

Обґрунтування використання екстракту *Serenoa repens* при запальних процесах у передміхуровій залозі

Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»
(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Фітотерапія залишається одним із найпопулярніших методів лікування початкових стадій доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Одним з основних механізмів дії рослинних засобів є антипроліферативний та протизапальний ефекти біологічно активних субстанцій, що відбуваються у вигляді зменшення відсотку запальних інфільтратів в інтраопераційних зразках тканини простати.

Головним направленням лікування початкових стадій ДГПЗ вважається призначення рослинних інгібіторів 5α -редуктази, з яких найвідомішим є екстракт *Serenoa repens* (SESr). Цей рослинний екстракт набув поширення у світі і має одну з найбільш достовірних доказових баз, створених на основі багаторічних досліджень.

У присвячених SESr сучасних метааналізах механізми дії й докази його високої клінічної ефективності є досить чітко викладеними. Науковими дослідженнями було встановлено, що *Serenoa repens* справляє вибірково антиандрогенний, протизапальний, протинабряковий, пролактин-модулюючий та антипроліферативний ефекти, реалізація яких сумарно дозволяє вплинути як на зменшення процесів вузлової гіперпроліферації, так і на зменшення об'єму простати.

Механізми реалізації ефектів екстракту *Serenoa repens* в осіб із ДГПЗ вирізняються своєю мультифакторіальністю, а певні з них взагалі не є визначеними. Крім визнаних антифлогогенних ефектів пригнічення ланок циклооксигенази другого типу та 5 -ліпооксигеназ, сучасними дослідженнями було встановлено феномен впливу на рівні регуляторів апоптозу в клітинах передміхурової залози (ПЗ).

Гістологічний аспект поєднання осередків доброякісної гіперплазії із вогнищами хронічного запалення у тканинах простати є фактором взаємного обтяження, що спричиняє швидке прогресування стадій ДГПЗ і ризик розвитку раку передміхурової залози (РПЗ). Роль запалення у розвитку РПЗ може бути зумовлена наявністю тривалого підвищеного місцевого рівня його медіаторів, які сприяють формуванню як генетичних, так і метаболічних умов різкого порушення регуляції апоптозу. Це узгоджується з припущенням, що зміни в генах, задіяних у запальних каскадах, здатні спричинити промоцію канцерогенезу, тому стратегія спроб корекції генетичного поліморфізму за умов ДГПЗ повинна містити потужний антифлогогенний компонент.

Фармакологічні ефекти пальми *Serenoa repens* повністю відповідають патогенетичній суті профілактики основних захворювань ПЗ запального та гіперпластичного генезу, бо спрямовані на зниження вираженості двох ключових процесів: гіперпроліферації та хронічної запальної реакції, що з успіхом демонструє клінічне використання екстракту *Serenoa repens* у довготривалій терапії ДГПЗ.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, екстракт *Serenoa repens*, хронічне запалення тканин передміхурової залози.

Rationale for the use of *Serenoa repens* extract for inflammatory processes in the prostate

Yu.M. Gurzhenko, V.V. Spirydonenko

Phytotherapy remains one of the most popular methods of treating the initial stages of benign prostatic hyperplasia (BPH). One of the main mechanisms of action of herbal remedies is antiproliferative and anti-inflammatory effects of biologically active substances, which occur in the form of reducing the percentage of inflammatory infiltrates in intraoperative samples of prostate tissue.

The main direction of treatment of the initial stages of BPH is the appointment of plant inhibitors of 5α -reductase, the most famous of which is the extract of *Serenoa repens* (SESr). This plant extract has become widespread in the world and has one of the most reliable evidence bases based on many years of research.

In modern meta-analyses of SESr, the mechanisms of action and evidence of its high clinical efficacy are quite clear. Scientific studies have shown that *Serenoa repens* can have selective antiandrogenic, anti-inflammatory, anti-edematous, prolactin-modulating and antiproliferative effects, the implementation of which in total can affect both the reduction of nodular hyperproliferation and prostate volume.

The mechanisms of realization of the effects of *Serenoa repens* extract in people with BPH are multifactorial, and some of them are not defined at all. In addition to the recognized antiphlogogenic effects of inhibition of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenases, modern studies have established the phenomenon of exposure at the level of apoptosis regulators in prostate cells.

