



DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.3.14169>

УДК 615.03.276:615.322.451.1:582.284.51:616.65-007.61:577.175.624]-092.9

ОЦІНКА ВПЛИВУ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ГРИБІВ ШИЇТАКЕ НА РОЗВИТОК ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ЗА УМОВ ТЕСТОСТЕРОН-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В ЩУРІВ

І. І. Герасимець, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

irunaherasymets@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
20.07.2023

Після доопрацювання / Revised:
30.08.2023

Прийнято до друку / Accepted:
04.09.2023

Ключові слова:

гриби шиїтаке;
густий екстракт;
гіперплазія передміхурової залози;
простатопротекторна дія;
протизапальна дія.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Оцінити вплив густого екстракту з грибів шиїтаке на розвиток запальних процесів у щурів із тестостерон-індукованою гіперплазією передміхурової залози.

Матеріали і методи. Експериментальну роботу виконано на 56 білих щурів-самцях, розподілених на сім груп. Модель тестостерон-індукованої гіперплазії передміхурової залози відтворювали підшкірним введенням тваринам тестостерону пропіонату впродовж 21 доби у фіксованій дозі. Густий екстракт із грибів шиїтаке вводили інтрагастрально щоденно паралельно з розчином тестостерону 21 добу в дозі 150 мг на кілограм маси тіла щура. Референс-препарат «Простатофіт» вводили інтрагастрально, розведений у співвідношенні 1:10, в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Ефективність густого екстракту з грибів шиїтаке в огляді протизапальної дії вивчали за такими біохімічними показниками: кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів, вміст С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α , рівнів тестостерону та дигідротестостерону в сироватці крові білих щурів.

Результати й обговорення. Введення тестостерону пропіонату підшкірно впродовж 21 доби спричинює виникнення запальних процесів в організмі тварин, що підтверджується значним зростанням кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α , а також концентрації тестостерону та дигідротестостерону в сироватці крові уражених щурів. Експериментально доведено, що густий екстракт із грибів шиїтаке у дозі 150 мг/кг маси тіла тварини достовірно зменшував швидкість осідання еритроцитів, кількість лейкоцитів, рівень С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α , тестостерону та дигідротестостерону.

Висновок. Екстракт шиїтаке проявив простатопротекторний ефект, зменшуючи рівень маркерів запалення в умовах доброякісної гіперплазії передміхурової залози щурів, індукованої введенням тестостерону пропіонату.

Вступ. У лікуванні аденоми простати важливо обрати найефективніший метод на основі комплексної діагностики. На початкових стадіях медикаментозне

лікування має позитивний результат, особливо, коли сеча ще повністю виводиться з міхура. На пізніших стадіях ефективним може бути лише хірургічне втру-

чання, спрямоване на видалення аденоми. Своєчасна діагностика даного захворювання дає змогу пацієнтам уникнути хірургічного втручання. Вибір лікування залежить від тяжкості симптомів, впливу на якість життя та загального стану пацієнта [1, 2].

Нині найпоширенішими лікарськими засобами для лікування аденоми простати є α_1 -адреноблокатори та інгібітори 5 α -редуктази. Ці препарати полегшують симптоми та покращують стан пацієнтів за рахунок зниження вироблення дигідротестостерону (ДГТ) [3, 4]. Однак їх використання обмежене через потенційні побічні ефекти: зниження лібідо, еректильну дисфункцію, тахікардію, набряки нижніх кінцівок тощо. З огляду на це, пошук препаратів, які ефективно пригнічують прогресування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), не викликаючи побічних ефектів типових для синтетичних агентів, є основним напрямком у біомедичних дослідженнях [5, 6].

