Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита

З.А. Кадыров, В.С. Степанов, М.В. Фаниев

Кафедра эндоскопической урологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Зиератшо Абдуллоевич Кадыров zieratsho@yandex.ru

Обзор посвящен анализу результатов клинко-экспериментальных исследований, раскрывающих основные механизмы действия и клинические эффекты энтомологических препаратов, в частности «Аденопросина», при симптомах со стороны нижних мочевых путей, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хроническом абактериальном простатите. Данные эффекты заключаются в уменьшении размера предстательной железы вследствие индуцирования апоптоза ее клеток, в блокировании образования колоний клеток путем снижения потенциала их роста. Кроме того, «Аденопросин» оказывает антиоксидантное действие благодаря уменьшению количества внутриклеточного пероксида водорода и противовоспалительное действие в результате ингибирования продукции интерлейкинов 6 и 8, а также фактора роста эндотелия сосудов и ингибирования апоптоза в воспалительной среде (клеточная протекция).

Ключевые слова: энтомологические препараты, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, «Аденопросин», окислительный стресс, апоптоз

Для цитирования: Кадыров З.А., Степанов В.С., Фаниев М.В. Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):69–74.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-69-74

Possibilities of entomological drugs in the symptomatic and pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis

Z.A. Kadyrov, V.S. Stepanov, M.V. Faniev

Department of Endoscopic Urology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the RUDN University;
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The review article is devoted to the analysis of clinical and experimental studies on the main mechanisms of action and clinical effects of entomological drugs, in particular, the presence of “Adenoprosin” in lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis, which are expressed in reducing the size of the prostate by inducing apoptosis of its cells, blocking the formation of colonies by inhibiting the growth potential of cells, antioxidant action by reducing the amount of intracellular hydrogen peroxide, anti-inflammatory effect by inhibiting interleukins 6 and 8, as well as vascular endothelial growth factor and inhibition of apoptosis in the inflammatory environment (cellular protection).

Key words: entomological preparations, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, “Adenoprosin”, oxidative stress, apoptosis

For citation: Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Faniev M.V. Possibilities of entomological drugs in the symptomatic and pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2020;21(3):69–74. (In Russ.).

Введение

Хронический простатит (ХП) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — широко распространенные заболевания мужчин среднего и пожилого возраста [1, 2]. С возрастом распространенность ДГПЖ растет: среди мужчин 40–49 лет она составляет 4,8 %, 60–69 лет — 29,1 %, старше 80 лет — 38,4 % [3]. Жалобы на симптомы простатита предъявляют 11,5 % всех мужчин в возрасте моложе 50 лет и 8,5 % мужчин в возрасте 50 лет и старше [4]. По статистическим данным, в России в общей структуре заболеваемости патологиями мочеполовой системы на долю заболеваний предстательной железы (ПЖ) приходится 27 % [5]. Анализ данных научной литературы показывает, что простатит и ДГПЖ встречаются у 10–15 % взрослых мужчин, т. е. их частота в разных возрастных группах колеблется в диапазоне от 500 до 700 случаев на 100 тыс. человек [6].

Учитывая широкую распространенность вышеуказанных заболеваний, а также сопряженные с ними потерю трудоспособности и снижение качества жизни мужчин, небезосновательно можно утверждать, что ДГПЖ и ХП имеют важное социальное и экономическое значение и остаются предметом острых споров [1, 2, 7].

Особую проблему представляет собой хронический абактериальный простатит (ХАП), который встречается в 8 раз чаще, чем бактериальный, и составляет около 80–90 % всех случаев заболевания [1, 8]. Известные причины ХП (местная воспалительная среда и секреция медиаторов воспаления) могут вызвать аутоиммунное хроническое воспаление, окислительный стресс и нарушение микроциркуляции в ПЖ вследствие застойных явлений в мочеполовом венозном сплетении [2, 9, 10]. Длительно текущий ХП у ряда больных приводит к склерозу ткани ПЖ, что существенно затрудняет лечение заболевания, так как ухудшается проникновение лекарств в ПЖ [11].