The histological aspect of the combination of foci of benign hyperplasia with foci of chronic inflammation in prostate tissues is a factor of mutual burden, which causes rapid progression of BPH stages and the risk of prostate cancer (PC). The role of inflammation in the development of PC may be due to the presence of long-term elevated local levels of its mediators, which contribute to the formation of both genetic and metabolic conditions of acute apoptosis regulation. This is consistent with the assumption that changes in genes involved in inflammatory cascades can promote carcinogenesis, so the strategy of attempts to correct genetic polymorphism under BPH should contain a strong antiphlogogenic component. The pharmacological effects of *Serenoa repens* fully correspond to the pathogenetic essence of the prevention of the main prostate diseases of inflammatory and hyperplastic origin, as they are aimed at reducing the severity of two key processes: hyperproliferation and chronic inflammatory response, which successfully demonstrates the clinical use of *Serenoa repens* extract in long-term hypertensive therapy.

Keywords: *benign prostatic hyperplasia, Serenoa repens extract, chronic inflammation of prostate tissues.*

Питання лікування захворювань передміхурової залози (ПЗ) у чоловіків не зменшує своєї актуальності і є особливо важливим в умовах сьогодення. Відсутність кваліфікованої медичної допомоги в районах бойових дій в Україні, обмеження можливостей пацієнтів щодо отримання ліків та формування певних пріоритетів, спрямованих на виживання, не сприяють покращенню показників чоловічого здоров'я в Україні під час війни. Зменшення звернень чоловіків із вищевказаними проблемами до лікаря за об'єктивних причин є сучасними реаліями української нації.

Вважається, що захворювання ПЗ здебільшого мають потужний запальний компонент, який є ініціальним фактором у контексті подальшого формування доброякісної гіперплазії (ДГПЗ) та раку передміхурової залози (РПЗ). Запалення, як універсальний патологічний процес, реєструють у значного відсотка чоловіків фертильного віку, але більшість клінічних випадків характеризується мінімальними проявами захворювання. Трансформація останніх у певні клінічні симптоми корелює з віком хворого, тому у чоловіків після 45–50 років симптоми можуть посилюватися, з формуванням так званого синдрому нижніх сечових шляхів (СНСШ).

СНСШ не вказує на наявність саме ДГПЗ, і протягом тривалого часу певний відсоток пацієнтів із такими ознаками «звикає» до особливостей акту сечовипускання. Також відомо, що формування елементів патологічного гіперпластичного процесу у тканинах ПЗ може відбуватися у чоловіків молодого віку без ознак запального процесу. Формування вогнищ запалення у молодих чоловіків, які не мали статевих контактів, є досить частою інцидентальною знахідкою під час проведення ультразвукового дослідження, а більшість випадків запального захворювання ПЗ інтерпретують як «первинно хронічний простатит (ХП)». Проте не зовсім коректним є твердження, що більшість випадків ХП із часом мають облігатну схильність до трансформації у ДГПЗ. Найімовірніше, ці процеси відбуваються пліч-о-пліч із взаємним впливом один на одного, характеризуючи потужний запально-гіпертрофічний процес. Практично усі автори сучасних наукових робіт вказують на потужну роль запалення у формуванні та прогресуванні процесів доброякісної гіперплазії у структурах ПЗ [1].

Прояв хронічного запалення у структурах ПЗ є досить поширеною знахідкою (у 43–98% зразків) у гістологічному матеріалі ПЗ чоловіків літнього віку [2, 3]. Гістологічні дослідження особливостей патогенезу ДГПЗ сприяли формуванню науково обґрунтованого модусу щодо провідної ролі хронічного запалення в прогресуванні гіперпластичних процесів у хворих на ДГПЗ [4–6]. Незважаючи на все вищевказане, залиша-

ється дилема: чи потрібно вважати запалення за нормальну біологічну частку процесів старіння, чи воно є суто патологічним процесом, що приєднується до вікових змін у гормонально активних тканинах і зумовлює формування клінічних проявів ДГПЗ та СНСШ? [7].