Гриби шиїтаке проявляють противірусні та проти-запальні властивості. До їх складу входять полісахариди, які сприяють синтезу інтерферону, що підвищує стійкість організму до інфекційних захворювань та зміцнює імунітет. У країнах Сходу шиїтаке часто порівнюють із женьшенем. У країнах Азії ці гриби активно використовують для лікування цукрового діабету. Завдяки низькому глікемічному індексу вони не впливають на рівень цукру в крові. Шиїтаке сприяє природному виробленню інсуліну, що особливо важливо для людей, які хворіють на цукровий діабет. Крім того, у Китаї шиїтаке успішно використовують для лікування певних захворювань нервової системи. Регулярне споживання шиїтаке знижує ризик інфарктів, інсультів, артеріальної гіпертензії та сприяє покращенню стану дихальної системи та шкіри. Застосовують шиїтаке і для лікування гепатитів, артритів та серцево-судинних захворювань. Гриби шиїтаке допомагають організму боротися з виразкою шлунка та синдромом хронічної втоми, мають позитивний вплив на центральну нервову систему та ефективні для подолання депресії [7–9].

Шиїтаке містять активні компоненти, які сприяють нормалізації функціонування передміхурової залози, можуть бути ефективним засобом у боротьбі з простатитом та імпотенцією у чоловіків [10, 11].

Вони є природною, майже нетоксичною сировиною, здатною потенційно діяти як простатопротектор у комплексному лікуванні аденоми передміхурової залози та для профілактики її розвитку.

Мета роботи – оцінка впливу густого екстракту, отриманого з грибів шиїтаке, на розвиток запальних процесів у щурів із гіперплазією простати, спричиною введенням тестостерону пропіонату.

Матеріали і методи. Експеримент проводився на 56 щурах-самцях масою 200–250 г. Тварини отримували стандартне збалансоване харчування відповідно до режиму віварію Тернопільського національного

медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Всі експерименти виконували відповідно до норм належної лабораторної практики (GLP), з дотриманням принципів біоетики, як визначено в «Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [12], принципів Директиви Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» [13]. Дослідження виконане у 2021 році. Всі експерименти отримали схвалення Етичного комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (витяг з протоколу № 72 від 06.01.2023).

Наші дослідження спрямовані на вивчення густого екстракту грибів шиїтаке (ГЕГШ), який був виготовлений на кафедрі хімії природних сполук НФУ для наукових досліджень та пройшов стандартизацію відповідно до вимог ДФУ за стероїдними сполуками.

Модель ДГПЗ відтворили шляхом підшкірного введення щурам-самцям розчину тестостерону пропіонату в дозі 3 мг/кг впродовж 21 доби. Екстракт грибів шиїтаке вводили тваринам інтрагастрально щоденно у дозі 150 мг/кг маси тіла щура одночасно з підшкірним введенням тестостерону пропіонату впродовж 21 доби. Доза 150 мг/кг маси тіла для ГЕГШ на основі наших попередніх досліджень визначена як умовно терапевтична [9]. Як препарат порівняння було використано «Простатофіт» (виробник – ТОВ Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», м. Харків), який вводили інтрагастрально у розведенні 1:10 у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура впродовж 21 доби.

Тварини були розподілені на сім груп, по вісім щурів у кожній: 1-ша – щури, яким щодня (впродовж 21 доби) давали відповідну кількість очищеної води, контроль; 2-га та 3-тя – тварини, яким підшкірно вводили розчин тестостерону пропіонату, контрольна патологія (КП), 15 та 22 доби дослідження; 4-та та 5-та – щури, яким інтрагастрально вводили густий екстракт грибів шиїтаке одночасно з підшкірним введенням тестостерону, 15 та 22 доби експерименту; 6-та та 7-ма – тварини, яким інтрагастрально вводили «Простатофіт» одночасно з підшкірним введенням тестостерону, 15 та 22 доби дослідження.

Евтаназію тварин проводили на 15 та 22 доби від початку дослідження. Як засіб для загальної анестезії використовували тіопентал натрію. Для досліджень брали сироватку крові.

Простатопротекторну та протизапальну дію ГЕГШ оцінювали в динаміці за такими показниками: кількістю лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), вмістом С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), фактора нектору пухлин- α (ФНП- α), тестостерону та дигідротестостерону в сироватці крові білих щурів [14].

