

Заболевания предстательной железы: патогенетические основы и лечебные возможности энтомотерапии

И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Игорь Валентинович Кузьмин kuzminigor@mail.ru

Обзорная статья посвящена истории создания, биологическим эффектам и клиническому применению энтомологического препарата Аденопросин. Приведены данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о высокой биологической активности препарата, описаны механизмы его лечебного действия. Выполнен анализ фармакологических эффектов Аденопросина, которые обеспечивают его высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость. Показана патогенетическая обоснованность назначения Аденопросина больным хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Ключевые слова: хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, энтомотерапия, Аденопросин

Для цитирования: Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Заболевания предстательной железы: патогенетические основы и лечебные возможности энтомотерапии. Андрология и генитальная хирургия 2022;23(3):29–40. DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-29-40

Prostate diseases: pathogenetic bases and therapeutic possibilities of entomotherapy

I.V. Kuzmin, M.N. Slesarevskaya

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Igor Valentinovich Kuzmin kuzminigor@mail.ru

The review article is devoted to the history of creation, biological effects and clinical application of the entomological drug Adenoprosin. The data of experimental studies are presented, indicating a high biological activity of the drug, the mechanisms of its therapeutic action are described. The pharmacological effects of Adenoprosin were analyzed, which ensure its high clinical efficacy and good tolerability. The pathogenetic validity of the appointment of Adenoprosin in patients with chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia was shown.

Keywords: chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, entomotherapy, Adenoprosin

For citation: Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N. Prostate diseases: pathogenetic bases and therapeutic possibilities of entomotherapy. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(3):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2022-23-3-29-40

Введение

Современные подходы к фармакотерапии начали формироваться по историческим меркам относительно недавно, с середины XIX в., когда бурный прогресс в области химии, физиологии и биологии дал толчок развитию экспериментальной и клинической фармако-

логии. С того времени и по сей день синтезируются химические субстанции, обладающие биологической активностью и лечебным действием. В то же время история человечества насчитывает сотни тысяч лет, и все это время люди использовали для выживания природные продукты среды, в которой они жили. Человек

находил в ней не только пищу, но и то, чем можно было лечить раны и различные недуги. В глубокой древности в разных первобытных сообществах использовали целебные свойства растений и животных. Древние секреты передавались на протяжении тысячелетий от поколения к поколению. Первые письменные упоминания о натуральных лекарственных веществах встречаются в древнеегипетских папирусах Эберса и датируются XVI в. до н. э. До наших дней сохранились древние китайские, тибетские, индийские трактаты, в которых описаны многочисленные рецепты лечебных средств природного происхождения. Подсчитано, что в доколумбовой Америке использовали с медицинскими целями не менее 584 видов животных [1], а в традиционной китайской медицине и сегодня применяются более 1500 лекарственных веществ, имеющих животное происхождение [2].

В современном мире отмечается бурный всплеск интереса к лекарственным средствам природного происхождения. Это обусловлено многими факторами, наиболее важными из которых являются высокая частота аллергических и токсических реакций на синтетические субстанции, появление современных технологий, позволяющих получать более «чистые» целебные компоненты из природных источников, развитие фармакологии, способствующее пониманию механизма лечебного действия этих веществ. Биоактивные соединения природного происхождения широко применяются в фармакотерапии. Более того, они составляют большинство из доступных сегодня терапевтических средств [3]. Подсчитано, что 68 % используемых антибактериальных препаратов созданы на основе натуральных продуктов или их производных [4].

Энтомотерапия – одно из направлений фармакотерапии

Одним из древних, но бурно развивающихся направлений фармакотерапии является энтомотерапия – использование с лечебной целью продуктов жизнедеятельности или тканей насекомых. Длительное время природные лечебные субстанции получали главным образом из растений, водорослей, грибов и тканей животных. В то же время энтомотерапия, используемая в народной медицине, известна не так широко. При этом насекомые составляют около 55 % всего биоразнообразия на нашей планете. Считается, что все насекомые произошли от одного предка (многоножки) более 350 млн лет назад, еще в девонский период. Впоследствии они заселили наземные и пресноводные ниши во всех климатических поясах и во всех регионах – от полярного до пустынного. Такая вездесущность насекомых заставила задуматься о причинах паразитической способности этих живых существ к адаптации. Одним из факторов их приспособляемости к окружающим условиям оказались различные биологически

активные вещества, содержащиеся в тканях насекомых. Успехи фармакологии последних десятилетий позволили идентифицировать многие из них и приступить к созданию на их основе новых терапевтических средств. В настоящее время используются лекарственные препараты из муравьев, пчел, ос, жуков, тараканов, термитов, мух, клопов, мотыльков и других насекомых, а их доказанная биологическая активность включает противомикробный, противогрибковый, противовирусный, цитотоксический, антиоксидантный, противовоспалительный, гепатопротекторный и иммуномодулирующий эффекты, а также способность ингибировать ангиогенез и индуцировать апоптоз [5].

Насекомые принадлежат к классу *Insecta*, в котором насчитывается 29 отрядов. Полагают, что в природе обитают от 3 до 30 млн видов насекомых, но описано только чуть более 1 млн. При этом 81 % известных видов насекомых принадлежат к четырем отрядам: *Coleoptera*, *Diptera*, *Hymenoptera* и *Lepidoptera* [6]. Одним из крупнейших отрядов насекомых является *Lepidoptera* (чешуекрылые), к нему относятся бабочки и мотыльки. Издревле представители этого отряда использовались разными этносами в народной медицине. Высушенные взрослые личинки *Stomphosistis thraustica* (семейство *Gracillariidae*) применяли для купирования лихорадки и увеличения количества молока у кормящих женщин. В Южной Америке мотыльков *Oiketicus kirbyi* (семейство *Psychidae*) употребляли для лечения бронхиальной астмы и в качестве кровоостанавливающих средств [1]. Даже в XXI в. у насекомых отряда *Lepidoptera* находят уникальные целебные свойства. Так, из крыльев тайваньской бабочки *Byasa polyeuctes termessa* (семейство *Papilionidae*) выделили вещество папилистатин, обладающее выраженным цитотоксическим действием и применяемое при раке толстой кишки и поджелудочной железы [7]. В коконе тутовой белой гусеницы *Rondotia menciaana* (семейство *Bombycidae*) обнаружены флавоноиды, обладающие антиоксидантными свойствами и способностью изменять активность ферментов, а у экстракта кокона тутового шелкопряда *Bombyx mori*, также из семейства *Bombycidae*, выявили гиполипидемическую, антиоксидантную и противовоспалительную активность [8].

