

Ефект тканинного накопичення екзогенних пептидів – ключ до розуміння механізмів гармонізації імунного гомеостазу у пацієнтів з хронічним бактеріальним простатитом

Ю.І. Заседа¹, О.Ф. Тацький²

¹Клініка «Чоловіче здоров'я», м. Київ

²Фонд «Камелін-Україна», м. Київ

У статті розглянуто етіологію та патогенез хронічного бактеріального простатиту, а також акцентовано увагу на підвищенні ризику виникнення неоплазії у хворих з хронічним запаленням передміхурової залози. Розкрито механізми дії екзогенних пептидів у процесах гармонізації імунного гомеостазу пацієнтів, в яких ключову роль відіграє ефект тканинного накопичення. У порівнянні з референтною групою, ефективність лікування хворих з інтеграцією у план менеджменту хронічного бактеріального простатиту препарату екзогенних пептидів Камеліну-Біо виявилася кращою, про що свідчать наведені клінічні дані. **Ключові слова:** хронічний бактеріальний простатит, запалення, неоплазія, лікування, імунний гомеостаз, гармонізація, ефективність.

Хронічний простатит (ХП) посідає перше місце за поширеністю серед запальних захворювань органів чоловічої статеві системи. Це найчастіше захворювання серед чоловіків молодше 50 років. Поширеність ХП у загальній популяції чоловіків з віком зростає і може становити 30%. [1, 7, 13, 15]. Відзначено, що у представників деяких професій, наприклад, у моряків далекого плавання, професійних водіїв-далекобійників, робочих хімічних виробництв частота ХП значно вище і доходить до 53–66%, що викликано наявністю вібрації, контрастної температури, гіподинамією і іншими особливостями професії.

Клінічними дослідженнями встановлено, що в патогенезі ХП істотно місце посідають місцеві чинники. У третини хворих ХП ускладнений везикулітом, епідидимітом, орхітом, ослабленням ерекції і лібіді. У всіх чоловіків, які страждають на це захворювання, помітно знижується якість життя. При цьому на стан пацієнта впливають не тільки прояви захворювання – біль, дизурія, але і супутні психопатологічні і сексуальні розлади [7, 8, 17].

Доведено, що розвиток ХП зумовлений порушенням мікроциркуляції в передміхуровій залозі (ПЗ), розвитком застійних явищ в венозних сплетіннях малого таза. Венозний застій викликає не тільки зміни мікроциркуляції в ПЗ, а й може призводити до порушення дренажу ацинусів – дрібних часточок ПЗ, що підвищує частоту рецидивів захворювання після лікування. Вельми часто звернення пацієнта до уролога відбувається на стадії не тільки місцевих, а й вже загальних проявів захворювання, що значно ускладнює і діагностику, і лікування [1, 9, 18, 19].

Порушення гемодинаміки у ПЗ сприяють різкому зниженню основних функцій залози: порушується процес секреторної активності і пов'язаної з нею захисної, бактерицидної функції. Поряд з цими змінами з'являються і структурні зрушення, результатом яких є зниження моторної, скорочу-

вальної здатності залози, що в свою чергу посилює явища застою в органі. Так виникає «порочне коло». У тканині ПЗ при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявляють вогнища ущільнення, кальцифікати та навіть камені [2, 7, 26, 29].

