

УДК 616.62+616.643]-085:[616.65-007.61+616.65-002.2]:61665-006.6-084

# Новий підхід до медикаментозного лікування пацієнтів із симптомами нижніх сечових шляхів, зумовлених доброякісною гіперплазією простати та хронічним простатитом. Чи можлива профілактика раку простати? (Огляд літератури)

О.Д. Нікітін, Я.М. Клименко, М.О. Ясинецький, Г.Д. Рєзніков, В.І. Сич

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Актуальною проблемою сьогодення вважають наявність симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) у чоловіків. СНСШ – вкрай поліетіологічна проблема, проте велику її частину становить доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ).

На окрему увагу заслуговує проблема хронічного простатиту (ХП) у пацієнтів похилого віку з ДГПЗ. У цієї категорії хворих більш виражені симптоми порушення функції нижніх сечових шляхів. Терапія пацієнтів з ДГПЗ та ХП спрямована на зменшення вираженості СНСШ та покращення якості життя, а також на запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних із збільшенням передміхурової залози та інфравезикальною обструкцією, таких, як гостра затримка сечовипускання, рецидивна інфекція сечових шляхів.

Сучасні дослідження продемонстрували, що комбінації рослинних препаратів з тамсулозином були більш ефективними, ніж монотерапія  $\alpha$ -адреноблокаторами. Саме тому фітотерапію вважають альтернативою в лікуванні ХП як первинної терапії і при початкових стадіях ДГПЗ у складі комплексної терапії з іншими препаратами. На відміну від «традиційних» засобів, до складу яких входить один компонент, трендом сьогодення є полікомпонентні фітопрепарати.

Проаналізовано натуральний комплексний препарат, призначений для нормалізації гормонального балансу у чоловіків при ДГПЗ, що має у своєму складі екстракт пальми пилящої (*S. Repens*), 3,3'-диіндоліметан, екстракт насіння гарбуза, ресвератрол, лікопен.

Перевагою натурального комплексу для нормалізації гормонального балансу у чоловіків при ДГПЗ є те, що його можна призначати при появі перших ознак СНСШ, що забезпечить запобігання прогресії ознак захворювання та появу ускладнень.

Урологи отримали в свій арсенал чудовий засіб, який можна використовувати для ефективного лікування СНСШ у хворих на ДГПЗ та ХП, а також для усунення післяопераційної дизурії.

**Ключові слова:** фітопрепарат, симптоми нижніх сечових шляхів, доброякісна гіперплазія простати, хронічний простатит, лікування.

## A new approach for medicamentous treatment of patients with lower urinary tract symptoms caused by benign prostate hyperplasia and chronic prostatitis. Is it possible to prevent the prostate cancer?

O.D. Nikitin, Ya.M. Klymenko, M.O. Yasynetskyi, H.D. Reznikov, V.I. Sych

Today the lower urinary tract symptoms (LUTS) in men are the actual problem. LUTS is an extremely polyetiological problem, but benign prostate hyperplasia (BPH) is the most often reason for its development.

The problem of chronic prostatitis (CP) in patient of the older age with BPH is of great importance. These patients have the most pronounced symptoms of the lower urinary tract dysfunction. The therapy of patients with BPH and CP must lead to reducing of LUTS and improvement of quality of life, as well as to complications prevention associated with prostate enlargement and intravesical obstruction, such as acute urinary retention, recurrent urinary tract infection.

The modern researches have presented that the combinations of herbal preparation with tamsulosin were more effective than monotherapy with  $\alpha$ -adrenoblockers. That is why phytotherapy is considered an alternative option in the treatment of CP as first-line therapy and for the BPH initial stages in the complex treatment with other drugs. In contrast to "traditional" measures with one component, today multicomponent herbal preparations are popular.

A natural complex preparation which contains saw palmetto extract (*S. Repens*), 3,3'-diindolylmethane, pumpkin seed extract, resveratrol, lycopene for hormonal balance normalization for men with BPH was analyzed.

The advantage of the natural complex hormonal balance normalization for men with BPH is that it can be prescribed for the first LUTS signs that can prevent the symptoms progression and development of complications.

Urologist received the preparation for effective LUTS treatment in patients with BPH and CP, as well for removal of postoperative dysuria.

**Keywords:** herbal medicine, lower urinary tract symptoms, benign prostate hyperplasia, chronic prostatitis, treatment.

Симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ) – серйозна проблема у чоловіків, що мають тенденцію до прогресування з віком. Незважаючи на те, що НСШ є вкрай поліетіологічною проблемою, велику частину в останньому випадку становить доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). НСШ пов'язані з ДГПЗ, стають великою соціальною проблемою як для пацієнтів похилого віку, так і для систем охорони здоров'я, збільшуючи частоту госпіталізацій, тривалість непрацездатності та інвалідизацію, а також витрати на амбулаторне лікування [1].