Многие механизмы развития ХП, ассоциированного с синдромом хронической тазовой боли, связывают с воспалительным процессом в ПЖ, в то время как важнейшее значение в патогенезе гиперплазии ПЖ принадлежит половым гормонам — андрогенам и эстрогенам, а кроме того, так называемым тканевым факторам роста. В научной литературе активно обсуждается роль воспалительного процесса в развитии ДГПЖ, и, по мнению некоторых авторов, активация хронического воспалительного ответа играет большую роль в патогенезе и прогрессировании ДГПЖ [12–15].

Доказательства влияния воспалительного процесса на развитие ДГПЖ получены В. Fibbi и соавт., которые выявили повышенное содержание медиатора воспаления интерлейкина 8 у пациентов с ДГПЖ. Высокий уровень интерлейкина 8, по мнению авторов, может иметь прямую взаимосвязь с хроническим воспалением ПЖ и пролиферацией стромальных клеток,

что согласуется с его выраженной секрецией, индуцируемой в стромальных клетках аденомы ПЖ и повышающей экспрессию рецепторов витамина D [16]. В другом исследовании установлено повышенное содержание цитокинов и хемокинов, особенно интерлейкина 8, в сыворотке крови пациентов с ДГПЖ и ХП [17]. Эти результаты соотносятся и с данными Y. Bostanci и соавт., которые считают одной из причин развития ДГПЖ иммунную воспалительную реакцию. Активность Т-клеток и связанная с ней аутоиммунная реакция индуцируют пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток [18].

Таким образом, в исследованиях последних лет доказано, что хроническое воспаление ПЖ играет решающую роль в патогенезе и прогрессировании ДГПЖ. Наличие сопутствующего ХП усугубляет клиническое течение ДГПЖ, поскольку воспаление является постоянным компонентом стромальных изменений в ПЖ, что ухудшает как ирритативную, так и обструктивную симптоматику ДГПЖ, а также ухудшает качество жизни пациентов. В этой связи появилась новая потенциальная медикаментозная терапия симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП), возникающих вследствие ДГПЖ [19].

Согласно национальным и международным клиническим протоколам лечение СНМП при ДГПЖ и ХП должно быть комплексным с применением антимикробных, противовоспалительных, антиоксидантных, фитотерапевтических препаратов, блокаторов α -рецепторов и других средств в зависимости от конкретной ситуации. Если лечение ХАП/СНМП продолжается более 28 дней, то лечение ДГПЖ во многих случаях — пожизненно. В то же время длительное применение некоторых фармакологических препаратов может вызвать ряд побочных эффектов: α_1 -адреноблокаторы — гипотензию или ретроградную эякуляцию, ингибиторы 5 α -редуктазы — исчезновение либидо или эректильную дисфункцию, нестероидные противовоспалительные препараты — диспепсию, пептические язвы, повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и т. д. [7, 19–24].

В связи с этим не прекращается поиск и разработка новых эффективных и более безопасных средств для лечения СНМП. Одним из новых и многообещающих направлений поиска активных веществ и фармацевтических субстанций для лечения СНМП является энтомологическая фармакология — одна из отраслей энтомологической медицины. На протяжении многих лет применяются такие вещества, как пчелиный яд, прополис, муравьиная кислота, обладающая противовоспалительными и болеутоляющими свойствами и ставшая основой для препаратов, применяемых в лечении конъюнктивитов и кератитов. Кантаридин, получаемый из половых желез жука-нарывника, сегодня активно используется в дерматологии [20]. Успешными оказались исследования, направленные на получение чистых веществ из биомассы

насекомых, и оценку их фармакологических свойств. Подтверждено наличие различных терпеноидов, углеводов, органических спиртов, сапонинов, полифенольных гликозидов, хинонов и цианогенных веществ, алкалоидов, липидов, гормонов в теле взрослых насекомых и личинок, коконах, яйцах и различных секретах желез насекомых. Эти вещества обладают различным действием, в том числе антибактериальным, иммунокорректирующим, противовоспалительным, антиоксидантным [20].