Результаты экспериментальных исследований энтомопрепарата Аденопросин

Одним из перспективных энтомопрепаратов с доказанной клинической эффективностью является Аденопросин. Он был получен путем экстракции по особой инновационной технологии из личинок представителя рода *Lymantria* непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*). История создания препарата весьма интересна. На рубеже XX–XXI вв. из тканей насекомых рода *Lymantria* на разных стадиях их развития были получены 4 субстанции, в их числе Аденопросин [9, 10].

Проведенные экспериментальные исследования показали их высокую биологическую активность. По результатам экспериментов Аденопросин обладал как иммуностимулирующим, так и противовоспалительным действием [9]. Аденопросин нашел применение при лечении заболеваний урологического профиля и начиная с 2010 г. стал использоваться в Европейском Союзе и ряде стран СНГ, а в 2018 г. был зарегистрирован в России. До начала клинического применения Аденопросина на протяжении почти 10 лет проводились доклинические исследования, показавшие биологическую активность и безопасность препарата. Помимо выраженного противовоспалительного и иммуностимулирующего действия, у него были выявлены антиоксидантный и антипролиферативный эффекты. Аденопросин способен подавлять активность фермента фосфолипазы A2, осуществляющей гидролиз фосфолипидов. Угнетение этого фермента снижает высвобождение арахидоновой кислоты, участвующей в метаболизме важных медиаторов воспалительной реакции — лейкотриенов и простагландинов. Эффекты Аденопросина способствуют уменьшению проницаемости капилляров, снижению отека тканей и улучшению в них микроциркуляции [11, 12].

В 2017 г. были опубликованы результаты экспериментов, проведенных группой исследователей под руководством проф. И.В. Думбрэвяну, явившиеся научной основой клинического применения Аденопросина при заболеваниях предстательной железы [13]. Исследования проводили на 120 крысах-самцах линии Wistar, у которых моделировали острый и хронический асептический простатит. Затем животным вводили исследуемый препарат в виде ректальных суппозиторий в дозе 12,6 мг/кг массы животного, что у человека с учетом коэффициента эквивалентности соответствует 150 мг. В качестве контроля использовали простатический пептидный биорегулятор витапрост в дозе 4,2 мг/кг массы животного, что у человека соответствует 50 мг. Выбор препарата сравнения был обусловлен его широким применением при лечении заболеваний предстательной железы [14]. Лечение острого простатита проводили в течение 7 дней, а хронического — 15 дней. У животных с острым простатитом, леченных Аденопросином, в предстательной железе при морфологическом исследовании отмечали минимальную выраженность воспалительного процесса без признаков застойных явлений, в то время как у нелеченых животных выявляли острый воспалительный процесс с выраженным отеком паренхимы, полнокровием сосудов и атрофией секреторного эпителия. Гистологическое исследование предстательной железы крыс с экспериментальным хроническим простатитом без лечения показало наличие интерстициального отека, пролиферацию соединительной ткани с большим содержанием фибробластов и лимфоцитарной инфильтрацией. В то же время

у крыс после лечения Аденопросином паренхима предстательной железы была близка к нормальному состоянию, имелись только единичные участки хронического воспаления с лимфоцитарной инфильтрацией. Микроскопическая картина предстательной железы крыс при лечении Аденопросином и препаратом сравнения была практически идентичной. Авторы сделали вывод о высокой эффективности Аденопросина для восстановления нормального состояния предстательной железы как при остром, так и при хроническом экспериментальном простатите.

Продолжение экспериментальных исследований позволило уточнить механизм лечебного действия Аденопросина на клеточном и молекулярном уровнях [15]. С этой целью *in vitro* культивировали 2 линии клеток: PWR-1E — эпителиальные клетки из гиперплазированной предстательной железы, DU145 — клетки карциномы предстательной железы. При добавлении в культуру клеток Аденопросина в клетках линии PWR-1E было отмечено снижение содержания внутриклеточного пероксида водорода и уменьшение концентрации внеклеточных провоспалительных интерлейкинов 6 и 8, что свидетельствовало об антиоксидантных и противовоспалительных свойствах препарата. Кроме того, зарегистрировано антипролиферативное действие Аденопросина: образование колоний простатических клеток PWR-1E уменьшилось на 95 %. Весьма впечатляющими оказались эффекты Аденопросина и в отношении клеточной линии DU145. Выявлены антиангиогенный эффект препарата за счет его способности ингибировать синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и цитотоксическое действие вследствие подавления синтеза ДНК в раковых клетках.

Результаты проведенных экспериментальных исследований раскрывают механизм лечебного эффекта Аденопросина и во многом объясняют клинические данные, полученные у пациентов с заболеваниями предстательной железы.

Патогенез и фармакотерапия заболеваний предстательной железы

Хронический простатит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одни из самых распространенных заболеваний урологического профиля. Нарушения мочеиспускания, связанные с ДГПЖ, являются наиболее частой причиной обращений мужчин старшей возрастной группы за медицинской помощью, а хронический простатит занимает значительную долю в структуре заболеваемости пациентов молодого и среднего возраста [16]. Медицинская и социальная значимость заболеваний предстательной железы определяется не только их высокой распространенностью, но и существенным снижением качества жизни и риском развития различных, порой весьма тяжелых, осложнений.

В патогенезе хронического простатита ведущую роль отводят нарушению кровотока в тканях предстательной железы с развитием в ней конгестивных нарушений [17, 18]. Расстройства микроциркуляции являются ведущим фактором патогенеза не только хронического абактериального простатита (категория III по классификации Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH)), но и острого, и хронического бактериального простатита (категории I и II по классификации NIH) [19, 20]. Хронический абактериальный простатит — наиболее частая форма воспаления предстательной железы, в несколько раз превосходящая по частоте бактериальную форму заболевания. Последняя при этом в подавляющем большинстве случаев изначально развивается как асептическое воспаление с последующим переходом в инфекционный процесс. Причинами инфицирования предстательной железы являются, по-видимому, возникающие на фоне конгестии уретропростатические рефлюксы и снижение бактерицидного потенциала секрета предстательной железы.

Патогенез ДГПЖ на сегодняшний день изучен достаточно хорошо, хотя многие его аспекты, особенно на молекулярном уровне, остаются неясными. Не подлежит сомнению гормональная теория развития заболевания. В то же время большинство исследователей указывают на важную роль воспаления в развитии и прогрессировании гиперплазии. Было показано, что у пациентов с хроническим простатитом вероятность обнаружения ДГПЖ повышается в 2,4 раза [21]. Воспалительный процесс проявляется лейкоцитарной инфильтрацией ткани предстательной железы и сопровождается увеличением содержания в ней цитокинов и факторов роста. Это приводит к усилению пролиферации стромальных и эпителиальных клеток предстательной железы и подавлению апоптоза [22]. Ряд исследователей полагают, что пролиферативные процессы при ДГПЖ усиливают не столько само повреждение клеток вследствие воспаления, сколько следующие затем процессы регенерации ткани предстательной железы [23]. Нарушение иммунореактивности организма наряду с гормональными изменениями у мужчин старшего возраста способствуют подавлению популяции супрессорных иммунокомпетентных клеток, также внося свой вклад в усиление пролиферативных процессов в предстательной железе [24].

