicheskaya = Russian Chemical Bulletin* 2018;67(3):548-557. (In Russian)].
16. Щукина О.В., Чукичева И.Ю., Шевченко О.Г., Кучин А.В. Синтез и антиоксидантная активность новых серосодержащих производных изоборнилфенолов. *Биоорганическая химия* 2018;44(6):702-709. [Shchukina O.V., Chukicheva I.Y., Kuchin A.V., Shevchenko O.G. Synthesis and antioxidant activity of new sulfur-containing derivatives of isobornylphenols. *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2018;44(6):787-794. <https://doi.org/10.1134/S1068162018050151>. (In Russian)].
17. Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Чернышева Г.А., Алиев О.И. и др. Состав и свойства продуктов реакции п-крезола с камфеном. *Известия Академии наук. Серия Химическая* 2019;68(5):993-999. [Chukicheva I.Y., Buravlev E.V., Dvornikova I.A., Fedorova I.V., Kuchin A.V., Chernysheva G.A. et al. Composition and properties of the reaction products of p-cresol with camphene. *Russian Chemical Bulletin = Izvestiya Akademii nauk. Seriya Khimicheskaya* 2019;68(5):993-999. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2509-0>. (In Russian)].
18. Дворникова И.А., Буравлев Е.В., Федорова И.В., Шевченко О.Г., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Синтез и антиоксидантные свойства производных бензимидазола с изоборнилфенольными фрагментами. *Известия Академии наук. Серия Химическая* 2019;68(5):1000-1005. [Dvornikova I.A., Buravlev E.V., Fedorova I.V., Shevchenko O.G., Chukicheva I.Y., Kuchin A.V. Synthesis and antioxidant properties of benzimidazole derivatives with isobornylphenol fragments. *Izvestiya Akademii nauk. Russian Chemical Bulletin = Izvestiya Akademii nauk. Seriya Khimicheskaya* 2019;68(5):1000-1005. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2510-7>.
19. Плотников М.Б., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Попова Е.В., Острикова О.И., Кучин А.В. и др. Синтез, антирадикальная и гемореологическая активность соединений на основе 2,6-диизоборнил-4-метилфенола и полисахаридов. *Химико-фармацевтический журнал* 2017;51(10):12-15. [Plotnikov M.B., Aliev O.I., Sidekhenova A.V., Popova E.V., Ostrikova O.I., Kuchin A.V. et al. Synthesis and antiradical and hemorheological activity of compounds based on 2,6-diisobornyl-4-methylphenol and polysaccharides. *Pharmaceutical Chemistry Journal = Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2018;51(10):863-866. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1705-9>.
20. Вайкшнорайте М.А., Витязев В.А., Вахнина Н.А., Шадрин В.Д., Торлопов М.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Влияние диборнол-ГЭК на электрофизиологические параметры в период восстановления кровотока в миокарде кролика. *Бюллетень Сибирской медицины* 2018;17(4):6-16. [Vaykshnorayte M.A., Vityazev V.A., Vahnina N.A., Shadrina V.D., Torlopov M.A., Chukicheva I.Y., Kuchin A.V. Influence of dibornol-HES on electrophysiological parameters in the period of restoration of blood flow in rabbit myocardium. *Bulletin of Siberian Medicin = Bulletin' sibirskoy meditsiny* 2018;17(4):6-15. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-6-15>.
21. Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Торлопов М.А., Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Гришко В.В. Ионные конъюгаты сульфата карбоксиметилцеллюлозы с диалкиламинометильными производными 2-изоборнил-4-метилфенола: получение и исследование противовоспалительной и анальгетической активности. *Биоорганическая химия* 2012;38(6):729-733. [Chukicheva I.Y., Buravlev E.V., Torlopov M.A., Vikharev Yu.B., Anikina L.V., Grishko V.V. Ionic conjugates of sulfate carboxymethyl cellulose with dialkylaminomethyl derivatives of 2-isobornyl-4-methylphenol: Synthesis and study of anti-inflammatory and analgesic activity. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry = Bioorganicheskaya khimiya* 2012(38):647-651. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1134/S1068162012040048>.
22. Школьников М.Е. Препараты на основе экстрактов *Serenoa repens* в лечении больных с доброкачественной гиперплазией простаты: обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2012(3):14-18. [Shkolnikov M.Ye. Preparations based on *Serenoa repens* extracts in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a literature review. *Effective pharmacotherapy = Effektivnaya farmakoterapiya* 2012(3):14-18. (In Russian)].
23. Colado-Velázquez J III, Mailloux-Salinas P, Medina-Contreras J, Cruz-Robles D, Bravo G. Effect of *Serenoa Repens* on oxidative stress, inflammatory and growth factors in obese Wistar rats with benign prostatic hyperplasia. *Phytother Res* 2015;29(10):1525-31. <https://doi.org/10.1002/ptr.5406>
24. Van Coppenolle F, Slomianny C, Carpentier F, Le Bourhis X, Ahidouch A, Croix D. et al. Effects of hyperprolactinemia on rat prostate growth: evidence of androgeno-dependence. *Physiol Endocrinol Metab* 2001;28(1):120-129. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.1.E120>
25. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Дурнев А.Д., Дыгай А.М., под ред. Миронова А.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению простатотропной активности новых лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: ФГБУ «НЦЭМСП» Минздрава России. 2013(1):727-739. [Borovskaya T.G., Fomina T.I., Durnev A.D., Dygay A.M., editor Mironov A.N. Methodical recommendations for the preclinical study of the prostaticotropic activity of new drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: «NTSEMSP» of the Ministry of Health and Social Development of Russia. 2013(1):727-739.
26. Muller CH, Lee TK, Montani MA. Improved Chemiluminescence assay for measuring antioxidant capacity of seminal plasma. *Molecular Biology* 2013(927):363-376. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-038-0_31.
27. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010(1):18-22. [Kudryavtsev Yu.V., Sivkov A.V. Morphological changes in prostate tissue in benign hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology* 2010(1):18-22. (In Russian)].
28. Спивак Л.Г. Длительная патогенетическая терапия гиперплазии простаты и хронического простатита: опыт многолетних исследований применения Простамолу Уно. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология* 2014;15(2):28-32. [Spivak L.G. Long-term pathogenetic therapy of prostatic hyperplasia and chronic prostatitis: the experience of many years of research on the use of Prostatamol Uno. *Effective pharmacotherapy. Urology and andrology = Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya* 2014;15(2):28-32.