На сучасному етапі розвитку медичної науки деякі вчені вважають, що складний патоморфологічний аспект ДГПЗ включає аутоімунний компонент, завдяки чому антигенні стимули можуть спричинити порушення тканинних бар'єрів і розвиток хронічної запальної відповіді у простатичній тканині, із формуванням тканинних відновлювальних реакцій та збільшенням маси стромального компоненту [8, 9]. Дослідники зазначають, що uszkodження тканини ПЗ, викликане запаленням, відбувається за типом хронічного процесу загоєння ран, який здатний активувати гіперпроліферативні програми, що призводять до виникнення і прогресії вузлів доброякісної гіперплазії [10]. Також запальні процеси можуть призводити до збільшення ПЗ безпосередньо через стимуляцію росту простатичної тканини або, навпаки, через зменшення процесів апоптозу в її клітинах [11].

Аналіз клінічних даних свідчить, що хронічне запалення може призводити до збільшення об'єму ПЗ та посилення СНСШ, з високим ризиком виникнення ускладнень [12]. Саме тому медикаментозна терапія запального компоненту при ДГПЗ здатна позитивно впливати на кінцевий результат лікування [13].

Довготривалий запальний процес у тканинах ПЗ корелює з прогресуванням симптомів, ризиком виникнення гострої затримки сечі (ГЗС) та необхідністю проведення хірургічного втручання [14]. Про це свідчать наукові дослідження гістологічного матеріалу груп пацієнтів, направлених до урологічних клінік (в осіб із ГЗС рівень ознак запалення у зразках ПЗ був значно вищим, ніж при ДГПЗ без ГЗС) [13]. Плацебо-контрольоване дослідження MTOPS встановило, що хворі з ознаками гострого запалення ПЗ у біоптатах ПЗ характеризувалися вищим рівнем ускладнень із боку СНСШ, порівняно з тими, хто не мав гострого запалення за умов наявності ДГПЗ [15]. У сукупності ці результати свідчать про те, що запальні процеси можуть спричинювати розвиток і загострення ДГПЗ та СНСШ.

Пошук чутливих маркерів, пов'язаних із запальними реакціями у тканині ПЗ, і аналіз їхньої діагностичної цінності є пріоритетним напрямком в урології. Оцінка можливостей визначення деяких потенційних прозапальних маркерів (С-реактивний білок, IL-8 і маркери оксидантного стресу) вказує на відсутність їхньої специфічності для запальних захворювань ПЗ

або ДГПЗ [16], однак окреслює перспективи пошуку біомаркерів, які можна було б використовувати для стратифікації пацієнтів щодо ризику розвитку ДГПЗ, моніторингу симптомів і відповіді на медикаментозну терапію ДГПЗ.

Одним із найбільш цікавих напрямків за даною темою є визначення ролі цитокінів у формуванні хронічного запалення при ДГПЗ.

Хронічне запалення, як компонент патогенезу ДГПЗ, є індуктором ремоделювання тканин, реалізується у клітинах ПЗ разом із рецептором андрогену і здатне спричинити вивільнення цитокінів запальними клітинами, з формуванням гіпоксії внаслідок збільшення потреби в кисні клітин у стані проліферації, що може призвести до uszkodження тканин [17]. Медіатори запалення здатні спричинити надлишкову проліферацію епітеліальних і стромальних клітин ПЗ як безпосередньо (через індукцію росту за допомогою цитокінів, які стимулюють продукцію факторів росту простати), так і опосередковано (через зниження загинелі клітин ПЗ внаслідок регуляції апоптозу клітин простати). Цитокіни і фактори росту, що вивільняються із запальних клітин, можуть взаємодіяти не тільки з імунними ефекторними клітинами, а й зі стромальними та епітеліальними клітинами ПЗ, долучаючись до механізму формування гіперплазії [18].