Безперечно, на сьогодні основною опцією лікування пацієнтів із ДГПЗ є медикаментозна терапія. Арсенал фармакологічних засобів рекомендаційної бази дозволяє реалізувати персоналізований підхід щодо різних форм НСШ як у рамках монотерапії, так і в комбінації запропонованих груп препаратів [2]. Однак не можна не помічати низку побічних ефектів, властивих медикаментозним засобам, які, безумовно, підсумовуються при призначенні комбінованого лікування. Це істотно знижує комплаєнтність терапії НСШ. За даними літератури, частота відмови від запропонованого лікування протягом року варіює від 20% до 80%. Використання альфа-1-адреноблокаторів та інгібіторів 5-альфа редуктази, М-холінолітиків, інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу пов'язане з ризиком розвитку серцево-судинних, гастроінтестинальних, когнітивних, еякуляторних розладів та еректильної дисфункції [3].

Хронічний простатит (ХП) – найпоширеніше урологічне захворювання у чоловіків молодого та середнього віку. За деякими даними, у 35–50% чоловіків хоча б один раз у житті виникали симптоми, характерні для простатиту. Нерідко ХП супроводжує доброякісну гіперплазію передміхурової залози [4]. Негативний вплив ХП на копулятивну та репродуктивну функції призводить до психологічних проблем у чоловіків, впливає на демографію, зумовлюючи соціальну важливість проблеми. Запалення передміхурової залози впливає на  $\alpha$ -адренорецептори, розташовані в шийці сечового міхура, у тканині залози, що посилює іритативну та обструктивну симптоматику, знижує якість життя пацієнтів, збільшує ймовірність розвитку ускладнень [5].

Виходячи з даних, представлених в основних національних керівництвах, можна зробити висновок, що дієвої терапії для багатьох форм ХП не існує. Ефективність лікування досягається застосуванням антибактеріальних препаратів лише при ХП, спричиненому встановленими збудниками. Під час призначення антибіотикотерапії слід керуватися результатами бактеріальних посівів та чутливістю штамів мікроорганізмів. Водночас слід враховувати будь-які лікарські взаємодії та/або протипоказання [6].

Також у рекомендаціях описується можливість застосування інших класів препаратів –  $\alpha$ -адреноблокаторів, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), м-холінолітиків, ботулотоксину, фітотерапії. Однак дані про абсолютну ефективність, що дозволяє зі стовідсотковим клінічним успіхом застосовувати той чи інший препарат, у терапії ХП немає [2, 6].

Заслуговує на увагу проблема ХП у пацієнтів похилого віку із ДГПЗ, позаяк у цієї категорії осіб більш

виражені симптоми порушення функції нижніх сечовивідних шляхів.

Виходячи із зазначених вище патофізіологічних механізмів, виділяють такі основні типи патогенетичної та симптоматичної фармакотерапії ДГПЗ:

- активне спостереження;
- фітотерапія;
- застосування  $\alpha$ -адреноблокаторів;
- застосування інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази.

Незважаючи на недостатність міжнародних клінічних досліджень щодо доведеної ефективності лікарських препаратів рослинного походження, фітотерапія ХП та ДГПЗ залишається популярною як в Україні, так і в інших країнах. Так, у низці країн Європи і США на частку фітотерапії припадає до 40% усіх призначень за даних нозологій [7].

Терапія пацієнтів із ДГПЗ та ХП спрямована на зменшення вираженості НСШ та покращення якості життя, а також на запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних зі збільшенням передміхурової залози та інфравезикальною обструкцією, таких, як гостра затримка сечовипускання і рецидивна інфекція сечових шляхів. Сучасні дослідження також продемонстрували, що комбінації рослинних препаратів із тамсулозином були більш ефективними, ніж, наприклад, монотерапія  $\alpha$ -адреноблокаторами.

З огляду на це фітотерапія розглядається як альтернатива в лікуванні ХП, так і первинна терапія при початкових стадіях ДГПЗ у складі комплексної терапії з іншими препаратами [7, 8]. Крім цього, важливо звернути увагу на роль фітотерапії у хворих на ДГПЗ з дизурією в післяопераційний період. Це досить велика кількість пацієнтів, які перенесли операцію, сподіваються на відновлення сечовипускання «без дизурії» і не отримують очікуваного ефекту.

Трендом сьогодення є полікомпонентні фітопрепарати на відміну від «традиційних» фітозасобів, які мають одну складову.