Концентрацію інтерлейкіну-6 у сироватці крові щурів визначали імуноферментним методом за допомогою комерційного набору IL-6 ELISA Kit (Elabscience, USA) згідно з методикою виробника. Кількісний рівень ФНП сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА *in vitro* з використанням тест-системи Rat TNF alpha PicoKine ELISA Kit (MyBioSource, Inc., San Diego, CA, USA) згідно з методикою, яка була описана в технічній документації. Рівень гормонів у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних комерційних імуноферментних наборів для визначення тестостерону (тест-система Тестостерон-ІФА виробництва НВЛ «Гранум») та дигідротестостерону (тест-набір Dihydrotestosterone IFA, DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany). Вміст С-реактивного протеїну (СРП) визначали імунотурбідиметричним методом [15].

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою TIBCO Statistica® 13.6.0 (2020). Для статистичної обробки результатів використовували параметричні та непараметричні методи оцінки отриманих даних. Для всіх показників розраховували середнє арифметичне вибірки (M) та похибку середнього арифметичного (m). Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними значеннями визначали за критерієм Манна – Уїтні. Різницю між значеннями вважали ймовірною при $p < 0,05$ [16].

Результати й обговорення. Розвиток запального процесу в організмі білих щурів підтверджує активація маркерів запалення – збільшення кількості лейкоцитів та підвищення ШОЕ в сироватці крові тварин в обидва терміни дослідження (табл. 1). До кінця експерименту спостерігали достовірне збільшення кількості лейкоцитів та ШОЕ у 1,7 та 3,9 раза відносно контролю.

У групі щурів, яким інтрагастрально вводили ГЕГШ, паралельно з підшкірним введенням тестостерону на 22 добу експерименту спостерігали достовірне зменшення кількості лейкоцитів та показника ШОЕ в 1,4 та 2,3 раза відповідно до уражених тварин (табл. 1). У групі тварин, які отримували препарат порівняння, на 22 добу дослідження кількість лейкоцитів та ШОЕ достовірно знизилась у 1,5 та 2,7 раза відносно КП.

Нормалізація кількості лейкоцитів та ШОЕ в сироватці крові під впливом ГЕГШ та препарату порівняння свідчить про зменшення запального процесу в організмі уражених тварин та ефективність застосування досліджуваних середників.

Важливою є гормональна регуляція розвитку аденоми простати. Головні гормони, які впливають на ПЗ, це тестостерон (ТС) та його активна форма – дигідротестостерон. Збільшення рівня цих гормонів може сприяти розвитку гіперплазії простати, тобто збільшенню її розмірів. Також важливим фактором є перетворення частини тестостерону в дигідротестостерон, який має більший афінитет до рецепторів простати та може сприяти її росту [17, 18].

Таким чином, гормональні зміни в організмі можуть впливати на розвиток ДГПЗ. У деяких випадках, лікарі можуть використовувати лікарські засоби, що впливають на гормональний статус пацієнта, для контролю росту аденоми ПЗ та зменшення симптомів.

Експериментально доведено підвищення рівня ТС та ДГТ у сироватці крові тварин із модельованою гіперплазією в обидва терміни дослідження відносно контролю (табл. 2). Збільшення рівня дигідротестостерону вказує на збільшену активність обміну гормонів в організмі та є одним із чинників, що сприяють росту передміхурової залози.