Результати дослідження засвідчили, що морфологічні зразки тканин ПЗ у хворих на ДГПЗ містять інфільтрати Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, які перебувають у стані хронічної активації із вивільненням цитокінових факторів фібром'язової (переважно ІЛ-2, ІFN- γ та TGF- β) [19] та стромальної (ІЛ-15 у стромальних клітинах, ІЛ-17 – в інфільтруючих Т-клітинах, ІFN- γ – у базальних і стромальних клітинах, ІЛ-8 – в епітеліальних клітинах) проліферації простатичної тканини [18]. Прозапальні цитокіни TNF- α і ІЛ-6 також мають високу експресію в тканині ПЗ у поєднанні з гістологічним запаленням, що свідчить про важливу роль запалення у патогенезі ДГПЗ [20].

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез ДГПЗ реалізація різних ланок запального процесу (активація індукції експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і 5-ліпооксигенази в нормальних епітеліальних клітинах) призводить до значного підвищення швидкості й потужності проліферативних процесів [21]. В одному з досліджень було встановлено, що у близько 79% хворих на ДГПЗ плазмовий рівень ІЛ-17, що продукується активованими Т-клітинами, є підвищеним і таким, що впливає на підвищення експресії ЦОГ-2 [4]. Це підтверджується і дослідженням [19], яке вказує на антигенну компетентність простатичної стромальної тканини, що здатна активувати алоантиген-специфічні CD4+ Т-клітини для вироблення ІFN- γ та ІЛ-17. Тобто стромальні клітини ПЗ здатні індукувати та підтримувати реакцію автоімунної відповіді [22]. Активація феномену місцевої гіпоксії виступає в якості медіатора запалення з індукцією більш низьких рівнів активних форм кисню (АФК) і сприянням процесів трансдиференціації фіброblastів у міофіброblastи й неоваскуляризацією. Гіпоксичні умови у стромі ПЗ стають активаторами секреції факторів росту, а саме: факторів

росту ендотелію судин, факторів росту фіброblastів, FGF-7, TGF- β , FGF-2 і ІЛ-8 [17], які можуть індукувати й посилювати гіперпластичну трансформацію ПЗ.

Одним із провідних факторів може виступати TGF- β – запальний цитокін, регулятор стромальної проліферації й диференціації при ДГПЗ, що вважається за ключовий фактор андрогенного контролю росту ПЗ [23, 24], а експресія білка трансформуючого фактора росту β -рецептора II (TGFBR2) у хворих на ДГПЗ характеризувалася наочним зв'язком між фарбуванням стромі TGFBR2 і збільшеним об'ємом ПЗ [25].

Запальний процес у тканинах ПЗ може вважатися «мішенню» для профілактики й лікування ДГПЗ, тому для лікування ДГПЗ і були випробувані *in vitro* та *in vivo* різні протизапальні засоби [2, 26–29]. Деякі препарати здатні зменшувати об'єм ПЗ, діючи на певні ланки запального процесу, а саме: шляхом прямої дії на антиапоптотичний білок bcl-2, опосередковано через шлях ЦОГ-2 або за допомогою поки що невідомих механізмів впливу.

У сучасній урології фітотерапія – один із найпопулярніших методів лікування ДГПЗ. Одним з основних механізмів дії рослинних засобів є антипроліферативний і протизапальний ефекти біологічно активних речовин [8, 29–33]. Проведено різні дослідження, деякі з них [29] стверджують, що у пацієнтів після застосування традиційних фітопрепаратів при ДГПЗ відбувається вірогідне зменшення відсотка запальних інфільтратів у інтраопераційних зразках тканини ПЗ, що свідчить про наявність протизапальних властивостей субстанцій.

Результати більшості світових досліджень демонструють, що потенціал протизапальних засобів у запобіганні прогресуванню ДГПЗ заслуговує ретельного вивчення [34], а найбільш вдалим з точки зору комплаєнтності, ефективності й історичного досвіду, є лікарські рослинні препарати.

За останні 30–40 років рослинні засоби лікування ДГПЗ стали альтернативою сучасним неспецифічним протизапальним, антибактеріальним та іншим препаратам. Основним направленням терапії початкових стадій ДГПЗ вважають призначення рослинних інгібіторів 5 α -редуктази, з яких найвідомішим є рослинний екстракт *Serenoa repens* (SESr), що значно поширений у світі і має одну з найбільш достовірних доказових баз, створених на основі багаторічних досліджень лікарів Європи, Азії й Америки [31, 35, 36].