Таким образом, патогенетический подход к лечению как хронического простатита, так и ДГПЖ подразумевает применение лекарственных средств, обладающих противовоспалительной и иммуотропной активностью. Именно эти свойства и были выявлены на доклиническом этапе у энтомопрепарата Аденопросин.

Арсенал медикаментозных средств для лечения заболеваний предстательной железы и симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП) достаточно

большой. Перечень используемых препаратов у больных ДГПЖ включает ингибиторы 5 α -редуктазы, α -адреноблокаторы, антихолинергические препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [25–27]. Пациентам с бактериальным простатитом назначают антибактериальные препараты, а при наличии простатического болевого синдрома — нестероидные противовоспалительные средства [28]. Также при воспалительных заболеваниях предстательной железы широко применяются физические методы лечения. Основными проблемами при назначении фармакотерапии заболеваний предстательной железы являются зачастую недостаточная ее эффективность, плохая переносимость лечения с развитием побочных явлений, а также низкая комплаентность пациентов. Возможны следующие побочные эффекты на фоне стандартной медикаментозной терапии заболеваний предстательной железы: нарушение полового влечения, ретроградная эякуляция, гипотензия, когнитивные нарушения, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и т. д. Усугубляют данную ситуацию следующие 2 фактора. В большинстве случаев пациентам назначают комбинированную терапию с включением в нее 2–3 и более лекарственных средств. Увеличение количества потребляемых медикаментов не только увеличивает число побочных эффектов, но и нередко потенцирует их выраженность. Также необходимо принимать во внимание, что больные с заболеваниями предстательной железы, особенно ДГПЖ, зачастую пожилого возраста, с сопутствующими болезнями и уже принимающие большое количество лекарств, и назначаемые урологические препараты не всегда с ними совместимы [29].

В последние годы в лечении заболеваний предстательной железы широкое распространение получили препараты растительного и животного происхождения — фитопрепараты и простатические биорегуляторные пептиды [14, 30, 31]. Они хорошо переносятся больными, достаточно эффективны и являются реальной альтернативой стандартной медикаментозной терапии.

Результаты исследований клинической эффективности Аденопросина при лечении заболеваний предстательной железы

Энтомологический препарат Аденопросин относится к натуральным препаратам и обладает всеми преимуществами этого класса лекарственных средств. Первое сообщение о клиническом применении Аденопросина появилось в 2006 г. А. Tănase и соавт. информировали о результатах его применения у 30 пациентов с заболеваниями предстательной железы [32]. Препарат принимали 16 больных с ДГПЖ и 14 — с хроническим простатитом. Аденопросин назначали по 1 ректальному суппозиторию на ночь ежедневно в течение 2 мес. Другого лечения пациенты в период

исследования не получали. Авторы обратили внимание на достаточно быстрое появление эффекта лечения — уже на 5-е сутки терапии пациенты указывали на уменьшение выраженности симптомов ДГПЖ и простатита. К окончанию лечения у больных с ДГПЖ сумма баллов по анкете IPSS (International Prostate Symptom Score, международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы) снизилась на 22 %, а у пациентов с хроническим простатитом — на 13 %. Уменьшение выраженности симптоматики сопровождалось улучшением качества жизни: у больных с ДГПЖ — на 28 %, а у пациентов с хроническим простатитом — на 25 %. Отмечено увеличение скорости потока мочи на 2,7 мл/с (28 %) у пациентов с ДГПЖ и на 2,6 мл/с (19 %) у пациентов с хроническим простатитом. У больных с простатическим болевым синдромом снижалась выраженность боли. Назначение Аденопросина не влияло на уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови и показатели клинического и биохимического анализов крови. Также ни у одного пациента не было отмечено побочных эффектов лечения. Авторы сделали несколько важных выводов, впоследствии подтвержденных более масштабными исследованиями: возможность назначения Аденопросина в виде монотерапии; быстрое начало лечебного эффекта; основное улучшение клинических показателей происходит уже к концу 1-го месяца лечения и продолжается 4–6 мес после его окончания.

В 2011 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности длительного применения Аденопросина у больных с ДГПЖ [12]. Аденопросин назначали 85 больным с ДГПЖ в виде монотерапии однократно в сутки в течение 3 мес, контрольную группу составили 42 пациента с таким же диагнозом, получавшие плацебо. К окончанию терапии у больных основной группы по сравнению с контрольной группой были достоверно меньше сумма баллов по опроснику IPSS и объем остаточной мочи, лучше качество жизни и выше скорость потока мочи. У пациентов, получавших Аденопросин, было отмечено снижение объема предстательной железы. Наиболее быстрая динамика клинических показателей происходила в первые 3 нед лечения. Высокая эффективность лечения пациентов основной группы сопровождалась хорошей переносимостью терапии.

Два клинических исследования эффективности Аденопросина были проведены в 2013 г. в Казахстане. Е.А. Бугаев и Б.Б. Тулаев [33] включали Аденопросин в форме ректальных суппозиториях 150 мг в состав стандартной терапии 18 больных с ДГПЖ и 12 больных с хроническим простатитом. Контрольную группу составили также 30 больных (12 с ДГПЖ и 18 с хроническим простатитом), получавших стандартную терапию без энтмопрепарата. Продолжительность лечения составляла 1 мес. После окончания лечения у больных

основной группы было отмечено более выраженное по сравнению с контрольной группой улучшение симптоматики заболевания, качества жизни, показателей урофлоуметрии и снижение объема остаточной мочи. Б.У. Шалекенов и соавт. [34] наблюдали 35 пациентов с ДГПЖ и сопутствующим хроническим абактериальным простатитом. Всем больным назначали стандартную терапию, а 22 из них — дополнительно Аденопросин в форме ректальных суппозиториях 150 мг в течение 20 дней ежедневно. Включение энтмопрепарата в состав комплексной терапии способствовало более выраженному и длительному снижению клинической симптоматики заболевания, в том числе и после окончания курса терапии.