Таблиця 1

Вплив екстракту грибів шиїтаке на вміст лейкоцитів і швидкість осідання еритроцитів у сироватці крові щурів із модельованою доброякісною гіперплазією передміхурової залози, $M \pm m$, $n=56$

| Група тварин | Показник | | | |
|--|---------------------|--------------|-------------|-------------|
| | лейкоцити, $10^9/л$ | | ШОЕ, мм/год | |
| | 15 доба | 22 доба | 15 доба | 22 доба |
| Контроль | 9,65±0,43 | 9,65±0,43 | 2,09±0,07 | 2,09±0,07 |
| Контрольна патологія | 13,58±0,55* | 16,02±0,42* | 5,11±0,12* | 8,09±0,26* |
| Контрольна патологія+ густий екстракт грибів шиїтаке | 11,26±0,41** | 11,43±0,36** | 2,99±0,18** | 3,55±0,33** |
| Контрольна патологія +простатофіт | 10,35±0,27** | 10,97±0,22** | 2,66±0,11** | 2,95±0,15** |

Примітки:

* –достовірні зміни між показником контрольних тварин та тваринами, яким вводили тестостерон;

** – достовірні зміни між показником тварин, яким вводили тестостерон, та лікованих тварин; $p < 0,05$.

Таблиця 2

Вплив екстракту грибів шиїтаке на вміст тестостерону та дигідротестостерону в сироватці крові щурів з модельованою доброякісною гіперплазією передміхурової залози, $M \pm m$, $n=56$

| Група тварин | Показник | | | |
|--|----------------------|--------------|-----------------------------|---------------|
| | тестостерон, нмоль/л | | дигідротестостерон, нмоль/л | |
| | 15 доба | 22 доба | 15 доба | 22 доба |
| Контроль | 8,84±0,25 | 8,84±0,25 | 147,92±1,84 | 147,92±1,84 |
| Контрольна патологія | 18,79±0,44* | 23,80±0,88* | 216,32±4,61* | 284,96±4,78* |
| Контрольна патологія+ густий екстракт грибів шиїтаке | 10,64±0,72** | 12,33±0,54** | 163,87±5,12** | 180,08±3,16** |
| Контрольна патологія +простатофіт | 9,34±0,32** | 11,65±0,55** | 154,38±2,58** | 169,57±2,50** |

Примітки:

* – достовірні зміни між показником контрольних тварин та тваринами, яким вводили тестостерон;

** – достовірні зміни між показником тварин, яким вводили тестостерон, та лікованих тварин; $p < 0,05$.

Введення густого екстракту грибів шиїтаке тваринам із модельованою патологією викликало достовірне зниження рівня досліджуваних гормонів у сироватці крові щурів в обидва терміни експерименту. Зокрема, на 15 добу дослідження рівень тестостерону знизився у 1,8 раза, а ДГТ у 1,3 раза відносно КП. Простатофіт також викликав достовірне зниження рівнів ТС та ДТС вже на 15 добу експерименту в 2,0 та 1,4 раза відносно групи КП.

Гальмування системного запального процесу під впливом ГЕГШ підтверджується зниженням рівня запальних маркерів у сироватці крові, таких як СРП, ІЛ-6 та ФНП- α [18, 19].

СРП є важливим протеїном, раннім маркером, який виробляється в печінці як відповідь на запальні процеси в організмі. С-реактивний протеїн допомагає активувати систему імунної відповіді, в тому числі

мобілізацію лейкоцитів. Це важливий елемент захисної реакції організму на запалення та інші патологічні стани [15].

Експериментально встановлено, що рівень СРП у тварин із модельованою ДГПЗ достовірно зростав в обидва терміни дослідження у 1,6 та 2,3 раза відносно контролю (табл. 3).

Введення екстракту грибів шиїтаке в умовах симульованого патологічного процесу достовірно знизило рівень СРП у 1,3 та 1,6 раза на 15 та 22 доби експерименту порівняно з ураженими тваринами.