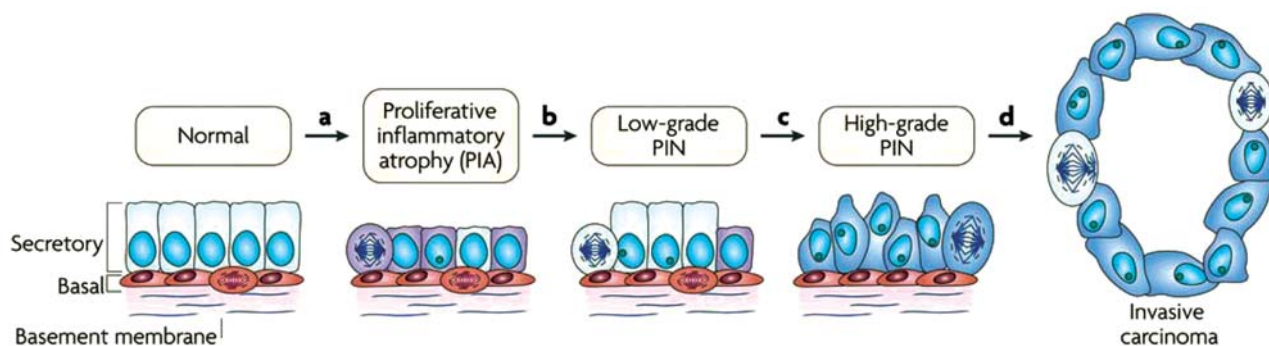
Пацієнти з ХП відзначають погіршення лібіді, ерекції, еякуляції, оргазму, скаржаться на передчасну еякуляцію. Крім зазначених симптомів і скарг у хворих відбуваються зрушення в процесах сперматогенезу. Перш за все зазначають зміни кількісних і якісних характеристик еякуляту. В еякуляті часто виявляють зниження рухливості сперматозоїдів і зміну морфології статевих клітин, тобто збільшення патологічних форм сперматозоїдів. При ХП виявляють також зниження кількості сперматозоїдів. Ці відхилення нормального процесу сперматогенезу пов'язують зі зміною біохімічного складу еякуляту, який містить в основному продукти секрету ПЗ і сім'яних пухирців. Крім патозооспермії різних видів в еякуляті при ХП виявляють підвищену кількість лейкоцитів – піоспермію або еритроцитів – гемоспермію [8, 32, 36].

Дотепер актуальною залишається класифікація Національного інституту здоров'я і Національного інституту з проблем діабету, харчування і хвороб нирок США, схвалена Європейською міжнародною погоджувальною комісією з проблем простатиту:

1. Гострий бактеріальний простатит.
2. Хронічний бактеріальний простатит.
3. Синдром хронічного тазового болю (СХТБ).
 - А. Запальний СХТБ (лейкоцити в еякуляті, сечі, секреті ПЗ).
 - Б. Незапальний СХТБ (немає лейкоцитів в еякуляті, сечі, секреті ПЗ).
4. Безсимптомний запальний простатит (асимптоматичний інфекційний простатит. За відсутності клінічних симптомів захворювання діагноз встановлюється на підставі мікроскопічного дослідження біопсійних зразків або секрету ПЗ, отриманих під час діагностичного процесу, які виконані з приводу інших захворювань).

ХП і СХТБ – велика соціальна і психологічна проблема, оскільки ці захворювання призводять до значного зниження якості життя чоловіків.

У 90% випадків інфекція потрапляє у ПЗ через сечівник, а простатит є ускладненням запалення сечівника. Слід підкреслити, що у разі проникнення збудників може виникнути як гострий так і хронічний простатит, а також безсимптомне носійство мікроорганізмів без будь-яких ознак запального процесу. Це залежить не стільки від шляхів інфікування, скільки від біологічних властивостей збудників і індивідуальних особливостей захисних реакцій організму. Навіть проникнення істинно патогенних мікроорганізмів не



Мал. 1. Клітинно-молекулярна модель раннього розвитку неоплазії ПЗ (De Marzo A.M. et al., 2007)

завжди тягне за собою розвиток запалення [38, 40, 43]. На сьогоднішній день існує величезна низка препаратів, які застосовують при простатиті, проте ефективність лікування захворювання часто залишається незадовільною.

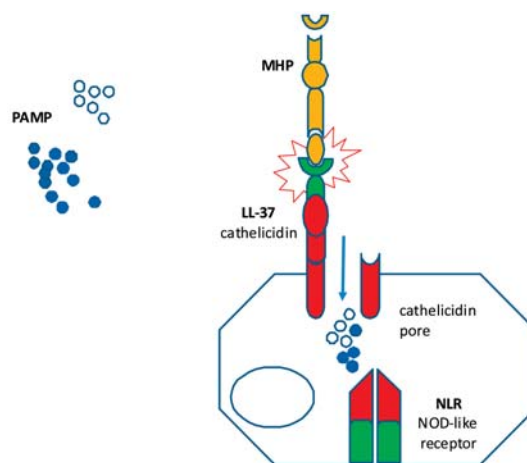
Серед причин неефективності традиційних схем лікування можна виділити наступні:

- зміна спектра збудників ХП;
- вибір антибактеріального препарату, який погано проникає у ПЗ;
- незавершений курс лікування;
- полірезистентна флора.