У присвячених SESr сучасних метааналізах досить чітко викладені механізми дії й докази його високої клінічної ефективності [11]. Було встановлено, що SESr здатний надавати вибіркового антиандрогенного, протизапального [27], протинабрякового, пролактин-модулюючого й антипроліферативного ефектів [37], реалізація яких сумарно дозволяє вплинути як на зменшення процесів вузлової гіперпроліферації, так і на зменшення об'єму ПЗ.

Слід зазначити, що механізми реалізації ефектів екстракту SESr в осіб із ДГПЗ вирізняються своєю мультифакторіальністю. Щодо його протизапальної дії, то дослідження *in vitro* та *in vivo* довели, що екстракт SESr здатен:

- впливати на каскад арахідонової кислоти, пригнічуючи вироблення простагландинів і 5-ліпоксигеназних метаболітів арахідонової кислоти;

- змінювати статус запалення, зменшуючи інфільтрації лімфоцитів групи В, ІЛ-1b, TNF-а й експресію прозапальних генів і збільшуючи експресію протизапальних генів;
- пригнічувати ранні стадії інфільтрації лейкоцитів, перешкоджаючи притяганню та прикріпленню моноцитів і Т-клітин [38].

Згідно з результатами дослідження впливу SESr на тканини ПЗ пацієнтів із діагностованим запаленням ПЗ, під час терапії SESr встановлено значне зниження ступеня запалення під час проведення біопсії. Застосування SESr знижувало як поширення, так і агресивність запалення в одного й того самого пацієнта із запаленням ПЗ [38].

Крім визнаних протизапальних ефектів пригнічення 5-ліпооксигенази, сучасними дослідженнями було встановлено феномен впливу у вигляді існування більш високих рівнів індексу апоптозу (відношення Вах до Bcl-2) і каспаз-3 в інтраопераційному матеріалі ПЗ осіб, які отримували 320 мг Serenoa repens протягом 3 міс. Нормативне відношення Вах до Bcl-2, що використовується в якості індексу апоптозу, визначалося значно більшим у простатичній тканині осіб, які отримували вищевказане лікування. На тлі вживання SESr було встановлено зниження рівня регулятора апоптозу 116 kDa poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, що передбачало підвищену активність каспаз-3 у тканині ПЗ [39].

Навіть з урахуванням великої кількості сучасної інформації та значної обізнаності у гістологічних і клінічних аспектах ДГПЗ, нам мало відомо про молекулярні механізми прогресування цього захворювання. У даному контексті цікавим є дослідження впливу SESr на експресію профілів мРНК у первинних стромальних клітинах зразків тканини ДГПЗ [40]. Згідно з дослідженням, вплив SESr полягав у формуванні змін паттернів експресії зазначених генів, які фіксували в експерименті *in vitro* вже через 3 год після введення субстанції до клітинного субстрату.

Наведене вище доводить наявність впливу SESr на численні гени, що стосувалися проліферативних і прозапальних шляхів регуляції процесів апоптозу (IL1B, IL1A, CXCL6, IL1R1, PTGS2, ALOX5, GAS1, PHLDA1, IL6, IL8, NFkBIZ, NFKB1, TFRC, JUN, CDKN1B та ERBB3). Використання SESr сприяло послабленню стимулюючих ефектів певних прозапальних цитокінів (IL-6, IL17, IL15) у клітинах ПЗ з ознаками доброякісної гіперплазії.

Експеримент підтверджує клінічну ефективність субстанції SESr, що здатна регулювати зниження вираженості запального компоненту у тканині ПЗ, зменшуючи ризик розвитку як ДГПЗ, так і інших захворювань (ХП, інтраепітеліальна неоплазія). Призначення SESr протягом 3 міс у пацієнтів із ДГПЗ сприяло значному зниженню деяких показників запалення (IL-1b, TNFalpha) [41].