Інтерлейкін-6 є важливим цитокіном, який виробляється в організмі в умовах запального процесу. Його головна роль полягає в медіації запальної відповіді, регулюванні імунної відповіді та стимулюванні вироблення антигенів. ІЛ-6 є важливим елементом комунікації між різними типами клітин в організмі, що

Таблиця 3

Вплив екстракту грибів шиїтаке на вміст СРП, ІЛ-6 та ФНП- α в сироватці крові щурів із модельованою доброякісною гіперплазією передміхурової залози, $M \pm m$, $n=56$

| Група тварин | Показник | | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|
| | СРП, мг/л | | ІЛ-6, пг/л | | ФНП- α , нг/л | |
| | 15 доба | 22 доба | 15 доба | 22 доба | 15 доба | 22 доба |
| Контроль | 3,30±0,13 | 3,30±0,13 | 3,06±0,17 | 3,06±0,17 | 1,21±0,05 | 1,21±0,05 |
| Контрольна патологія | 5,23±0,18* | 7,46±0,51* | 5,10±0,43* | 7,45±0,40* | 3,07±0,17* | 5,81±0,40* |
| Контрольна патологія +густий екстракт грибів шиїтаке | 4,05±0,28** | 4,57±0,24** | 4,03±0,38** | 4,89±0,43** | 2,12±0,31 | 3,41±0,51** |
| Контрольна патологія+простатофіт | 3,65±0,14** | 3,73±0,26** | 3,23±0,22** | 4,16±0,23** | 1,75±0,13** | 2,52±0,33** |

Примітки:

* – достовірні зміни між показником контрольних тварин та тваринами, яким вводили тестостерон;

** – достовірні зміни між показником тварин, яким вводили тестостерон, та лікованих тварин; $p < 0,05$.

сприяє координації запальних процесів. Цей цитокін може впливати на різні клітини імунної системи, включно лейкоцити та лімфоцити, що сприяє їхній активації та мобілізації для боротьби з інфекцією або запаленням. Крім того, ІЛ-6 впливає на різні органи та тканини, що також може бути важливим фактором в контролі запальних процесів [15, 19].

Тривале підвищення рівня ІЛ-6 в організмі може бути ознакою надмірного або неконтрольованого запального процесу. Отже, ІЛ-6 відіграє важливу роль у регулюванні та розвитку запальних процесів в організмі [19].

Ми встановили, що рівень ІЛ-6 у сироватці крові тварин із модельованою гіперплазією передміхурової залози значно зростає. До завершення експерименту він перевищив такий у контрольній групі у 2,4 раза (табл. 3). Отримані результати дослідження підтверджують достовірне зниження рівня прозапального цитокіну під впливом густого екстракту грибів шиїтаке та препарату «Простатофіт» у 1,5 та 1,8 раза відносно уражених щурів на 22 добу експерименту.

Фактор некрозу пухлин- α відіграє важливу роль у патогенезі аденоми простати. Він виробляється в організмі в умовах запальних процесів та імунної відповіді. Рівновага ФНП- α в організмі є важливою для збереження нормального функціонування передміхурової залози [19].

Спостерігали достовірне підвищення вмісту ФНП- α при щоденному введенні тестостерону пропіонату у 2,5 та 4,8 раза на 15 та 22 доби експерименту відносно контролю (табл. 3). Це вказує на розвиток і прогресування запального процесу в організмі тварин з модельованою гіперплазією ПЗ. При застосу-

ванні ГЕГШ та препарату порівняння впродовж 21 доби вміст ФНП- α достовірно знижувався. До кінця дослідження вміст ФНП- α у сироватці крові тварин з гіперплазією ПЗ під впливом екстракту шиїтаке та референс-препарату знизився у 1,7 та 2,3 раза щодо уражених тварин.

Висновки. 1. Результати нашої експериментальної роботи свідчать, що у тварин із модельованою доброякісною гіперплазією передміхурової залози, спричиненою підшкірним введенням розчину тестостерону пропіонату в дозі 3 мг/кг, спостерігається розвиток запального процесу. На це вказує достовірне зростання маркерів запалення в сироватці крові уражених тварин: кількості лейкоцитів, ШОЕ, С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α , тестостерону та дигідротестостерону.