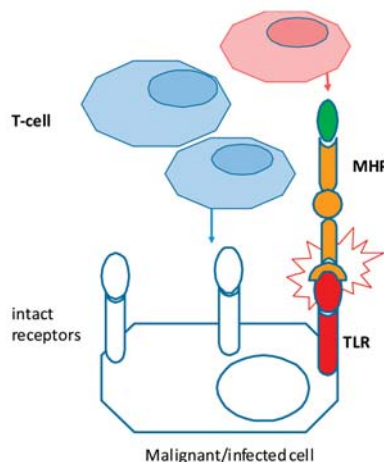
У структурі збудників ХП на сьогодні все частіше виявляють *Escherichia coli*, представників роду *Enterocobacter*, а також *Enterococcus faecalis*. Частина випадків (10–15%) припадає на *Pseudomonas aeruginosa*, види *Serratia*, *Klebsiella* і *Enterobacter aerogenes*, а також *Acinetobacter* spp. Висловлюються припущення про етіологічну роль таких грампозитивних організмів, як *Staphylococcus saprophyticus*, гемолітичних стафілококів, *Staphylococcus aureus* та інших коагулазонегативних стафілококів. Усе частіше під час обстеження виявляють уреаплазми, мікоплазми, хламідії, трихомонади, гарднерели, анаероби, гриби роду *Candida*, які відносяться до ймовірних етіологічних чинників ХП. Особливістю цих збудників є інший спектр антибактеріальної чутливості, а також високий відсоток антибіотикорезистентних штамів.

Одним із шляхів оптимізації терапії ХП є призначення антимікробного препарату на підставі результатів бактеріологічного дослідження секрету ПЗ або сперми з визначенням антибактеріальної чутливості. Іншим шляхом підвищення ефективності антибактеріальної і протизапальної терапії при ХП є одночасне застосування імуномодулювальних засобів.

Серед антибактеріальних препаратів, які використовуються в терапії ХП, найбільш переважними є фторхінолоні, оскільки в експериментах доведено, що саме у ПЗ виявляють їх найбільш високі концентрації. Водночас до цих антибіотиків третього і четвертого покоління зазначають досить високий рівень чутливості мікроорганізмів. Найбільш вивченим антибіотиком цієї групи є левофлоксацин [6, 10, 16]. Існують численні клінічні спостереження щодо високої ефективності левофлоксацину у лікуванні ХП [22–24]. Особливістю антибактеріальної дії фторхінолонів є наявність двох мішеней дії у бактеріальній клітині – топоізомерази II типу, відповідальної за нормальний процес біосинтезу ДНК клітини на стадії зворотної суперспіралізації і топоізомерази IV, що відіграє певну роль у процесі поділу реплікаційних ділянок ДНК [3, 22, 38, 40].



Мал. 2. Пептид МНР зв'язується з рецептором LL-37 і активує його. LL-37 активує пору і PAMP (pathogen associated molecular patterns) – білкові фрагменти патогенів – проникають у клітину. PAMP контактують з NLR, ініціюється синтез нтерлейкінів та запускається каскад імунних реакцій



Мал. 3. Екзогенні пептиди МНР контактують з інтактними Toll-like рецепторами (TLR) атипової або інфікованої клітини і демаскують її. Т-лімфоцити отримують можливість ідентифікувати пошкоджену клітину і почати роботу по її знищенню, а також ліцензувати макрофагів на елімінацію токсичних фрагментів

Показники імунограм пацієнтів групи дослідження, n=60*

Показник	До лікування	Через 1 тиж	Через 2 тиж	Після лікування
Імунорегуляторний індекс, CD4/CD8	0,81±0,02	0,99±0,01	1,57±0,05	1,91±0,08
T-активовані CD3+/CD25+, кількість абс./мкл	98±9	233±4	189±11	177±7
IgG, г/л	22,03±0,74	19,03±0,34	11,59±0,08	12,54±0,05
IgA, г/л	2,1±0,11	2,00±0,09	2,04±0,5	2,01±0,4
IgM, г/л	2,0±0,1	1,6±0,1	1,2±0,04	1,43±0,06
ЦІК, у.од.	28,24±1,29	18,34±1,11	8,58±0,12	8,16±0,05
ІНФ-α, пг/мл	22,07±1,67	42,08±1,66	98,58±2,95	103,05±0,15
ІЛ-6, пг/мл	4,95±0,37	4,15±0,27	3,31±0,12	3,58±0,18

Примітка: * – у порівнянні з даними референтної групи, p≤0,05.

