

# Аналіз ефективності різних видів консервативної терапії хронічного бактеріального простатиту

I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

Український інститут сексології та андрології, м. Київ

Ведення пацієнтів з хронічним бактеріальним простатитом (ХБП) пов'язане з низкою проблем. Зокрема, навіть за умов ідентифікації патогену таргетна антимікробна терапія не дозволяє надійно контролювати активність запально-го процесу та больовий синдром. На додаток до больового синдрому клінічна картина обтяжується розладами сечовипускання, статевої функції та психоемоційної сфери, що вимагають включення у програму лікування відповідних засобів корекції. Крім того, хронічний перебіг захворювання потребує проведення повторних і тривалих курсів лікування, висуваючи додаткові вимоги до безпечності препаратів, що застосовуються. Таким чином, розроблення ефективних та безпечних протоколів ведення пацієнтів з ХБП є актуальною науковою задачею. З огляду на широкий спектр біологічних ефектів, екстракти рослинного та тваринного походження мають потенціал для покращення ефективності стандартних курсів лікування ХБП.

**Мета дослідження:** порівняння ефективності та безпечності додавання до стандартної терапії (СТ) ХБП, регламентованої протоколом надання медичної допомоги МОЗ України, біологічно активних речовин рослинного (карликова пальма, кропива дводомна, гінкго білоба, гірчак японський, любисток лікарський, календула лікарська) та тваринного (пептиди з передміхурової залози статевозрілих бичків) походження у формі капсул та супозиторіїв. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 105 пацієнтів з ХБП віком від 26 до 39 років і тривалістю захворювання від 6 міс до 5 років. Залежно від програми лікування пацієнти були рандомізовані на три рівні за чисельністю групи (n=35): I група – СТ + 1 капсула та 1 ректальний супозиторій на добу з рослинними екстрактами (РЕ); II група – СТ + 1 ректальний супозиторій з РЕ на добу; III група – СТ + 1 ректальний супозиторій з екстрактом тваринного походження (ЕТ). Склад однієї капсули з РЕ: екстракт ягід карликової пальми – 160 мг; екстракт кропиви дводомної – 100 мг; екстракт гінкго білоба – 20 мг, екстракт гірчака японського – 20 мг, селена метіоніну – 15 мг. Склад 1 супозиторію з РЕ: екстракт ягід карликової пальми – 150 мг, екстракт коренів любистку лікарського – 50 мг, екстракт квіток календули лікарської – 50 мг. Склад одного супозиторію з ТЕ: екстракт простати статевозрілих бичків – 30 мг. Терапія тривала 30 днів. По закінченню терапії групи порівнювались між собою за показниками больового синдрому (NIH CPSP), пальцевого ректального дослідження, симптомів нижніх сечових шляхів (IPSS/QoL), сексуальної функції (IEF), активності запальної реакції метаболізму у передміхуровій залозі (ПЗ) (кількість лейкоцитів, лецитинових зерен у полі зору при світловій мікроскопії секрету ПЗ), розмірів ПЗ, частотою виявлення сонографічних артефактів (ультразвукове дослідження – УЗД), максимальної швидкості сечовипускання –  $Q_{max}$ , часу сечовипускання –  $T_c$  (урофлоуметрія), частотою та характером небажаних явищ. Для оцінювання достовірності розбіжностей використовували критерій Стьюдента та Фішера. Рівень значущості – 0,05. **Результати.** На початку лікування у I, II і III групах реєстрували такі порушення: больовий синдром – у 45,7%, 37,1% і 40% пацієнтів відповідно, дизурія – у 62,9%, 51,4% і 54,3%, передчасна еякуляція (ПЕ) – у 31,9%, 34,3%, 40%, еректильна дисфункція (ЕД) – у 20%, 14,3%, 20%, кальцифікати у ПЗ – у 45,7%, 40%, 34,3%, дифузні зміни у ПЗ. Найбільш частим патогеном у всіх групах була *Escherichia coli*, що висівалася відповідно у 42,9%, 54,3% та 60% пацієнтів. Друге і третє місце за частотою виявлення посіли *Streptococcus faecalis* (38,1%) та *Staphylococcus aureus* (16,2%).

По закінченню терапії зменшення інтенсивності больових відчуттів було зареєстровано в усіх групах, однак найбільш вижене – у I групі. Так, у I групі кратність зменшення показника становила 15,8 разу проти 4,3 разу у II групі і 2,9 разу у III групі ( $p < 0,001$ ). Біль при пальпації ПЗ зник у 100% пацієнтів I групи, у 91,4% – II групи, у 88,6% – III групи ( $p < 0,001$ ). Зменшення інтенсивності дизуричних явищ також було найбільш вираженим у I групі. Додавання до СТ комбінації РЕ у формі капсул та супозиторіїв асоціювалось з більш суттєвим зменшенням частки пацієнтів з ПЕ та ЕД. У I групі вони зменшилися у 3,7 та 3,5 раза відповідно, тоді як у II групі – у 2 і 2,5 раза, у III групі – у 2 і 2,3 раза ( $p < 0,001$ ). Усі три режими терапії ефективно знижували активність запальної реакції (зменшення кількості лейкоцитів у секреті ПЗ у полі зору), але за цим ефектом між собою не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Тільки у I групі були зареєстровані статистично достовірні зміни частоти денного і нічного сечовипускання – зменшення на 21% та 50% відповідно. Хоча показники IPSS та QoL покращилися в усіх групах, групи, де використовували РЕ, за величиною змін цих показників між собою не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Частота виявлення дифузних та вогнищевих змін ехоструктури ПЗ також знижувалася в усіх трьох групах. Усі три режими лікування достовірно посилювали  $Q_{max}$  (у середньому в 1,7 раза) та скорочували  $T_c$  (у середньому в 1,66 раза), але за цими ефектами статистично достовірно між собою не відрізнялися. Також не було виявлено міжгрупових розбіжностей між зміною інтегрального показника шкали NIH CPSP та ефективністю ерадикації патогену. Зокрема, у I групі він зменшився з  $39,3 \pm 2,2$  до  $18,3 \pm 1,8$  балів ( $p < 0,01$ ); у II групі – з  $37,4 \pm 2,7$  до  $21,3 \pm 0,19$  балів ( $p < 0,01$ ); у III групі – з  $37,9 \pm 2,4$  до  $22,3 \pm 1,9$  балів ( $p < 0,01$ ). Ерадикація патогену була досягнута у 97,1%, 91,4% та 85,7% відповідно.

Усі три терапевтичні режими характеризувалися задовільним профілем безпеки: небажані явища у вигляді транзиторного висипу на шкірі виникли в 1 (2,9%) пацієнта I групи, у 2 (5,7%) пацієнтів II групи та у 2 (5,7%) пацієнтів III

групи. При порівнянні груп за розподілом пацієнтів відповідно до інтегральної оцінки результатів лікування встановлено, що частка пацієнтів, які оцінили ефект як «високий», була достовірно більшою у I групі: 57,1% проти 48,6% та 37,1% у II та III групах відповідно.

**Заключення.** Мультисиндромний характер ХБП дозволяє включати у програму терапії екстракти рослинного та тваринного походження, що мають широкий спектр біологічної дії. Застосування разом зі стандартним лікуванням ХБП РЕ у формі капсул та ректальних супозиторіїв є науково обґрунтованим, оскільки достовірно більш ефективно, ніж РЕ у формі капсул і ТЕ у формі супозиторіїв корегує больовий синдром, сексуальні розлади, дизурію, денну і нічну полакіурію та характеризується більш високою інтегральною оцінкою ефекту. Ефект СТ із включенням РЕ у формі капсул та ректальних супозиторіїв на активність запалення, параметри сечовипускання, ерадикацію патогену можна порівняти з таким у СТ+РЕ у формі капсул та СТ+ТЕ у формі супозиторіїв. Додавання до СТ екстрактів рослинного та тваринного походження є безпечним. Для оцінювання здатності СТ+РЕ у формі капсул та ректальних супозиторіїв впливати на розміри ПЗ потрібні довгострокові дослідження.

**Ключові слова:** хронічний бактеріальний простатит, консервативна терапія, біологічно активна добавка, гінґко білоба, кропива дводомна, карликова пальма, любисток лікарський, календула лікарська, пептиди екстраговані з простат статевозрілих биків.

## Analysis of the effectiveness of various types of conservative therapy for chronic bacterial prostatitis

I.I. Gorynchenko, Yu. M. Gurzhenko, V.V. Spiridonenko

The management of patients with chronic bacterial prostatitis (CBP) is associated with a number of challenges. In particular, even in case of pathogen identification, targeted antimicrobial therapy does not reliably control the activity of the inflammatory process and pain syndrome. In addition to the pain syndrome, the clinical picture is aggravated by disorders of urination, sexual function and psycho-emotional sphere, which requires the inclusion of appropriate means of correction in the treatment program. In addition, as result of the chronic course of the disease, repeated and long courses of treatment should be carried out, putting forward additional requirements for the safety of the drugs used. Thus, the development of effective and safe protocols for the management of patients with CBP is an actual scientific task. Given the wide range of biological effects, plant and animal extracts have the potential to enhance the effectiveness of standard CBP treatment.

**The objective:** to compare the efficacy and safety of adding to the standard therapy (ST) CBP, regulated by the protocol of medical care of the Ministry of Health of Ukraine, biologically active plant substances (dwarf palm, stinging nettle, ginkgo biloba, Japanese bitterness, lovage, calendula officinalis) and animal (peptides isolated from the prostate of sexually mature gobies) origin in the form of capsules and suppositories.