До можливих додаткових механізмів позитивного впливу SESr на стан ДГПЗ можна віднести інгібіцію гіперпроліферативних процесів за допомогою зв'язування пролактину з рецепторами в залозі й антиестрогенного ефекту SESr [42]. Дослідження ефекту SESr у чоловіків із ДГПЗ встановило феномен блокади проліферації епітеліальних клітин простати зі знижен-

ням рівня епідермального фактора росту в природних умовах після 3 міс лікування [26].

Аналогічні тенденції ефективності екстракту SESr було встановлено щодо зменшення вираженості реалізації базального фактору росту [43]. Такі молекулярні ефекти SESr посилюють клінічний стан хворих на ДГПЗ із покращенням реалізації протизапального і протинабрякового ефектів екстракту шляхом інгібіції синтезу простагландинів [43], метаболітів 5-ліпооксигенази й арахідонової кислоти в ПЗ, активних кислотних радикалів в нейтрофільних гранулоцитах людини [44].

Відомо про здатність SESr модулювати експресію безлічі генів, пов'язаних із запаленням. У міжнародному рандомізованому подвійному сліпому контрольованому тамсулозином дослідженні було встановлено зниження середньої експресії генів 65,4% мРНК-маркерів. На 90-й день також спостерігалось зменшення кількості пацієнтів, у яких виявлено відповідні білки, що потенційно виділяються з сечею. Особливу увагу було привернуто до інгібуючого фактора міграції макрофагів (MIF). MIF – це давно відомий Т-клітинний цитокін, що вважається ключовим медіатором вродженого імунітету та плейотропним запальним цитокіном. У пацієнтів, які отримували SESr і надмірно експресували MIF на початковому рівні, спостерігалась вища відповідь на І-PSS порівняно з іншими пацієнтами тієї самої групи (середня зміна І-PSS: 6,4 проти 4,5 відповідно). MIF відіграє ключову роль у патогенезі гострих і хронічних запальних захворювань, сприяючи й посилюючи залучені запальні реакції, такі, як виживання моноцитів/макрофагів або вивільнення запальних цитокінів. Отже, пряма дія екстракту SESr на експресію MIF робить це додатковою перевагою у лікуванні ДГПЗ [45].

Формування хронічного запального компоненту в простаті є досить поширеним, практично універсальним процесом, що виникає у разі реалізації мультифакторіальної чинника, з яких спадкові особливості простатичної тканини й рання мікробна контамінація відіграють провідну роль у формуванні проліферативних процесів різного генезу (доброякісна гіперплазія, запальна атрофія/гіперпроліферація, інтраепітеліальна неоплазія).

Гістологічний аспект поєднання осередків доброякісної гіперплазії із вогнищами хронічного запалення в тканинах ПЗ є фактором взаємного обтяження, що сприяє швидкому клінічному прогресуванню стадій ДГПЗ і ризику розвитку раку ПЗ (РПЗ). Роль запалення у розвитку РПЗ може бути зумовлена наявністю тривалого підвищеного місцевого рівня його медіаторів, які сприяють формуванню як генетичних (геномна промоція канцерогенезу), так і метаболічних (високий вміст прозапальних факторів, висока активність оксидантного стресу) умов різкого порушення регуляції апоптозу.

Це узгоджується з припущенням, що зміни в генах, задіяних у запальних каскадах, здатні спричинити промоцію канцерогенезу, тому стратегія спроб корекції генетичного поліморфізму за умов ДГПЗ повинна містити потужний антифлогогенний компонент [46, 47].

Тривалому використанню екстракту SESr у чоловіків не тільки із ДГПЗ, а й із ХП, присвячено велику кількість наукових робіт. Такий від монотерапії вважа-

ється перспективним напрямком корекції певних порушень сечостатевої системи у хворих як на ДГПЗ, так і на ХП. Існує науково обґрунтована думка, що реалізація фармакодинамічних ефектів впливу SESr на проліферативні процеси в ПЗ здатна за певних умов виступати в якості профілактики ризику виникнення РПЗ.

Доведено, що фармакологічні ефекти SESr повністю відповідають патогенетичній суті профілактики основних захворювань ПЗ запального й гіперпластичного генезу. Вони спрямовані на зниження вираженості таких ключових процесів, як гіперпроліферація та

хронічна запальна реакція, що з успіхом демонструє клінічне використання екстракту *Sergenoa repens*.