Важным этапом в оценке клинической эффективности Аденопросина стало масштабное исследование, проведенное проф. И.В. Думбрэвяну и соавт. в 2015 г. [35]. В исследование были включены 372 пациента с хроническим простатитом категорий II и III согласно критериям NIH, у 172 из которых также была диагностирована ДГПЖ. Все больные случайным образом были распределены в 2 группы по 186 человек. Пациентам основной группы назначали стандартную терапию с добавлением Аденопросина в форме ректальных суппозиториях 150 мг однократно в сутки в течение 30 дней. Больным контрольной группы назначали только стандартное лечение. Результаты исследования показали, что у пациентов с хроническим простатитом независимо от его формы и наличия ДГПЖ при назначении Аденопросина происходило более быстрое и выраженное улучшение показателей клинического течения заболевания по сравнению с контрольной группой. Подобная тенденция отмечена и для показателей урофлоуметрии. Средняя максимальная скорость потока мочи повысилась с $9,5 \pm 1,9$ до $15,6 \pm 2,3$ мл/с у больных основной группы и с $9,6 \pm 1,9$ до $12,3 \pm 1,9$ мл/с — контрольной группы ($p < 0,001$). У больных с хроническим простатитом в основной группе к окончанию лечения достоверно уменьшился объем предстательной железы по сравнению с исходным уровнем — с $19,8 \pm 1,8$ до $17,1 \pm 1,6$ см³ ($p < 0,001$). В то же время в контрольной группе размер предстательной железы значимо не изменился. Аналогичная тенденция отмечена и у пациентов с сочетанием хронического простатита и ДГПЖ. В основной группе объем предстательной железы снизился с исходного уровня $43,4 \pm 7,0$ см³ до $37,9 \pm 5,5$ см³ ($p < 0,001$), а в контрольной группе остался прежним. По мнению авторов, такое достаточно быстрое и выраженное уменьшение объема предстательной железы под влиянием Аденопросина связано с его противовоспалительным эффектом. Препарат хорошо переносился больными, побочные эффекты (диарея, общая слабость) были редкими и ни в одном случае не послужили причиной выбытия из исследования. В другом исследовании, проведенном этой же научной группой,

изучали эффективность Аденопросина у больных с хроническим простатитом в сочетании с эректильной дисфункцией [36]. Находившиеся под наблюдением 60 пациентов были разделены на 2 равные группы. Пациентам основной группы наряду со стандартным лечением назначали Аденопросин в ректальных суппозиториях 150 мг, пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию. Продолжительность лечения составила 30 дней. Авторы отметили, что назначение энтотомологического препарата больным основной группы способствовало более выраженному по сравнению с контрольной группой снижению суммы баллов по опроснику NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, индекс симптомов хронического простатита) — с 19,1 до 8,2 балла и с 19,6 до 11,4 балла соответственно, а также увеличению международного индекса эректильной функции — с 14,9 до 20,9 балла и с 15,1 до 18,7 балла соответственно.

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, выполненного Л. Сайдуллоевым и соавт. [37]. Аденопросин назначали в форме ректальных суппозиториях 150 мг (ежедневно в течение 30 дней) 61 пациенту с хроническим простатитом в сочетании с традиционной терапией. Контрольную группу составили 74 пациента с хроническим простатитом, получавшие только стандартное лечение. Авторы отметили, что улучшение симптоматики у пациентов, получавших Аденопросин, происходило раньше и было более выраженным, чем в контрольной группе.

В 2018 г. энтотомологический препарат Аденопросин был зарегистрирован в Российской Федерации (№ РУ ЛП-004871), после чего он стал активно применяться и изучаться отечественными специалистами. Уже в 2020 г. были опубликованы результаты 3 клинических исследований эффективности Аденопросина у больных с заболеваниями предстательной железы [38–40]. В.Л. Медведев и М.Е. Ефремов [38] проводили лечение 60 больных хроническим бактериальным простатитом (категория II по классификации NIH), распределенных в 2 равные по численности группы. Пациентам 1-й группы назначали антибактериальную терапию и Аденопросин в форме ректальных суппозиториях 150 мг, а пациентам 2-й группы — только противомикробное лечение. Общая длительность терапии составляла 30 дней с последующим наблюдением в течение 2 мес. Уже к 14-м суткам от начала лечения у больных 1-й группы наблюдалась более выраженная положительная динамика клинических симптомов по сравнению со 2-й группой. Данная тенденция еще более усилилась во время лечения и сохранялась после его окончания. У пациентов 1-й группы быстрее восстанавливалась эректильная функция, причем достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Проведенные лабораторные исследования показали, что у больных

1-й группы по сравнению со 2-й группой (контрольной) в процессе лечения и после его окончания в секрете предстательной железы отмечалось меньшее количество лейкоцитов и амилоидных телец и большее количество лецитиновых зерен [38]. В другом исследовании А.И. Неймарк и соавт. [39] изучали эффективность Аденопросина при лечении 73 пациентов с хроническим абактериальным простатитом (категории IIIВ по классификации NIH) с нарушением репродуктивной функции. Всем больным назначали Аденопросин в форме ректальных суппозиториях 150 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней в виде монотерапии. К окончанию лечения отмечен значимый регресс клинической симптоматики — снижение выраженности боли, степени дизурии и улучшение сексуальной функции. По данным трансректального ультразвукового исследования выявлено уменьшение объема предстательной железы в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем — с $27,38 \pm 6,35$ до $18,37 \pm 5,57$ см³ ($p < 0,05$). На фоне лечения Аденопросином установлено достоверное улучшение показателей спермограммы: повышение концентрации сперматозоидов и количества активно-подвижных сперматозоидов, снижение числа патологических форм сперматозоидов. Е.В. Кульчавеня и А.А. Бреусов [40] изучали эффективность энтотерапии у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (категория IIIА по классификации NIH). Под наблюдением находились 40 больных, у половины из которых также была диагностирована ДГПЖ. Лечение проводили в соответствии с текущими клиническими рекомендациями. Дополнительно 18 пациентам, отнесенным к основной группе, назначали Аденопросин в форме ректальных суппозиториях 150 мг ежедневно в течение 30 дней. При обследовании непосредственно после окончания лечения у больных основной группы отмечены достоверные различия по сравнению с контрольной группой по всем показателям опросника NIH-CPSI (общая сумма баллов и отдельно сумма баллов в доменах «боль», «качество жизни», «нарушение мочеиспускания»), сумме баллов по анкете IPSS и результатам урофлоуметрии. Положительная динамика клинических показателей сохранялась и через 2 мес после окончания лечения, что указывает на пролонгированность эффекта Аденопросина. Результаты проведенного исследования позволили авторам сделать вывод о двунаправленном эффекте энтотерапии, поскольку она оказывает положительное влияние на клиническое течение как хронического простатита, так и ДГПЖ.