2. Після інтрагастрального введення впродовж 21 доби густого екстракту з грибів шиїтаке як потенційного простатопротектора встановлено значне зменшення активності запальних процесів в організмі щурів із модельованою гіперплазією передміхурової залози. Це підтверджує зменшення кількості лейкоцитів, ШОЕ, С-реактивного протеїну, прозапального інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α , тестостерону та дигідротестостерону в сироватці крові щурів із тестостерон-індукованою гіперплазією передміхурової залози.

3. Дані експерименту підтверджують протизапальну дію густого екстракту з грибів шиїтаке та вказують на доцільність подальшого дослідження його ефективності як простатопротектора.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF THICK EXTRACT FROM SHIITAKE MUSHROOMS ON THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION PROCESSES UNDER THE CONDITIONS OF TESTOSTERONE-INDUCED PROSTATIC HYPERPLASIA IN RATS

I. I. Herasymets, L. S. Fira, I. I. Medvid

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
irunaherasymets@gmail.com*

The aim of the work. To evaluate the effect of thick extract from shiitake mushrooms on the development of inflammatory processes in rats with testosterone-induced prostate hyperplasia.

Materials and Methods. Experimental work was performed on 56 white male rats, divided into seven groups. The model of testosterone-induced hyperplasia of the prostate gland was reproduced by subcutaneous administration of testosterone propionate to animals for 21 days at a fixed dose. A thick extract of shiitake mushrooms was administered intragastrically daily in parallel with testosterone solution for 3 weeks at a dose of 150 mg per kilogram of rat body weight. The reference drug "Prostatofit" was administered intragastrically, diluted in a ratio of 1:10, in a dose of 1 ml per 100 g of animal body weight. The effectiveness of the thick extract from shiitake mushrooms in the review of anti-inflammatory action was studied by the following biochemical indicators: the number of leukocytes, ESR, the content of C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , levels of testosterone and dihydrotestosterone in the blood serum of white rats.

Results and Discussion. Administration of testosterone propionate subcutaneously for 21 days causes the occurrence of inflammatory processes in the body of animals, which is confirmed by a significant increase in the number of leukocytes,

ESR, the level of C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , as well as the concentration of testosterone and dihydrotestosterone in the blood serum of the affected rats. It was experimentally proven that a thick extract from shiitake mushrooms at a dose of 150 mg/kg of animal body weight reliably reduced ESR, the number of leukocytes, the level of C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , testosterone and dihydrotestosterone.

Conclusions. Shiitake extract showed a prostate-protective effect, reducing the level of inflammatory markers under the conditions of benign prostatic hyperplasia in rats induced by the administration of testosterone propionate.

Key words: shiitake mushrooms; thick extract; prostatic hyperplasia; prostate-protective effect; anti-inflammatory effect.