Сведения об авторах:

Боровская Т.Г. – д.б.н., профессор, заведующая лабораторией фармакологии репродуктивной системы Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ РАН; Томск, Россия; terpharm@yandex.ru; РИНЦ Author ID 6602710212

Камалова С.И. – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ РАН; Томск, Россия; terpharm@yandex.ru; РИНЦ Author ID 56479066900

Кучин А.В. – член-корреспондент РАН, д.х.н., главный научный сотрудник Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Сыктывкар, Россия; kutchin-av@mail.ru; РИНЦ AuthorID 44198

Чукичева И.Ю. – д.х.н., главный научный сотрудник Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия; chukichevai@mail.ru; РИНЦ AuthorID 120051

Буравлев Е.В. – к.х.н., старший научный сотрудник Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Сыктывкар, Россия; eugeneburavlev@gmail.com; РИНЦ AuthorID 160912

Кривова Н.А. – д.б.н., профессор, зав. лабораторией экспериментальной физиологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский институт биологии биофизики Томского государственного университета»; Томск, Россия; nakri@res.tsu.ru; РИНЦ Author ID: 55888154800

Заева О.Б. – к.б.н. старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной физиологии структурного подразделения «Научно-исследовательский институт биологии биофизики Томского государственного университета»; Томск, Россия; olga.zaeva.58@mail.ru

Вычужанина А.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ РАН; Томск, Россия; terpharm@yandex.ru; РИНЦ Author ID: 54400640200

Шемерова Ю.А. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ РАН; Томск, Россия; terpharm@yandex.ru, РИНЦ Author ID 9842887800

Григорьева В.А. – м.н.с. лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ РАН; Томск, Россия; terpharm@yandex.ru, РИНЦ Author ID157649622003

Неплюхов Е.А. – врач-уролог, к.м.н., Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтущенко»; Томск, Россия

Василевский Р.П. – врач-уролог, Главный внештатный специалист по Урологии департамента здравоохранения по ЮЗАО, ГБУЗ Городская поликлиника №134 ДЗМ; Москва, Россия