Біологічно активні компоненти, що входять до складу нового фітозасобу Аденофіт-форте, ефективно впливають на передміхурову залозу за рахунок доведених властивостей компонентів препарату щодо простати, а саме:

- антиандрогенний ефект – блокування зв'язування ДГТ з рецепторами – пригнічення активності 5 $\alpha$ -редуктази;
- сповільнення росту тканин передміхурової залози;
- зниження ризику злоякісної трансформації клітин передміхурової залози;
- протизапальна та протинабрякова дія;
- антиоксидантна та антипроліферативна властивості.

До складу препарату Аденофіт-форте входять: *Екстракт пальми пилящої (Serenoa Repens)* – містить фітостероли, каротин, жирні кислоти, танін, що мають антиандрогенні властивості за рахунок пригнічення ферменту 5- $\alpha$ -редуктази і ароматази (зі свого боку 5- $\alpha$ -редуктаза каталізує перетворення тестостерону в дигідротестостерон, який відіграє важливу роль у патогенезі доброякісної гіперплазії простати). Покращує абсорбцію холестерину і виведення його з організму [9].

3,3'-диіндолілметан (DIM) – один з активних метаболітів індол-3-карбінолу, що утворюється з двох його молекул, який має більш стабільну структуру, властивість пригнічувати чутливість андрогенових і естрогенових рецепторів, що відіграють важливу роль у розвитку ДГПЗ. DIM сприяє посиленню і підтримці активності природних систем організму за наявності хронічних запальних процесів, утилізуючи токсичні продукти розпаду. Має антиоксидантні та антипроліферативні властивості [10].

Ресвератрол – природний поліфенол, що сприяє здоровому довголіттю, пригнічує процеси окислення, нейтралізує дію вільних радикалів, які можуть призвести до ураження органів і систем, мутації та трансформації клітин. У комбінації з DIM підсилює його дію.

Екстракт насіння гарбуза – містить аміносполуки кукурбітін і жирні олії, які характеризуються відновними, антиоксидантними та імуномодулювальними властивостями. Насіння гарбуза також є джерелом цинку, який відіграє важливу роль у функціонуванні сечостатевої системи у чоловіків, сприяє нормалізації функціонального стану передміхурової залози при аденомі, посилює статеву функцію.

Лікопен – пігмент з групи каротиноїдів, потужний антиоксидант, що захищає клітини організму людини від впливу вільних радикалів. Саме він надає червоний колір томатам. Організм людини не може синтезувати цю речовину і отримує його виключно з їжею. Встановлено, що лікопін і лікопінвмісні продукти сприяють зниженню ризику злоякісної трансформації клітин передміхурової залози і розвитку гіперпроліферативних процесів у передміхуровій залозі.

Екстракт *Serenoa repens* оцінюють як лікарський препарат з визнаною ефективністю та безпекою, він використовується найдовше серед відомих фітокомпонентів і має найбільшу доказову базу [9, 11].

Виділяють декілька можливих механізмів дії гексанових екстрактів *Serenoa repens*, які можуть зумовлювати застосування цих лікарських засобів у лікуванні ДГПЗ. Вони пригнічують синтез простагландинів у ПЗ, знижують секрецію глобуліну, що зв'язує статевий гормон у печінці; мають цитотоксичний вплив на клітини ПЗ; надають блокуючу дію на андрогенові рецептори; інгібують проліферацію простатичного епітелію, індукованого факторами росту, а також зменшують активність 5 $\alpha$ -редуктази.

Вважається, що гексанові екстракти *S. Repens*:

- інгібують синтез простагландинів та лейкотрієнів за рахунок блокади каскаду арахідонової кислоти,
- знижують експресію різних генів, що беруть участь у запальному процесі,
- стимулюють експресію протизапальних факторів,
- зменшують кількість імунних клітин (В-лімфоцитів) та концентрацію інтерлейкіну 1- $\beta$ , фактора некрозу пухлини  $\alpha$ .

Гексановий екстракт *S. repens* впливає не тільки на активність 5 $\alpha$ -редуктази, а й на різні фази метаболізму андрогенів, гальмує зв'язування дигідротестостерону з андрогеновими рецепторами. Це пояснює антиестрогенний ефект, який, крім того, ще обумовлений

зменшенням кількості естрогенових рецепторів у ПЗ зниженням стимуляції пролактином гіперпластичних процесів [12]. Також екстракт *S. repens* має властивості блокатора  $\alpha$ -1-адренорецепторів.