В Україні проводиться багаторічне мультицентрове дослідження впливу *Sergenoa repens* на клінічний стан хворих на ДГПЗ, попередні дані якого продемонстрували обнадійливі результати відносно ефективності SESr у комбінації з α -адреноблокатором тамсулозином [48].

Подальші дослідження протизапальних ефектів *Sergenoa repens* допоможуть більш детально розкрити можливості його впливу на запальний компонент у патогенезі ДГПЗ.

Відомості про авторів

Гурженко Юрій Миколайович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Спиродоненко Володимир Володимирович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

Information about the authors

Gurzhenko Yuriy M. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Spyrydonenko Volodymyr V. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

- Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, Laze J, Djavan B. Benign prostatic hyperplasia: Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol.* 2013;23(1):5-10. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835abd4a.
- Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, et al. Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol.* 2003;43(2):164-75. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00548-1.
- Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol.* 1979;121(6):755-60. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56980-3.
- Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol.* 2006;16(1):25-9.
- Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1784-91. doi: 10.1097/01.ju.0000133655.71782.14.
- Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005;40(3):121-8. doi: 10.1016/j.exger.2004.12.008.
- Djavan B, Eckersberger E, Espinosa G, Kramer G, Handisuryab A, Lee C, et al. Complex mechanisms in prostatic inflammatory response. *Eur Urol Suppl.* 2009;8:872-8. doi: 10.1016/j.eursup.2009.11.003.
- Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007;51(5):1202-16. doi: 10.1016/j.euro.2006.12.011.
- Steiner GE, Djavan B, Kramer G, Handisurya A, Newman M, Lee C, et al. The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. *Rev Urol.* 2002;4(4):171-7.
- Fibbi B, Penna G, Morelli A, Adorini L, Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl.* 2010;33:475-88. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x.
- Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006;175:1422-6. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00708-1.
- Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, Sharif H, Hudd C, Karim OM, et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.* 2007;100:327-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06910.x.
- Kang TW, Oh BR, Kim KW, Min KD, Kwon DD, Ryu SB. Clinical significance of prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2003;44:278-82. doi: 10.4111/kju.2009.50.10.1014.
- Kefi A, Koseoglu H, Celebi I, Yurukoglu K, Esen A. Relation between acute urinary retention, chronic prostatic inflammation and accompanying elevated prostate-specific antigen. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(2):155-60. doi: 10.1080/00365590500497960.
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT, et al. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study. *J Urol.* 2005;173(Suppl):346.
- Baltaci S, Orhan D, Cogus C, Turkolmez K, Türkölmez K, Tulunay O, Gögüs O. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma. *BJU Int.* 2001;88(1):100-03. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02231.x.
- Berger AP, Kurt K, Bektic J, Rogatsch H, Steiner H, Bartsch G, et al. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate.* 2003;57(1):57-65. doi: 10.1002/pros.10279.
- Gregoire R, Descazeaud A, Nicolayew N, Terry S, Sirab N, Vacherot F, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate.* 2009;69(16):1774-80. doi: 10.1002/pros.21027.
- Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate.* 2002;52(1):43-58. doi: 10.1002/pros.10084.
- Wang L, Liu Z, Yang L, Zhao H, Yue C, Li J, Han L. Expression of IL-6 and TNF- α in benign prostatic hyperplasia combined with histological inflammation. *Discussion of Clinical Cases.* 2016;3(1):11-5. doi: 10.5430/dcc.v3n1p11.
- Gradini R, Realacci M, Petrangel E, Di Silverio F, Russo M. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology. *J Pathol.* 1999;189(2):224-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199910)189:2<224::AID-PATH422>3.0.CO;2-K.
- Bao B, Thakur A, Li Y, et al. The immunological contribution of NF- κ B within the tumor microenvironment: A potential protective role of zinc as an anti-tumor agent. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1825(2):10.1016/j.bbcan.2011.11.002. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.11.002.
- Tang J, Yang JC. Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol.* 2009;25(3):312-7. doi: 10.4103/0970-1591.56179.
- Wen S, Chang H-C, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C. Stromal Androgen Receptor Roles in the Development of Normal Prostate, Benign Prostatic Hyperplasia, and Prostate Cancer. *Am J Pathol.* 2015;185(2):293-301.
- Descazeaud A, Weinbreck N, Gregoire R, Vacherot F, Abbou CC, Labrousse F, et al. Transforming growth factor β -receptor II protein expression in benign prostatic hyperplasia is associated with prostate volume and inflammation. *BJU Int.* 2011;108(2 Pt 2):23-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09699.x.
- Dennis L, Lynch CF, Tornes JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urol.* 2002;60(1):78-83. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01637-0.
- Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, Albanesi L, Pannunzi LP, Ciccariello M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men