Перелік бібліографічних посилань

1. Бречка Н. М. Показники гормонального статусу самців щурів після застосування препаратів природного походження в умовах доброякісної гіперплазії передміхурової залози. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 4, № 5. С. 325–331.
2. The effect of thick burdock extracts on development of model hyperplasia of the prostate gland in rats. K. G. Shchokina, G. V. Belik, T. O. Kutsenko et al. *Clinical Pharmacy*. 2017. Vol. 21 (3). P. 41–45. <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1433>
3. Protective effects of *Chromolaena odorata* extract on experimental benign prostatic hyperplasia in rats. R. I. Onoja, S. V. Olumuyiwa Shoyinka, J. N. Omeke et al. *Veterinary Research Forum: An International Quarterly Journal*. 2023. Vol. 14 (2). P. 59–64. <https://doi.org/10.30466/vrf.2021.537224.3219>
4. Shakir Saleh H., Yahya Kraidi S., Ali Mahdi W. Potential Ameliorative Effect of *Artemisia Absinthium* Supplement against Sodium Fluoride-Induced Prostatic Toxicity in Rats. *Archives of Razi Institute*. 2022. Vol. 77 (2). P. 907–913. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357126.1982>
5. Караковська Н. Є., Щокіна К. Г., Дроговоз С. М. Дослідження антиандрогенної активності екстрактів листя та кореня лопуха великого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 4 (21). С. 40–43.
6. Караковська Н. Є., Щокіна К. Г., Дроговоз С. М. Вивчення впливу густих екстрактів лопуха великого на перебіг скипидарного простатиту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 2 (25). С. 41–45.
7. Combining the Anticancer and Immunomodulatory Effects of *Astragalus* and *Shiitake* as an Integrated Therapeutic Approach. B. Balakrishnan, Q. Liang, K. Fenix et al. *Nutrients*. 2021. 13(8). 2564. <https://doi.org/10.3390/nu13082564>
8. Moyano E. G., Pilar L. M. Flagellate dermatitis secondary to intake shiitake mushrooms. *Atencion primaria*. 2021. Vol. 53 (1). 102–103. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.09.008>
9. Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І. Експериментальне обґрунтування безпечності густого екстракту з грибів шиїтаке. *Sciences of Europe*. 2020. Vol 2, 53. P. 3–6.
10. Xu Z., Meenu M., Xu B. Effects of UV-C treatment and ultrafine-grinding on the biotransformation of ergosterol to vitamin D₂, physicochemical properties, and antioxidant properties of shiitake and Jew's ear. *Food Chemistry*. 2020. Vol. 309. P. 125738. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125738>
11. Inhibition of influenza virus infection by *Lentinus edodes* mycelia extract through its direct action and immunopotentiating activity. T. Kuroki, S. Lee, M. Hirohama et al. *Frontiers in Microbiology*. 2018. No. 9. P. 1164. DOI:10.3389/fmicb.2018.01164
12. Gross D., Tolba R. Ethics in Animal-Based Research. *Eur. Surg. Res.* 2015. Vol. 55 (1–2). P. 43–57.
13. The European Parliament. European Directive on the protection of animals used for scientific purposes 2010/63/EU. Brussels: The European Parliament; 2010.
14. Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів : Сполом. 2012. 764 с.
15. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. B. Zhou, B. Shu, J. Yang et al. *Cancer Causes Control*. 2014. Vol. 25 (10). P. 1397–1405. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0445-8>
16. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. A. S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron et al. *J. Clin. Epidemiol.* 2013. Vol. 66 (3). P. 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>
17. Макодрай Ю. І., Кліщ І. М. Показники ендогенної інтоксикації у щурів при доброякісній гіперплазії простати на тлі токсичної дії етанолу *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4 (10). С. 10–14. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12727>
18. Зайченко Г. В., Равшанов Т. Б. Простатопротекторна дія супозиторіїв комбінованого складу з індол-3-карбінолом та мелоксикамом на моделі сульпірид-індукованої доброякісної гіперплазії передміхурової залози. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 1. С. 95–103. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.1.12>
19. Activity of the inflammatory processes in rats during experimental carcinogenesis and the influence of dry extract from reishi mushrooms on them. I. Herasymets, L. Fira, M. Mykhalkiv et al. *Pharmacology Online*. 2021. Vol. 3. P. 405–412.

