



DOI: 10.5281/zenodo.10429279

UDC: 616.65-002-085.276+616.65-007.61-084

ADENOPROSIN – PREPARAT CU ACȚIUNE PATOGENICĂ ÎN MALADIILE PROSTATEI. STUDIU EXPERIMENTAL

ADENOPROSIN – A DRUG WITH PATHOGENIC ACTION IN DISEASES OF THE PROSTATE GLAND. EXPERIMENTAL STUDY

Ion Dumbraveanu¹, Ceslav Ciuhrii², Adrian Tanase¹, Iurie Arian¹, Emil Ceban¹

¹ Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Biotechnos SA, București, România

Rezumat

Introducere. Maladiile prostatei cunoscute și tratate din cele mai vechi timpuri rămân o problemă majoră și controversată a urologiei. Teoriile etiopatogenice ale afecțiunilor benigne a prostatei au cunoscut schimbări majore în ultimul deceniu. Implicarea hormonală în patogenizarea hiperplaziei benigne de prostată nu mai este considerată primordială, rolul esențial în apariția și progresarea hiperplaziei fiind atribuit proceselor inflamatorii.

Scopul studiului a fost revizuirea, prin prisma noilor teorii științifice, a activității antiinflamatorii a preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, pe model experimental de prostatită aseptică comparativ cu *Placebo*.

Material și metode. Studiul a fost efectuat în baza analizei datelor din literatură cu privire la rolul inflamației în apariția hiperplaziei benigne de prostată și a compartimentului experimental efectuat pe 80 de șobolani albi masculi, linia Wistar. Preparatul Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a fost testat comparativ cu *Placebo*, pe modele de prostatită acută și cronică abacteriană. În prostatita acută, preparatul a fost administrat timp de 7 zile, iar în prostatită cronică 15 zile. Criteriile de eficacitate ale tratamentului au constat în aprecierea stării generale, a greutății prostatei și a modificărilor histologice inflamatorii și proliferative.

Rezultate. La șobolanii cărora li s-a administrat preparatul Adenoprosin, s-a determinat scăderea severității procesului inflamator atât în prostatită acută, cât și cronică abacteriană. S-a restabilit suprafața celulelor epiteliale în zona stromală a prostatei cu scăderea nivelului de congestie vasculară și diminuarea descuamării epiteliale. Tabloul histologic al prostatei post-tratament a fost apropiat de cel al șobolanilor sănătoși, spre deosebire de șobolanii cărora li s-a administrat *Placebo*, unde s-a menținut congestia venoasă și semne de proliferare inflamatorie.

Concluzii. Preparatul de origine entomologică Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a demonstrat un efect antiinflamator evident în modelul experimental de prostatită acută aseptică sau cronică abacteriană indusă pe șobolani linia Wistar, semnificativ comparativ cu *Placebo* ($p < 0,05$).

Studiul deschide noi perspective în patogenia și metodele de tratament ale patologiilor benigne ale prostatei.

Cuvinte cheie: Adenoprosin, model experimental prostatită, tratament patologie benignă a prostatei

Summary

Introduction. Prostate diseases, known and treated since ancient times, remain a major and controversial problem of urology. Etiopathologic theories of benign prostate disease have undergone major changes over the last decade. Hormonal involvement in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia is no longer considered paramount, the essential role in the occurrence and progression of hyperplasia being attributed to inflammatory processes.

The study aimed to review, in the light of new scientific theories, the anti-inflammatory activity of Adenoprosin, rectal suppositories 150 mg, on an experimental model of aseptic prostatitis compared to placebo.

Material and methods. The study was conducted based on the analysis of literature data on the role of inflammation in benign prostatic hyperplasia and the experimental compartment performed on 80 male white rats, in the Wistar line. The Adenoprosin drug, rectal suppositories 150 mg, was tested compared to placebo in models of acute and chronic abacterial prostatitis. In acute prostatitis, the drug was administered for 7 days, and in chronic prostatitis 15 days. Treatment efficacy criteria consisted of assessing general condition, prostate weight, and inflammatory and proliferative histological changes.

Results. In rats administered adenoprosin, the severity of the inflammatory process, in both acute and chronic abacterial prostatitis, was reduced. The surface of epithelial cells in the stromal area of the prostate was restored, decreasing the level of vascular congestion and decreasing epithelial desquamation. The histological picture of the prostate post-treatment was close to that of healthy rats, unlike rats given placebo where venous congestion and signs of inflammatory proliferation remained.

Conclusions. The entomological origin Adenoprosin drug, rectal suppositories 150 mg, demonstrated an obvious anti-inflammatory effect in the experimental model of acute aseptic or chronic abacterial induced prostatitis on Wistar line rats, significantly compared with Placebo ($p < 0,05$).

The study opens new perspectives on pathogenesis and methods of treatment of benign pathologies of the prostate.

Keywords: Adenoprosin, experimental model prostatitis, treatment of benign pathology of the prostate

Introducere

Maladiile prostatei au fost și continuă să rămână cele mai frecvente patologii care afectează bărbatul adult. Cu

toate că sunt cunoscute și tratate din cele mai vechi timpuri, ele rămân o problemă majoră și controversată a urologiei. Bărbatul vârstnic suferă de adenom sau cancer al prostatei,

iar bărbatul tânăr este adeseori afectat de prostatita cronică sau sindromul dureros pelvin.