Існує низка добре організованих короткострокових досліджень екстракту *S. repens*, що охоплювали період спостереження від 1 до 6 міс [13, 14]. Пізніше були проведені дослідження різного дизайну з тривалішим періодом спостереження – від 1 до 5 років [9, 11–14]. У більшості цих досліджень зазначено статистично достовірне зниження загального бала за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (International Prostate Symptom Score, IPSS) на 40% протягом усього періоду спостереження. Під час проведення роздільного аналізу іритативних та обструктивних симптомів відзначено зниження обох типів симптомів. Показник якості життя покращувався в середньому протягом перших 6 міс лікування та зберігався на одному рівні протягом усього періоду спостереження тривалістю до 5 років. Позитивну динаміку також спостерігали щодо урофлоуметричних параметрів. Так, максимальна швидкість сечовипускання збільшувалася не менше ніж на 35% [15, 16].

Отже, вміст екстракту *S. Repens* у складі Аденофіту-форте навряд чи можна вважати несподіванкою. Водночас диіндолілметан, який входить до складу препарату, насправді може вважатися революційним.

Як відомо, рак передміхурової залози є найбільш поширеним онкологічним діагнозом та другою провідною причиною смерті від раку серед чоловіків. Дієтичні фактори стали одним з потенційних факторів, що модифікують ризик розвитку раку передміхурової залози. Зокрема, споживання овочів сімейства хрестоцвітих, таких, як броколі, брюссельська та цвітна капуста, пов'язане зі зниженням захворюваності на рак. Високе споживання овочів сімейства хрестоцвітих було пов'язано зі зниженням ризику розвитку раку передміхурової залози та менш агресивним перебігом захворювання.

Двома основними біологічно активними сполуками в хрестоцвітих овочах є індол-3-карбінол (ІЗС) та 3,3'-диіндолілметан (DIM) [20]. ІЗС перетворюється на його димерне похідне DIM під час приготування їжі. При додаванні *in vitro* в середовище для культивування клітин ІЗС спонтанно димеризується, утворюючи DIM кількісним і залежним від часу способом. Ці два індоли мають множинні потенційно терапевтичні ефекти при вивченні *in vitro* [10, 17].

Уведення ІЗС та DIM має антипроліферативну та проапоптотичну дію на декілька ліній пухлинних клітин. ІЗС та DIM інгібують ріст клітин, викликають зупинку клітинного циклу G1 та сприяють апоптозу в андроген-незалежних та андроген-залежних клітинах раку передміхурової залози [18].

Результати роботи різних дослідницьких груп продемонстрували, що DIM індукує клітинний апоптоз шляхом пригнічення антиапоптотичних генних продуктів, включаючи Bcl-2, Bcl-xL, сурвівін, білок-інгібітор апоптозу, активізації проапоптотичного білка, вивільнення мітохондріального цитохрому C, активації каспази-9 та каспази-3 [17–20].

У багатьох статтях також повідомляється про антиангіогенний ефект DIM [20]. DIM може пригнічувати ангіогенез різними шляхами. У клітинах PC-3, надекспресуючих PDGF-D (тромбоцитарний фактор росту-D), DIM інгібує інвазію та ангіогенез у клітинній лінії, зменшуючи трубчасте утворення ендотеліальних клітин пупкової вени людини, інвазію клітин за рахунок зниження біодоступності фактора росту ендотелію судин за допомогою пригнічення протеаз, що руйнують позаклітинний матрикс, таких, як матриксна металопротеїназа-9 та активатор плазміногену урокіназного типу [21].

DIM продемонстрував відмінні хіміопротекторні властивості проти канцерогенезу, регулюючи окисно-відновний статус клітин під час окислювального стресу за допомогою антиоксидантного фактора транскрипції Nrf2 та елемента антиоксидантної відповіді. Nrf2 є фактором транскрипції, а елемент антиоксидантної відповіді є критичним регуляторним елементом експресії антиоксидантних ферментів. DIM індукує Nrf2-ARE-опосередковану експресію генів, яка потенційно може посилювати протиракову активність. У кількох моделях на тваринах DIM підвищує експресію BRCA1, що має антиоксидантну активність, і це індукує експресію генів, опосередковану Nrf2-ARE, за допомогою BRCA1-залежного способу. У дослідженнях in vitro DIM діє як поглинач вільних радикалів і справляє антиканцерогенну дію [17–22].

У багатьох публікаціях ідентифіковані ефекти DIM на статеві гормони, рецептори гормонів, включаючи рецептор естрогену та рецептор андрогену, та передачу сигналів. Отже, DIM є унікальним біфункціональним гормональним руйнівником естрогену та андрогену.