А.С. Аль-Шукри и соавт. (2021) [41] изучили эффективность Аденопросина при лечении больных с СНМП вследствие ДГПЖ. Вошедшие в итоговый анализ 79 пациентов были распределены в 2 группы — основную ($n = 39$) и контрольную ($n = 40$). Больным основной группы назначали α -адреноблокатор

тамсулозин (0,4 мг однократно в сутки) и Аденопросин (ректальные суппозитории, содержащие по 150 мг активного вещества, по одному на ночь), курс лечения — 30 дней. Пациенты контрольной группы получали монотерапию тамсулозином. К окончанию лечения у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой отмечена более выраженная положительная динамика клинических показателей — снижения суммы баллов по шкале IPSS, улучшения качества жизни, повышения скорости потока мочи, уменьшения объема остаточной мочи. Авторы сделали вывод о целесообразности включения Аденопросина в комбинированную терапию пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ.

Эффективность применения Аденопросина у больных с ДГПЖ в сочетании с хроническим бактериальным простатитом (категория II по классификации NIH) была изучена А.В. Кузьменко и соавт. (2021) [42]. Все 60 находившихся под наблюдением больных были распределены на 2 равные группы — основную и контрольную. Пациентам обеих групп проводили стандартную терапию α -адреноблокатором и антибактериальным препаратом. Больным основной группы дополнительно назначали Аденопросин в форме ректальных суппозиторий 150 мг ежедневно в течение 3 мес. К окончанию терапии у больных основной группы по сравнению с контрольной группой выраженность основных клинических проявлений заболевания была достоверно меньше ($p < 0,05$): снизилась частота дневных и ночных мочеиспусканий, уменьшилась сумма баллов по опросникам NIH-CPSI и IPSS, улучшилось качество жизни (оценка по шкале QoL (Quality of Life)), увеличилась максимальная скорость потока мочи, уменьшился объем предстательной железы и количество остаточной мочи.

А. Colta (2021) сообщает, что включение Аденопросина в стандартную терапию больных хроническим абактериальным простатитом (категория III по классификации NIH) приводит к более выраженной положительной динамике клинических показателей [43]. Также автор приводит данные о результатах выполнения Ho:YAG лазерной энуклеации предстательной железы 36 больным со склерозом предстательной железы, из которых 6 пациентам ранее назначали Аденопросин. Оказалось, что у больных, получавших энтимопрепарат, реже возникали послеоперационные осложнения и были лучше клинические результаты операции.

Эффективность Аденопросина в лечении больных хроническим простатитом была подтверждена в 3 исследованиях, результаты которых были опубликованы в текущем году [44–46]. А.В. Полищук и соавт. (2022) [44] наблюдали 60 больных хроническим абактериальным простатитом (категория III по классификации NIH), осложнившимся СНМП и эректильной дисфункцией. Пациенты основной группы принимали α -адреноблокатор тамсулозин 0,4 мг/сут в течение 30 дней

и нестероидное противовоспалительное средство нимесулид 100 мг/сут в течение 5 дней, а также Аденопросин в форме ректальных суппозиторий 150 мг ежедневно в течение 30 дней. Больным контрольной группы назначали только тамсулозин и нимесулид. К окончанию лечения у пациентов обеих групп отмечена положительная динамика — снижение степени дизурии, улучшение показателей, оцениваемых по опросникам NIH-CPSI, IPSS, и международного индекса эректильной функции. При этом различия по большинству параметров между пациентами 2 групп были недостоверны. Однако при обследовании через 30 сут и особенно через 60 сут после окончания терапии отмечено статистически значимое различие по всем исследуемым признакам. Если у больных контрольной группы после завершения лечения показатели постепенно возвращались к исходным значениям, то у пациентов основной группы, получавших Аденопросин, не только не наблюдалось отрицательной динамики, но и по ряду параметров отмечалось еще более выраженное улучшение. Также у пациентов основной группы отмечено достоверное снижение объема предстательной железы до $33,5 \pm 3,1$ см³ к 90-м суткам наблюдения по сравнению с исходным уровнем $42,6 \pm 2,5$ см³. Авторы сделали вывод о целесообразности включения Аденопросина в комплексную терапию больных хроническим простатитом. К подобным выводам пришли также В.А. Филиппович и соавт. (2022) [45], изучавшие эффективность Аденопросина у больных хроническим абактериальным простатитом (категория IIIA по классификации NIH), и М.А. Франк и соавт. (2022) [46], лечившие Аденопросином пациентов с хроническим простатитом категорий II и IIIA по классификации NIH.

З.А. Кадыров и соавт. (2020) обобщили результаты проведенных ранее клинических исследований по применению Аденопросина у больных с ДГПЖ и хроническим абактериальным простатитом и отметили высокую эффективность энтимопрепарата у данной категории пациентов [47]. По мнению авторов, терапия Аденопросином носит патогенетический характер, а его действие обусловлено наличием антиоксидантной, противовоспалительной и антипролиферативной активности.

Ю.Л. Демидко и соавт. (2021) [48] опубликовали результаты метаанализа 5 клинических исследований применения Аденопросина у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом (всего 417 пациентов, в том числе в основных группах — 241, в контрольных — 176). Критерием включения результатов исследования в анализ было наличие оценки симптоматики заболевания по шкале IPSS в динамике как в основной, так и в контрольной группах. Авторы отметили, что у больных, принимавших Аденопросин, была статистически достоверно меньше сумма баллов по шкале IPSS по сравнению с контрольной группой, что указывает

на целесообразность использования энтомопрепарата в лечении пациентов с заболеваниями предстательной железы.

Фармакологические особенности клинического применения Аденопросина

Результаты клинического применения Аденопросина свидетельствуют о его высокой эффективности при лечении заболеваний предстательной железы, причем как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Препарат обладает доказанными противовоспалительным, иммунотропным и антиоксидантным эффектами, что позволяет отнести его к средствам патогенетического воздействия. Установлено, что Аденопросин способствует улучшению микроциркуляции в предстательной железе, что сопровождается уменьшением отека и вследствие этого объема органа. Клинически наблюдается улучшение оттока мочи из мочевого пузыря. Во всех проведенных исследованиях указывается, что при лечении Аденопросином улучшаются показатели урофлоуметрии и уменьшается объем остаточной мочи, снижается степень дизурии. При анализе анкет IPSS пациентов, лечившихся Аденопросином, обращает на себя внимание снижение выраженности не только симптомов опорожнения, но и симптомов накопления. В тех исследованиях, в которых пациенты заполняли дневники мочеиспускания, отмечалось уменьшение частоты мочеиспускания в процессе лечения Аденопросином. Возможным механизмом лечебного действия Аденопросина у больных с дизурией и вторичной (симптоматической) гиперактивностью мочевого пузыря может быть улучшение кровотока в стенке мочевого пузыря. Известно, что ишемия стенки мочевого пузыря может быть причиной развития различных нарушений мочеиспускания [49]. Особое значение этот фактор приобретает в патогенезе расстройств мочеиспускания у пожилых больных, у которых в сосудах мочевого пузыря часто развиваются атеросклеротические и ангиотонические изменения, приводящие к гипоксии детрузора и развитию в нем склеротических изменений [50]. Доказано, что степень ухудшения кровотока в мочевом пузыре коррелирует с выраженностью дизурии [51, 52]. Можно выделить 2 возможных механизма лечебного действия Аденопросина у больных с симптомами накопления. С одной стороны, энтомопрепарат способствует снижению степени инфравезикальной обструкции, которая усугубляет расстройства микроциркуляции в стенке мочевого пузыря. С другой стороны, выявленная биологическая активность Аденопросина позволяет предположить, что он оказывает положительное влияние на кровоток не только в предстательной железе, но и в стенке мочевого пузыря. Такое двухкомпонентное действие Аденопросина

на мочевой пузырь является еще одним предполагаемым механизмом, способствующим устранению дизурических расстройств у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом.