Persistența simptomatologiei prostatice are impact grav asupra calității vieții pacientului și a celor din jur. Cauzele apariției și, respectiv, metodele de tratament ale patologiilor prostatei au suferit în timp schimbări, adeseori diametral opuse, continuând să rămână controverse până la momentul actual. Teoria cea mai probabilă de apariție și progresare a hiperplaziei benigne de prostată a fost considerată timp de zeci de ani teoria hormonală cu apariția dezechilibrului dihidrotestosteron și a balanței androgeni-estrogeni. Studiile publicate în ultimul deceniu remarcă faptul că alterarea echilibrului estrogen-testosteron explică dezvoltarea bolii, dar nu și declanșarea acesteia. Androgenii sunt implicați în creșterea prostatei în timpul vârstei de dezvoltare, rolul lor în patogeneza hiperplaziei benigne de prostată (HBP)/ simptomelor tractului urinar inferior (LUTS) este controversat. Testosteronul scăzut și estradiolul ridicat favorizează progresia bolii, dar nu și apariția ei [1]. Primele modificări histologice în prostată apar cu mult până la vârsta de 40 de ani manifestate prin proliferarea țesutului glandular la nivelul zonei de tranziție, atunci când este timpuriu să vorbim despre un dezechilibru hormonal manifest. Prin urmare, tot mai frecvent apar alte păreri și teorii despre cauzele maladiilor tumorale ale prostatei. Rolul inflamației cronice este tot mai frecvent menționat ca factor indispensabil în apariția HBP, care poate influența atât manifestările clinice, cât și mărimea prostatei. Afectarea inflamatorie repetată a țesutului prostatic provoacă proliferarea proeminentă a celulelor stromale și epiteliale ale prostatei și creșterea în volum a acesteia [2]. Cercetările histologice efectuate pe speciamele de țesut hiperplazic înlăturat în timpul intervențiilor chirurgicale sau a biopsiei prostatei au identificat celule inflamatorii limfocitare în circa 56-96,1 % speciame [2, 3, 4, 5]. Circa 40-70 % pacienți cu hiperplazie benignă de prostată prezintă simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) din cauza inflamației cronice persistente [6], iar probabilitatea de a avea hiperplazie benignă de prostată în viitor este de la 2,4 la 6 ori mai mare la cei care au avut prostatită cronică la vârsta tânără [7]. Sunt multe păreri care sugerează că prostatita cronică poate fi marker precoce al apariției hiperplaziei benigne de prostată și că prostatita cu debut tânăr ar putea fi un marker precoce al dezvoltării HBP [8]. Prin urmare, deși mecanismele fiziopatologice ale bolilor prostatice nu sunt pe deplin elucidate, inflamația cronică a prostatei este considerată o cauză semnificativă a HBP. În același timp, nu sunt cunoscute caracteristicile de distribuție ale celulelor inflamatorii în țesutul prostatic hiperplazic, iar sursa acestei inflamații este supusă dezbaterilor [6]. Reacția inflamatorie în țesutul prostatic poate fi declanșată de mai mulți factori, infecții bacteriene sau virale (virusul papilomatozei umane, virusul herpes simplex tip 2 sau citomegalovirus), microorganisme cu transmitere sexuală (gonoreea sau chlamydia) [9]. Celulele inflamatorii prezente în secțiunea periglandulară indică geneza imună a răspunsului inflamator. La rândul său, răspunsul imun poate fi consecința unor factori non-microbiologici sau aseptici. Studiile ultimilor

ani arată asocieri directe între patologiile prostatei, în special hiperplazia benignă sau cancer, și schimbările metabolice ale organismului. Pacienții cu sindrom metabolic au niveluri crescute de interleukine (IL-17, IL-15, IL-8), factor de necroză tumorală (TNF)- α , interferon- γ , etc., care contribuie la apariția stresului oxidativ și a hipoxiei celulare la nivel de țesuturi epiteliale, creșterea citochinelor proinflamatorii cu producerea factorilor de creștere suplimentară și proliferare celulară [10, 11]. De asemenea, hiperinsulinemia pare să aibă un impact asupra țesutului prostatei și este asociată cu inflamația și hiperplazia prostatei [12]. Prin urmare, conform conceptelor actuale, inflamația, dislipidemia și dezechilibrul hormonilor sexuali – sunt cele mai frecvente cauze ale apariției hiperplaziei benigne de prostată [13]. HBP este considerată o boală inflamatorie mediată imun, iar statutul inflamator prostatic persistent este factor cheie pe parcursul dezvoltării și progresiei maladiei.

În contextul respectiv, când teoriile etiopatogenice ale maladiilor prostatei sunt revizuite logic, apare întrebarea – oare metodele cunoscute de tratament corespund noilor teorii? Asociația Europeană de Urologie (EAU) recomandă mai multe medicamente pentru tratamentul simptomelor tractului urinar inferior și/ sau a hiperplaziei benigne de prostată [14]. Cele mai utilizate medicamente pentru tratamentul HBP sunt: antagoniștii receptorilor α 1-adrenergici, inhibitorii 5 α -reductazei, inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5, antagoniștii receptorilor muscarinici și beta-3 agoniștii. Utilizarea medicamentelor respective în monoterapie sau în terapie combinată depinde de intensitatea simptomelor tractului urinar inferior, mărimea prostatei, riscul de progresie sau preferința pacientului. În același timp, nici unul din medicamentele sus-numite nu are acțiune antiinflamatorie directă. Datele științifice actuale nu permit ghidurilor să facă recomandări certe cu privire la utilizarea extractelor de plante, posibil și din cauza necunoașterii mecanismului de acțiune. Totuși, experiența clinică, dar și unele publicații, arată efecte antiinflamatorii în cazul utilizării de lungă durată a unor produse precum dovleacul (*Cucurbita pepo*), prunul african (*Pygeum africanum*), palmierul pitic (*Serenoa repens*) sau sabalul spinos (*Sabal serrulata*), urzica (*Urtica dioica*), etc. [15].