**Materials and methods.** The study included 105 patients with CBP, aged from 26 to 39 years and duration of the disease from 6 months to 5 years. Depending on the treatment program, patients were randomized into three groups of equal size (n=35): group I – ST + 1 capsule and 1 rectal suppository per day with plant extracts (PE), group II – ST + 1 rectal suppository with PE per day, III group – ST + 1 rectal suppository with animal extract (AE). Composition of 1 capsule with PE: dwarf palm berry extract – 160 mg; stinging nettle extract – 100 mg; ginkgo biloba extract – 20 mg; Japanese knotweed extract – 20 mg; selenium methionine – 15 mg. Composition of 1 suppository with PE: extract of dwarf palm berries – 150 mg, extract of lovage roots – 50 mg, extract of calendula flowers – 50 mg. Composition of 1 suppository with AE: prostate extract of sexually mature bulls – 30 mg. The therapy lasted 30 days. At the end of therapy, the groups were compared with each other in terms of changes in pain syndrome (NIH CPSI), results of digital rectal examination, intensiveness of lower urinary tract symptoms (IPSS / QoL), sexual function (IIEF), activity of the inflammatory reaction of metabolism in the prostate (leukocyte count, lecithin grains in the field of view during light microscopy of prostatic secretion), the size of the prostate, the frequency of detection of sonographic artifacts (ultrasound examination), the maximum flow rate – Q<sub>max</sub>, urination time – T<sub>u</sub> (uroflowmetry), the frequency and nature of undesirable phenomena. To assess the significance of differences, the Student and Fisher tests were used. Significance level – 0.05.

**Results.** Initially, the following disorders were recorded in groups I, II and III: pain syndrome – in 45.7%, 37.1% and 40% of patients, respectively, dysuria – in 62.9%, 51.4% and 54.3%, premature ejaculation (PEj) – in 31.9%, 34.3%, 40%, erectile dysfunction (ED) – in 20%, 14.3%, 20%, calcifications in the prostate – in 45.7%, 40%, 34.3%, diffuse changes in the pancreas. The most common pathogen in all groups was *Escherichia coli*: it was identified in 42.9%, 54.3% and 60% of patients, respectively. The second and third places in the frequency of detection were taken by *Streptococcus faecalis* (38.1%) and *Staphylococcus aureus* (16.2%). At the end of therapy, a decrease in the intensity of pain sensations was recorded in all groups, but the most pronounced – in group I. Thus, in group I, the rate of decrease in the indicator was 15.8 times, in contrast to 4.3 times in group II, and 2.9 times in group III (p<0.001). Pain on palpation of the pancreas was arrested in 100% of patients in group I, in 91.4% in group II, in 88.6% in group III (p<0.001). The decrease in the intensity of dysuria was also more significant in group I. The addition of a combination of PE in the form of capsules and suppositories to ST was associated with a more pronounced decrease in the proportion of patients with PEj and ED. In group I, their share decreased by 3.7 and 3.5 times, respectively, while in group II – by 2 and 2.5 times, and in group III – by 2 and 2.3 times (p<0.001). All three modes of therapy effectively reduced the activity of the inflammatory reaction (a decrease in the number of leukocytes in the pancreas secretion in the field of view), but did not differ in the severity of this effect (p>0.05). Only in group I statistically significant changes in the frequency of daytime and nighttime urination were recorded, which decreased by 21% and 50%, respectively. Although IPSS and QoL improved in all groups, the groups, where PE were used, did not differ in the magnitude of changes in these parameters (p>0.05). The frequency of detecting diffuse and focal changes in the echostructure of the prostate also decreased in all three groups. All three treatment regimens significantly increased Q<sub>max</sub> (on average by 1.7 times) and reduced T<sub>u</sub> (on average by 1.66 times), but these effects did not differ statistically significantly. Also, there were no significant intergroup differences in the change in the integral indicator of the NIH CPSI scale and the effectiveness of pathogen eradication. In particular, in

group I it decreased from  $39.3 \pm 2.2$  to  $18.3 \pm 1.8$  points ( $p < 0.01$ ); in group II – from  $37.4 \pm 2.7$  to  $21.3 \pm 0.19$  points ( $p < 0.01$ ); in group III – from  $37.9 \pm 2.4$  to  $22.3 \pm 1.9$  points ( $p < 0.01$ ). Eradication of the pathogen was achieved in 97.1%, 91.4% and 85.7%, respectively. All three therapeutic regimens were characterized by a satisfactory safety profile: adverse events in the form of a transient skin rash occurred in 1 (2.9%) patient from group I, in 2 (5.7%) patients from group II, and in 2 (5.7%) of patients from group III. When comparing the groups in accordance with the integral assessment of treatment results, it was found that the proportion of patients assessing the effect as “high” was significantly higher in group I – 57.1% in contrast to 48.6% and 37.1% in II and III groups, respectively.

**Conclusion.** The multisyndromic nature of CBP makes it possible to include in the therapy program extracts of plant and animal origin, which have a wide range of biological effects. Adding of the PE in the form of capsules and rectal suppositories to standard treatment of CBP is scientifically approved, since it is statistically significantly more effective than PE in the form of capsules and AE in the form of suppositories in correction of pain syndrome, sexual disorders, dysuria, day and night pollakiuria, and is characterized by a higher integral assessment of the effect. The effect of ST with the inclusion of PE in the form of capsules and rectal suppositories on the activity of inflammation, urination parameters, and pathogen eradication can be compared with that of ST + PE in the form of capsules and ST + AE in the form of suppositories. The addition of the plant and animal extracts to ST is safe. Long-term studies are required to evaluate the possibility of ST + PE in the form of capsules and rectal suppositories to influence the size of the prostate.

**Keywords:** *chronic bacterial prostatitis, conservative therapy, dietary supplement, ginkgo biloba, stinging nettle, dwarf palm, lovage, calendula officinalis, peptides extracted from the prostate of mature bulls.*

## Анализ эффективности различных видов консервативной терапии хронического бактериального простатита

**И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко**

Ведение пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП) связано с рядом проблем. В частности, даже в условиях идентификации патогена таргетная антимикробная терапия не позволяет надежно контролировать активность воспалительного процесса и болевой синдром. В дополнение к болевому синдрому клиническая картина отягощается расстройствами мочеиспускания, сексуальной функции и психоэмоциональной сферы, что требует включения в программу лечения соответствующих средств коррекции. Кроме того, при хроническом течении заболевания следует проводить повторные и длительные курсы лечения, выдвигая дополнительные требования к безопасности применяемых препаратов. Таким образом, разработка эффективных и безопасных протоколов ведения пациентов с ХБП является актуальной научной задачей. Учитывая широкий спектр биологических эффектов, экстракты растительного и животного происхождения обладают потенциалом к повышению эффективности стандартных курсов лечения ХБП.

**Цель исследования:** сравнение эффективности и безопасности добавления к стандартной терапии (СТ) ХБП, регламентированной протоколом оказания медицинской помощи МЗ Украины, биологически активных веществ растительного (карликовая пальма, крапива двудомная, гинкго билоба, горчак японский, любисток лекарственный, календула лекарственная) и животного (пептиды, выделенные из простат половозрелых бычков) происхождения в форме капсул и суппозитория.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 105 пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 39 лет и длительностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет. В зависимости от программы лечения пациенты были рандомизированы в три равные по численности группы ( $n=35$ ): I группа – СТ + 1 капсула и 1 ректальный суппозиторий в сутки с растительными экстрактами (РЭ), II группа – СТ + 1 ректальный суппозиторий с РЭ в сутки, III группа – СТ + 1 ректальный суппозиторий с экстрактом животного происхождения (ЖЭ). Состав одной капсулы с РЭ: экстракт ягод карликовой пальмы – 160 мг; экстракт крапивы двудомной – 100 мг; экстракт гинкго билоба – 20 мг; экстракт горца японского – 20 мг; селена метионин – 15 мг. Состав одного суппозитория с РЭ: экстракт ягод карликовой пальмы – 150 мг, экстракт корней любистка лекарственного – 50 мг, экстракт цветков календулы лекарственной – 50 мг. Состав 1 суппозитория с ЖЭ: экстракт простаты половозрелых бычков – 30 мг. Терапия длилась 30 дней.

По окончании терапии группы сравнивались между собой по изменению показателей болевого синдрома (NIH CPSI), пальцевого ректального исследования, симптомов нижних мочевых путей (IPSS/QoL), сексуальной функции (IIEF), активности воспалительной реакции метаболизма в предстательной железе (ПЖ) (количество лейкоцитов, лецитиновых зерен в поле зрения при световой микроскопии секрета ПЖ), размеров ПЖ, частотой выявления сонографических артефактов (ультразвуковое исследование – УЗИ), максимальной скорости мочеиспускания –  $Q_{max}$ , времени мочеиспускания –  $T_m$  (урофлоуметрия), частотой и характером нежелательных явлений. Для оценки достоверности различий использовали критерии Стьюдента и Фишера. Уровень значимости – 0,05.

**Результаты.** Изначально в I, II и III группах регистрировали следующие нарушения: болевой синдром – у 45,7%, 37,1% и 40% пациентов соответственно, дизурия – у 62,9%, 51,4% и 54,3%, преждевременная эякуляция (ПЭ) – у 31,9%, 34,3%, 40%, эректильная дисфункция (ЭД) – у 20%, 14,3%, 20%, кальцификаты в ПЖ – у 45,7%, 40%, 34,3%, диффузные изменения в ПЖ. Наиболее частым патогеном во всех группах была *Escherichia coli*: высевалась соответственно у 42,9%, 54,3% и 60% пациентов. Второе и третье место по частоте выявления заняли *Streptococcus faecalis* (38,1%) и *Staphylococcus aureus* (16,2%).