- with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2005;47:72-9. doi: 10.1016/j.eururo.2004.08.024.
28. Djavan B. Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life. *Urol.* 2003;62(3 Suppl 1):6-14. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00589-2.
29. Elkahwaji JE, Zhong W, Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate.* 2007;67(1):14-21. doi: 10.1002/pros.20445.
30. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:272-7. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1192.
31. Lowe F, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2002;12:15. doi: 10.1007/s11934-002-0050-3.
32. Naber K, Weidner W. Chronic prostatitis: an infectious disease? *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:157-61.
33. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:366-81.
34. Dehong C, Ruonan S, Lei P, Jinze L, Yin H, Zeyu C, et al. Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging. *Front Immunol.* 2022;13:842008. doi: 10.3389/fimmu.2022.842008.
35. Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, Giannarini G, Abbinante M, Bartoletti R, et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep.* 2014;15(12):463. doi: 10.1007/s11934-014-0463-9.
36. Farray C, Bard JA, Wetzel JM, Chiu G, Shapiro E, Tang R, et al. The α 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human α 1c subtype. *Mol Pharmacol.* 1994;45(4):703-08.
37. Berges RR, Pientka L, Hufner K, Senge T, Jonas U. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur. Urol.* 2001;39:682. doi: 10.1159/000052527.
38. Gravas S, Samarinas M, Zacharouli K, Karatzas A, Tzortzis V, Koukoulis, et al. The effect of hexanic extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol.* 2019;37(3):539-44. doi: 10.1007/s00345-018-2409-1.
39. Vela-Navarrete R, Escibano-Burgos M, Farre AL, Garcia-Cardoso J, Manzarbeitia F, Carrasco C. *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. doi: 10.1097/01.ju.0000150533.94952.25.
40. Zhou T, Yang Y, Zhang H, Che Y, Wang W, Lv H, et al. *Serenoa Repens* Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells. *Technol Cancer Res Treat.* 2014;14(6):12-6. doi: 10.7785/tcr.2012.500417.
41. Navarrete RV, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, Farré AL. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol.* 2003;44(5):549-55. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00368-3.
42. Plosker GL, Brogden RN. *Serenoa repens* (permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging.* 1996;9(5):379-95. doi: 10.2165/00002512-199609050-00008.
43. Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;57(3):299-304. doi: 10.1016/s0952-3278(97)90548-2.
44. De Marzo AM. Pathological and molecular mechanisms of prostate cancerogenesis: implications for diagnosis, prevention and treatment. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):459-77. doi: 10.1002/jcb.10747.
45. Latil A, Petrisans M-T, Rouquet J, Robert G, De la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2015;75(16):1857-67. doi: 10.1002/pros.23059.
46. Goldstraw MA, Fitzpatrick JM, Kirby RS. What is the role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *BJU Int.* 2007;172(5 Pt 2) 1-2. doi: 10.1097/01.ju.0000142058.99614.ff.
47. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastain PJ, Platz EA. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2004;26(7):1170-81. doi: 10.1093/carcin/bgh317.
48. Gorpichenko II, Gurzhenko YUN, Klimenko PM, Shulyak AV, Spiridonenko W. Issledovaniye Prospekt 2 (PROStamol: PERSpektivnyy Kombinirovannyi Terapii) pri DGPZH. *Zdorov'ye muzhchiny.* 2012;(1):5660.

Стаття надійшла до редакції 04.05.2021. – Дата першого рішення 10.05.2022. – Стаття подана до друку 16.06.2022