

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-66-74>

Патогенетическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.С. Красняк

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. ул. 3-я Парковая 51, Москва, 105425, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – это новообразование, которое клинически проявляется прогрессирующим увеличением предстательной железы. Однако опухоль предстательной железы бывает и злокачественной, возникающей вследствие низкодифференцированной простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), являющейся доказанным предраковым состоянием. **Цель.** Изучить опубликованные на сентябрь и октябрь 2020 года данные по распространению, механизмам развития ДГПЖ и ПИН и методам их лечения.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, MEDLINE, Embase по запросам «ДГПЖ», «ПИН», «эпидемиология ДГПЖ», «механизмы развития», «лечение ДГПЖ и ПИН».

Результаты. ДГПЖ является очень распространенным заболеванием среди пожилого населения. К механизмам развития ДГПЖ относятся возраст, генетические и гормональные нарушения, «факторы роста», воспаление и факторы образа жизни. ПИН является единственным общепризнанным предшественником аденокарциномы предстательной железы. Основными методами лечения считаются ингибиторы 5 α -редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, а также хирургические методы. Кроме того, растительные активные молекулы также широко используются в терапии при ДГПЖ и ПИН.

Выводы. Поскольку лечение ингибиторами 5 α -редуктазы и фосфодиэстеразы-5, а также хирургические методы имеют довольно много побочных эффектов и осложнений, был разработан уникальный растительный комплекс Гардапрост, который останавливает избыточный рост клеток при ДГПЖ. Куркумин, генистеин и эпигалокатехин-3-галлат, входящие в состав препарата, образуют безопасное средство, направленное на борьбу с ростом предстательной железы при ее гиперплазии, а также имеет значимый эффект при профилактике обострений хронического простатита и малигнизации у пациентов с ПИН.

Ключевые слова: ДГПЖ, ПИН, механизмы действия, лечение ДГПЖ, куркумин, генистеин, эпигалокатехин-3-галлат.

Для цитирования: Красняк С.С. Патогенетическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии. Экспериментальная и клиническая урология 2020(4):66-74, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-66-74>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-66-74>

Pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia

LITERATURE REVIEW

S.S. Krasnyak

Research Institute of urology and interventional radiology named after N. A. Lopatkin – a branch of the National medical research center of radiology of the Ministry of health of Russia; 51/1, 3-rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia

Contacts: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a neoplasm and clinically occurred by progressive enlargement of the prostate. However, prostate neoplasm can also be malignant, which is come out from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). It is a proven precancerous condition. **Purpose.** To evaluate the data published on September and October 2020 on the prevalence, pathogenesis of BPH and PIN and methods of their treatment.

Materials and methods. The search results in scientific databases PubMed, MEDLINE, Embase were analyzed for the queries «BPH», «PIN», «epidemiology of BPH», «pathogenesis», «treatment of PIN».

Results. BPH is a very common disease in the elderly population. The pathogenesis of BPH includes age, genetics or hormones disorders, growth factors, inflammation, and lifestyle factors. PIN is the only common precursor of prostatic cancer. The main treatment methods are 5 α -reductase inhibitors, phosphodiesterase-5 inhibitors, and surgical methods. In addition, plant active molecules are also widely used in the treatment of BPH and PIN.

Conclusions. While 5 α -reductase and phosphodiesterase-5 inhibitors treatment, as well as surgical methods have a lot of adverse events and complications, a unique herbal complex Gardaprost was developed, which suppresses hyperplasia of prostate. Curcumin, genistein and epigallocatechin-3-gallate, which are part of the preparation, form a safe agent aimed at combating the growth of the prostate gland in BPH, and also has a significant effect in the prevention of exacerbations of chronic prostatitis and malignancy in patients with PIN.

Key words: BPH, PIN, pathogenesis, treatment of BPH, curcumin, genistein, epigallocatechin-3-gallate.

For citation: Krasnyak S.S. Pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. Experimental and Clinical Urology 2020(4):66-74, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-66-74>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – это доброкачественное новообразование, развивающееся из железистого эпителия либо стромального компонента предстательной железы (ПЖ). Это полиэтиологическое заболевание приводит к симптомам нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) [1].