Таблиця 2

Показники імунограм пацієнтів референтної групи, n=60

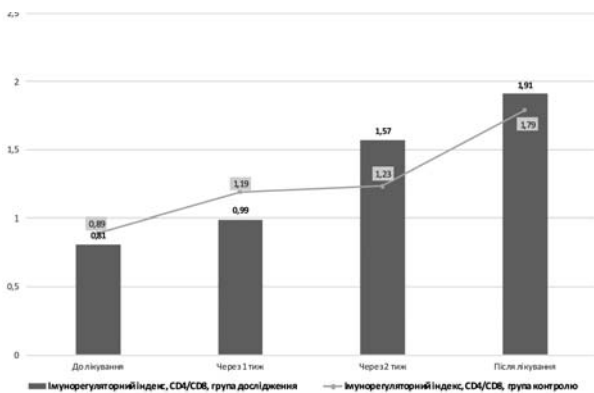
Показник	До лікування	Через 1 тиж	Через 2 тиж	Після лікування
Імунорегуляторний індекс, CD4/CD8	0,89±0,03	1,19±0,04	1,23±0,04	1,79±0,04
T-активовані CD3+/CD25+, кількість абс./мкл	117±6	184±9	166±10	128±10
IgG, г/л	21,93±0,71	16,23±0,61	11,37±0,05	12,39±0,05
IgA, г/л	2,03±0,13	2,04±0,11	2,11±0,7	2,07±0,8
IgM, г/л	2,1±0,11	1,39±0,13	1,18±0,07	1,49±0,06
ЦІК, у.од.	29,01±1,02	22,01±1,04	8,46±0,08	8,03±0,07
ІНФ-α, пг/мл	22,08±1,71	36,08±1,22	96,67±3,83	100,05±3,81
ІЛ-6, пг/мл	5,01±0,13	4,43±0,11	3,25±0,15	3,54±0,13

Часто у літературі згадується тема взаємозв'язку з ХП одного з найпоширеніших онкологічних захворювань – раку ПЗ. На жаль, на це захворювання ризикує захворіти кожен 7 чоловік на планеті [11, 20, 25, 31, 44]. Дискусія про взаємозв'язок хронічних інфекцій сечостатевої системи шляхів і зокрема ХП з виникненням раку ПЗ розвивається вже понад 10 років [12, 20]. Підраховано, що у чоловіків з підтвердженими запальними процесами ПЗ ризик захворіти на рак у 1,78 разу вище, ніж у чоловіків без підтвердженого простатиту. Більше того, у чоловіків з ХП у 2,24 разу вищий ризик появи агресивного раку, що загрожує ранній метастазуванням [12, 33, 34]. Клітинно-молекулярна модель раннього розвитку неоплазії ПЗ на тлі хронічного інфекційно-запального процесу показана на мал. 1.

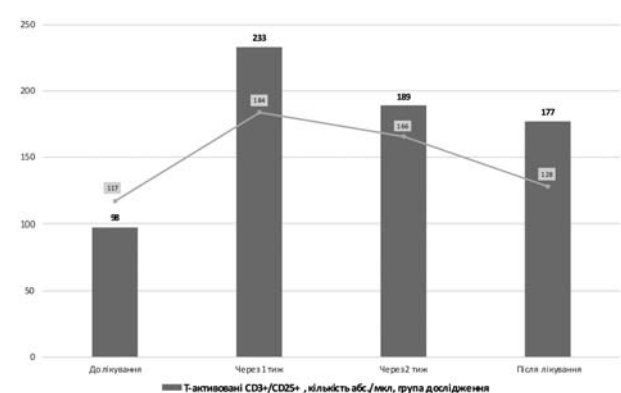
Враховуючи зазначене вище, комплексна терапія ХП повинна бути призначена в необхідному повноцінному обсязі, бажано з відновленням локального імунітету та системної гармонізацією імунного гомеостазу. Для виконання цих завдань створено унікальний препарат екзогенних пептидів Ка-

мелін-Біо, який з'явився в арсеналі рекомендацій лікарів України у 2016 році. У склад Камеліна-Біо входять екзогенні пептиди МНР (МНР-mountain honey peptides, пептиди гірського меду). Як представники одного з найбільш еволюційно найдавніших протеїнів, МНР, потрапляючи в організм, вступають у складні і різноманітні пептидно-пептидні взаємодії з регулювальними протеїнами людини. А вже неодноразово доведено, що пептиди рослин і тварин за будовою і функціями схожі на дефенсини і аларміни і здатні активувати імунні реакції в організмі [5, 27, 28, 43, 45].