По окончании терапии уменьшение интенсивности болевых ощущений было зарегистрировано во всех группах, однако наиболее выраженное – в I группе. Так, в I группе кратность уменьшения показателя составляла 15,8 раза, в отличие от 4,3 раза во II группе, и 2,9 раза в III группе ( $p < 0,001$ ). Боль при пальпации ПЖ была купирована у 100% пациентов I группы, у 91,4% – II группы, у 88,6% – III группы ( $p < 0,001$ ). Уменьшение интенсивности дизурических явлений также было более существенным в I группе. Добавление к СТ комбинации РЭ в форме капсул и суппозитория ассоциировалось с более выраженным уменьшением доли пациентов с ПЭ и ЭД. В I группе их доля уменьшилась соответственно в 3,7 и 3,5 раза, тогда как во II группе – в 2 и 2,5 раза, а в III группе – в 2 и 2,3 раза ( $p < 0,001$ ). Все три режима терапии эффективно снижали активность воспалительной реакции (уменьшение количества лейкоцитов в секрете ПЖ в поле

зрения), но по выраженности этого эффекта между собой не отличались ( $p > 0,05$ ). Только в I группе были зарегистрированы статистически достоверные изменения частоты дневного и ночного мочеиспускания, которая уменьшилась на 21% и 50% соответственно. Хотя показатели IPSS и QoL улучшились во всех группах, группы, где применяли РЭ, по величине изменений этих показателей между собой не отличались ( $p > 0,05$ ). Частота выявления диффузных и очаговых изменений эхоструктуры ПЖ также уменьшалась во всех трех группах. Все три режима лечения достоверно усиливали  $Q_{\max}$  (в среднем в 1,7 раза) и сокращали  $T_m$  (в среднем в 1,66 раза), но по этим эффектам статистически достоверно между собой не отличались. Также не было выявлено достоверных межгрупповых различий в изменении интегрального показателя шкалы NIH CPSI и эффективности эрадикации патогена. В частности, в I группе он уменьшился с  $39,3 \pm 2,2$  до  $18,3 \pm 1,8$  баллов ( $p < 0,01$ ); во II группе – с  $37,4 \pm 2,7$  до  $21,3 \pm 0,19$  баллов ( $p < 0,01$ ); в III группе – с  $37,9 \pm 2,4$  до  $22,3 \pm 1,9$  баллов ( $p < 0,01$ ). Эрадикация патогена была достигнута в 97,1%, 91,4% и 85,7% соответственно.

Все три терапевтических режима характеризовались удовлетворительным профилем безопасности: нежелательные явления в виде транзиторной сыпи на коже возникли у 1 (2,9%) пациента из I группы, у 2 (5,7%) пациентов из II группы, и у 2 (5,7%) пациентов из III группы. При сравнении групп в соответствии с интегральной оценкой результатов лечения установлено, что часть пациентов, оценивающих эффект как «высокий», была достоверно выше в I группе – 57,1% в отличие от 48,6% и 37,1% во II и III группах соответственно.

**Заключення.** Мультисиндромный характер ХБП позволяет включать в программу терапии экстракты растительного и животного происхождения, обладающие широким спектром биологических эффектов. Применение наряду со стандартным лечением ХБП РЭ в форме капсул и ректальных суппозиторий является научно обоснованным, поскольку достоверно более эффективно, чем РЭ в форме капсул и ТО в форме суппозиторий корректирует болевой синдром, сексуальные расстройства, дизурию, дневную и ночную поллакиурию, характеризуется более высокой интегральной оценкой эффекта. Эффект СТ с включением РЭ в форме капсул и ректальных суппозиторий на активность воспаления, параметры мочеиспускания, эрадикацию патогена можно сравнить с таковым у СТ + РЭ в форме капсул и СТ + ЖЭ в форме суппозиторий. Добавление СТ экстрактов растительного и животного происхождения является безопасным. Для оценки возможности СТ + РЭ в форме капсул и ректальных суппозиторий влиять на размеры ПЖ требуются долгосрочные исследования.

**Ключевые слова:** хронический бактериальный простатит, консервативная терапия, биологически добавка, гинкго билоба, крапива двудомная, карликовая пальма, любисток лекарственный, календула лекарственная, пептиды экстрагированные из простаты половозрелых бычков.

Світова медична наука вважає хронічний простатит (ХП) одним з найбільш поширених захворювань чоловіків середнього віку та має різні погляди на його лікування та профілактику [1]. Погляди українських науковців на дану проблему є аналогічними, що актуалізує дослідження цього важливого питання [2].

Патоморфологічні аспекти формування запальних патологій передміхурової залози (ПЗ) та структур простатовезикулярного комплексу залежать як від ендогенних, так і від різних екзогенних факторів, що поділяються на здатні або не здатні до моделювання.

Дебют захворювання часто виникає у разі суміщії низки факторів, що дає змогу реалізації неспецифічного запального бактеріального (або абактеріального) процесу в ПЗ. Основними факторами, які сприяють виникненню ХП, можна вважати такі:

- аномально подовжені вивідні протоки простатичних ацинусів із криптоподібною слизовою оболонкою;
- слабкість гладком'язових структур сфінктерів проток;
- наявність щільної фіброзної капсули, у деяких – із щільним фіброзним каркасом, який здатний поглиблювати розлади мікроциркуляції та спричиняти підвищення інтрапростатичного тиску при рефлексії [3];
- велика щільність судинних анастомозів між венами таза і судинами ПЗ із їхньою анатомічною неоднорідністю;
- існування генетично детермінованої гіпоандрогенії та гіперестрогенії зі зменшенням андрогенчутливих рецепторів у гормонзалежних тканинах [4].

Завдяки пошуку нових методів консервативної терапії ХП та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) світова медицина постійно збагачується різними фармакологічними продуктами, що мають як

лікувальну, так і профілактичну спрямованість. Як і світовий, вітчизняний фармацевтичний ринок вимагає застосування нових методів терапії захворювань ПЗ, з особливим акцентом на фітотерапію, яка характеризується високою безпекою, комплаєнтністю та позитивним впливом на декілька ланок патогенезу зазначених захворювань. Найбільшу увагу приділяють комприментним фармакологічним продуктам, які мають у складі визнані фітоекстракти.

Прикладом полікомпонентного фітоекстракту є фітотерапевтичний засіб – набір Правенор, який містить 1 упаковку Правенор капсул №30 та 1 упаковку Правенор суппозиторій №10.

Склад капсул Правенор: екстракт кропиви дводомної – 100 мг, екстракт ягід карликової пальми (пальми Сабаль) – 160 мг, екстракт гінкго білоба – 20 мг, екстракт гірчаку японського – 20 мг, селен-метіонін – 15 мг.

Склад суппозиторіїв Правенор: екстракт ягід карликової пальми (пальми Сабаль) – 150 мг, екстракт коренів любистку лікарського – 50 мг, екстракт квіток нагідок – 50 мг.

З вищевказаних субстанцій найбільш відомою є **екстракт ягід карликової пальми (Saw palmetto)**, яку доволі часто називають пальма Сабаль (*Serenoa repens*), що науковою спільнотою вважається за альтернативу визнаному фармакологічним групам при лікуванні ДГПЗ та ХП ( $\alpha$ -адреноблокаторам, неспецифічним протизапальним, антибактеріальним засобам та ін.). Ефективність екстракту *Serenoa repens* визначається наявністю рослинних інгібіторів  $5\alpha$ -редуктази, про що свідчать декілька мета-аналізів багаторічних досліджень лікарів Європи, Азії та Північної Америки [5–8].

Науково доведеними є провідні фармакологічні ефекти *Serenoa repens*. Це антиандрогенний, проти-

запальний [9], протинабряковий, пролактин-модулюючий та антипроліферативний [10], що реалізуються за рахунок інгібіції вказаних вище чинників індукції збільшення маси ПЗ.

Головним морфологічним субстратом у початковому формуванні вогнищ ДГПЗ на тлі ХП (або без нього) є порушення універсального клітинного механізму апоптозу, формування умов неконтрольованої проліферації гормонозалежних тканин ПЗ (епітелій, гладком'язові елементи тощо). Вплив екстракту *Serenoa repens* сприяв збільшенню низьких рівнів індексу апоптозу (відношення Вах до Bcl-2) та його регуляторів (типу каспаза-3) в інтраопераційному матеріалі осіб, що вживали 320 мг *Serenoa repens* протягом 3 міс [11].

Вплив *Serenoa repens* на молекулярні механізми прогресування ДГПЗ (модифікація експресії профілів мРНК у первинних стромальних клітинах ПЗ) полягає в можливості зміни паттернів експресії вказаних генів, які з'являлися в експерименті *in vitro* вже через 3 год після введення. Отже, екстракт *Serenoa repens* здатен викликати дерегуляцію в численних генах так званих проліферативних та прозапальних шляхів регуляції апоптозу (IL1B, IL1A, CXCL6, IL1R1, PTGS2, ALOX5, GAS1, PHLDA1, IL6, IL8, NFkBIZ, NFKB1, TFRC, JUN, CDKN1B та ERBB3). Ефекти *Serenoa repens* полягають також і в послабленні стимулюючої дії певних флогогенних цитокінів (IL-6, IL-17, IL-15), що сприяло зменшенню вираженості запального компонента у тканині ПЗ.

Супутні позитивні ефекти впливу *Serenoa repens* полягали у феномені блокади збільшення ПЗ завдяки зв'язуванню пролактину з тканинними рецепторами в залозі та розвитку антиестрогенного ефекту [12]. Крім того, при вживанні *Serenoa repens* розвивалися ефекти блокади проліферації епітеліальних клітин ПЗ, зниження рівнів епідермального фактора росту в природних умовах в осіб з ДГПЗ після 3 міс лікування [12] та ослаблення впливу базального фактора епідермального росту [13]. Протизапальні та протинабрякові ефекти *Serenoa repens* реалізуються шляхом інгібіції синтезу простагландинів [13], метаболітів 5-оксигенази й арахідонової кислоти у тканинах ПЗ, а також активних кислотних радикалів в нейтрофілних гранулоцитах людини [8].

Отже, наявність запального компонента в простаті є досить поширеним процесом, що виникає в результаті впливу низки поліморфних факторів та має високий ступень асоціації із ДГПЗ. Таке взаємне обтяження спричиняє різке порушення регуляції апоптозу із збільшенням ПЗ, прогресуванням її ускладнень та ризиком реалізації різних факторів промоції канцерогенезу (генетичний, запальний, гормонально-метаболічний).

Спрямування ефектів фітотерапії на провідні патологічні ланки – запалення та гіперпроліферацію, є спробою корекції стану у хворих з хронічними запальними процесами та ознаками ДГПЗ.