Естрогени, зокрема 17-бета-естрадіол (E2), відіграють ключову роль у розвитку та прогресуванні раку передміхурової залози [20, 22]. Їхня дія опосередковується рецепторами естрогену (ER), особливо ER $\beta$  в епітелії передміхурової залози. ER $\alpha$  виявляється переважно в стромальних клітинах передміхурової залози і, мабуть, регулює зростання епітеліальних клітин передміхурової залози, але ER $\beta$  є переважним підтипом ER в епітелії передміхурової залози.

Нове відкриття з використанням нещодавно створених ізоформ-специфічних антитіл продемонструвало, що ER $\beta$  можна розділити на ізоформи ER $\beta$ 1-5 за наявності раку передміхурової залози. Вони проявляють свої естрогенні ефекти шляхом зв'язування з естрогеном та утворенням комплексу естроген-ER, потім поєднуються з послідовностями ДНК у генах (відомих як елементи, що реагують на естроген) для посилення транскрипції чутливих до естрогену генів. Отже, E2 спричинює ризик розвитку раку передміхурової залози [20, 22]. Використовуючи клітини LNCaP, E2-чутливу клітинну лінію E2 індукує проліферацію ракових клітин та стимулює експресію PSA, що, можливо, пов'язано з його впливом на рецептор андрогену, оскільки ця E2-індукована стимуляція може бути пригнічена антиандрогенним препаратом casodex.

ER $\beta$ 2 зазвичай виявляють у цитоплазмі, що є найбільш поширеною ізоформою, проте ERbeta1 переважно розташований в ядрі, а ER $\beta$ 5 – у цитоплазмі. Дослі-

дження також продемонструвало, що ядерний ER $\beta$ 2 (nERbeta2) є незалежним прогностичним маркером недостатності PSA та післяопераційного метастазування (POM), а комбінована експресія як ER $\beta$ 2, так і ER $\beta$ 5 може ідентифікувати пацієнтів з найкоротшим виживанням без POM. Проте в дослідженні з використанням клітин MCF-7 DIM значно знижував експресію мРНК ER $\alpha$  у клітинах раку грудної залози. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний із зв'язуванням DIM як ліганд з ядерним рецептором (AhR) [20].

Чоловічі статеві гормони (андрогени), переважно тестостерон та ДГТ, опосередковують свої ефекти, зв'язуючись з AR, утворюють комплекс рецептору андрогену в цитоплазмі і переміщуються в ядро. Потім комплекс в ядрі зв'язується із сегментом ДНК в андроген-чутливих генах, андроген-чутливим елементом для регулювання транскрипції гена. Включаючи або вимикаючи гени, андроген та AR допомагають спрямовувати розвиток чоловічих статевих ознак. За наявності раку передміхурової залози андроген та AR відіграють вирішальну роль в онкогенезі та розвитку цього захворювання [21].

У дослідженнях in vitro та in vivo [10, 19–22] зазначено, що DIM має антиандрогенний ефект, який знижує рівень AR та PSA. В андрогензалежних клітинах LNCaP DIM пригнічує клітинну проліферацію та стимуляцію DHT синтезу ДНК і ендогенної транскрипції PSA, пригнічує андроген-індуковану транслокацію AR в ядро.

Антиандрогенний ефект DIM не пов'язаний з андрогенним статусом клітин раку передміхурової залози. Результати досліджень структурного моделювання продемонстрували, що DIM схожий за конформаційною геометрією та розподілом поверхневого заряду на встановлений синтетичний антагоніст AR. Ці спостереження обґрунтовують використання DIM при лікуванні гормоночутливого, але, що більш важливо, гормонорезистентного раку передміхурової залози шляхом використання тільки DIM або у поєднанні з іншими терапевтичними засобами [23].

Інтраепітеліальна неоплазія передміхурової залози високого ступеня (HGPI) вважається попередником аденокарциноми передміхурової залози і найбільш імовірною преінвазивною стадією раку. У більшості пацієнтів з HGPI протягом 10 років розвивається карцинома [22]. Результати різних досліджень суперечливі, оскільки незрозуміло, чи HGPI може призвести до підвищення рівня PSA. Розвиток HGPI може включати декілька механізмів, включаючи хронічне або рецидивне запалення, втрату функції регуляторів апоптозу, підвищену експресію ангіогенних білків, втрату інгібітора клітинного циклу p27, вірусну інфекцію або генні мутації. DIM може бути одним із найбільш перспективних агентів у запобіганні перетворення HGPI на рак простати [22, 23].