Что касается действующего вещества (активной фармацевтической субстанции) Аденопросина, с которым связаны его лечебные свойства, известно, что в состав Аденопросина входят аминокислоты, холестерин и триглицериды [9]. Действие лекарственного препарата Аденопросин является совокупным действием биологически активных компонентов биомассы, полученной из личинок насекомых вида *Lymantria dispar*. В этом отношении весьма важными представляются результаты исследований научной группы известного отечественного энтомолога С.И. Черныша: они установили, что биологическая активность энтомопрепаратов, в частности иммунотропные свойства, обусловлена входящими в их состав олигопептидами [53]. Можно предположить, что активной субстанцией Аденопросина также является пока еще не выделенный пептид. В эксперименте было подтверждено, что олигопептиды способны проникать в ядро клетки через цитоплазму и нуклеарную мембрану, воздействовать на промоторные зоны генов, что является сигналом для транскрипции, трансляции и синтеза белков на рибосомах [54]. Именно такой механизм терапевтического действия описан для биорегуляторных пептидов — цитомединов, также полученных из природных источников: органов и тканей животных [55]. Проведя анализ результатов выполненных исследований, можно утверждать, что клинические эффекты Аденопросина и цитомединов во многом сходны [56]. Так, лечебное действие Аденопросина проявляется не только при приеме препарата, но и продолжительное время после его окончания. Данный эффект может быть объяснен концепцией «пептидного каскада», впервые описанной выдающимся отечественным физиологом и биохимиком И.П. Ашмариным [57]. Согласно этой концепции синтезированные в организме или поступившие извне пептиды способствуют высвобождению новых порций пептидов, которые, в свою очередь, повторяют этот же эффект. Данный процесс может происходить достаточно продолжительное время. Концепция «пептидного каскада» позволяет объяснить пролонгированность клинического эффекта Аденопросина, который сохраняется и после прекращения поступления лекарственного препарата в организм. Еще одним свидетельством о наличии у Аденопросина регуляторных свойств служат результаты исследования L. Olariu и соавт. (2017). Было продемонстрировано *in vitro*, что при наличии воспаления Аденопросин защищал эпителиальные клетки предстательной железы от апоптоза, в то же время при отсутствии воспаления действие было противоположным: Аденопросин

выступал как индуктор апоптоза [15]. Такая зависимость эффекта препарата от состояния органа или ткани является основополагающим свойством регуляторной субстанции.

Заключение

Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают патогенетическую обоснованность, высокую эффективность и хорошую переносимость энтомологического препарата Аденопросин при лечении хронического простатита и ДГПЖ. Клиническое действие

Аденопросина обусловлено его высокой биологической активностью и наличием выраженных противовоспалительного, иммуностропного, антиоксидантного и антипролиферативного эффектов. Препарат выпускается в форме ректальных суппозиториях, содержащих 150 мг активного комплекса (в пересчете на общий белок 29 мг), и назначается однократно в сутки в течение 1 мес. В зависимости от клинической ситуации длительность курса может быть увеличена. Аденопросин применяют как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения пациентов с ДГПЖ и хроническим простатитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alves R.R., Alves H.N. The faunal drugstore: animal-based remedies used in traditional medicines in Latin America. *J Ethnobiol Ethnomed* 2011;7:9. DOI: 10.1186/1746-4269-7-9
- Still J. Use of animal products in traditional Chinese medicine: environmental impact and health hazards. *Complement Ther Med* 2003;11(2):118–22. DOI: 10.1016/s0965-2299(03)00055-4
- Alamgir A.N.M. Bioactive compounds and pharmaceutical excipients derived from animals, marine organisms, microorganisms, minerals, synthesized compounds, and pharmaceutical drugs. In: *Therapeutic use of medicinal plants and their extracts. Volume 2. Progress in Drug Research*, vol. 74. Springer, Cham, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-92387-1_4
- Brown D.G., Lister T., May-Dracka T.L. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery. *Bioorg Med Chem Lett* 2014;24(2):413–8. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.059
- Seabrooks L., Hu L. Insects: an underrepresented resource for the discovery of biologically active natural products. *Acta Pharm Sin B* 2017;7(4):409–26. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.05.001
- Grimald I.D., Engel M. *Evolution of the insects*. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2005. 755 p.
- Pettit G.R., Ye Q., Herald D.L. et al. Antineoplastic agents. 573. isolation and structure of papilistatin from the papilionid butterfly *Byasa polyeuctes termessa*. *J Nat Prod* 2010;73(2):164–6. DOI: 10.1021/np9004689
- Ali M.M., Arumugam S.B. Effect of crude extract of *Bombyx mori* cocoons in hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Ayurveda Integr Med* 2011;(2):72–8. DOI: 10.4103/0975-9476.82527
- Погоня И.Н. Новые возможности получения эффективных лекарственных средств (энтомологические препараты). *Биомедицина* 2010;1(5):115–7. Pogonya I.N. New opportunities for obtaining effective drugs (entomological preparations). *Biomeditsina = Biomedicine* 2010;1(5):115–7. (In Russ.). DOI: 10.4103/0975-9476.82527
- Гуцу И.А., Бачинский Н.Г., Погоня И.Н., Пикавый В.И. Препараты энтомологического происхождения и возможности их клинического применения. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения* 2015;S:24–6. Gutsu I.A., Bachinskiy N.G., Pogonya I.N., Gikavy V.I. Medications of entomological origin and the possibility of their clinical use. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavoohraneniya = Issues of organization and informatization of healthcare* 2015;S:24–6. (In Russ.).
- Ciuhrii V. [Ciuhrii V. The antiradical and antioxidant activity of *Lymantria biomass* extracts disappears (In Moldovan)]. *Intellectus* 2009;(3):109–13.
- Ghicavii V., Tanase A., Ceban E. et al. New direction in the treatment of benign prostate hyperplasia using Adenoprosin: biologically active entomological medicine. *Urology* 2011;78(3):S96. DOI: 10.1016/j.urology.2011.07.209
- Dumbrăveanu I., Ciuhrii C., Tanase A. Anti-inflammatory activity of Adenoprosin in nonbacterial prostatitis. *Moldovan Medical Journal* 2017;60(4):4–10. DOI: 10.5281/zenodo.1105101
- Кузьмин И.В. Витапрост-форте в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология* 2019;4:141–7. DOI: 10.18565/urology.2019.4.141-147 Kuzmin I.V. Vitaprost forte in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiia* 2019;4:141–7. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.4.141-147
- Olariu L., Dumitriu B., Ciuhrii V. et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic dysplasia cells. *EUROINVENT Cat.*, Timisoara, 2017.
- Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;2:4–13. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12 Apolikhin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008–2017. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;2:4–13. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12
- Коган М.И., Белоусов И.И., Болотсков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология* 2011;3:22–8. Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotskov A.S. Arterial blood flow in the prostate in the syndrome of chronic pelvic pain/chronic prostatitis. *Urologiya = Urology* 2011;3:22–8. (In Russ.).
- Цуканов А.Ю., Рудченко Н.В., Кузовкин А.Н. и др. Состояние предстательной железы в условиях варикоэза малого таза (экспериментальное исследование). *Урологические ведомости* 2021;11(2):97–104. DOI: 10.17816/uroved64917 Tsukanov A.Yu., Rudchenko N.V., Kuzovkin A.N. et al. Prostate state under varicosis of the pelvis (experimental study). *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(2):97–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved64917
- Крупин В.Н., Крупин А.В., Нашивочникова Н.А. Оценка кровотока в предстательной железе у больных хроническим бактериальным простатитом. *Урологические ведомости* 2017;7(3):38–43. DOI: 10.17816/uroved7338-43 Krupin V.N., Krupin A.V., Nashivochnikova N.A. Evaluation of blood flow in prostate in patients with chronic bacterial prostatitis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2017;7(3):38–43. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved7338-43
- Горбачев А.Г., Тюрин А.Г. Лечение острого и хронического простатита пептидным препаратом из предстательной железы