ДГПЖ также можно определить, как нарушение в постоянстве структуры, функции или состояния, которое может нанести вред организму [2]. Клинически ДГПЖ проявляется прогрессирующим увеличением ПЖ в результате доброкачественной пролиферации гладких мышц и эпителиальных клеток простаты. Прогрессирование ДГПЖ может привести к росту переходной зоны ПЖ, называемой доброкачественным увеличением ПЖ, которая возникает в результате разрастания фибробластов и элементов эпителия парауретральных желез [3].

К сожалению, опухоль ПЖ не всегда бывает доброкачественной. Ее злокачественная форма может возникнуть вследствие низкодифференцированной простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), являющейся доказанным предраковым состоянием. ПИН характеризуется клеточной пролиферацией в уже существующих протоках и ацинусах с цитологическими изменениями, имитирующими рак, включая увеличение ядер и ядрышек. ПИН сопровождает рак более чем в 85% случаев, однако сохраняет неповрежденный или фрагментированный базальный клеточный слой [4].

Многие мужчины с ДГПЖ и ПИН никогда не обратятся к врачу и не будут нуждаться в лечении этих состояний. Эти состояния становятся нозологическими формами, когда связанные с ними СНМП достаточно беспокоят пациента, чтобы обратиться за медицинской помощью [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ДГПЖ является очень распространенным заболеванием среди стареющего населения в западном мире. Напротив, ДГПЖ и рак предстательной железы (РПЖ) на Востоке относительно редки. Согласно недавнему исследованию РПЖ в материковом Китае встречается в 20 раз реже, чем в США. Эти различия в ДГПЖ и прогрессировании РПЖ, вероятно, не являются генетическим и поскольку заболеваемость РПЖ и ДГПЖ увеличивается, когда японцы мигрируют в США. Существуют резкие различия между западными и восточными способами потребления пищи. Основное различие в диете – это высокое потребление соевых продуктов в восточной диете по сравнению с западной. Кроме того, восточная диета отличается низким содержанием жиров [5].

Международные различия часто рассматриваются как мощный аргумент в пользу подчеркивания важности факторов окружающей среды, включая пищевые привычки. Было высказано предположение, что более низкая заболеваемость ДГПЖ в Китае может быть связана с более высоким потреблением чеснока [6].

ДГПЖ – четвертый по частоте диагноз, встречающийся у пожилых мужчин. Около 42% мужчин в возрасте от 50 лет, а также более 80% лиц восьмидесятилетнего возраста страдают данным заболеванием [7].

Гистологические аутопсийные исследования показали, что ДГПЖ практически никогда не возникает в возрасте до 30 лет, а затем ее встречаемость постепенно увеличивается, пока не достигает почти 90% у мужчин в возрасте 80 лет. Такие показатели заболеваемости встречаются постоянно по всему миру.

С увеличением возраста происходит увеличение ПЖ. Объем ПЖ измерялся в многочисленных исследованиях, в большинстве которых использовалось трансректальное ультразвуковое обследование. В среднем значения составляли примерно 25 см³ для пациентов в 30-летнем возрасте до 45 см³ у мужчин в возрасте 70 лет [8].

В Соединенных Штатах Америки ежегодно проводится около 1 300 000 биопсий ПЖ и выявляется 198 500 новых случаев РПЖ, и еще у миллиона развивается недиагностированный или скрытый микроскопический рак. Частота изолированной ПИН высокой степени составляет в среднем 9% (диапазон 4–16%) от всех биопсий ПЖ, что ежегодно составляет 115 000 новых случаев ПИН высокой степени без диагностирования рака [4, 9].

Также американские ученые провели исследование, результаты которого показали, что у 61,8% пациентов онкологического диагноза не обнаружено, однако из них у 3,7% была выявлена ПИН высокой степени, а у 0,3% диагностированы очаговые поражения с подозрением на ПИН. Частота выявления РПЖ при повторной биопсии составила 22,6%. Для пациентов с первоначальным диагнозом очагового поражения с подозрением на ПИН высокой степени, частота выявления рака составила 53,1%. Кроме того, оказалось, что значимой корреляции между временем, прошедшим до второй биопсии и диагнозом карциномы, нет [10].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ДГПЖ И ПИН

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДГПЖ сама по себе является гистологическим диагнозом, описывающим гиперпролиферативный процесс эпителиальных и стромальных клеток в переходной зоне ПЖ [11].