Зокрема, деякі пептиди гірського меду за молекулярною будовою і масою схожі з ділянками молекули антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та іншими регулювальними пептидами. Сучасна наука підтверджує, що за мільйони років еволюції живі організми на нашій планеті зберегли найбільш давні і одночасно універсальні, а найголовніше, максимально ефективні принципи регуляції імунної відповіді [4, 5, 14, 21, 43]. Подібність за структурою та молекулярною масою з регу-



Мал. 4. Динаміка середніх значень імунорегуляторного індексу у групі дослідження та в референтній групі, n=60



Мал. 5. Динаміка середніх значень кількості активованих Т-лімфоцитів у групі дослідження та в референтній групі, n=60

ловальними пептидами людини відкривають для екзогенних пептидів безмежний потенціал використання у медичній практиці [30, 35]. Наприклад, маючи подібну молекулярну масу з кателіцидином LL-37, МНР здатні виступати в ролі його активатора і цим спонукають неактивні Т-лімфоцити ефективно протидіяти патогенам (мал. 2).[4].

Важливо зазначити, що епітеліальні клітини ПЗ, які внаслідок хронічної інфекції та за умов розвитку вторинного локального імунodefіциту уникають належного імунного нагляду, навіть з початком генетичних змін зберігають ідентичну здоровим клітинам структуру [12, 33, 34]. Саме тому для Т-лімфоцитів виконання їхнього основного завдання з розпізнавання небезпеки стає дуже складним, а іноді і неможливим. Розвиваючись за рахунок навколишніх тканин, малігнізовані клітини роблять максимум для того щоб вижити і зберігають свої Toll-like рецептори інтактними, тобто неактивними [4, 21].

Екзогенні пептиди Камеліна-Біо можуть зв'язуватися з інтактними рецепторами ракової клітини і демаскувати її. Т-лімфоцити отримують можливість ідентифікувати небезпечну клітину і почати роботу з її знищення, а також ліцензувати макрофагів на захоплення і евакуацію токсичних залишків (мал. 3).

Ефект тканинного накопичення (ТАЕ – tissue accumulation effect) екзогенних регулюючих пептидів сприяє формуванню складного комплексу послідовних і перехресних біологічних реакцій, які служать єдиної меті – відновленню імунного гомеостазу. МНР компенсують втрачені резерви імунної системи для результативної протидії хронічному інфекційно-запальному процесу як на локальному рівні, так і на рівні макроорганізму.

Нещодавно було вивчено роль імунокорекції з використанням екзогенних пептидів МНР (Камелін-Біо) на ефективність лікування дисплазії шийки матки 1, 2 ступеня, зумовленої змішаною хламідійно-папіломавірусною інфекцією. Результат зниження вірусного навантаження нижче клінічно значущого порогу (3lg) було досягнуто у 70% пацієнток групи контролю та 77,8% жінок основної групи. Також в основній групі зафіксовано більш виражене підвищення показників секреторного ІgА. Ефективність комбінованої терапії дисплазії шийки матки легкого та середнього ступеня шляхом комплексної терапії з додаванням до раціону препарату Камелін-Біо склала 88,9%. Отже, адекватна комплексна терапія з урахуванням ролі екзогенних пептидів сприяє зниженню активності вірусу папіломи людини, його елімінації, що знижує частоту рецидивів [4].

У клініці «Чоловіче здоров'я» (м. Київ) накопичено досвід комплексної терапії хронічного бактеріального простатиту із застосуванням препарату Камелін-Біо в якості гармонізатора імунного гомеостазу. Для визначення ролі пептидної імунокорекції хворим було розподілено на дві групи.

Основна група у складі комплексного лікування отримувала левофлоксацин по 500 мг 1 раз на добу, загальна тривалість курсу антибіотикотерапії склала 3 тиж. В якості гармонізатора імунного гомеостазу пацієнтам був рекомендований Камелін-Біо по 1 капсулі (0,19 г) 3 рази на день протягом 20 днів від початку лікування.

Референтна група отримувала левофлоксацин по 500 мг

1 раз на добу протягом 3 тиж. Разом з тим хворим призначали протизапальну терапію (ректальні супозиторії з індометацином по 50 мг 2 рази на добу протягом 1 тиж), α -адреноблокатори (тамсулозин 0,4 мг 1 раз на добу).