Лекарственные средства или продукты, полученные из насекомых, характеризуются минимальными побочными реакциями или их полным отсутствием. В случае энтомологических препаратов, обладающих противомикробным действием, практически не наблюдается такое явление, как устойчивость патогенов к их воздействию [20, 21].

В урологии для лечения СНМП/ДГПЖ и ХАП используют «Аденопросин» — оригинальный лекарственный препарат в форме суппозитория [19–21]. Основой для изготовления препарата служит биомасса личинок непарного шелкопряда, из которой при экстремально низких температурах с помощью новейших биотехнологий получают комплекс активных соединений лекарственного средства.

Шелковичные черви и представители соседних семейств синтезируют особое вещество, которое помогает личинкам при их превращении растворять коконы. Кроме того, некоторые шелкопряды, например *Lymantria dispar*, обладают повышенной устойчивостью к болезням, демонстрируют более высокий уровень резистентности в отношении продуктов деструкции, инсектицидов. Яичные массы и личинки непарного шелкопряда хорошо защищены от хищников и паразитов, холода и влаги. Биомасса с комплексом липопротеидов, полученная из личинок насекомых вида *Lymantria dispar*, оказывала противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [19, 21].

С целью изучения лечебных эффектов вышеуказанного препарата, выпускаемого в виде ректальных суппозитория, был проведен эксперимент на 100 белых крысах-самцах линии Вистар с начальной массой $200,0 \pm 2,1$ г, у которых был смоделирован асептический простатит. Моделирование острого и хронического асептического воспаления ПЖ было выполнено путем интраоперационной перевязки артерии ПЖ шелковой лигатурой. В 1-ю контрольную группу вошли 10 интактных крыс, во 2-ю контрольную группу — 10 крыс с острым асептическим простатитом, получавших плацебо [21]. В ходе исследования оценивалось влияние «Аденопросина» на состояние крыс с экспериментальным абактериальным хроническим и острым простатитом. Противовоспалительное действие оценивали по изменению количественных показателей острого воспаления: поверхности эпителиальных клеток в стромальной части ПЖ,

поверхности сосудов и уровня васкуляризации, количества ацинусов со слущенным эпителием, размещенных на 100 последовательных краевых срезах [21].

При морфологическом исследовании модели асептического острого простатита наблюдалось снижение выраженности отека стромы и сосудистого застоя. У животных 2-й контрольной группы, не подвергавшихся органотропному лечению, наблюдалось значительное уменьшение поверхности эпителиальных клеток ($8,3 \pm 0,9$), уменьшение поверхности кровеносных сосудов ($1,2 \pm 0,2$) и повышение уровня десквамации эпителия ($15,0 \pm 1,2$), а у крыс, получавших вышеуказанные препараты, эти показатели были значительно ближе к показателям 1-й (здоровой) контрольной группы (поверхность эпителиальных клеток — соответственно $16,0 \pm 1,2$; $17,0 \pm 0,9$ и $20,8 \pm 1,2$ (2-я контрольная группа); количество кровеносных сосудов — $0,50 \pm 0,05$; $0,50 \pm 0,06$ и $0,30 \pm 0,04$; уровень десквамации эпителия — $9,4 \pm 0,7$; $8,5 \pm 0,6$ и $3,20 \pm 0,09$) [21].

Что касается экспериментальной модели ХАП, гистологическое исследование на 45-е сутки у крыс, получавших плацебо, показало наличие интерстициального отека, сосудистого застоя с пролиферацией соединительной ткани, повышенного содержания фибробластов и воспалительной лимфоцитарной инфильтрации. Секреторный эпителий был атрофирован, а секреция при терминальном уровне отсутствовала. Отмечалось наличие сегментарной десквамации эпителия и явной дилатации терминальных отделов протоков желез вследствие накопления экссудативной жидкости [21].