**Екстракт гінкго білоба (*Ginkgo biloba*)** містить похідні терпенів (гінкголіди та білобаліди), які нормалізують обмін та мікроциркуляцію при гіпоксичних процесах у високоспецифічних тканинах за ра-

хунок підвищення концентрації глюкози та кисню, сприяючи розвитку антигіпоксичного, антиоксидантного, нейротрофічного ефектів, з покращенням мікроциркуляції у периферичних системах (автономна нервова система сечового міхура) і реологічних властивостей крові, що має реалізацію в судинах малого таза та нижніх кінцівках.

Зазначені механізми також викликають опосередкований позитивний вплив на синтез NO з формуванням нормальних кавернозних реакцій в осіб з різними формами еректильної дисфункції (ЕД). Так, згідно з дослідженням [14], екстракт гінкго має властивість покращувати трофіку нейрофіламентів у нервово-судинному пучку статевого члена, з підтримкою відповідного рівня активності нейронної NO-синтетази в експериментальній моделі шурів-самців.

**Гірчак японський (*Polygonum cuspidatum*)** широко використовується для лікування різних захворювань у Китаї, однак його біологічну функцію та механізм дії слід систематично досліджувати.

*Polygonum cuspidatum* значно поширений у світі. Протягом тривалої історії Китаю його використовували як традиційні ліки. З цієї рослини було виділено та ідентифіковано понад 67 сполук, включаючи хінони, стильбени, флавоноїди, конмарини та лігани. У Китаї та Японії корінь цієї рослини застосовують як ефективний засіб для регулювання вмісту ліпідів у сироватці крові, лікування інфекційних, запальних та онкологічних захворювань, фавуса, жовтяниці, опіків, що надає перспективи подальшого використання [15].

Дослідження хімічних складових та механізмів біосинтезу *Polygonum cuspidatum* встановило наявність у сировині антрахінонів, нафтохінонів, стильбенів, флавоноїдів та інших сполук. Встановлено навіть наявність генів синтетази, які беруть участь у процесі біосинтезу стильбенів і антрахінонів, що свідчить про високу клітинну активність екстракту *P. Cuspidatum* та його високий протизапальний та антипроліферативний потенціал [17]. Існують наукові дані про високий вміст поліфенолів у сировині *Polygonum cuspidatum*, перспективність яких може реалізовуватися основними метаболічними шляхами за допомогою гідролізу *in vitro*, глюкуронізації та сульфатування *in vivo*, що є перспективними напрямками, має наукову й практичну значущість [18].

У клініко-експериментальному дослідженні було визначено, що *Polygonum cuspidatum* зменшує окислювальний стрес і запобігає накопиченню ліпідів у печінці щурів, що харчуються фруктозою [19].

Дослідження *in silico* 14 потенційних активних сполук *Polygonum cuspidatum* встановило, що один із них – полідатин – може відігравати ключову роль в активації антипроліферативних ефектів на ракові клітини репродуктивної системи жінок [20]. За останні роки результати великої кількості досліджень продемонстрували, що *Polygonum cuspidatum* та його активні компоненти (ресвератрол) демонструють виражену протипухлинну активність (за наявності раку прямої кишки), що має потужну клінічну перспективу [21].

**Селен-метіонін** відіграє роль мікроелементу, який підтримує антиоксидатні процеси у структурах ПЗ та яєчок. Ця субстанція є біологічно активним промотором регуляції спермоплазми та субстратів простатовезикулярного комплексу з участю у регуляції нормального рівня рН. Селен-метіонін є важливою біологічно речовиною, що відіграє роль амінокислоти та мікроелементу, яка підтримує антиоксидатні процеси в різних структурах організму людини, в тому числі і тканинах ПЗ та яєчок [22–25].

Компоненти фітокомплексу Правенор капсули впливають на більшість ланок патогенезу хронічного простатиту, обумовлюючи відповідний фармакологічний ефект, що можна продемонструвати яскравим прикладом.

1. Хронічний запальний процес (екстракт кропиви дводомної, екстракт ягід карликової пальми, екстракт гірчаку японського). Фармакологічний ефект: пригнічення утворення лейкотрієнів, зниження рівня прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-2 тощо) – попередження хронізації процесу.
2. Зниження імунної відповіді (екстракт кропиви дводомної, екстракт гірчаку японського). Фармакологічний ефект: активізація місцевого імунного захисту (посилення завершеності фагоцитозу) – підвищення ефективності антибактеріальної терапії.
3. Порушення мікроциркуляції викликає різке зниження обмінних процесів у ПЗ, зниження бар'єрної, секреторної і моторної функцій (екстракт пальми сабаль, екстракт кропиви дводомної, екстракт гінґо білоба, селен-метіонін). Фармакологічний ефект: попередження мікротромбоутворення, відновлення мікроциркуляції – попередження порушень гемодинаміки ПЗ, відновлення секреторної функції епітелію залози.
4. Активізація перекисного окислення ліпідів, ішемізація тканин – активізація вільнорадикальних деструктивних процесів, значне зниження активності сперматогенезу (селен-метіонін). Фармакологічний ефект: виражене відновлення активності ендогенної антиоксидантної системи (активізація утворення базового компонента ендогенної антиоксидантної системи – глутатіону), відновлення сперматогенезу, пригнічення запального процесу.
5. Розлади сечовипускання (екстракт кропиви дводомної, екстракт гірчаку японського, екстракт пальми сабаль). Фармакологічний ефект: легкий сечогінний ефект – нормалізація сечовипускання, усунення стану «залишковий об'єм сечі».
6. Зниження лібідо. Порушення репродуктивної та сексуальної функції (екстракт гінґо білоба, екстракт пальми сабаль, селен-метіонін). Фармакологічний ефект: поліпшення лібідо та еректильної функції, активізація сперматогенезу.

Нами продемонстровано чіткий взаємозв'язок між фармакотропним ефектом компонентів фітокомплексу Правенор капсули та ХП.

Показання до застосування Правенор капсули:

- Хронічний простатит (інфекційного, неінфекційного та змішаного генезу).
- Профілактика розвитку та загострень ХП за наявності факторів ризику:
  - куріння;
  - зловживання алкоголем;
  - хронічний стрес;
  - гіподинамія;
  - нерегулярне і безладне статеве життя;
  - інфекції, які передаються статевим шляхом;
  - хронічні захворювання інших органів в анамнезі;
  - вік понад 40 років;
- Доброякісна гіперплазія ПЗ.

Спосіб застосування та дози. Препарат призначають по 1–2 капсули на добу, незалежно від прийому їжі. Тривалість застосування визначається індивідуально.

До складу супозиторіїв Правенор входять екстракт ягід карликової пальми (пальми Сабаль) – 150 мг, екстракт любистка лікарського – 50 мг, екстракт квіток нагідок – 50 мг. Роль екстракту пальми Сабаль висвітлено у багатьох наукових роботах, як і можливості впливу екстракту кропиви дводомної на покращення різних ланок обміну в тканинах простатовезикулярного комплексу у хворих на ХП та ДГПЗ [26]. Можливість антипроліферативної дії екстракту кропиви у випадках доброякісних захворювань ПЗ є визнаним науковим фактом [27, 28]. Дослідженнями було встановлено можливість впливу екстракту кропиви на зменшення вираженості запальної реакції у вогнищах хронічного запалення та гіперплазії ПЗ із покращенням біохімічних констант у субстратах сім'яних пухирців та стану сечовипускання [29–31].

**Levisticum officinale (Apiaceae)** був визнаний як лікарська рослина, що володіє вираженою протизапальною, антиоксидантною та антихолінергетичною дією у структурах нефроурінарної та нервової системи. Спектральний аналіз водного розчину екстракту трави *Levisticum officinale* встановив здатність його ефірних сполук надавати протипаразитарну, протигрибкову, противірусну, антиоксидантну й антибактеріальну активність, включаючи антибактеріальну активність проти мікобактерій туберкульозу. Аналіз хімічного складу ефірних сполук із сировини *Levisticum officinale* надав можливості виділити  $\alpha$ -терпіненацетат (52,85%),  $\beta$ -фелландрен (10,26%) та неокніділід (10,12%). Ефірна олія продемонструвала відносно хороші антибактеріальні властивості до *M. tuberculosis* з MIC=252 мкг/мл, а результати молекулярного докінгу вказували на високу спорідненість до пригнічення редуктази 2-транс-еноїлацилпереносника білка (InhA) як важливого ферменту біосинтезу клітинної стінки *M. tuberculosis*, подібним з механізмом дії ізоніазиду [32].

В аналогічному дослідженні дихлорметановий екстракт коренів *Levisticum officinale* L. (Apiaceae) виявив значну антимікобактеріальну активність проти *Mycobacterium fortuitum* і *Mycobacterium aurum*. Отримані активні компоненти екстракту – субстрати 3 (R)-фалькарінол (3 (R) – (-) – 1,9-гептадекадіен-

4,6-дінов-3-ол] і 3 (R) -8 (S) -фалькариндіол [3 (R) - 8 (S) - (+) - 1,9-гептадекадіен-4,6-дінов-3,8-діол] були ідентифіковані, демонстрували задовільну мінімальну інгібіуючу концентрацію, достатню для розвитку антибактерального ефекту на туберкульозну паличку [33].

Дослідження складу жирних кислот, органічних кислот і токоферолів істивої надземної частини любистку свідчить про переважання поліненасичених жирних кислот, в основному  $\alpha$ -ліноленової, щавлевої, органічних кислот та  $\alpha$ -токоферолу. Ефірна олія любистка характеризується присутністю монотерпенів й фталідів, а гідроетанольний екстракт – близько 7 фенольних сполук, із високими антиоксидантними властивостями й бактеріостатичною активністю, особливо проти грампозитивних бактерій. Відвар сировини любистка лікарського показав цитотоксичність щодо лінії пухлинних клітин (HerG2) [34]. Знайдений за допомогою спектроскопічного аналізу HRMS і 1D і 2D ЯМР (1H, 1H COSY, HMQC і HMBC) у коренях істивої трави *Levisticum officinale* W.D.J. Коха фталід (7-метокси-3-пропіліденфталід) характеризувався високою антибактеріальною активністю проти двох грампозитивних (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) і двох грампозитивних (*Staphylococcus aureus* і ванкоміцин-стійких *Enterococcus* [VRE] faecium) штамів бактерій. Фталіди любистка виявили активність щодо *S. aureus*, *E. Coli*, а також стійкість до ванкоміцину *E. faecium* зі значеннями MIC 16, 64 і 128 мкг/мл відповідно, що робить його перспективним у сучасній фармакологічній промисловості [35].