References

1. Brechka NM. Indicators of the hormonal status of male rats after the use of drugs of natural origin in conditions of benign prostatic hyperplasia. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2021;4(5): 325-31. Ukrainian.
2. Shchokina KG, Belik GV, Kutsenko TO, Semeniv DV. The effect of thick burdock extracts on development of model hyperplasia of the prostate gland in rats. *Clinical pharmacy*. 2017;21(3): 41-5. <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1433>.
3. Onoja RI, Olumuyiwa Shoyinka SV, Omeke JN, Emejio NT, Ugwoke SN. Protective effects of Chromolaena odorata extract on experimental benign prostatic hyperplasia in rats. *Vet Res Forum*. 2023;14(2): 59-64. <https://doi.org/10.30466/vrf.2021.537224.3219>.
4. Shakir Saleh H, Yahya Kraidi S, Ali Mahdi W. Potential Ameliorative Effect of Artemisia Absinthium Supplement against Sodium Fluoride-Induced Prostatic Toxicity in Rats. *Archives of Razi Institute*. 2022;77(2): 907-13. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357126.1982>.
5. Karakovska NYe, Shchokina KH, Drohovo SM. Study of the antiandrogenic activity of the extracts of leaves and roots of large burdock. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2012;4(21): 40-3. Ukrainian.
6. Karakovska NYe, Shchokina KH, Drohovo SM. Study of the effect of thick extracts of large burdock on the course of turpentine prostatitis. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2013;2(25): 41-5. Ukrainian.
7. Balakrishnan B, Liang Q, Fenix K, Tamang B, Hauben E, Ma L, Zlang W. Combining the Anticancer and Immunomodulatory Effects of Astragalus and Shiitake as an Integrated Therapeutic Approach. *Nutrients*. 2021;13(8): 2564. <https://doi.org/10.3390/nu13082564>
8. Moyano EG, Pilar LM. Flagellate dermatitis secondary to intake shiitake mushrooms. *Atencion primaria*. 2021;53(1): 102-3. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.09.008>.
9. Herasymets II, Fira LS, Medvid II. Experimental substantiation of the safety of thick extract from shiitake mushrooms. *Sciences of Europe*. 2020; Vol 2, 53. P. 3-6. Ukrainian
10. Xu Z, Meenu M, Xu B. Effects of UV-C treatment and ultrafine-grinding on the biotransformation of ergosterol to vitamin D₂, physicochemical properties, and antioxidant properties of shiitake and Jew's ear. *Food chemistry*. 2020;309: 125738. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125738>
11. Kuroki T, Lee S, Hirohama M, Taku T, Kumakura M, Haruyama T, Nagata K, Kawaguchi A. Inhibition of Influenza Virus Infection by Lentinus edodes Mycelia Extract Through Its Direct Action and Immunopotentiating Activity. *Front Microbiol*. 2018;9: 1164. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01164.
12. Gross, D., Tolba, R. Ethics in Animal-Based Research. *Eur Surg Res*. 2015;55(1-2): 43-57.
13. The European Parliament. European Directive on the protection of animals used for scientific purposes 2010/63/EU. Brussels: The European Parliament; 2010.
14. Vlizlo VV, Fedoruk RS. Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary. Reference book. Spolom, Lviv. 2012: 764. Ukrainian.
15. Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014;25(10): 1397-405 <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0445-8>.
16. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(3): 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>.
17. Makodrai YI, Klishch IM. Indicators of endogenous intoxication in rats with benign prostatic hyperplasia against the background of the toxic effect of ethanol. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021;23(4): 10-4. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12727>. Ukrainian.
18. Zaichenko HV, Ravshanov TB. Prostate-protective effect of suppositories of a combined composition with indole-3-carbinol and meloxicam on a model of sulphuride-induced benign prostatic hyperplasia. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;1: 95-103. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.1.12>. Ukrainian.
19. Herasymets I, Fira L, Mykhalkiv M, Ivanusa I. Activity of the inflammatory processes in rats during experimental carcinogenesis and the influence of dry extract from reishi mushrooms on them. *Pharmacology Online*. 2021;3: 405-12.

Відомості про авторів

Герасимець І. І. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна, E-mail: irunaherasymets@gmail.com, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9726-5931>.

Фіра Л. С. – д. біол. наук, професор, завідувач кафедри фармації, факультет післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна, E-mail: ludafira@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>.

Медвідь І. І. – канд. мед. наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна, E-mail: medvid_ii@meta.ua, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4703-4438>.

Information about the authors

Herasymets I. I. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of the Pharmacology and Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine, E-mail: irunaherasymets@gmail.com, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9726-5931>.

Fira L. S. – DSc (Biology), Professor, Head of the Department of Pharmacy of the Institute of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine, E-mail: ludafira@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>.

Medvid I. I. – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ternopil, Ukraine E-mail: medvid_ii@meta.ua, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4703-4438>.