- в эксперименте. Урологические ведомости 2015;5(4):20–6. Gorbachev A.G., Tyurin A.G. The treatment of acute and chronic prostatitis in experiment by peptides of the prostate gland. Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg) 2015;5(4):20–6. (In Russ.).
21. St Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E. et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2008;71(3):475–9; discussion 479. DOI: 10.1016/j.urology.2007.11.155
 22. 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.
 23. De Nunzio C., Kramer G., Marberger M. et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011;60(1):106–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.03.055
 24. Cao D., Sun R., Peng L. 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
 25. Zitoun O.A., Farhat A.M., Mohamed M.A. et al. Management of benign prostate hyperplasia (BPH) by combinatorial approach using alpha-1-adrenergic antagonists and 5-alpha-reductase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2020;883:173301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173301
 26. Баранников И.И., Кузьменко А.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко В.В. Оценка эффективности персонализированной комплексной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом. Урологические ведомости 2021;11(1):39–48. DOI: 10.17816/uroved56773
Barannikov I.I., Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A., Kuzmenko V.V. Evaluation of the effectiveness of personalized complex therapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(1):39–48. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved56773
 27. Кузьмин И.В., Аюб А.Х., Слесаревская М.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении дисфункций нижних мочевых путей. Урологические ведомости 2020;10(1):67–74. DOI: 10.17816/uroved10167-74
Kuzmin I.V., Ajub A.K., Slesarevskaya M.N. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in treatment of lower urinary tract dysfunctions. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2020;10(1):67–74. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved10167-74
 28. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Борисенко Д.В., Максимова С.С. Комплексная консервативная терапия хронического абактериального простатита. Урологические ведомости 2021;11(4):315–24. DOI: 10.17816/uroved71567
Neymark A.I., Neymark B.A., Borisenko D.V., Maksimova S.S. Complex conservative therapy of chronic abacterial prostatitis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2021;11(4):315–24. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved71567
 29. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: геронтологические аспекты. Клиническая геронтология 2021;27(11–12):21–34. DOI: 10.26347/1607-2499202111-12021-034
Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology* 2021;27(11–12):21–34. (In Russ.). DOI: 10.26347/1607-2499202111-12021-034
 30. Аль-Шукри А.С., Костюков С.В. Возможности фитотерапии в лечении пациентов с симптомами нижних мочевых путей вследствие доброкачественного увеличения предстательной железы. Урологические ведомости 2020;10(4):317–23. DOI: 10.17816/uroved48969
Al-Shukri A.S., Kostyukov S.V. Possibilities of phytotherapy in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostate enlargement. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2020;10(4):317–23. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved48969
 31. Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид простатилен: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. Урологические ведомости 2020;10(3):243–58. DOI: 10.17816/uroved42472
Kuzmin I.V., Borovets S.Y., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.K. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports (St. Petersburg)* 2020;10(3):243–58. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved42472
 32. Tănase A., Ghicavii V., Ceban E. et al. [Results of the clinical study for “Adenoprosine” in the treatment of benign hyperplasia and inflammatory processes of the prostate (In Moldovan)]. *Arta Medica* 2006;(Suppl 1):47–9.
 33. Бугаев Е.А., Тулаев Б.Б. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты. Вестник хирургии Казахстана 2013;29(1):61–4. Bugaev E.A., Tulaev B.B. Treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery in Kazakhstan* 2013;29(1):61–4. (In Russ.).
 34. Шалекенов Б.У., Пильязов А.Х., Богуспаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение Аденопросина 250 мг (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник хирургии Казахстана 2013;29(1):72–4. Shalekenov B.U., Gilyazov A.H., Boguspaev D.A., Al’ Tal’bani H.I. The use of Adenoprosin 250 mg (suppositories) in the complex treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery in Kazakhstan* 2013;29(1):72–4. (In Russ.).
 35. Dumbrăveanu I., Chiukhrîi C., Cornea N. et al. [Adenoprosin in the treatment of prostate diseases (In Moldovan)]. *Arta Medica* 2015;57(4):101–4.
 36. Dumbrăveanu I., Banov P., Arian I., Tănase A. Use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. *MJHS* 2017;14(4):31–43.
 37. Сайдуллоев Л., Ишонаков Х.С., Муминов Н.О., Еронов О.Дж. Эффективность применения аденопросина у больных хроническим простатитом. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана 2018;8(3):361–6. DOI: 10.31712/2221-7355-2018-8-3-361-368
Saidulloev L., Ishonakov Kh.S., Muminov N.O., Yoronov O.Dzh. Effectiveness application of the adenoprosine in patients with chronic prostatitis. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan* 2018;8(3):361–6. (In Russ.). DOI: 10.31712/2221-7355-2018-8-3-361-368
 38. Медведев В.Л., Ефремов М.Е. Эффективность применения препарата Аденопросин® в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Инновационная медицина Кубани 2020;(3):45–51. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51
Medvedev V.L., Efremov M.E. The efficacy of Adenoprosin® in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Innovatsionnaya meditsina Kubany = Innovative Medicine of Kuban* 2020;(3):45–51. (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2020-19-3-45-51
 39. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А. и др. Применение препарата Аденопросин у больных хроническим абактериальным простатитом. Фармакология & Фармакотерапия 2020;(2):81–5. DOI: 10.46393/2713-2129_2020_2_81-85
Neymark A.I., Davydov A.V., Neymark B.A. et al. Application of the drug Adenoprosin in patients with chronic abacterial prostatitis. *Farmakologiya & Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy* 2020;(2):81–5. (In Russ.). DOI: 10.46393/2713-2129_2020_2_81-85
 40. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Двухнаправленный эффект энтотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium Medicum* 2020;22(6):64–7. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200178

- Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management. *Consilium Medicum* 2020;22(6):64–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200178
41. Аль-Шукри А.С., Костюков С.В., Максимова А.В. Оценка эффективности применения энтомологического препарата «Аденопросин®» в комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественным увеличением предстательной железы. *Урологические ведомости* 2021;11(4):335–42. DOI: 10.17816/uroved89410
- Al-Shukri A.S., Kostuykov S.V., Maksimova A.V. Efficiency evaluation of entomological drug Adenoprosin® usage in combined treatment of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostate enlargement. *Urologicheskie ведомosti = Urology reports* (St. Petersburg) 2021;11(4):335–42. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved89410
42. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Энтомологический препарат Аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. *Урология* 2021;(1):39–44. DOI: 10.18565/urology.2021.1.39–44
- Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Entomological drug adenosine for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Urologiya = Urology* 2021;(1):39–44. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.1.39–44
43. Colta A. [Drug treatment in improving the results and reducing the complications of endoscopic transurethral surgery in chronic non-bacterial sclerosis of prostate (In Moldovan)]. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova* 2021;71(3):195–9. DOI: 10.52692/1857-0011.2021.3-71.08
44. Полищук А.В., Шкодкин С.В., Шкодкин К.С. Аденопросин в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей в сочетании с простатитом III категории. *Андрология и генитальная хирургия* 2022;23(1):76–81. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-76-81
- Polishchuk A.V., Shkodkin S.V., Shkodkin K.S. Adenoprosin in the complex treatment of lower urinary tract symptoms in combination with prostatitis of category III. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(1):76–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-76-81
45. Филиппович В.А., Моско Ю.В., Филиппович Д.В. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Аденопросин в комбинированной терапии пациентов с хроническим простатитом (II и/или IIIA категории) в сравнении со стандартной терапией. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2022;12(2):281–7. DOI: 10.34883/PI.2022.12.2.013
- Filippovich V., Mosko Yu., Filippovich D. Study of the efficacy and safety of the use of the medicine Adenoprosin in mixed therapy of patients with chronic prostatitis (II and/or IIIA categories) in comparison with standard therapy. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe* 2022;12(2):281–7. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2022.12.2.013
46. Франк М.А., Аверин В.В., Мурзин М.О. и др. Оценка эффективности препарата Аденопросин у пациентов с хроническим простатитом. *Фармакология и Фармакотерапия* 2022;(1):54–8. DOI: 10.46393/27132129_2022_1_54
- Frank M.A., Averin V.V., Murzin M.O. et al. Evaluation of the effectiveness of the drug Adenoprosin in patients with chronic prostatitis. *Farmakologiya i Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy* 2022;(1):54–8. (In Russ.). DOI: 10.46393/27132129_2022_1_54
47. Кадыров З.А., Степанов В.С., Фаниев М.В. Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита. *Андрология и генитальная хирургия* 2020;21(3):69–74. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-69-74
- Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Faniev M.V. Possibilities of entomological drugs in the symptomatic and pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(3):69–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-69-74
48. Демидко Ю.Л., Алленов С.Н., Ужegov Т.А., Каситериды И.Г. Эффективность Аденопросина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом и симптомами нижних мочевых путей. Эффективная фармакотерапия 2021;17(3):34–40. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-3-34-40
- Demidko Yu.L., Allenov S.N., Uzhegov T.A., Kasiteridy I.G. Efficacy of Adenoprosin in patients with benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, and lower urinary tract symptoms. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2021;17(3):34–40. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-3-34-40
49. Speich J.E., Tarcan T., Hashitani H. et al. Are oxidative stress and ischemia significant causes of bladder damage leading to lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn* 2020;39(Suppl 3):S16–S22. DOI: 10.1002/nau.24313
50. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах. *Урологические ведомости* 2021;11(3):241–56. DOI: 10.17816/uroved70710
- Shormanov I.S., Solovyov A.S., Tyuzikov I.A., Kulikov S.V. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urologicheskie ведомosti = Urology reports* (St. Petersburg). 2021;11(3):241–56. (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved70710
51. Pinggera G., Mitterberger M., Steiner E. et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour doppler ultrasonography. *BJU Int* 2008;102(4):470–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07587.x
52. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г. и др. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология* 2011;15(1):58–64.
- Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Boriskina A.G. et al. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. *Nefrologiya = Nephrology* (Saint-Petersburg) 2011;15(1):58–64. (In Russ.).
53. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(20):12628–32. DOI: 10.1073/pnas.192301899
54. Федореева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченных пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК *in vitro*. *Биохимия* 2011;76(11):1505–16. DOI: 10.1134/S0006297911110022
- Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Havinson V.Kh., Vanjushin B.F. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and *in vitro* specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA. *Biokhimiya = Biochemistry* 2011;76(11):1505–16. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0006297911110022
55. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. *Успехи геронтологии* 2009;22(1):11–23.
- Havinson V.Kh., Anisimov V.N. 35-year experience in study of peptide regulation of aging. *Uspehy gerontologii = Advances in Gerontology* 2009;22(1):11–23. (In Russ.).
56. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. и др. Лечение больных аденомой предстательной железы простатиленом. *Урология* 2006;6:22–5.
- Al-Shukri S.H., Gorbachev A.G., Borovets S.Yu. et al. Treatment of patients with prostate adenoma with prostatilen. *Urologiya = Urology* 2006;6:22–5. (In Russ.).
57. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 1982;26(4):13–27.
- Ashmarin I.P. Small peptides in norm and pathology. *Patologicheskaya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy* 1982;26(4):13–27. (In Russ.).



Вклад авторов

И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Kuzmin, M.N. Slesarevskaya: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Кузьмин / I.V. Kuzmin: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

М.Н. Слесаревская / M.N. Slesarevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.