Клінічний та лабораторний контроль проводили до початку лікування, через 1 тиж, через 2 тиж та після лікування – через 4 тиж. Усім пацієнтам було проведено комплексне урологічне обстеження, що включало заповнення шкали симптомів ХП (NIH-CPSI), дослідження загального аналізу крові (ОАК), імунограму з урахуванням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та кількості активованих Т-лімфоцитів, мікробіологічне та імуногістохімічне дослідження секрету ПЗ, ПЛР-діагностику для виключення атипової внутрішньоклітинної флори, ТРУЗД ПЗ, урофлоуметрію.

Клінічне оцінювання результатів лікування проводили на підставі скарг, об'єктивного обстеження та даних ТРУЗД. В обох групах у більшості пацієнтів вже через тиждень від початку лікування констатували ознаки покращення.

У пацієнтів групи дослідження (n=60) відзначені значне зменшення і зникнення симптоматики, а також нормалізація кількості лейкоцитів у секреті ПЗ, збільшення максимальної об'ємної швидкості потоку сечі за даними урофлоуметрії (з 15,6 мл/с до 17,1 мл/с). Середній бал за шкалою NIH-CPSI знизився з 41,6 до 23. Призначена терапія добре переносилася хворими. У пацієнтів референтної групи (n=60) також відзначали зниження або повне зникнення скарг. Максимальна об'ємна швидкість потоку сечі за даними урофлоуметрії збільшилася з 16,0 мл/с до 17,2 мл/с. Середній бал за шкалою NIH-CPSI знизився з 38,8 до 20,1. Під час контрольного бактеріологічного обстеження основної групи ерадикації бактеріальних збудників вдалося досягти у 53 (88,3%), у групі порівняння бактеріологічна негати́вація у секреті ПЗ спостерігалася у 49 (81,6%) пацієнтів.

В обох групах ми спостерігали поступову нормалізацію імунологічних показників протягом періоду лікування та після нього (табл. 1, 2). Але слід зазначити, що у порівнянні з референтною групою, в групі дослідження виявляли більш виражену позитивну динаміку зростання імунорегуляторного індексу через 2 тиж після початку лікування, а також відносно більше зростання кількості активованих Т-лімфоцитів через 1 тиж після початку курсу лікування (мал. 4, 5). Вочевидь це може бути зумовлено інтеграцією у план менеджменту хронічного бактеріального простатиту гармонізатора імунного гомеостазу, препарату екзогенних пептидів Камеліну-Біо. В обох групах ці показники продемонстрували тенденцію до нормалізації після курсу лікування.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновки, що гармонізація імунного гомеостазу за допомогою препарату Камелін-Біо створює умови для підвищення ефективності лікування хронічних інфекційно-запальних процесів передміхурової залози. У досягненні успішних результатів лікування хронічного бактеріального простатиту імунорегуляторний компонент відіграє визначну роль та сприяє повномасштабній роботі етіотропних та патогенетичних лікувальних чинників.

Эффект тканевого накопления экзогенных пептидов – ключ к пониманию механизмов гармонизации иммунного гомеостаза у пациентов с хроническим бактериальным простатитом Ю.И. Заседа, А.Ф. Тацкий

В статье рассмотрены этиология и патогенез хронического бактериального простатита, а также акцентировано внимание на повышении риска возникновения неоплазии у больных с хроническим воспалением предстательной железы. Раскрыты механизмы дей-

ствия экзогенных пептидов в процессах гармонизации иммунного гомеостаза пациентов, в которых ключевую роль играет эффект тканевого накопления. По сравнению с референтной группой, эффективность лечения больных с интеграцией в план менеджмента хронического бактериального простатита препарата экзогенных пептидов Камелина-Био оказалась лучше, о чем свидетельствуют приведенные клинические данные.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, воспаление, неоплазия, лечение, иммунный гомеостаз, гармонизация, эффективность.

Tissue accumulation effect of exogenous peptides – the key to understanding the mechanisms of harmonization of immune homeostasis in patients with chronic bacterial prostatitis
Y.I. Zaseda, O.F. Tatskyy

In the article the etiology and pathogenesis of chronic bacterial prostatitis is observed and attention to the increased risk of neoplasia in patients with chronic inflammation of the prostate is accentuated.

Also, the article reveals mechanisms of action of exogenous peptides in the process of harmonization of immune homeostasis, in which tissue accumulation effect plays a crucial role. Compared with the reference group, the integration of Camelyn-Bio in management of chronic bacterial prostatitis leads to better effectiveness of treatment, as evidenced by the clinical data.