Точная молекулярная этиология ДГПЖ сложна и плохо изучена, хотя были идентифицированы

несколько факторов риска развития ДГПЖ. К ним относятся возраст, генетические и гормональные нарушения, факторы роста, воспаление и факторы образа жизни.

Гормоны. Половые стероидные гормоны напрямую связаны с развитием и протеканием ДГПЖ. В ПЖ тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ) под действием 5 α -редуктазы II типа и может влиять на пролиферацию, дифференцировку, морфогенез и функциональное поддержание клеток [12].

Предполагается, что развитие ДГПЖ включает нарушение поддерживаемого ДГТ гомеостаза между пролиферацией и гибелью клеток, что позволяет пролиферативным процессам преобладать. Факторы роста, стимулируемые ДГТ, включая эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста кератиноцитов (KGF) и инсулиноподобные факторы роста (IGF), модулируют пролиферацию

клеток в ПЖ. ДГТ также влияет на экспрессию трансформирующего фактора роста β (TGF β), который модулирует апоптоз [13].

В целом, вместо повышенных уровней или активности этих факторов роста взаимодействия между ними и стероидными гормонами могут изменять баланс пролиферации и гибели клеток, что приводит к ДГПЖ [14] (рис. 1).

Кроме того, эстрогены (как эндогенные, так и экзогенные) и селективные модуляторы рецепторов эстрогена играют роль в регулировании стромально-эпителиальных взаимодействий, участвующих в росте клеток ПЖ [15]. Действие эстрогена в ПЖ зависит от типа гормона, а также от типа его рецептора (ER). В связи с этим стромальные клетки нормальной ПЖ могут иначе реагировать на эстрогенные лиганды, чем стромальные клетки ДГПЖ. В исследовании *in vitro* клеток, выделенных из нормальных донорских органов или из образцов ДГПЖ, нормальные стромальные клетки преимущественно использовали быструю передачу сигналов эстрадиола-17 β (E2), опосредованную рецептором-30, сопряженным с G-белком (GPR30), в то время как стромальные клетки ДГПЖ использовали классическую передачу сигналов ER, которая ингибировалась обработкой антагонистом ER [16].

Воспаление. Появляется все больше свидетельств того, что воспаление тесно связано с развитием ДГПЖ. С гистологической точки зрения воспалительные инфильтраты являются наиболее частым признаком, сосуществующим с ДГПЖ, а степень воспаления коррелирует с объемом и массой ПЖ [17]. С иммунологической точки зрения при воспалительном состоянии стромальные клетки у мужчин с ДГПЖ индуцируют выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов. Результаты исследований показали, что интерлейкины IL-2, IL-7 и интерферон-гамма (IFN γ) стимулируют пролиферацию стромальных клеток ПЖ *in vitro*. Также известно, что Т-клетки секретируют различные факторы роста, которые способствуют стромальной и железистой гиперплазии ПЖ [13, 18].

Хроническое воспаление при ДГПЖ также связано с локальным усилением активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в железистом эпителии, вырабатывая провоспалительные простагландины, которые вызывают пролиферацию клеток ПЖ [19].

Гладкая мускулатура. Значительная часть ПЖ состоит из гладких мышц и считается, что ее сократительные свойства аналогичны свойствам других гладкомышечных органов. У пациентов с ДГПЖ повышенный тонус гладких мышц ПЖ может привести к обструкции выходного отверстия мочевого пузыря и появлению СНМП. Стимуляция α 1A-адренорецепторов приводит к сокращению гладких мышц ПЖ за счет фосфорилирования легких цепей миозина (MLC) и полимеризации актина. Помимо этих механизмов, фикса-