Вкрай важливим компонент Аденофіту-форте є ресвератрол (3,4',5-тригідроксистильбен) – природний фітоалексин з антиоксидантною та протизапальною дією, міститься у шкірці винограду та в деяких червоних фруктах, таких, як виноград, ягоди, сливи та арахіс. Останнім часом велика увага приділяється ресвератро-

лу (RS) не стільки через його потенційну користь для здоров'я, а саме через захист клітин від запалення та пошкодження, спричиненого окислювальним стресом, а також через його вплив на проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин. На сьогодні молекулярний механізм, за допомогою якого RS проявляє протипухлинну активність, ще повністю не з'ясований, хоча передбачається, що RS може бути залучений до дестабілізації мембранного потенціалу мітохондрій з подальшим порушенням мітохондріальних функцій [24].

У клітинах РПЗ протиракової ефекти ресвератролу, мабуть, пов'язані з його здатністю пригнічувати білок ERK-1/2, а також пригнічувати рівні рецепторів як естрогену, так і інсулінового фактора росту-1 (IGF-1). Зі свого боку це призводить до посилення апоптозу і зменшення клітинної проліферації та метастазування. Як і у випадку з генестейном, епігенетичні дані свідчать, що RS може знижувати рівень метилювання промотора в деяких генах, включаючи гени мікро-РНК. Результати аналізу мікрочипів у клітинах LNCaP та DU145 продемонстрували, що ресвератрол або знижує, або збільшує рівні багатьох мікро-РНК, пов'язаних з пухлиною передміхурової залози. Онкогенні мікро-РНК, які пригнічуються ресвератролом, включають: кластер miP-17-92 (світ-17, miP-18, miP-20a, miP-20b, miP-92b), miP-106a і miP-106b, miP-7, світ-1260, світ-1267 і let-7c. Водночас активовані включають кілька супресорів пухлин, таких, як miP-654-5p, miP-150, miP-149 та miP-152 [25].

Ресвератрол знижує експресію miR-21 в андроген-рецептор-негативної та високоагресивної клітинної лінії людини PC-3M-MM2. Цей ефект пов'язаний із значним зниженням життєздатності, міграції та інвазивності пухлинних клітин [26].

*Лікопін* як основний дієтичний антиоксидант належить до сімейства каротиноїдів, синтезується і міститься в червоних та жовтих фруктах або рослинах. Переважно він є у моркві, кавунах, папаї, плодах червоного перцю, спаржі та петрушці. За структурою лікопін (з хімічною формулою C40H56) є ліпофільним тетрагерпеном.

Через ліпофільні властивості лікопін у нього погана біодоступність, а основним джерелом лікопін у раціоні є транс-ізомер. З іншого боку, в організмі (крові, рідині та тканинах) переважним є цис-ізомер лікопін, який краще розчинний у воді і більш біодоступний. Отже, цей ізомер міг надходити в кров за рахунок кращої адсорбції через травний тракт порівняно з трансформою. Фактично, в умовах *in vitro* може відбуватися зміна транс-ізомеру на цис-ізомер шляхом нагрівання лікопін у харчових джерелах (наприклад, томатній пасти), а в умовах *in vivo* транс-ізомеризація в цис-ізомер здійснюється з використанням ферментів травного тракту та печінки [27].

Доведено фармакологічні ефекти лікопін як природного чи складового компоненту як у традиційній, так і в новій медицині. Багато досліджень довели лікувальні ефекти лікопін щодо зменшення ризику хронічних захворювань. Лікопін може ефективно допомогти у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань та раку. Рівень лікопін в сироватці крові та тканинах значною мірою виступає профілактичним

фактором у зниженні ризику розвитку раку легень та простати [27]. Декілька функцій лікопін, включаючи протизапальну, антиоксидантну та антипроліферативну, є профілактичними або лікувальними при серцевій недостатності та раку. Лікопін може знижувати мутагенез, уловлюючи вільні радикали.

Крім того, нормальна концентрація лікопін у організмі може зупинити ріст ракових клітин за рахунок індукції апоптозу ракових клітин (наприклад, раку передміхурової залози) та впливу на сигналізацію рецептора фактора росту та інгібування прогресування клітинного циклу. Лікопін також здатний взаємодіяти з іншими сполуками, а в поєднанні з лютеїном діє як антиоксидант. Крім того, низька концентрація лікопін з активною формою вітаміну D3 в H1-60 (лінія клітин промієлоцитарного лейкозу людини) впливає на дифракцію клітин та перебіг клітинного циклу.

Лікопін проявляє свою функцію, впливаючи на сигнальні шляхи, інгібуючи або активуючи сигнальні білки. Наприклад, нейропротекторний ефект лікопін опосередковує сигнальні шляхи шляхом інгібування NF-κB (ядерний фактор-κB) та білка JNK (c-Jun N-кінцева кіназа), активації Nrf2 (ядерний фактор, пов'язаний з еритроїдом 2) та BDNF (мозковий нейротрофічний фактор), а також підтримання гомеостазу за рахунок відновлення внутрішньоклітинного Ca<sup>2+</sup> [27].