Mai mult, sunt publicate studii experimentale, realizate pe șoareci, care pun accent și explică anume mecanismul antiinflamator și antiproliferativ cu reducerea nivelului de citokine/ chemokine la nivel de prostată a extractelor fitoterapeutice [16].

În alte lucrări recente, persistă ideea că, după ani de cercetare în patogenia maladiilor prostatei, suntem încă departe de a avea un răspuns cert despre factorii de inițiere și menținere a acestor patologii, fiind necesare noi cercetări, inclusiv pentru a descoperi noi căi de tratament [11]. Au fost publicate studii care arată că preparatele antiinflamatorii nesteroidiene îmbunătățesc simptomele urinare și fluxul urinar. În același timp, siguranța și capacitatea lor de a preveni complicațiile HBP și ale tratamentului cu acestea nu sunt pe deplin cunoscute [17, 18]. Alte studii experimentale arată că tratamentul cu antagoniști ai TNF, unul din principalii mediatori ai inflamației aseptice, reduce proliferarea epitelială

și acumularea de macrofage în țesuturile de prostată atât pe modele de șoarece, cât și pe subiecți umani [19].

În contextul sus-menționat, am decis să revizuim datele obținute de către echipa noastră de cercetare în evaluarea acțiunii preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, în tratamentul patologiilor benigne ale prostatei. Medicamentul Adenoprosin este un produs de origine entomologică, obținut prin utilizarea biotehnologiilor avansate, care conține o biomasă din larvele anumitor specii de insecte (*Lymantria dispar*). Preparatul a fost elaborat și înregistrat în anul 2006 în cadrul centrului științific «Newtone Laboratories», România. În urma studiilor preclinice realizate în cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din R. Moldova, apoi în laboratoarele de cercetare-dezvoltare a Biotechnos SA, Romania, a fost demonstrat că preparatul posedă proprietăți antioxidante, antiproliferative, antiinflamatoare și imunomodulatorii.

În publicațiile noastre anterioare, am studiat și menționat efectele atât la nivel fundamental, cât și clinic, efectuate inclusiv comparativ cu alte produse similare și cu datele din literatura de specialitate, prin prisma cunoștințelor anilor respectivi, fără a pune un accent deosebit pe acțiunea antiinflamatorie și antiproliferativă a preparatului [20, 21, 22].

Scopul studiului este revizuirea, prin prisma noilor teorii științifice, a activității antiinflamatorii și efectelor adverse ale preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, pe model experimental de prostatită aseptică.

Material și metode

Studiul a constat din 2 compartimente: teoretic și experimental. În primul compartiment am studiat literatura de specialitate cu ajutorul bazelor de date PubMed și Google Scholar, prin utilizarea cuvintelor cheie – hiperplazie benignă de prostată, prostatită abacteriană, inflamația prostatei, tratament HBP. Studiul experimental a fost efectuat pe 80 șobolani albi masculi, linia Wistar, cu greutatea inițială de circa $300 \pm 2,1$ grame. Au fost respectate condițiile de întreținere, îngrijire, aclimatizare și includere în studiu a animalelor conform recomandărilor „Guide for care and use of laboratory animals” (ILAR publication, 1996, National Academy Press) și standardului ISO P-53434-2009 [23]. Am considerat că modelul de prostatită aseptică, permite atât a studia mai profund cauzele apariției prostatitei abacteriene,

cât și a studia inflamația aseptică despre care se menționează că poate fi una din cauzele adenomului de prostată. Pentru a modela inflamația aseptică a prostatei au fost propuse mai multe modele experimentale de prostatită, care imită fenotipul prostatitei cronice umane. Cel mai apropiat model este cel indus asupra șobolanilor albi. Inducerea prostatitei aseptice se poate realiza prin mai multe metode, precum injectarea directă în prostata șobolanilor a diferitor substanțe, de exemplu etanol, acid dinitrobenzensulfonic (DNBS) sau modelarea chirurgicală prin suprimarea zonală a circulației sanguine. Intervalul de 12-48 ore este suficient pentru a provoca o inflamație acută, iar cel de 30-45 zile este suficient pentru dezvoltarea unei inflamații aseptice cronice, asemănătoare cu cea produsă de o prostatită abacteriană. Șobolanii au fost repartizați randomizat în 8 grupe a câte 10 exemplare. Toate animalele au beneficiat de aceleași condiții de îngrijire, hrană, lumină și perioadă de urmărire (7 zile pentru primul experiment sau 45 de zile pentru al doilea). Fiecare animal a fost marcat cu colorant specific (eozin sau albastru de metilen) cu scop de identificare.

Preparatul Adenoprosin a fost administrat sub formă de supozitoare rectale. Doza administrată a fost calculată proporțional greutății corporale. Astfel, doza de 150 mg recomandată pentru 70 kg/ 24 ore, este echivalent cu 2,1 mg/ kg masă corporală [23]. Cercetarea a fost efectuată comparativ cu *Placebo*.