Key words: *chronic bacterial prostatitis, inflammation, neoplasia, treatment, immune homeostasis, harmonization, efficiency.*

Сведения об авторах

Заседа Юрий Игоревич – клиника «Мужское здоровье», 01010, г. Киев, ул. Лаврская, 4; тел.: (044) 493-46-11

Тацкий Алексей Феликсович – фонд «Камелин-Украина», ООО «Спирика», 01135, г. Киев, ул. Черновола, 25, оф. 119; тел.: (097) 777-03-35

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горпинченко И.И., Мигов В.Г. Лечение больных хроническим калькулезным простатитом с применением пептидного биостимулятора Простатилен: первые результаты и перспективы // Здоровье мужчины. – № 2 (45) 2013. – С. 37–40.
2. Заседа Ю.И., Соломенный Р.И., Ганущак А.В. Опыт радикального консервативного лечения хронического калькулезно-фиброзного и фиброзно-калькулезного простатита // Украинский журнал «Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина». – 2016. – № 1 (03). – С. 34–43.
3. Евдокимов В.В. Фармакотерапия острого и хронического простатита // Трудный пациент. – 2010. – № 6 –7. – С. 40–44.
4. Курченко А.И., Бенюк В.О., Потебня Г.П., Кобись В.Л., О.Ф. Тацкий О.Ф., Неймарк С.О. Роль экзогенных пептидов у відновленні повноцінної імунної відповіді в умовах вторинного імунodefіциту // Здоровье женщины. – 2017. – № 1 (117). – С. 89–97.
5. Elssner A., Duncan M., Gavrillin M., Wewers M.D. A Novel P2X7 Receptor Activator, the Human Cathelicidin-Derived Peptide LL37, Induces IL-1 Beta Processing and Release. *J Immunol* 172 (8), 4987–4994. 2004.
6. Aldo E. Calogero, Rosita A. Condorelli, Giorgio Ivan Russo, Sandro La Vignera. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 4650182.
7. Alexander RB. Prostatitis: clinical phenotyping of patients with pelvic pain. *Nat Rev Urol.* 2009;6:531–532.
8. Anderson RU, Sawyer T, Wise D, Morey A, Nathanson BH. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2009;182:2753–2758.
9. Batruch I, Lecker I, Kagedan D, Smith CR, Mullen BJ, Grober E, Lo KC, Diamandis EP, Jarvi KA. Proteomic Analysis of Seminal Plasma from Normal Volunteers and Post-Vasectomy Patients Identifies over 2000 Proteins and Candidate Biomarkers of the Urogenital System. *J Proteome Res.* 2011;10:941–953.
10. Cai T, Tiscione D, Gallelli L, Verze P, Palmieri A, Mirono V, Bartoletti R, Malossini G. Serenoa repens associated with selenium and lycopen extract and bromelain and methylsulfonylmethane extract are able to improve the efficacy of levofloxacin in chronic bacterial prostatitis patients. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Oct 5;88(3):177–182.
11. Chao-Yueh Fan, Wen-Yen Huang, Kuen-Tze Lin, Chun-Shu Lin, Hsing-Lung Chao, Jen-Fu Yang, Cheng-Li Lin, Chia-Hung Kao. Lower Urinary Tract Infection and Subsequent Risk of Prostate Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2017; 12(1).
12. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature reviews Cancer.* 2007;7(4):256–69.
13. Desireddi NV, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1alpha as possible biomarkers for the chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2008;179:1857–1862.
14. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.* 2010;20:34–50.
15. Hans C. Arora, Charis Eng, Daniel A. Shoskes. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Transl Med.* 2017 Jan; 5(2): 30.
16. Ibai Los-Arcos, Carles Pigrau, Dolores Rodriguez-Pardo, Nuria Fernández-Hidalgo, Antonia Andreu, Nieves Larrosa, Benito Almirante. Long-Term Fosfomicin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Mar; 60(3): 1854–1858.
17. Jon Rees, Mark Abraham, Andrew Doble, Alison Cooper, the Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int.* 2015 Oct; 116(4): 509–525.
18. Korrovits P, Ausmees K, Mandar R, Punab M. Prevalence of asymptomatic inflammation (National Institutes of Health Category IV) prostatitis in young men according to semen analysis. *Urology.* 2008;71:1010–1015.
19. Khadra A, Fletcher P, Luzzi G, Shattock R, Hay P. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int.* 2006;97:1043–1046.
20. Markku H. Vaarala, Aare Mehik, Pasi Ohtonen, Pekka A. Hellström. Prostate cancer incidence in men with self-reported prostatitis after 15 years of follow-up. *Oncol Lett.* 2016 Aug; 12(2): 1149–1153.