У крыс, получавших «Аденопросин», наблюдалось уменьшение интерстициального отека и сосудистого застоя в ПЖ. Макроскопический вид паренхимы ПЖ был близок к обычному, секреторные клетки ацинусов и активная секреция присутствовали в эпителии терминальных отделов. Лишь в нескольких участках отмечены остаточные признаки хронического воспаления в виде стромального лимфоцитарного инфильтрата. Противовоспалительное действие препарата морфологически выражалось в изменении поверхности эпителиальных клеток в терминальных отделах: уменьшении поверхности сосудистого застоя и количества ацинусов со слущенным эпителием. Признаков увеличения количества коллагеновых волокон в ткани ПЖ не наблюдалось [21].

Таким образом, «Аденопросин» значительно уменьшал выраженность признаков воспаления у крыс с моделируемым ХАП, а у крыс без лечения выявлены атрофия секреторного эпителия, интерстициальный отек и сосудистый застой. Под действием органотропного лечения происходило значительное уменьшение отека, а остаточные признаки воспаления присутствовали только на определенных участках [19, 21].

В другом экспериментальном исследовании *in vitro* L. Olariu и соавт. (2017) для оценки действия

«Аденопросина» использовали 2 клеточные линии: PWR-1E — эпителиальные клетки ПЖ, происходящие из гиперпластической ткани (клетки образуют колонии в мягком агаре), и DU145 — раковые клетки эпителия ПЖ. Оценивали влияние на следующие показатели:

- уровень окислительного стресса (одновременное внутриклеточное содержание супероксидного аниона и перекиси водорода);
- концентрацию внеклеточных провоспалительных цитокинов;
- активность проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов;
- клеточную динамику, секвенирование клеточного цикла;
- апоптоз клеток (двойная маркировка с помощью аннексина V, который специфически связывается с фосфатидилсерином на поверхности наружной мембраны — признаком раннего апоптоза, и пропидиума йодида, который проникает в мембраны и связывается с ДНК поздних апоптозных клеток);
- способность к пролиферации и образованию колоний клеток в мягком агаре в присутствии лекарственного средства [25].

Установлено, что препарат подавлял окислительный стресс, уменьшая уровень внутриклеточного пероксида водорода в клетках PWR-1E (20830 ед. против 27728 ед.) [25].

Кроме того, на фоне лечения было зафиксировано противовоспалительное действие препарата, которое выражалось в значительном снижении концентрации внеклеточных провоспалительных интерлейкинов 6 и 8. Уровень интерлейкина 6 на фоне лечения «Аденопросином» составил 1124,95 нг/мл, на фоне лечения дексаметазоном — 740,04 нг/мл, в контрольной группе — 3964,19 нг/мл, а уровень интерлейкина 8 — 24208,67; 3488,38 и 231199,26 нг/мл соответственно. «Аденопросин» оказывал антиангиогенное действие, ингибируя активность фактора роста эндотелия сосудов в клетках DU145. При этом его противовоспалительный эффект был даже выше, чем у метотрексата в концентрации 3,3 мкмоль, и сопоставим с таковым у дексаметазона в концентрации 200 нг/мл [25].

При наличии воспалительного процесса в ПЖ под действием «Аденопросина» минимизирован апоптоз эпителиальных клеток ПЖ. Таким образом препарат защищал их от гибели: количество жизнеспособных клеток при его применении было выше (88,5 %), чем при применении метотрексата (3,3 мкмоль) — 73,5 %, дутастерида (10 мкмоль) — 84,2 %, в группе контроля (81,9 %). Однако при отсутствии воспалительного процесса результат был противоположным: препарат значимо индуцировал апоптоз. Количество клеток в раннем и позднем апоптозе было выше (7,53 и 14,22 %), чем в группе контроля (4,92 и 10,56 %) [25].

Антипролиферативное действие препарата было более выраженным, чем в контрольной группе и в группе метотрексата. Так, на фоне применения биопрепарата образование колоний клеток гиперпластической ткани ПЖ уменьшилось на 95,56 % — 190 колоний против 1300 на фоне применения метотрексата [25].