Inflamația aseptică acută a prostatei a fost modelată pe 30 șobolani prin ligaturarea intraoperatorie a arterei lobului prostatic anterior. Șobolanii din lotul de control nu au fost supuși intervenției chirurgicale. La toți șobolanii li s-a administrat timp de 7 zile preparatul Adenoprosin în 2 doze diferite sau *Placebo*. Astfel, la 10 șobolani li s-a administrat doza calculată de Adenoprosin, la alți 10 – doza triplă, adică 37,8 mg/ kg, iar la ultimii 10 s-a administrat *Placebo* (Tabelul 1).

Șobolanilor din lotul de control nu li s-a administrat nimic. La toate animalele, la finele celor 7 zile s-a apreciat starea generală, greutatea corporală și rezultatele examinării morfologice. Din punct de vedere morfologic, după necropsia animalelor s-a apreciat aspectul macroscopic al prostatei, s-a determinat greutatea prostatei și calculat coeficienții de masă. Examinarea microscopică s-a axat pe studierea zonei de inflamație aseptică indusă, cu aprecierea indicilor calitativi și cantitativi ai inflamației acute: prezența celulelor

Tabelul 1

Repartizarea șobolanilor albi linia Wistar (nr. 80), cu inflamație aseptică indusă, acută și cronică, a prostatei

Nr. lot	Tratament administrat	Nr. șobolani inflamație aseptică acută	Nr. șobolani inflamație aseptică cronică	Total
1	Fără tratament	10	10	20
2	<i>Placebo</i> – 7 zile	10	-	10
3	Adenoprosin – doza tratament - 7 zile	10	-	10
4	Adenoprosin – doza tratament x 3 – 7 zile	10	-	10
5	<i>Placebo</i> - 15 zile	-	10	10
6	Adenoprosin - doza tratament – 15 zile	-	10	10
7	Adenoprosin – doza tratament x 3 – 15 zile	-	10	10

epiteliale în zona stromală a prostatei, prezența, nivelul și suprafața de neovascularizare sanguină, numărul de acini cu epitelii descuamat calculat pe 100 secțiuni marginale, etc. Compararea indicilor sus-numiți permite descrierea atât a inflamației, cât și a efectului antiinflamator și antiproliferativ.

Inflamația cronică aseptică a prostatei a fost provocată după aceleași principii ca și modelarea inflamației aseptice acute, prin ligaturarea intraoperatorie sub anestezie generală a lobului drept al prostatei. După o perioadă de 30 de zile de la intervenție, necesară pentru dezvoltarea procesului aseptice, s-a administrat preparatul Adenoprosin conform criteriilor de dozare descrise anterior, pentru o perioadă de 15 zile.

Modificările survenite ca urmare a modelării prostatitei aseptice și eficacitatea administrării preparatului Adenoprosin au fost apreciate conform unor criterii similare modelului de prostatită acută prin efectuarea examinărilor histologice la interval de 15 zile de administrare a preparatului Adenoprosin, respectiv 45 zile de la ligaturarea lobului drept al prostatei. Au fost apreciați indicatorii cantitativi ai inflamației cronice și acțiunea preparatului Adenoprosin asupra lor: suprafața totală a celulelor epiteliale din zona stromală a prostatei, nivelul de vascularizare sanguină prin aprecierea suprafeței arteriole, mărimea secțiunilor marginale ale prostatei, procentul de țesut fibros și suprafața celulelor de collagen în stratul fibros al prostatei.

Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată prin intermediul programelor de prelucrare statistică *Statistica 5.5*. În calitate de criteriu parametric a fost utilizat criteriul Student, iar criteriile neparametrice au fost determinate conform criteriilor Wilkinson sau Mann-Whitney. Diferențele au fost considerate veridice la nivelul de veridicitate $p < 0,05$.

Rezultate

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg pe modelul de prostatită acută.

Acțiunea preparatului Adenoprosin asupra animalelor studiate și a modelului de prostatită acută a fost determinată prin aprecierea stării generale a șobolanilor, a masei corporale, a greutății prostatei și a schimbărilor patomorfologice microscopice. Starea generală a animalelor și determinarea masei corporale au fost apreciate înainte de inducerea inflamației acute și la interval de 7 zile după (tabelul 2).

Tabelul 2

Dinamica masei corporale la șobolanii sănătoși și cu prostatită acută aseptică sub acțiunea preparatelor administrate

Termenul evaluării	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 Placebo	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Până la inflamație	299,00 ±1,54	298,90 ±1,73	299,60 ±2,17	299,20 ±2,41
7 zile de la inducerea inflamației	316,60 ±0,78	273,90 ±1,55*	278,60 ±1,20*	279,50 ±1,93*

* diferență statistic veridică comparativ cu lotul Nr.1 (șobolani sănătoși, intacti), $p < 0,05$.

Provocarea inflamației acute aseptice a dus la descreșterea greutății corporale în toate loturile de studiu, cu excepția șobolanilor sănătoși, fără acțiuni asupra prostatei, care au adăugat în greutate. Se observă o tendință de descreștere mai temperată a greutății corporale totale la șobolanii cărora li s-a administrat Adenoprosin.