21. Ming Shi, Xi Chen, Kangruo Ye, Yuanfei Yao, Yu Li. Application potential of toll-like receptors in cancer immunotherapy: Systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jun; 95(25).
22. Nickel J, et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology.* 2003;62:614–617.
23. Paglia M, Peterson J, Fisher AC, Qin Z, Nicholson SC, Kahn JB. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1433–41.
24. Папель Д, Пасини М, Жероник А. Issues in designing a randomized clinical trial for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Comment on Wang et al. Randomized controlled trial of levofloxacin, terazosin, and combination therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:13–18. *Int Urol Nephrol.* 2017 Mar;49(3):457–458.
25. Penna G, 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;51:524–533.
26. Pilch B, Mann M. Large-scale and high-confidence proteomic analysis of human seminal plasma. *Genome Biol.* 2006;7:R40.
27. Putsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet.* 2002; 360: 1144–1149.
28. Rico-Mata R, De Leon-Rodriguez LM, Avila EE. Effect of antimicrobial peptides derived from human cathelicidin LL-37 on *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Exp Parasitol.* 2013; 133: 300–306.
29. Rudick CN, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Experimental autoimmune prostatitis induces chronic pelvic pain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R1268–R1275.
30. S.Ahmed, N.H.Othman. Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:829070.
31. Sakata A, Ochiai T, Shimeno H, Hikishima S, Yokomatsu T, Shibuya S, Toda A, Eyanagi R, Soeda S. Acid sphingomyelinase inhibition suppresses lipopolysaccharide-mediated release of inflammatory cytokines from macrophages and protects against disease pathology in dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Immunology.* 2007;122:54–64.
32. S. F. Murphy, A. J. Schaeffer, P.Thumbikat. Immune mediators of chronic pelvic pain syndrome. *Nat Rev Urol.* 2014 May; 11(5): 259–269.
33. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation and prostate cancer: a focus on infections. *Curr Urol Rep.* 2008; 9(3): 243–9.
34. Sutcliffe S, Neace C, Magnuson NS, Reeves R, Alderete JF. Trichomonosis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis—a proposed molecular mechanism. *PLoS pathogens.* 2012;8(8):e1002801.
35. T.Hayashi, N.Takamatsu, T.Nakashima, T.Arita. Immunological Characterization of Honey Proteins and Identification of MRJP 1 as an IgE-binding protein. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(3):556–60.
36. Tripp DA, Curtis Nickel J, Landis JR, Wang YL, Knauss JS. Predictors of quality of life and pain in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: findings from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *BJU Int.* 2004;94:1279–1282.
37. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs.* 2008;68:2611–2632.
38. Vicari LO, Castiglione R, Salemi M, Vicari BO, Mazzarino MC, Vicari E. Effect of levofloxacin treatment on semen hyperviscosity in chronic bacterial prostatitis patients. *Andrologia.* 2016 May;48(4):380–8.
39. Wagenlehner FM, et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2009;56:544–551.
40. Wang J, Yan D, Liang K, Xu Z. A randomized controlled trial of levofloxacin, terazosin, and combination therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2016 Jan;48(1):13–8.
41. Waldemar Bialek, Siawomir Rudzki, Pawel Iberszer, Lech Wronecki. Granulomatous prostatitis after intravesical immunotherapy mimicking prostate cancer. *J Utrason.* 2016 Dec; 16(67): 404–410.
42. Walz J, et al. Impact of chronic prostatitis-like symptoms on the quality of life in a large group of men. *BJU Int.* 2007;100:1307–1311.
43. Wu WK, Wang G, Coffelt SB, Belancourt AM, Lee CW, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ, Cho CH. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications. *Int J Cancer.* 2010; 127: 1741–1747.
44. Yang Yang, Shuai Hu, Jie Liu, Yun Cui, Yu Fan, Tianjing Lv, Libo Liu, Jun Li, Qun He, Wenke Han, Wei Yu, Yin Sun, Jie Jin. CD8+ T cells promote proliferation of benign prostatic hyperplasia epithelial cells under low androgen level via modulation of CCL5/STAT5/CCND1 signaling pathway. *Sci Rep.* 2017; 7: 42893.
45. Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr Issues Mol Biol.* 2005;7:179–196.

Статья поступила в редакцию 13.03.17