*Насіння гарбуза* вже давно використовується для лікування розладів сечовипускання і в останні десятиліття знайшло застосування в лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів, спричинених ДГПЗ [28]. Поліпшення СНСШ у чоловіків із ДГПЗ підтверджено клінічною практикою [5–7].

Насіння містить жирні кислоти (≤64% лінолевої кислоти), специфічні дельта-7-стероли, токофероли та мікроелементи [28, 29]. Стерольна фракція насіння гарбуза включає значно поширені дельта-5-стероли, проте основна фракція складається із дельта-7-стеролів, які, як стверджується, пояснюють терапевтичні ефекти і не були виявлені в інших рослинних екстрактах, що використовуються в медицині. Згідно з недавніми аналізами, стабільно високу кількість дельта-7-стеролів було виявлено лише у препаратах, виготовлених із лікарського насіння гарбуза [28].

Пероральне введення високих доз насіння гарбуза та олії з насіння гарбуза знижувало масу простати в експериментальних моделях на тваринах. Ін'єкція олії насіння гарбуза викликала ефекти, що впливають на уродинамічні показники у кроликів. Протизапальна дія олії насіння гарбуза, яка спостерігається на моделі артриту у щурів, також може сприяти клінічному поліпшенню. Наскільки нам відомо, екстракт насіння гарбуза є першим рослинним препаратом, який перевірений відповідно до критеріїв клінічних досліджень Міжнародної консультації з ДГПЗ [29].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні протягом 12 міс екстракт насіння гарбуза та насіння гарбуза порівнювали з плацебо. Розмір вибірки з 1431 рандомізованого пацієнта з ДГПЗ/СНСШ набагато перевищував звичайний масштаб контрольованих досліджень, які проводяться з рослинними та хімічними пре-

паратями. Результати цього дослідження доповнюють докази того, що лікування гарбузовим насінням призводить до поліпшення якості життя за шкалою IPSS. Чисельні поліпшення показників якості життя та ноктурії за шкалою IPSS порівняно з вихідним рівнем були більшими у групах, які вживали гарбузове насіння, ніж у групі, яка застосовувала плацебо [28, 30].

Отже, завдяки компанії «Нутрімед» урологи отримали в свій арсенал чудовий препарат Аденофіт-форте, який можна використовувати для ефективного лікування СНСШ у хворих на ДГПЗ та ХП, а також для усунення післяопераційної дизурії.

Вкрай важливо, що з'явився препарат, який можна призначати всім чоловікам віком від 45 років, які належать до групи так званого «активного спостереження» з метою ефективної профілактики не лише раку простати, а ракових захворювань загалом.

Перевага препарату полягає в тому, що його можна призначити при появі перших ознак СНСШ і забезпечити не лише запобігання прогресії ознак захворювання та появи ускладнень, але й проводити дієву профілактику раку простати. Водночас пацієнти отримують препарат комплексного впливу, який завдяки антиоксидантному, холестеринзнижуючому та антипроліферативному ефекту фактично можна назвати засобом «anti-age» дії.

### Відомості про авторів

**Нікітін Олег Дмитрович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Клименко Ярослав Миколайович** – доцент, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 713-69-99. *E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7719-5067

**Ясинецький Микола Олександрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 606-69-97. *E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4426-1769

**Резніков Геннадій Дмитрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 904-95-33. *E-mail: hennadii.reznikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8603-9851

**Сич Володимир Ігорович** – аспірант, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 734-96-92. *E-mail: sych2077@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3820-110X

### Information about the authors

**Nikitin Oleg D.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Klymenko Yaroslav M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 713-69-99. *E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7719-5067

**Yasynetskiy Mykola O.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 606-69-97. *E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4426-1769

**Reznikov Hennadii D.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 904-95-33. *E-mail: hennadii.reznikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8603-9851

**Sych Volodymyr I.** – MD, PhD student, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 734-96-92. *E-mail: sych2077@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3820-110X