Examinarea histologică efectuată la interval de 7 zile de la debutul prostatitei acute aseptice provocate, a evidențiat și modificarea greutății prostatei în loturile de studiu, cu deosebiri statistic veridice, la șobolanii cărora li s-a administrat preparatul Adenoprosin, comparativ cu Placebo ($p < 0,05$) (vezi tabelul 3).

Tabelul 3

Modificarea greutății prostatei sub influența preparatelor administrate

Termenul evaluării	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 Placebo	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
7 zile de la inducerea inflamației	2,09±0,03	1,71±0,05*	1,99±0,12#	2,12±0,10#

* diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși ($p < 0,05$, criteriu Mann-Whitney)

diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo ($p < 0,05$)

Aspectul microscopic al prostatei șobolanilor din loturile de studiu, a arătat schimbări evidente între loturi. Astfel, la șobolanii sănătoși, parenchimul prostatei a fost predominat de secțiunile terminale ale glandelor alveolare tubulare. Majoritatea glandelor aveau lumenul larg cu o cantitate mare de secreție, care contribuie ca pliurile mucoasei epiteliale să fie netede, iar celulele epiteliale să capete o formă cubică. Straturi subțiri de țesut muscular-elastic au fost localizate între unitățile secretorii ale glandei. La animalele supuse intervenției chirurgicale de ligaturare a lobului anterior al prostatei, cărora li s-a administrat Placebo, examinarea histologică a arătat prezența unui tablou de prostatită acută: edem interstițial pronunțat cu congestie vasculară evidentă. Epiteliul secretor era atrofiat, iar secreția glandulară absentă. La șobolanii cărora li s-a administrat Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, imaginea microscopică a prostatei a arătat o scădere a severității procesului inflamator. Parenchimul prostatei a avut o structură normală, secțiunile terminale fiind acoperite cu epitelii secretor de formă prismatică. În același timp, au fost depistate și sectoare cu edem stromal, dar mult mai puțin pronunțat ca în lotul martor, fără semne de congestie vasculară (vezi figura 1).

Din punct de vedere cantitativ, acțiunea antiinflamatorie a preparatului Adenoprosin comparativ cu Placebo a fost apreciată prin determinarea suprafeței de celule epiteliale pe secțiunea glandei, a numărului și suprafeței vaselor sanguine și a numărului de acini cu epitelii descuamat pe 100 secțiuni marginale consecutive (tabelul 4).

Astfel, comparativ cu șobolanii intacti (sănătoși) la animalele supuse tratamentului cu Placebo, se observă o reducere numerică semnificativă a suprafeței de celule epiteliale și a celei de vase sanguine, cu creșterea nivelului de descuamare epitelială. La animalele supuse tratamentului cu

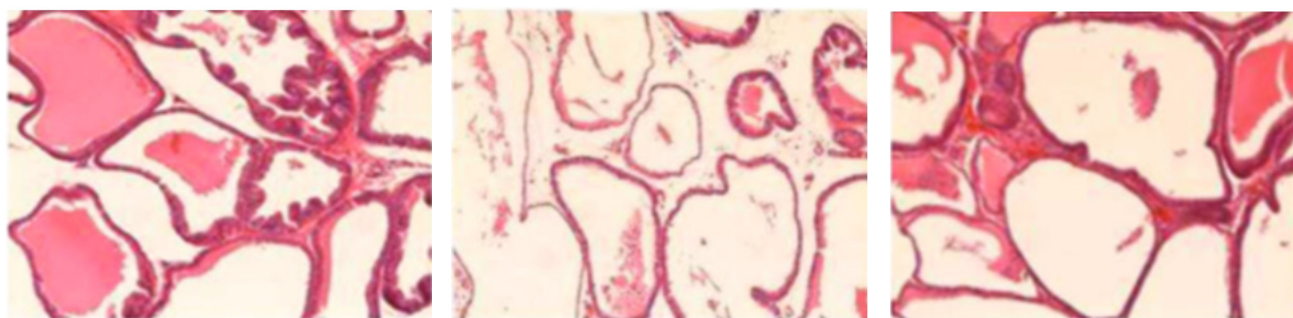


Figura 1. Structura microscopică a prostatei: a) prostată intactă, b) prostatită acută tratată cu Placebo, c) prostatită acută tratată cu Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, doză 38 mg/ kg. Colorație hematoxilina-eozin x 100

Tabelul 4

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, asupra structurii prostatei în tratamentul prostatitei acute aseptice induse (n grupa = 10)

Parametrii	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 Placebo	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Suprafața celulelor epiteliale	20,8±1,2	8,3±0,9*	12,4±1,3*	16±1,2#
Suprafața vaselor sanguine	0,3±0,04	1,2±0,2*	0,7±0,08	0,5±0,05
Numărul de acini cu epiteliu descuamat pe 100 secțiuni	3,2±0,09	15±1,2*	11,3±0,9*	9,4±0,7*#

*diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși ($p < 0,05$, criteriu Mann-Whitney)

diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo ($p < 0,05$)

Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, aceste cifre sunt mult mai apropiate de cele ale lotului de control.

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg asupra modelului de prostatită cronică.

Modelarea prostatitei cronice abacteriene s-a realizat prin ligaturarea intraoperatorie a lobului drept al prostatei. Tratamentul a fost inițiat după 30 de zile de la intervenția chirurgicală când în zona afectată a prostatei era evident un proces inflamator aseptice și a avut o durată de 15 zile. A fost studiată acțiunea preparatului Adenoprosin 150 mg comparativ cu Placebo asupra masei corporale a șobolanilor și acțiunea antiinflamatorie locală prin examinarea schimbărilor morfologice ale prostatei.