**Екстракт квіток нагідок лікарських** є традиційним фітопрепаратом на теренах СНД та у світі. Суцвіття нагідок допомагають загоєнню та прискорюють епітелізацію при виразках та атонічних шкірних ранах, мають протизапальну та протимікробну дію. Водні витяжки з нагідок мають бактерицидну дію щодо багатьох патогенних мікроорганізмів (особливо стафілококів), надають ульцеротективний ефект, зменшують вираженість запальних процесів слизової оболонки ротової порожнини, шлунка та дванадцятипалої кишки; використовуються при стрептококовій та стафілококовій інфекціях, гнійних ранах, піореї, карбункулах та фурункулах; діють заспокійливо на центральну нервову систему, знижують рефлекторну збудливість, збільшують амплітуду серцевих скорочень та уповільнюють ритм; надають холеретичної дії при жовчній дискінезії та хронічному холециститі.

Сучасними дослідженнями встановлено потужний антибактеріальний, протизапальний та антисептичний ефекти екстракту з квіток нагідок, що вказується у багатьох наукових працях [36–41].

Механізм дії препарату Правенор у формі супозиторіїв:

**Протизапальна дія.** Екстракт квіток нагідок (календули) та екстракт любистку пригнічують утворення прозапальних цитокінів ЦОГ-2, а екстракт ягід карликової пальми інгібує 5-ліпооксигеназу. Правенор в супозиторіях за рахунок потужної протизапальної дії ліпофільних компонентів швидко знижує ви-

раженість больового синдрому, зменшує набряк ПЗ і нормалізує сечовипускання. Окрім того, у квітках нагідок містяться природні саліцилати, які діють подібно до НПЗП, але не мають таких побічних ефектів. Вони справляють прямий знеболювальний і протизапальний ефекти. Їх ефект пояснюється впливом на процеси, що відбуваються у вогнищі запалення, а саме: зменшенням проникності капілярів, зниженням активності гіалуронідази, обмеженням енергетичного забезпечення запального процесу шляхом гальмування утворення АТФ тощо. Але головна роль у механізмі протизапальної дії є пригнічення біосинтезу простагландинів.

**Антибактеріальна дія.** Екстракт квіток календули активний щодо Грам (-) бактерій: *E.coli* (найбільш частий збудник ХП), *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, і Грам (+) бактерій: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, а також патогенних грибів, а екстракт коренів любистку активний щодо Грам (+) бактерій: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, і Грам (-) бактерій: *E.coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*.

**Нормалізує сечовипускання.** Екстракт любистку розслабляє гладку мускулатуру сечового міхура, простатичної частини сечівника і сечовивідних шляхів.

Використання популярних на теренах СНД статоселективних фітопрепаратів протягом тривалого часу дало змогу оцінити їхній позитивний вплив на якість життя пацієнта, перебіг хронічного запального процесу та можливості пригнічення процесів проліферації.

**Простатилен** – комплекс водорозчинних пептидів, виділений з ПЗ великої рогатої худоби.

Біорегуляторні пептиди, що входять до складу комплексного препарату Простатилен, належать до ендогенних субстанцій класу цитомединів. Цим терміном прийнято позначати низькомолекулярні пептиди пара- або аутокринної природи, що виконують функцію тканеспецифічних внутрішньо- і міжклітинних месенджерів. Лікарські препарати – пептидні біорегулятори класу цитомединів – відновлюють порушені в результаті патологічного процесу або старіння функції тих органів і тканин, які служать вихідним матеріалом для їх отримання.

Препарат Простатилен супозиторії показаний при таких захворюваннях і патологічних станах: хронічний простатит, доброякісна гіперплазія ПЗ, тромбофлебіт, ускладнень після операцій на ПЗ, вікових порушень її функції. Препарат дозволено застосовувати при статевих розладах, чоловічому безплідді, розладах акту сечовипускання, геморої.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

**Мета дослідження:** порівняння ефективності застосування комплексного лікування чоловіків, хворих на хронічний неспецифічний простатит, з використанням набору Правенор, Правенор супозиторії та супозиторії Простатилену.

**Дизайн дослідження.** Під амбулаторним спостереженням перебували 105 чоловіків із хронічним

неспецифічним простатитом, що супроводжувався симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ), віком від 26 до 39 років і тривалістю захворювання від 6 міс до 5 років. Усі 105 пацієнтів завершили повний курс комплексного лікування ХП з використанням набору Правенор (паралельне застосування капсул і супозиторіїв Правенор), Правенору в супозиторіях та Простатиліну в супозиторіях. Тривалість лікування становила 30 днів.

Завдання дослідження: вивчити ефективність комплексного лікування чоловіків із хронічним неспецифічним простатитом, що супроводжується СНСШ; оцінити ступінь задоволеності лікування пацієнтами; проаналізувати переносимість та можливі побічні ефекти досліджуваних препаратів.

#### Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- чоловіки віком до 45 років;
- наявність верифікованого хронічного неспецифічного простатиту;
- наявність інформованої письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці під час дослідження.

#### Критерії виключення з дослідження:

- індивідуальна гіперчутливість до препаратів;
- необхідність в призначенні не рекомендованих методів лікування;
- будь-які клінічно значущі відхилення лабораторних показників, що вимагають додаткового обстеження та інтерпретації даних;
- захворювання або стани, що можуть підвищувати ризики для пацієнта або справляти будь-який вплив на завдання дослідження;
- виникнення побічних явищ, що вимагають відміни препарату.

У ході дослідження було виключено застосування інших рослинних препаратів, які використовуються для лікування хронічного простатиту, СНСШ і ДГПЗ.

Оцінка ефективності. Дослідження включало два візити (до і після лікування), під час яких проводили збір анамнезу, фізичний огляд пацієнта, реєстрацію симптомів захворювання з використанням Міжнародної шкали NIH-CPSI (National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index), ультразвукове дослідження. Для оцінювання акту сечовипускання виконували урофлоурометрію, а також заповнювали анкети IPSS і QoL. Ефективність лікування оцінювали через 30 днів після закінчення терапії. Висока ефективність відповідала повній нормалізації контрольних показників. Задовільна ефективність – нормалізація частини показників і позитивна динаміка інших показників. Низька ефективність – відсутність достовірності позитивних змін.

Оцінка переносимості. Оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів, які пред'являли пацієнти, і об'єктивних даних за п'ятибальною шкалою (дуже хороша, добра, задовільна, незадовільна, вкрай незадовільна).

Оцінка побічних явищ. Побічні явища оцінювали також за п'ятибальною шкалою:

- 5 балів – відсутність побічних явищ;
- 4 бали – побічні явища незначні, без шкоди для пацієнта, не вимагають відміни препарату;
- 3 бали – побічні явища впливають на стан пацієнта, але не вимагають відмови від препарату;
- 2 бали – небажані побічні явища мають значний вплив на стан пацієнта і вимагають відміни препарату;
- 1 бал – побічні явища, що вимагають відміни препарату і застосування додаткових медичних втручань.

За результатами проведеного комплексного обстеження було діагностовано хронічний неспецифічний простатит, що супроводжувався СНСШ у всіх 105 (100%) пацієнтів.

Хворих було розділено на три клінічні групи.

До I групи увійшли пацієнти (n=35), які отримували стандартну комплексну терапію, згідно з Протоколами надання медичної допомоги, затверджених МОЗ України, з використанням набору Правенору (паралельне застосування капсул та супозиторіїв Правенор).

До II групи увійшли пацієнти (n=35), які отримували стандартну комплексну терапію, згідно з Протоколами надання медичної допомоги, затверджених МОЗ України, з використанням Правенору в супозиторіях.

До III групи увійшли особи (n=35), які отримували стандартну комплексну терапію, згідно з Протоколами надання медичної допомоги, затверджених МОЗ України, з використанням Простатиліну в супозиторіях.

Усі пацієнти при первинному зверненні мали аналогічні прояви у вигляді СНСШ і не отримували жодного лікування з цього приводу протягом 1 міс.

Усім пацієнтам до та через 30 днів після лікування проводили обстеження, що включали збір скарг анамнезу, клінічний огляд (зовнішній огляд та ректальне обстеження ПЗ), клініко-біохімічні тести крові і сечі, оцінку симптомів за Міжнародною шкалою IPSS з визначенням індексу якості життя (QoL), трансабдомінальне ультразвукове сканування. Дослідження визначало також і частоту розвитку небажаних побічних явищ під час даної терапії.

Висновки щодо ефективності та переносимості Правенору проводили на підставі порівняння отриманих результатів. Контрольне дослідження показників проводили до початку та в кінці лікування. Оцінювали дані IPSS, QoL, рівень PSA у плазмі крові, об'єм ПЗ у динаміці та відсоток розвитку побічної дії.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили методом використанням загальноприйнятих методик на комп'ютері Samsung SM 753df з пакетами «QPRO» і «Stargraf», з використанням традиційних статистичних величин, критерію Стьюдента-Фішера.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна картина у всіх пацієнтів до терапії була схожою. При ректальній пальпації ПЗ болісність різного ступеня відзначалася у всіх 105 (100%) пацієнтів.



Больовий синдром турбував 16 (45,7%) із 35 пацієнтів I групи, 13 (37,1%) із 35 пацієнтів II групи, 14 (40%) із 35 пацієнтів III групи.