Экспериментальное исследование подтвердило эффективность «Аденопросина» и в отношении клеточной линии DU145. Продemonстрировано его антиангиогенное действие, угнетение активности фактора роста эндотелия сосудов в раковых клетках эпителия ПЖ. Препарат уверенно подавлял синтез ДНК и вступление в митоз клеток DU145 (по сравнению с группой контроля), а количество жизнеспособных раковых клеток было меньше (78,95 %), клеток в раннем и позднем апоптозе — больше (2,50 и 15,85 %), чем в группе контроля (94,53; 1,38 и 3,77 % соответственно) и в группе метотрексата (88,90; 1,97 и 8,05 % соответственно). По мнению авторов, данный эффект требует более детального изучения как в эксперименте, так и в доклинических и клинических исследованиях [25].

Таким образом, в экспериментальных исследованиях выявлены основные механизмы действия и эффекты «Аденопросина» при ДГПЖ и ХП: уменьшение размера ПЖ путем индуцирования апоптоза ее клеток, блокирование образования колоний путем ингибирования потенциала роста клеток, антиоксидантное действие за счет уменьшения количества внутриклеточного пероксида водорода, противовоспалительный эффект за счет ингибирования активности интерлейкинов 6 и 8, а также фактора роста эндотелия сосудов, ингибирование апоптоза в воспалительной среде (клеточная протекция) [25].

Первые результаты клинических испытаний нового подхода к терапии ДГПЖ/СНМП были представлены в 2011 г. на урологическом конгрессе в Берлине [26]. V. Ghicavii и соавт. обследовали 127 пациентов с ДГПЖ, которые были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 85 пациентов, которые получали «Аденопросин» в виде ректальных свечей 1 раз в сутки в течение 5 мес, во 2-ю группу — 42 пациента, которые получали плацебо. Проводилось комплексное обследование, в том числе пальцевое ректальное исследование, определение объема ПЖ, урофлоуметрия, оценка выраженности симптомов болезней предстательной железы показателей (International Prostate Symptom Score), качества жизни и уровня простатического специфического антигена. Выраженность симптомов ДГПЖ уменьшилась уже в первые недели лечения. После лечения в 1-й группе она снизилась на 33 % (с 16,80 ± 3,98 до 11,20 ± 2,24 балла), во 2-й группе — на 7,6 % (с 18,20 ± 3,70 до 16,80 ± 3,20 балла), наблюдалось улучшение качества жизни соответственно на 3,4 % (с 3,68 до 2,40) и 3,2 % (с 3,20 до 3,10). Кроме того, в 1-й группе скорость потока мочи увеличилась на 4,6 мл/с (на 33,3 %),

а во 2-й группе уменьшилась на 1,3 мл/с (12,2 %), объем остаточной мочи соответственно уменьшился на 12,2 мл (у 22,7 %) и увеличился на 2,3 мл (4,7 %). Уровень сывороточного простатического специфического антигена не изменялся во время лечения [26]. Авторы, обобщая свой опыт лечения, пришли к выводу, что вышеуказанный препарат при ДГПЖ способен индуцировать уменьшение объема ПЖ, быстро снижать выраженность общих симптомов и уродинамические параметры, не влияя на уровень сывороточного простатического специфического антигена и не вызывая побочных эффектов [26].