Masa corporală a fost determinată la fiecare 7 zile de la modelarea prostatitei cronice abacteriene și până la finele tratamentului. La animalele sănătoase s-a observat creșterea constantă a masei corporale pe toată durata studiului. La animalele cu modelarea prostatitei cronice abacteriene s-a

observat scăderea progresivă a masei corporale începută imediat după intervenție. Scăderea masei corporale a continuat la șobolanii supuși tratamentului cu Placebo. La șobolanii cărora li s-a administrat preparatul Adenoprosin, imediat după inițierea tratamentului, scăderea în greutate s-a stopat, iar după 15 zile de tratament s-a înregistrat o creștere a greutății corporale (vezi tabelul 5).

În urma evaluării tuturor șobolanilor, s-a observat că utilizarea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a contribuit nu doar la creșterea masei corporale a șobolanilor cu prostatită cronică abacteriană, comparativ cu șobolanii cărora li s-a administrat Placebo, ci și a greutății prostatei. În tabelul 6 este arătată greutatea prostatei la interval de 45 zile de la inducerea inflamației aseptice și 15 zile de tratament. Se observă o diferență nesemnificativă între loturile cărora li s-a administrat Adenoprosin, comparativ cu șobolanii sănătoși și relevantă față de Placebo.

Tabelul 5

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg asupra masei corporale a șobolanilor în cadrul tratamentului prostatei cronice abacteriene (n grupa = 10)

Parametrii	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 Placebo	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Inițial	299,50±2,24	300,00±2,26	297,90±1,57	300,30±1,88
7 zile	314,60±0,85	280,00±1,91*	278,60±1,87*	277,40±1,77*
14 zile	323,50±1,11	265,20±1,25*	265,70±0,88*	264,20±1,05*
21 zile	333,40±0,86	243,70±0,93*	244,00±1,04*	244,90±1,00*
30 zile	338,20±0,85	237,70±1,05*	239,10±1,00*	237,60±1,42*
15 zile de tratament sau Placebo	361,60±1,16#	223,80±0,98*	259,30±1,17*#	260,10±0,99*#

*diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși ($p < 0,05$, criteriu Mann-Whitney)

diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo ($p < 0,05$)

Tabelul 6

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg asupra greutateii prostatei în cadrul tratamentului prostatitei cronice abacteriene (n grupa = 10)

Termenul evaluării	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 Placebo	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
45 zile modelare/ 15 tratament	2,04±0,03	1,78±0,05*	2,02±0,04#	2,00±0,03#

*diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși ($p < 0,05$, criteriu Mann-Whitney)

diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo ($p < 0,05$)

La un interval de 45 de zile de la modelarea prostatitei cronice abacteriene, respectiv 15 zile de administrare a preparatului Adenoprosin în 2 doze diferite sau Placebo, prostatele tuturor șobolanilor au fost supuse examinării morfofopatologice. Examinarea histologică a prostatei șobolanilor cărora li s-a administrat Placebo a arătat prezența edemului interstițial, a congestiei vasculare cu proliferarea țesutului conjunctiv, conținut ridicat de fibroblaști și infiltrat

inflamator limfocitar. Epiteliul secretor a fost atrofiat, iar secreția la nivel de secțiuni terminale absentă. A fost semnalată prezența sectoarelor cu descumare a epitelului și dilatare evidentă a secțiunilor terminale datorată acumulării de lichid exudativ.

La șobolanii cărora li s-a administrat Adenoprosin, s-a observat reducerea edemului interstițial și a congestiei vasculare din prostată. Aspectul macroscopic al parenchimului prostatei a fost apropiat de cel obișnuit, comparativ cu prostata șobolanilor sănătoși, la nivelul epitelului secțiunilor terminale au fost prezente celule prismatice secretorii cu secreție activă.

A fost remarcată prezența doar a câtorva porțiuni cu semne reziduale de inflamație cronică sub formă de infiltrat limfocitar stromal. De asemenea, la șobolanii cu administrare de Adenoprosin s-a observat un nivel redus al depunerilor la nivel de matrice extracelulară și a celor de collagen, ce denotă absența sau diminuarea fibrozei la acest nivel și restabilirea schimbărilor histologice ale țesutului prostatic afectat (Figura 2).

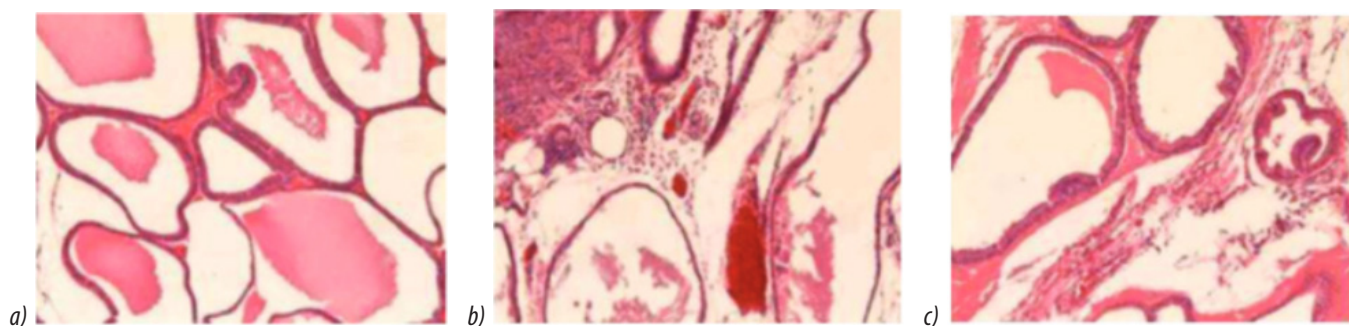


Figura 2. Structura microscopică a prostatei: a) prostata intactă-sănătoasă, b) prostatită cronică abacteriană tratată cu Placebo, c) prostatita cronică abacteriană tratată cu Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, doza 38 mg/kg. Colorație hematoxinil-eozin x 100.