Полуктцова М.Е. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ РАН; Томск, Россия; terpharm@yandex.ru; РИНЦ Author ID 6506366642

Вклад авторов:

Боровская Т.Г. – концепция, написание текста, 15%
Камалова С.И. – сбор и обработка материала, 8%
Кучин А.В. – концепция, написание текста, 7%
Чукичева И.Ю. – написание текста, 7%
Буравлев Е.В. – написание текста, 7%
Кривова Н.А. – обработка материала, 7%
Заева О.Б. – обработка материала, 7%
Вычужанина А.В. – сбор материала, написание текста, 7%
Шемерова Ю.А. – сбор материала, 7%
Григорьева В.А. – обработка материала, 7%
Неплюхов Е.А. – обработка материала, 7%
Василевский Р.П. – обработка материал, 7%
Полуктцова М.Е. – статистическая обработка, 7%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 11.06.21

Результаты рецензирования: 21.06.21

Исправления получены: 02.07.21

Принята к публикации: 10.08.21

Information about authors:

Borovskaya T.G. – Dr. Sc., Professor, Head of the Laboratory of pharmacology of the reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Tomsk, Russia; terpharm@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-0651-4841

Kamalova S.I. – PhD. of Biological Sciences, Research Assistant of laboratory of pharmacology of the reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Tomsk, Russia; terpharm@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6403-7193

Kuchin A.V. – Dr. Sc (Chem.), Project Leader, Institute of Chemistry, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Syktyvkar, Russia; kutchin-av@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4322-7961

Chukicheva I.Yu. – DSc (Chem.), Project Leader, Institute of Chemistry, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Syktyvkar, Russia; chukichevai@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7346-0812

Buravlev E.V. – PhD (Chem.), Senior Researcher, Institute of Chemistry, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Syktyvkar, Russia; eugeneburavlev@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7580-982X

Krivova N. A. – Dr. Sc., Professor, Head. laboratory of experimental physiology of a separate structural unit "Research Institute of Biophysics Biology, Tomsk State University"; Tomsk, Russia; nakri@res.tsu.ru; https://orcid.org/0000-0002-3965-8665

Zaeva O. B. – PhD, researcher laboratory of Experimental Physiology of a separate structural unit «Research Institute of Biophysics Biology, Tomsk State University»; Tomsk, Russia; olga.zaeva.58@mail.ru

Vychuzhanina A.V. – Ph.D, Senior Research Officer of laboratory of pharmacology of the reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Tomsk, Russia; terpharm@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6151-0985

Shchemerova Y.A. – Ph.D. of Biological Sciences, Research Officer of laboratory of pharmacology of the reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Tomsk, Russia; terpharm@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-0895-9000

Grigorieva V.A. – Research Assistant of laboratory of pharmacology of the reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Tomsk, Russia; terpharm@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1863-088X

Neplokhov E.A. – MD, PhD, Regional State Autonomous Healthcare Institution «Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko»; Tomsk, Russia

Vasilevsky R.P. – MD, Chief Freelance Specialist in Urology, Department of Healthcare in the South-West Administrative District, GBUZ City Polyclinic No. 134 DZM; Moscow, Russia

Poluektova M.E. – Ph.D. of Biological Sciences, Senior Research Officer of laboratory of pharmacology of the reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Tomsk, Russia; terpharm@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-9052-3096

Authors' contributions:

Borovskaya T.G. – concept, text writing, 15%
Kamalova S.I. – collection and processing of material, 8%
Kuchin A.V. – concept, text writing, 7%
Chukicheva I.Yu. – writing text, 7%
Buravlev E.V. – writing text, 7%
Krivova N.A. – material processing, 7%
Zaeva O.B. – material handling, 7%
Vychuzhanina A.V. – collecting material, writing text, 7%
Shchemerova Y.A. – collection of material, 7%
Grigorieva V.A. – material handling, 7%
Neplokhov E.A. – material handling, 7%
Vasilevsky R.P. – processing material, 7%
Poluektova M.E. – statistical processing, 7%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 11.06.21

Peer review: 21.06.21

Corrections received: 02.07.21

Accepted for publication: 10.08.21