### ПОСИЛАННЯ

- Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male*. 2019;22(1):12-9. doi: 10.1080/13685538.2018.1434772.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol*. 2004;46(5):547-54. doi: 10.1016/j.eururo.2004.07.016.
- Kamalov AA, Takhirzade AM. [Approaches to medical management of patients with high risk of progressing of benign prostatic hyperplasia depending on concomitant erectile dysfunction]. *Urol*. 2018;(3):70-7.
- Ficarra V. Is chronic prostatic inflammation a new target in the medical therapy of lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostate hyperplasia (BPH)? *BJU Int*. 2013;112(4):421-2. doi: 10.1111/bju.12177.
- Vynohradov YV. Evaluation of the efficacy and tolerability of combination therapy for lower urinary tract symptoms in patients with chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. *Experimental Clin Urol*. 2021;14(1):37-43. doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-37-42.
- McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther*. 2007;29(3):387-98. doi: 10.1016/s0149-2918(07)80077-4.
- Bhatt NR, Davis NF, Wijes WP, Bjartell A, Caris C, Patel A, et al. Contemporary use of phytotherapy in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results from the EVOLUTION European registry. *World J Urol*. 2021;39(7):2661-7. doi: 10.1007/s00345-020-03480-w.
- Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015;44(5):745-55. doi: 10.1093/ageing/afv077.
- Kwon Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(6):1599-606. doi: 10.1007/s10068-019-00605-9.
- Wu TY, Khor TO, Su ZY, Saw CL, Shu L, Cheung KL, et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *AAPS J*. 2013;15(3):864-74. doi: 10.1208/s12248-013-9493-3.

11. Gravas S, Samarinas M, Zacharouli K, Karatzas A, Tzortzis V, Koukoulis G, 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.
12. Silvestri I, Cattarino S, Aglian A, Nicolazzo C, Scarpa S, Salciccia S, et al. Effect of *Serenoa repens* (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond).* 2013;10:11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11.
13. Suzuki M, Ito Y, Fujino T, Abe M, Umegaki K, Onoue S, et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacol Sin.* 2009;30(3):227-81. doi: 10.1038/aps.2009.1.
14. Scaglione F. How to Choose the Right *Serenoa repens* Extract. *Eur Urol Suppl.* 2015;14(9):e1464-9. doi: 10.1016/S1569-9056(15)30501-7.
15. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Miñana LB, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int.* 2018;122(6):1049-65. doi: 10.1111/bju.14362.
16. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, et al. Permixon in benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2000;45(3):259-66. doi:10.1002/1097-0045(20001101)45:3<259::aid-pros9>3.0.co;2-g.
17. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, Gupta NS, Chitale DA, Sakr WA, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3, 3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res.* 2016;8(1):166-76.
18. Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, et al. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate.* 1998;34(2):75-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(19980201)34:2<75::aid-pros1>3.0.co;2-i.
19. Zhang WW, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Biomed Res.* 2014;28(5):339-48. doi: 10.7555/JBR.28.20140008.
20. Bosutti A, Zanconati F, Grassi G, Dapas B, Passamonti S, Scaggiante B. Epigenetic and miRNAs Dysregulation in Prostate Cancer: The role of Nutraceu-  
2016;16(11):1385-402. doi: 10.2174/1871520616666160425105257.
21. Kong D, Heath E, Chen W, Cher M, Powell I, Heilbrun L, et al. Epigenetic silencing of miR-34a in human prostate cancer cells and tumor tissue specimens can be reversed by BR-DIM treatment. *Am J Transl Res.* 2012;4(1):14-23.
22. Le HT, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2003;278(23):21136-45. doi: 10.1074/jbc.M300588200.
23. Palomera-Sanchez Z, Watson GW, Wong CP, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH, et al. The phytochemical 3,3'-diindolylmethane decreases expression of AR-controlled DNA damage repair genes through repressive chromatin modifications and is associated with DNA damage in prostate cancer cells. *J Nutr Biochem.* 2017;47:113-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.05.005.
24. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health - A comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(8):1129-41.
25. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward W, Brown K. Clin trials resveratrol. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1215:161-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x.
26. Singh AP, Singh R, Verma SS, Rai V, Kaschula CH, Maiti P, et al. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med Res Rev.* 2019;39(5):1851-91. doi: 10.1002/med.21565.
27. Mirahmadi M, Azimi-Hashemi S, Saburi E, Kamali H, Pishbin M, Hadizadeh F. Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110459. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110459.
28. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, Patz B, Banik N, Engelmann U. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urol Int.* 2015;94(3):286-95. doi: 10.1159/000362903.
29. Damiano R, Cai T, Fornara P, Franzese CA, Leonardi R, Mironi V. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(2):136-43. doi: 10.4081/aiua.2016.2.136.
30. Leibbrand M, Siefer S, Sch n C, Perrinjaquet-Moccetti T, Kompek A, Csernich A, et al. Effects of an Oil-Free Hydroethanolic Pumpkin Seed Extract on Symptom Frequency and Severity in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Pilot Study in Humans. *J Med Food.* 2019;22(6):551-9. doi: 10.1089/jmf.2018.0106.

*Стаття надійшла до редакції 17.10.2022. – Дата першого рішення 20.10.2022. – Стаття подана до друку 29.11.2022*