Efectul antiinflamator al preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a fost exprimat și prin creșterea suprafeței și numărului celulelor epiteliale în secțiunile terminale, reducerea nivelului de congestie vasculară și a numărului de acini cu epiteliu descummat, care este un semn evident al inflamației. Nu au fost observate semne de creștere a numărului fibrelor de collagen în țesutul prostatei (vezi tabelul 7).

Cercetările efectuate au demonstrat reducerea semni-

ficativă a semnelor de inflamație abacteriană acută și cronică a prostatei pe model experimental sub acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, administrat pentru o perioadă de 7 zile (prostatită abacteriană acută) și 15 zile (prostatită cronică).

Administrarea dozei triple a preparatului Adenoprosin a avut ca scop aprecierea efectelor dozei echivalent/terapeutice pentru o eventuală ajustare a sa, precum și a potențialelor efecte adverse la triplarea dozei. Nu am observat apariția unor

Tabelul 7

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, asupra structurii prostatei în cadrul tratamentului prostatitei cronice abacteriene (n grupa = 10)

Parametrii	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 Placebo	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Suprafața celulelor epiteliale	20,5±1,4	7,4±0,9*	12,3±1,2*	17,6±1,6#
Suprafața congestiei vasculare	0,3±0,03	1,1±0,2*	0,6±0,2#	0,5±0,1#
Numărul de acini cu epiteliu descummat pe 100 secțiuni	3,3±0,7	50,5±1,4*	35,2±1,6*#	20,4±1,2*#
Suprafața fibrelor de collagen	1,5±0,4	15,4±0,5*	13,6±0,7*	10,2±0,9*#

*diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși ($p < 0,05$, criteriu Mann-Whitney)

diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo ($p < 0,05$)

efecte adverse la șobolanii cărora li s-a administrat doza triplă. În același timp, la șobolanii respectivi am remarcat tendințe de creștere a efectelor antiinflamatorii și antiproliferative (suprafața celulelor epiteliale, reducerea congestiei vasculare, dar pe care le-am considerat insuficiente pentru o concluzie veridică în baza studiului efectuat.

Discuții

Problema etiopatogeniei și acțiunii proceselor inflamatorii asupra organelor și sistemelor organismului uman nici pe departe nu este complet elucidată. În ultimele decenii, în literatura medicală, tot mai frecvent se menționează rolul inflamației în apariția, menținerea și progresarea maladiilor prostatei, nu doar a prostatitei cronice, ci și a hiperplaziei benigne sau a cancerului de prostată [6, 8, 9].

Pe de altă parte, cu toate că procesele inflamatorii sunt considerate verigă importantă a maladiilor prostatei, tratamentul lor rareori este luat în considerație în recomandările clinice existente [14]. Printre cauzele posibile ar fi absența unor preparate cu acțiune antiinflamatorie și antiproliferativă certă și, totodată, cu efecte adverse minime, dar și a studiilor fundamentale și clinice în domeniu.

Studiul nostru experimental a fost realizat cu ceva timp în urmă, când nu aveam cunoștințele teoretice actuale referitor la rolul inflamației aseptice în apariția și dezvoltarea hiperplaziei de prostată, accentul fiind pus pe acțiunea preparatului Adenoprosin asupra reducerii efectelor inflamației aseptice acute și cronice asupra prostatei și a animalelor implicate în experiment. Examinarea morfologică a modelului de prostatită acută aseptică tratată cu preparatul Adenoprosin a înregistrat diminuarea severității procesului inflamator, scăderea edemului stromal și a congestiei vasculare. Evaluarea cantitativă a acțiunii medicamentului Adenoprosin comparativ cu *Placebo*, a evidențiat că la animalele supuse tratamentului cu *Placebo* s-a redus semnificativ numărul de

celule epiteliale și de vase sanguine, cu creșterea nivelului de descumare epitelială. Șobolanii cu prostatită acută aseptică, care au fost supuși tratamentului cu Adenoprosin, au avut indicii respectivi mult mai apropiați de lotul martor (șobolani sănătoși) și în modelul experimental de prostatită cronică aseptică preparatul Adenoprosin a demonstrat reducerea edemului interstițial, a congestiei vasculare și menținerea semnelor reziduale de inflamație doar pe anumite sectoare, spre deosebire de șobolanii cu inflamație aseptică tratați cu *Placebo*, unde se menține edemul interstițial, congestia vasculară și semnele de proliferare inflamatorie.

Cu toate că studiul nostru are anumite limite, din cauza numărului mic de animale implicate în experiment, sau studierea inflamației doar pe criterii histologice, fără implicări biochimice sau imunohistochimice, rezultatele sale sunt încurajatoare anume prin prisma noilor viziuni etiopatogenice a hiperplaziei benigne de prostată și prostatitei cronice deschizând noi perspective atât de cercetare, cât și de tratament a patologiilor prostatei.