Дизуричні розлади були виявлені у 22 (62,9%) із 35 пацієнтів I групи, у 18 (51,4%) із 35 пацієнтів II групи, у 19 (54,3%) із 35 пацієнтів III групи.

Статеві розлади у вигляді передчасної еякуляції (ПЕ) непокоїли 11 (31,9%) із 35 пацієнтів I групи, 12 (34,3%) із 35 пацієнтів II групи, 14 (40%) із 35 пацієнтів III групи, а на порушення еректильної функції скаржилося 7 (20%) із 35 пацієнтів I групи, 5 (14,3%) із 35 пацієнтів II групи, 7 (20%) із 35 пацієнтів III групи.

Ультразвукове дослідження дозволило об'єктивно визначити розміри ПЗ, які становили відповідно по групах:  $28,2 \pm 2,3$  см<sup>3</sup>;  $31,4 \pm 2,7$  см<sup>3</sup> та  $29,6 \pm 2,5$  см<sup>3</sup>. У 16 (45,7%) із 35 пацієнтів I групи, 14 (40%) із 35 пацієнтів II групи, 12 (34,3%) із 35 пацієнтів III групи діагностовано калькульозні вклучення ПЗ – найчастіше ускладнення ХП, що є однією з причин дизурії і болю.

У динаміці лікування пацієнти усіх трьох груп відзначали поліпшення стану (табл. 1). Призначення набору Правенор, супозиторіїв Правенор і Простатилену сприяло розвитку вірогідного зменшення кількості скарг та їхньої інтенсивності.

Аналізуючи показники алгічного синдрому в I групі було встановлено, що його показник у динаміці зменшився із 45,7% до 2,9%, тобто в 15,8 раза ( $p < 0,001$ ). У II групі аналогічний показник зменшився теж достовірно

– з 37,1% до 8,6% у хворих, тобто зменшення в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ); у III групі вказаний параметр зменшився з 40% до 14,3%, тобто зменшення у 2,8 раза ( $p < 0,01$ ). У I групі значення цього показника перевищувало аналогічні у II та III групах. Схожі результати були отримані при аналізі показника дизурії. Виражене зменшення показників алгічного синдрому і дизурії у пацієнтів I групи свідчить про комплексну протизапальну дію компонентів набору Правенор.

Для пацієнтів із хронічним бактеріальним простатитом були притаманні також і сексуальні розлади. Динаміка показника ПЕ виявила у пацієнтів I групи зменшення з 31,4% до 8,6%, тобто в 3,7 раза; у II групі зменшення відбувалося з 34,3% до 17,2%, тобто в 2 рази; у III групі зменшення відбувалося з 40% до 20%, тобто теж у 2 рази.

Показник сексуальної дисфункції в I групі зменшився з 20% до 5,7%, тобто в 3,5 раза; в II групі він зменшувався з 14,3% до 5,7%, тобто в 2,5 раза; у III групі зменшення відбувалося з 20% до 8,6%, тобто теж у 2,3 раза.

Аналізуючи приведену динаміку показників можна стверджувати про доцільність застосування комбінованого лікування з призначенням набору Правенор (паралельне застосування Правенору в капсулах та супозиторіях) для повноцінної ліквідації клінічних проявів у пацієнтів із хронічним бактеріальним простатитом.

Дані світлової мікроскопії секрету ПЗ до і після лікування в обох групах представлені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, кількість лейкоцитів у полі зору мікроскопа після лікування достовірно знижувалася,

Таблиця 1

Динаміка клінічної картини хворих до і після лікування

Симптоматика	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Алгічний синдром	16 (45,7%)	1*	13 (37,1%)	3*	14 (40%)	5**
– над лоном	7 (20%)	0	7 (20,0%)	1	5 (14,3%)	1
– у промежині	16 (45,7%)	1	13 (37,1%)	2	14 (40,0%)	4
– в яечках	3 (8,6%)	0	4 (11,4%)	0	4 (11,4%)	0
– у статевому члені	1 (2,9%)	0	0	0	0	0
– у попереку	4 (11,4%)	0	3 (8,6%)	0	2 (5,7%)	0
Печіння в сечівнику	22 (62,9%)	1*	18 (51,4%)	1*	19 (54,3%)	1*
Різи при сечовипусканні	18 (51,4%)	0	14 (40%)	0	16 (45,7%)	2
Передчасна еякуляція	11 (31,4%)	3*	12 (34,3%)	6**	14 (40%)	7**
Еректильна дисфункція	7 (20%)	2**	5 (14,3%)	2**	7 (20%)	3**

Примітки: \* –  $p < 0,001$  – достовірність відмінностей показників до і після лікування; \*\* –  $p < 0,01$  – достовірність відмінностей показників до і після лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників секрету передміхурової залози

Показник	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	До лікування	Після лікування	До лікування	До лікування	Після лікування	До лікування
Кількість лейкоцитів у полі зору	$73,1 \pm 7,7$	$9,2 \pm 1,8^*$	$75,2 \pm 7,2$	$10,2 \pm 1,7^*$	$63,8 \pm 6,2$	$11,3 \pm 3,1^*$
Лецитинові зерна в полі зору	$6,9 \pm 1,0$	$50,1 \pm 5,2^*$	$7,1 \pm 0,8$	$50,8 \pm 5,4^*$	$6,7 \pm 0,6$	$47,2 \pm 5,3^*$

Примітка. \* –  $p < 0,001$  – Достовірність відмінностей показників до і після лікування.

**Зміна розмірів передміхурової залози в ході лікування (за даними УЗД)**

Група хворих	Поздовжній розмір		Поперечний розмір	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I група, n=35	4,5±0,2 p1>0,1	4,1±0,2 p>0,05 p1>0,1	4,4±0,2 p1>0,1	4,0±0,1 p>0,05 p1>0,1
II група, n=35	4,4±0,3	4,2±0,1 p>0,1	4,6±0,2	4,4±0,3 p>0,1
III група, n=35	4,2±0,3	4,1±0,1 p>0,1	4,5±0,2	4,5±0,3 p>0,1

Примітки: p – достовірність відмінностей показників до і після лікування; p<sup>1</sup> – достовірність відмінностей показників між трьома групами.

Таблиця 4

**Динаміка частоти сечовипускання у хворих до і після лікування**

Частота сечовипускання	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	До лікування	Після лікування	До лікування	До лікування	Після лікування	До лікування
Вдень	5,8±0,3	4,6±0,2*	5,5±0,3	5,0±0,2	5,4±0,3	5,0±0,2
Вночі	1,2±0,2	0,6±0,1*	1,1±0,3	0,7±0,1*	1,2±0,2	0,8±0,1*

Примітка. \* p<0,05 – Достовірність відмінностей показників до і після лікування.

а кількість лецитинових зерен у полі зору в динаміці вірогідно зростала. Водночас цей показник у всіх групах достовірно не відрізнявся. Під час аналізу кількості лейкоцитів та лецитинових зерен між групами до та після лікування виявлено, що достовірної різниці між ними немає.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили з метою визначення поздовжнього і поперечного розмірів ПЗ, її морфологічних ехогенних характеристик, виявлення додаткових структур (конкременти, кальцинати, тканинні утворення). Результати УЗД представлені в табл. 3.

За даними табл. 3, достовірних відмінностей поздовжнього і поперечного розмірів ПЗ між групами як до, так і після лікування виявлено не було, незважаючи на деяку тенденцію до зменшення розмірів ПЗ після лікування у пацієнтів I групи, які отримували в комплексній терапії набір Правенор, приблизно у межах 10%. У II групі зменшення за параметрами становило невірогідні 4–5%, а в III групі – близько 2%. Ймовірно, для отримання більш виражених позитивних змін необхідний більш тривале застосування досліджуваного препарату.

Також ми дослідили прискорену частоту сечовипускання, що може бути одним із проявів запального процесу в ПЗ (табл. 4). Застосування комплексної терапії з використанням набору Правенор сприяло зменшенню частоти сечовипускання, як вдень, так і вночі.

Як свідчать дані табл. 4, достовірних відмінностей за динамікою частоти сечовипускання вдень між групами як до, так і після лікування виявлено не було, за виключенням зменшення цієї частоти після лікування в осіб I групи, які отримували комплексну терапію Правенор per os та супозиторіїв на 21%, і де достовірність становила p<0,05. У II

групі зменшення частоти сечовипускання вдень не досягало значень достовірності і становило 9%, у III групі виявлено зменшення лише на 7%.

Аналізуючи показники нічного сечовипускання, ми встановили, що в I групі воно зменшилося з 1,2±0,2 до 0,6±0,1 епізодів, тобто у 2 рази (p<0,05); у II групі – з 1,1±0,3 до 0,7±0,1 епізодів сечовипускання, тобто в 1,6 рази (p>0,05); у III групі – з 1,2±0,2 до 0,8±0,1 епізодів, тобто в 1,5 рази (p>0,05). У II та III групах значення достовірності не набуває.

Для отримання більш виражених позитивних змін необхідним є більш тривале дослідження приймання препаратів.

Нами у дослідженні виявлено підтвердження суб'єктивних клінічних ознак покращення стану хворого за допомогою об'єктивних показників. Застосування УЗД дозволило виявити зменшення вогнищевих ехо-структурних змін у тканині ПЗ, а також зменшення болісності при ректальній пальпації ПЗ (табл. 5). Це свідчить про ефективність застосованих комбінацій лікування в усіх трьох групах, при цьому вираженість модифікації вказаних параметрів у динаміці була вищою в групі, яка отримувала набір Правенор.

Аналізуючи табл. 5, ми бачимо, що всі ультразвукові показники (дифузні та вогнищеві зміни на сонограмах) характеризуються достовірною динамікою покращення за період лікування. Найкращі результати за всіма показниками простежуються у пацієнтів I групи.

Показник болісності при пальпації ПЗ також продемонстрував аналогічні результати. У пацієнтів I групи, які отримували Правенор в капсулах та супозиторіях, всі 100% хворих відзначили ліквідацію болісності, а в II та III групах болісність при ректальному огляді ПЗ зазначали 8,6% та 11,4% хворих відповідно.