В исследовании I. Dumbrăveanu и соавт. оценена эффективность Аденопросина в комплексном лечении 60 пациентов (по 30 пациентов в основной и контрольной группах) с ХП и эректильной дисфункцией, которые получали препарат ректально в течение 30 дней [25]. Установлено, что применение препарата способствовало значительному снижению оценки по шкале симптомов ХП, разработанной Национальными институтами здравоохранения США – с 19,1 до 8,2 (в контрольной группе с 19,6 до 11,4). Скорость роста международного индекса эректильной функции была более выраженной (с 14,9 до 20,9), чем в контрольной группе (с 15,1 до 18,7) ($p < 0,05$). У пациентов с легкой эректильной дисфункцией международный индекс эректильной функции вырос в среднем на 12 %, в то время как у пациентов с тяжелой эректильной дисфункцией – более чем на 50 %. Кроме того, анальгезирующий эффект был более выраженным у пациентов, получавших «Аденопросин» (с 11,76 до 3,76 балла), чем у пациентов контрольной группы (с 11,93 до 5,93 балла) [27]. Улучшение состояния пациентов

с эректильной дисфункцией авторы связывают с тем, что воспалительные цитокины, особенно интерлейкин-1 β , уровень которых повышен у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, способствуя развитию тревожности и депрессии. Возникновение эректильной дисфункции у пациента с ХП связано с сосудистыми изменениями, обусловленными продукцией провоспалительных цитокинов. Они действуют на эндотелий сосудов и на центральную нервную систему, вызывая тревогу, которая благодаря симпатическому эффекту поддерживает спастичность гладких мышц [28, 29].

I. Dumbrăveanu и соавт. заключают, что применение энтомологического препарата в форме ректальных суппозиторий в комплексном лечении ХП приводит к значительному улучшению эректильной функции и, в некоторых случаях, к ее полной нормализации. Эффективность препарата выше у пациентов с более выраженными проявлениями ХП и эректильной дисфункции [27].

Аналогичные положительные результаты были получены в других клинических исследованиях энтомологического препарата, которые подтвердили его эффективность и безопасность в лечении пациентов с ДГПЖ и/или ХП [30, 31].

Заключение

Данные целого ряда исследований доказывают наличие антиоксидантных, противовоспалительных, антипролиферативных свойств «Аденопросина», который оказывает симптоматическое и патогенетическое действие при лечении СНМП на фоне ДГПЖ и ХАП без неблагоприятных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сивков А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: персональный взгляд. Урология сегодня 2010;3:7. [Sivkov A.V. Benign prostatic hyperplasia: a personal view. Urologiya segodnya = Urology Today 2010;3:7. (In Russ.)].
2. Motrich R.D., Salazar F.C., Bresler M.L. et al. Implications of prostate inflammation on male fertility. Andrologia 2018;50(11): e13093. DOI: 10.1111/and.13093.
3. Lee S.W.H., Chan E.M., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2017;7(1):7984.
4. Murphy A.B., Macejko A., Taylor A., Nadler R.B. Chronic prostatitis: management strategies. Drugs 2009;69(1):71–84. DOI: 10.1038/s41598-017-06628-8.
5. Здравоохранение в России 2019: стат. сб. М.: Росстат, 2019. 170 с. Доступно по: <http://www.gks.ru>. [Health care in Russia 2019: stat. com. Moscow: Rosstat, 2019. 170 p. (In Russ.)].
6. 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. [Apolikhin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data 2008–2017. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2019;2:4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12.
7. De la Rosette J., Alivizatos G., Madersbacher S. et al. European Association of Urology Guidelines on benign prostatic hyperplasia.
8. Винник Ю.Ю. Современное представление о лечении хронического небактериального простатита с воспалительным компонентом. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(4): 27–34. [Vinnik Y.Y. The current understanding of the treatment chronic non-bacterial prostatitis with inflammatory component. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015;16(4):27–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-27-34.

9. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 256 с. [Kulchavenya E.V., Neymark A.I. Prostatitis. Moscow: Geotar-Media, 2010. 256 p. (In Russ.).]
10. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. Урология 2011;3:22–8. [Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotskov A.S. Arterial blood flow in the prostate in chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis. Urologiya = Urology 2011;3:22–8. (In Russ.).]
11. Шангичев А.В. Диагностика и лечение воспалительной формы хронического абактериального простатита. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011. 24 с. [Shagichev A.V. Diagnostics and treatment of the inflammatory form of chronic abacterial prostatitis. Abstract of the dis. ... doctor of med. sciences. Saint Petersburg, 2011. 24 p. (In Russ.).]
12. Pawlicki B., Zieliński H., Dabrowski M. [Role of apoptosis and chronic prostatitis in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia (In Polish)]. Pol Merkuriusz Lekarski 2004;17(100):307–10.
13. Ficarra V., Rossanese M., Zazzara M. et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. Curr Urol Rep 2014;15(12):463. DOI: 10.1007/s11934-014-0463-9.
14. Gandaglia G., Briganti A., Gontero P. et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int 2013;112(4):432–41. DOI: 10.1111/bju.12118.
15. 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.
16. Fibbi B., Penna G., Morelli A. et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Int J Androl 2010;33(3):475–88. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x.
17. Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2007;51(2):524–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.016.
18. Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahan S. et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. Curr Opin Urol 2013;23(1):5–10. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32835abd4a.
19. Dumbrăveanu I., Chiuhrii C., Cornea N. et al. Adenoprosin in the treatment of prostate diseases. Arta Medica 2015;57(4):101–4.
20. Новые возможности терапии заболеваний предстательной железы. Вестник Российского общества урологов. 2019;(2). Доступно по: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-terapii-zabolevaniipredstatelnoi-jelezy.html>. [New opportunities for the treatment of prostate diseases. Vestnik Rossiyskogo obshchestva urologov = Bulletin of the Russian Society of Urologists. 2019;(2). Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-terapii-zabolevaniipredstatelnoi-jelezy.html>. (In Russ.).]
21. Dumbrăveanu I., Ciuhrii C., Tanase A. Anti-inflammatory activity of adenosopine with abacterial prostatitis. Moldovan Medical Journal 2017;60(4):4–10.
22. Franco J.V.A., Tirapegui F.I., Turk T. et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (Protocol). Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD012552. DOI: 10.1002/14651858.CD012552.
23. Magistro G., Wagehlehner F.M., Grabe M. et al. Contemporary management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol 2016;69(2):286–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.061.
24. Nickel J.C. Prostatitis. CUA Guidelines. Can Urol Assoc J 2011;5(5):306–15.
25. Olariu L., Dumitriu B., Ciuhrii V. et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic sell. Available at: www.aosr.ro/wp-content/uploads/2015/04/AOSR-Program-C899i-rezumat-SSES-TM-2017.pdf.
26. Ghicavii V., Tanase A., Ceban E. et al. New direction in the treatment of benign prostate hyperplasia using Adenoprosin: biologically active entomological medicine. Urology 2011;78(3):S96.
27. Dumbrăveanu I., Banov P., Arian I., Tănase A. The use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. MJHS 2017;4:31–43.
28. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. BJU Int 2006;97 Suppl 2:23–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06102.x.
29. Hu C., Yang H., Zhao Y. et al. The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. Sci Rep 2016;6:28608. DOI: 10.1038/srep28608.
30. Бугаев Е.А., Тулаев Б.Б. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты. Вестник хирургии Казахстана 2013;1:61–4. [Bugayev E.A., Tulayev B.B. Treatment of benign prostatic hyperplasia and inflammatory processes of the prostate. Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery of Kazakhstan 2013;1:61–4. (In Russ.).]
31. Шалекенов Б.У., Гилязов А.Х., Боргспаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение Аденопросина 250 мг (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник хирургии Казахстана 2012;1:72–4. [Shalekenov B.U., Gilyazov A.H., Boguspaev D.A., al Talbani H.I. Application of Adenoprosin 250 mg (suppositories) in the complex treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery of Kazakhstan 2012;1:72–4. (In Russ.).]

Вклад авторов

З.А. Кадыров, В.С. Степанов, М.В. Фаниев: обзор научных публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.
Authors' contributions

Z.A. Kadyrov, V.S. Stepanov, M.V. Faniev: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

В.С. Степанов / V.S. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.08.2020. Принята к публикации: 20.09.2020.

Article submitted: 12.08.2020. Accepted for publication: 20.09.2020.