Concluzii

Preparatul de origine entomologică Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, în urma studiului efectuat pe model experimental de prostatită acută aseptică a demonstrat un efect antiinflamator evident.

Activitatea antiinflamatoare a preparatului Adenoprosin se manifestă și în modelul de prostatită cronică abacteriană prin restabilirea stării morfologice a epitelului secretor, reducerea edemului interstițial, congestiei vasculare și numărului de acini cu descumare în prostată.

Activitatea antiinflamatorie a preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, asupra modelului experimental de prostatită acută aseptică sau cronică abacteriană indusă pe șobolani albi, linia Wistar este semnificativă comparativ cu *Placebo*.

Bibliografie

1. Vignozzi L, Rastrelli G, Corona G, Gacci M, Forti G, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease?. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(4):313-322. doi:10.1007/s40618-014-0051-3
2. Meng Y, Yu W, Liu Z, et al. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues. *Transl Androl Urol*. 2020;9(4):1639-1649. doi:10.21037/tau-20-448
3. Nickel JC, Roehrborn CG, O'leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 1):896-901. doi:10.1016/j.juro.2007.05.041
4. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. *Eur Urol*. 2014;66(4):619-622. doi:10.1016/j.eururo.2014.06.026
5. Cakir SS, Polat EC, Ozcan L, Besiroglu H, Ötuncemur A, Ozbek E. The effect of prostatic inflammation on clinical outcomes in patients with benign prostate hyperplasia. *Prostate Int*. 2018;6(2):71-74. doi:10.1016/j.pnrl.2017.12.003
6. Gandaglia G, Zaffuto E, Fossati N, et al. The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Curr Opin Urol*. 2017;27(2):99-106. doi:10.1097/MOU.0000000000000369
7. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2008;71(3):475-479. doi:10.1016/j.urology.2007.11.155
8. De Nunzio C, Salonia A, Gacci M, Ficarra V. Inflammation is a target of medical treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia [published correction appears in *World J Urol*. 2020 Jun 10;]. *World J Urol*. 2020;38(11):2771-2779. doi:10.1007/s00345-020-03106-1
9. De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Urol*. 2016;13(10):613-626. doi:10.1038/nrurol.2016.168
10. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):7-13. doi:10.1038/pcan.2015.43

11. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia - what do we know?. *BJU Int.* 2021;127(4):389-399. doi:10.1111/bju.15229
12. Cannarella R, Condorelli RA, Barbagallo F, La Vignera S, Calogero AE. Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:554078. Published 2021 Feb 22. doi:10.3389/fendo.2021.554078
13. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:329456. doi:10.1155/2014/329456
14. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. 2023.
15. Csikós E, Horváth A, Ács K, et al. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs. *Molecules.* 2021;26(23):7141. Published 2021 Nov 25. doi:10.3390/molecules26237141
16. Pigat N, Reyes-Gomez E, Boutillon F, et al. Combined Sabal and Urtica Extracts (WS® 1541) Exert Anti-proliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. *Front Pharmacol.* 2019;10:311. Published 2019 Mar 29. doi:10.3389/fphar.2019.00311
17. Kahokehr A, Vather R, Nixon A, Hill AG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2013;111(2):304-311. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11559.x
18. Shahagadkar PV, Munirathinam G. Exploring NCX4040, an Aspirin Derivative, as a Potential Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl 1):A765. Published 2021 May 3. doi:10.1210/jendso/bvab048.1556
19. Vickman RE, Franco OE, Hayward SW. Could TNF-antagonists be a novel treatment strategy for BPH patients?. *Cell Stress.* 2022;6(6):65-67. Published 2022 Jun 7. doi:10.15698/cst2022.06.268
20. Думбрэвяну И, Чухрий В, Корня Н, Тэнасе А, Чебан Е, Гикавий В. Аденопросин в лечении заболеваний предстательной железы. *Arta Medica.* 2015;4(57):101-104. [Dumbraveanu I, Ciuhrii V, Cornea N, Tanase A, Ceban E, Ghicavii V. Adenoprosin v lechenii zabolevanii predstatelinoi zhelezi. *Arta Medica.* 2015;4(57):101-104. (in Russ)]
21. Dumbrăveanu I, Ciuhrii V, Tănase A. Anti-inflammatory activity of Adenoprosin in nonbacterial prostatitis. *Moldovan Medical Journal.* 2017;4(60):4-10. doi:10.5281/zenodo.1105101.
22. Dumbraveanu I, Banov P, Arian I, Tanase A. Use of entomological drugs in the complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2017;14(4):31-43.
23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К, 2012. [Rukovodstvo po provedeniu doclinicheskikh issledovanii lekarstvennih sredstv. Chasti pervaya. Moskva. Grif i K, 2012. (in Russ)]

Recepționat – 14.09.2023, acceptat pentru publicare – 20.12.2023

Autor corespondent: Ion Dumbraveanu, e-mail: ion.dumbraveanu@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Dumbraveanu I, Ciuhrii C, Tanase A, Arian I, Ceban E. Adenoprosin – preparat cu acțiune patogenică în maladiile prostatei. Studiu experimental [Adenoprosin – a drug with pathogenic action in diseases of the prostate gland. Experimental study]. *Arta Medica.* 2023;89(4):12-19.