Динаміка об'єктивних модифікацій передміхурової залози

Симптоматика УЗД	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Дифузні зміни ехо-структури	21 (60,0%)	2 (9,5%)*	19 (54,3%)	4 (21,1%)*	21 (60,0%)	4 (19,1%)*
Вогнищеві зміни ехо-структури	11 (31,4%)	1 (9,0%)*	12 (34,3%)	2 (16,7%)*	11 (31,4%)	2 (18,2%)*
Болісність при ректальному огляді	35 (100%)	Відсутня*	35 (100%)	3 (8,6%)*	35 (100%)	4 (11,4%)*

Примітка. \*  $p < 0,05$  – Достовірність відмінностей показників до і після лікування.

У зв'язку з можливим впливом Правенору і Простатиліну на мікційний рефлекс було вивчено урофлоурометричні показники в динаміці (табл. 6).

Дані табл. 6 свідчать про покращення показників у динаміці лікування, як результат позитивного впливу терапії на СНСШ. Аналізуючи показник «об'ємна швидкість сечовипускання», ми бачимо, що в I групі пацієнтів він збільшився в 1,8 раза і досяг достовірності ( $p < 0,01$ ); у II і III групах він збільшився в 1,7 раза (при  $p < 0,05$ ). Показник «час сечовипускання» також продемонстрував аналогічні тенденції: в I групі пацієнтів він покращився в 2 рази і також досяг достовірності ( $p < 0,01$ ), а в II та III групах він покращився в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Терапевтичну ефективність препаратів на симптоматику захворювання та вплив на якість життя оцінювали на підставі індексу IPSS і показника якості життя QoL (табл. 7).

Дані табл. 7 демонструють позитивний вплив терапії у досліджених хворих. Показник Міжнародного індексу ПЗ у пацієнтів I групи покращився найбільше серед усіх

груп – у 3,3 раза ( $p < 0,001$ ). У хворих у II і III групах він покращився в 2,7 та 2,2 раза ( $p < 0,001$  у II групі та  $p < 0,01$  – у III групі). Індекс якості життя також мав аналогічні модифікації: у I групі пацієнтів він покращився в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), у хворих II і III груп – в 2,1 та 1,9 раза відповідно ( $p < 0,01$ ). Згідно з отриманими результатами можна зробити висновок про доцільність використання у пацієнтів з хронічним бактеріальним простатитом комбінованого лікування з додаванням набору Правенор, що за короткий час повертає чоловіків до якісного життя.

Клінічний бактеріостатичний ефект Правенору обумовлений наявністю комплексу таких природних бактерицидних сполук, як екстракт кропиви дводомної, екстракт ягід карликової пальми (пальми сабаль), екстракт квіток нагідок, екстракт коренів любистку й екстракт гірчаку японського. Вони надають протизапальний та антибактеріальний фармакологічний ефекти, механізмом яких є пригнічення активності факторів циклу арахідонової кислоти (пригнічення лейкотрієнів, зниження плазмових рівнів прозапальних цитокінів).

Таблиця 6

Динаміка урофлоурометричних показників

Урофлоурометричні показники	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	До лікування	Після лікування	До лікування	До лікування	Після лікування	До лікування
Об'ємна швидкість сечовипускання, мл/с	9,5±0,7	17,2±2,0**	9,1±0,8	15,1±2,1*	9,3±0,8	16,1±2,2*
Час сечовипускання, с	24,1±2,1	12,1±1,0**	22,2±2,2	14,8±1,8*	24,8±2,2	16,6±1,7*

Примітки: \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей показників до і після лікування; \*\*  $p < 0,01$  – достовірність відмінностей показників до і після лікування;

Таблиця 7

Динаміка індексу IPSS і якості життя QoL

Показник	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	До лікування	Після лікування	До лікування	До лікування	Після лікування	До лікування
Індекс IPSS, бали	14,7±2,6	4,5±1,3***	13,8±2,6	5,1±1,3***	13,1±2,7	5,9±1,4**
Індекс якості життя QoL, бали	4,8±0,2	2,0±0,1***	4,7±0,2	2,2±0,1**	4,4±0,2	2,3±0,1**

Примітки: \*\*  $p < 0,01$  – достовірність відмінностей показників до і після лікування; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність відмінностей показників до і після лікування.

## Моніторинг бактеріологічного дослідження секрету передміхурової залози в динаміці комплексного лікування

Збудник	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	До лікування	Після лікування	До лікування	До лікування	Після лікування	До лікування
Staphylococcus aureus	7 (20,0%)	0	4 (11,4%)	0	6 (17,1%)	1 (2,9%)
Staphylococcus saprophyticus	9 (25,7%)	0	7 (20,0%)	0	7 (20,0%)	0
Staphylococcus epidermidis	5 (14,3%)	0	0	0	0	0
Escherichia coli	15 (42,9%)	1	19 (54,3%)	2	21 (60,0%)	2 (5,7%)
Streptococcus anhaemolyticus	3 (8,6%)	0	4 (11,4%)	0	1 (2,9%)	0
Streptococcus faecalis	12 (34,3%)	0	15 (42,9%)	1	13 (37,1%)	2 (5,7%)
ЗАГАЛОМ	35 (100%)	1 (2,9%)	35 (100%)	3 (8,6%)*	35 (100%)	5 (14,3%)*

Примітка. \*  $p < 0,05$  – Достовірність відмінностей показників до і після лікування.

## Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на хронічний бактеріальний простатит

Оцінка ефективності	I група, n=35		II група, n=35		III група, n=35	
	n	%	n	%	n	%
Висока	20	57,1	17	48,6	13	37,1
Помірна	14	40	15	42,9	17	48,6
Низька	0	0	2	5,7	3	8,9
Відсутня	1	2,9	1	2,9	2	5,7

З метою вивчення етіологічних чинників у хворих на ХП було проведено бактеріологічне дослідження секрету ПЗ (табл. 8).

Під час аналізу даних, які наведені в табл. 8, встановлено, що *Escherichia coli* – найбільш поширений збудник в осіб з хронічним бактеріальним простатитом. Її було виявлено в 42,9%, 54,3% та 60% пацієнтів усіх груп відповідно. Усього з 105 хворих на хронічний бактеріальний простатит *Escherichia coli* було виявлено у 52,4% осіб. Менший відсоток був встановлений за штамми *Streptococcus faecalis* (38,1%) та *Staphylococcus aureus* (16,2%). Після лікування в 1 (2,9%) пацієнта I групи, 3 (8,6%) хворих II групи та 5 (14,3%) пацієнтів III групи було виділено патогенну флору. Тобто бактеріологічна ефективність комбінованої терапії становила у всіх трьох групах 97,1%, 91,4% та 85,7% відповідно. Дані мікробного спектра в динаміці свідчать, що після лікування найчастіше були отримані колонії *Escherichia coli* (5 пацієнтів), *Streptococcus faecalis* (3 пацієнти) та *Staphylococcus aureus* (1 пацієнт).

Дані табл. 8 засвідчують високу загальну терапевтичну ефективність досліджуваного комплексного лікування, найкращі показники якого були в групі, що отримувала в терапії набір Правенор (97,1%).

Протягом усього курсу препарати комбінованої терапії добре переносилися пацієнтами. В 1 (2,9%) із 35 пацієнтів I групи, у 2 (5,7%) із 35 пацієнтів II групи та у 2 (5,7%) пацієнтів III групи відзначалися незначні побічні явища у вигляді перманентних

шкіряних висипань, які носили тимчасовий характер і не потребували корекції. Після перерви в прийомі ліків вони зникли самостійно без додаткової медикаментозної корекції.

При дослідженні індексу симптомів ХП у динаміці були отримані наступні результати: у I групі індекс зменшився з  $39,3 \pm 2,2$  до  $18,3 \pm 1,8$ ; у II групі – з  $37,4 \pm 2,7$  до  $21,3 \pm 0,19$ ; у III групі – з  $37,9 \pm 2,4$  до  $22,3 \pm 1,9$ . Достовірність відмінностей показників до і після лікування у всіх групах становила  $p < 0,01$ ; достовірність відмінностей показників між групами не набувала рис достовірності  $p > 0,1$ .

Після закінчення курсу лікування була оцінена ефективність на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнтів, даних анамнезу та лабораторно-інструментальних досліджень (табл. 9).

Отримані результати свідчать про досить високу терапевтичну ефективність досліджуваних препаратів. У хворих I групи визначено високий рівень оцінки ефективності у понад половини випадків, відсутня ефективність – у 2,9% хворих, загальна ефективність – у 97,1%. У II групі висока ефективність визначалася у 48,6%, відсутність ефективності – у 2,9%, загальна ефективність – у 91,5%. Найменш позитивні показники було визначено в осіб III групи: високий рівень ефективності – 37,1%, відсутність ефективності – у 5,7%, загальна ефективність – у 85,7%. Це свідчить про найвищу ефективність комплексного лікування пацієнтів із хронічним бактеріальним простатитом із залученням Правенору в капсулах та супозиторіях.

## ВИСНОВКИ

1. Правенор є ефективним засобом лікування хворих на хронічний простатит.

2. Під час використання набору Правенор (капсули та супозиторії Правенор) терапевтична ефективність лікування становила 97,1%, що було кращим за результати у групі із Простатиленом в супозиторіях (85,7%).

3. Різні лікарські форми Правенору добре переносяться і мають мінімальні побічні ефекти, що свідчить про їх терапевтичну цінність.

4. Отримані результати дозволяють рекомендувати набір Правенор для підвищення ефективності лікування хронічного бактеріального простатиту в чоловіків.

## Відомості про авторів

**Горпинченко Ігор Іванович** – Український інститут сексології та андрології, 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а

**Гурженко Юрій Миколайович** – Український інститут сексології та андрології, 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а. *E-mail: 7espoir@rambler.ru*

**Спиридоненко Володимир Володимирович** – Український інститут сексології та андрології, 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*

## Information about the author

**Gorpyuchenko Igor I.** – Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, 04053, Kyiv, 9a V. Vynnychenko Str.

**Gurzhenko Yuriy M.** – Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str. *E-mail: 7espoir@rambler.ru*

**Spyrydonenko Volodymyr V.** – Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*

## Сведения об авторах

**Горпинченко Игорь Иванович** – Украинский институт сексологии и андрологии, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

**Гурженко Юрий Николаевич** – Украинский институт сексологии и андрологии, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. *E-mail: 7espoir@rambler.ru*

**Спиридоненко Владимир Владимирович** – Украинский институт сексологии и андрологии, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*

## ПОСИЛАННЯ

- Dennis L, Lynch CF, Tomes JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60:78-83.
- Gorpyuchenko Y.Y., Hurzhenko Yu.N., Spyrydonenko V.V. Teoretychni peredumovy ta praktychni mozlyvosti efektyvnoho vykorystannia rektalnykh form samprostu pry khronichnomu prostatyti. *Medyts. aspekty zdorovia muzhchiny*. 2015; 19:30-42.
- Elkhwaji J.E., Zhong W., Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate*. 2007;67:14-21.
- Gorpyuchenko I.I., Gurzhenko I.U.N. Ispol'zovanie suppozitoriev Vitaprost forte i Vitaprost v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskimi nespecificeskimi prostatitom. *Health of man*. 2011;4:86-8.
- Chua T., Eise N.T., Simpson J.S., Ventura S. Pharmacological characterization and chemical fractionation of a liposterolic extract of saw palmetto (*Serenoa repens*): effects on rat prostate contractility. *J Ethnopharmacol*. 2014. Mar 14; 152(2): 283-91.
- Forray C., Bard J.A., Wetzel J.M. et al. The  $\alpha$ 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human  $\alpha$ 1c subtype. *Mol. Pharmacol*. 1994;45(4):703-8.
- Goldstraw M.A., Fitzpatrick J.M., Kirby R.S. What is the role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *BJU Int*. 2007;15:1-2.
- Martinson F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41.
- Di Silverio F, Gentile V., De Matteis A., et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol*. 2003;43:164-75.
- Bostanci Y.; Kazzazi A.; Morntahan S., Laze J., Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Benign Prostatic Hyperplasia*. 2013;23(1):5-10.
- Gorpyuchenko I.I., Romaniuk M.G., Aksenov P.V., Kornienko A.M. Svechi Pravenor – novoe slovo v fitoprofilaktike zabojevanij predstatel'noj zhelezy. *Health of man*. 2015;3(54):65-70.
- Plosker GL, Brogden R.N. *Serenoa repens* (Per-mixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 1996;9:379-95.
- Paubert-Braquet M et al. Effect of the lipido-sterolic extract of *Serenoa*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57:299-304.
- Wu YN, Liao CH, Chen KC, Liu SP, Chiang HS. Effect of Ginkgo biloba Extract (EGb-761) on Recovery of Erectile Dysfunction in Bilateral Cavernous Nerve Injury Rat Model. *Urology*. 2015. May;85(5):1214-15.
- Peng W, Qin R, Li X, Zhou H. Botany, phytochemistry, pharmacology, and potential application of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.: a review. *J Ethnopharmacol*. 2013. Jul 30;148(3):729-45.
- Yun-Ting Z, Xiao H, Yun-Zhong C, Jun-de Li, Kun YU. Chemical constituents and their biosynthesis mechanisms of *Polygonum cuspidatum*. Article in Chinese *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2020. Sep;45(18):4364-72.
- Zhang X, Liu F, Feng ZM, Jiang JS, Yang YN, Zhang PC. Bioactive amides from *Polygonum cuspidatum*. *J Asian Nat Prod Res*. 2021. Mar;23(3):228-34.
- Jinfeng Fu, Songyan Wu, Min Wang, Yuan Tian, Zunjian Zhang, Rui Song (2018) Intestinal metabolism of *Polygonum cuspidatum* in vitro and in vivo. *Biomed Chromatogr*. Jun;32(6): e4190.
- Zhao XJ, Chen L, Zhao Y et al. *Polygonum cuspidatum* extract attenuates fructose-induced liver lipid accumulation through inhibiting Keap1 and activating Nrf2 antioxidant pathway. *Phytomedicine*. 2019. Oct; 63:152986.
- Boyu Pan, Xiaona Shi, Tingting Ding, Liren Liu. Unraveling the action mechanism of *polygonum cuspidatum* by a network pharmacology approach. *Am J Transl Res*. 2019. Nov 15;11(11):6790-811.
- Wu X, Li Q, Feng Y, Ji Q. Antitumor Research of the Active Ingredients from Traditional Chinese Medical Plant *Polygonum Cuspidatum* Xinnan Evid Based Complement Alternat Med. 2018. Nov 21;2018:2313021.
- Spallholz JE. Selenomethionine and Methioninase: Selenium Free Radical Anticancer Activity. *Methods Mol Biol*. 2019; 1866:199-210.
- Santolo GM, Yamamoto JT, Neiberg PS, Wilson BW. Selenium accumulation in coturnix quail fed seleno-L-methionine. *Environ Toxicol Chem*. 2010. Oct;29(10):2220-4.
- Moreda-Piñeiro J, Moreda-Piñeiro A, Romaris-Hortas V, Dominguez-González R, Alonso-Rodríguez E, López-Mahía P, Muniategui-Lorenzo S, Prada-Rodríguez

- D, Bermejo-Barrera P. In vitro bioavailability of total selenium and selenium species from seafood. *Food Chem.* 2013 Aug 15;139(1-4):872-7.
25. Zhao W, Zhai F, Han J. Effects of Selenium on Differentiation and Antioxidant Activity of Sclerotium of *Penicillium thomii* Q1 Strain. *Biomed Res Int.* 2020 Apr 26;2368245.
26. Arrigo F, Cicero G, Olta Alkanjari, et al. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2019 Oct 2;91(3).
27. Dhoubi R, Affes H, Ben Salem M, Hammami S et al. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Prog Biophys Mol Biol.* 2020 Jan;150:67-77.
28. Safarinejad M. R. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother.* 2005;5(4):1-11.
29. Pigat N, Reyes-Gomez E, Boutillon F et al. Combined Sabal and *Urtica Extracts* (WS®1541) Exert Anti-proliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. *Front Pharmacol.* 2019 Mar 29;10:311.
30. Ooi Soo Liang, Pak Sok Cheon. *Serenoa repens* for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Current Evidence and Its Clinical Implications in Naturopathic Medicine *J Altern Complement Med.* 2017 Aug;23(8):599-606.
31. Saponaro M, Giacomini I, Morandin G. et al. *Serenoa repens* and *Urtica dioica* Fixed Combination: In-Vitro Validation of a Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 2;21(23):9178.
32. Miran M, Mehdi Feizabadi M, Kazemian H, et al. The activity of *Levisticum officinale* W.D.J. Koch essential oil against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Iran J Microbiol.* 2018 Dec;10(6):394-9.
33. Schinkovitz A, Stavri M, Gibbons S, Bucar F. Antimycobacterial polyacetyles from *Levisticum officinale*. *Phytother Res May.* 2008;22(5):681-4.
34. Mascoloti Spréa R, Fernandes Â, Calhelha RC. et al. Chemical and bioactive characterization of the aromatic plant *Levisticum officinale* W.D.J. Koch: a comprehensive study. *Food Funct.* 2020 Feb 26;11(2):1292-1303.
35. Miran M, Esfahani HM, Jung JH et al. Characterization and Antibacterial Activity of Phthalides from the Roots of the Medicinal Herb *Levisticum officinale* W.D.J. Koch. *Iran J Pharm Res.* Spring. 2020; 19(2):182-6.
36. Lovecka P, Lipov J, Thumova K, Macurkova A. Characterization of Biologically Active Substances from *Calendula officinalis*. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(14):1167-74.
37. Final report on the safety assessment of *Calendula officinalis* extract and *Calendula officinalis*. *Int J Toxicol.* 2001. 20 Suppl 2:13-20.
38. *Calendula*. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
39. Givol O, Kornhaber R, Visentin D, Cleary M, Haik J, Harats M. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. *Wound Repair Regen.* 2019 Sep;27(5):548-61.
40. Foroutankhah M, Toghyani M, Landy N. Evaluation of *Calendula officinalis* L. (marigold) flower as a natural growth promoter in comparison with an antibiotic growth promoter on growth performance, carcass traits and humoral immune responses of broilers. *Anim Nutr.* 2019 Sep;5(3):314-8.
41. Kaur J, Sidhu S, Chopra K, Khan MU. *Calendula officinalis* ameliorates l-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis in rats. *Pharm Biol.* 2016 Dec;54(12):2951-9.
42. Irani J, Levillian P, Gouion J.M, Bon D. et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol.* 1997;157:1301-3.
43. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007;51:1202-16.
44. Lowe F, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2002;12:15.
45. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440:237-41.
46. Nelson WG., De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:366-81.
47. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastain PJ., Platz EA. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2004;26:1170-81.
48. Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol.* 2004;171:536-40.
49. Sugar LM. Inflammation and prostate cancer. *Can J Urol.* 2006;13(1):46-7.
50. Tomas D, Krušlin B, Rogatsch H et al. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. *Eur. Urol.* 2007;51:98-104.
51. Nickel JC. Prostatic inflammation in BPH: the third component? *Can. J Urol.* 1994;1:1-4.
52. Zheng S. Sequence variants of toll-like receptor 4 are associated with prostate cancer risk: results from the Cancer Prostate in Sweden Study. *Cancer Res.* 2004;64:2918-22.
53. Zheng SA. Comprehensive association study for genes in inflammation pathway provides support from their roles in prostate cancer risk in the CAPS study // *Prostate.* 2006;66:1556-64.
54. Vela-Navarrete R., Escribano-Burgos M., Farré A.L et al. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;173(2):507-10.

*Стаття надійшла до редакції 19.07.2021. – Дата першого рішення 22.07.2021. – Стаття подана до друку 27.09.2021*