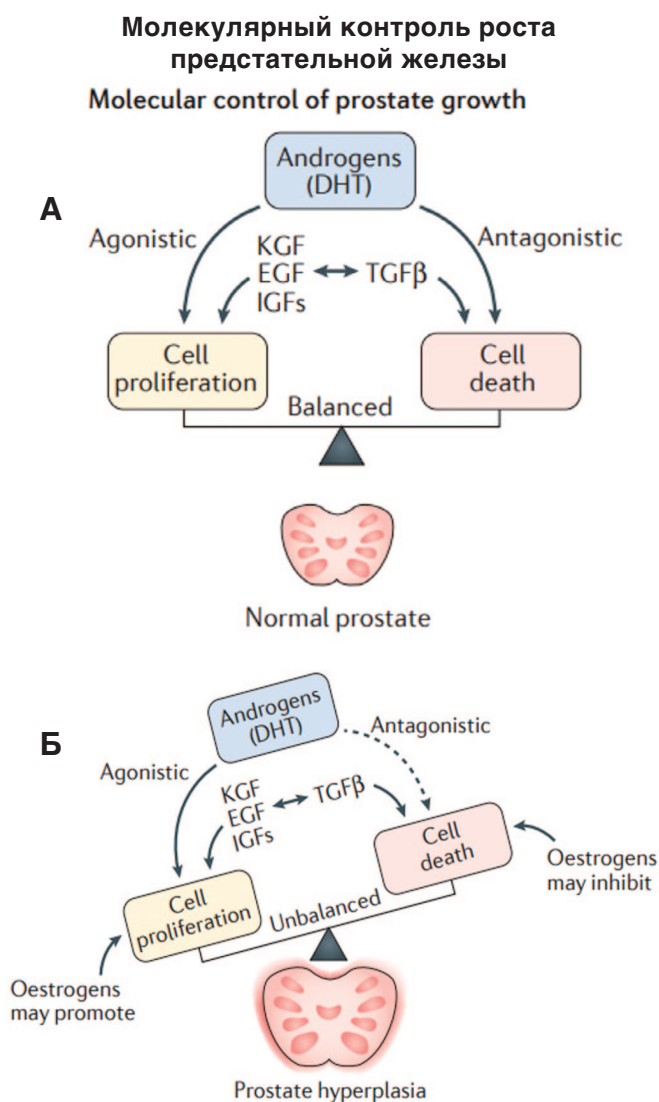


Рис. 1. Молекулярный контроль роста предстательной железы. А: вверху – Андрогены (ДГТ), слева стрелка – агонисты, справа стрелка – антагонисты; слева прямоугольник – Клеточная пролиферация, справа прямоугольник – Смерть клетки; середина – баланс; внизу – ПЖ в норме. Б: то же самое, кроме: слева от прямоугольника – эстрогены могут активировать, справа от прямоугольника – эстрогены могут ингибировать; посередине – дисбаланс; внизу ДГПЖ [13].

Fig. 1. Molecular control of prostate growth. A: top - Androgens (DHT), left arrow - agonists, right arrow - antagonists; left rectangle - Cellular proliferation, right rectangle - Cell death; middle - balance; below - the prostate is normal. B: the same, except: to the left of the rectangle - estrogens can activate, to the right of the rectangle - estrogens can inhibit; in the middle - imbalance; below is BPH [13].

ция цитоскелета к мембранам, а мембран к внеклеточному матриксу путем активации киназы фокальной адгезии (ФАК) также является значимым требованием для усиления сокращения гладкомышечных клеток. Активация ФАК опосредует закрепление путем сборки сайтов адгезии (формирование «плотных бляшек»), компонентами которых являются интегрины, паксиллин, талин и нерецепторная тирозинкиназа c-Src. При активации ФАК эти факторы задействуются в «плотных бляшках», которые необходимы для сокращения гладких мышц [20-22].

Простатическая интраэпителиальная неоплазия. ПИН является единственным общепринятым предшественником аденокарциномы ПЖ, согласно многочисленным исследованиям на моделях животных и на людях. Другие предложенные предшественники включают атрофию и изменения, связанные со злокачественными новообразованиями (без морфологических изменений). ПИН характеризуется прогрессирующими отклонениями фенотипа и генотипа, которые являются промежуточными между эпителием ДГПЖ и РПЖ, что указывает на нарушение дифференцировки клеток и регуляторного контроля с прогрессирующими стадиями канцерогенеза ПЖ. Единственным методом обнаружения ПИН является биопсия, поскольку ПИН не приводит к значительному повышению концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови и не может быть обнаружена с помощью ультразвукового исследования [23].

Клиническая важность распознавания ПИН основана на его тесной связи с РПЖ, а идентификация в образцах биопсии требует дальнейшего поиска сопутствующей инвазивной карциномы, особенно с

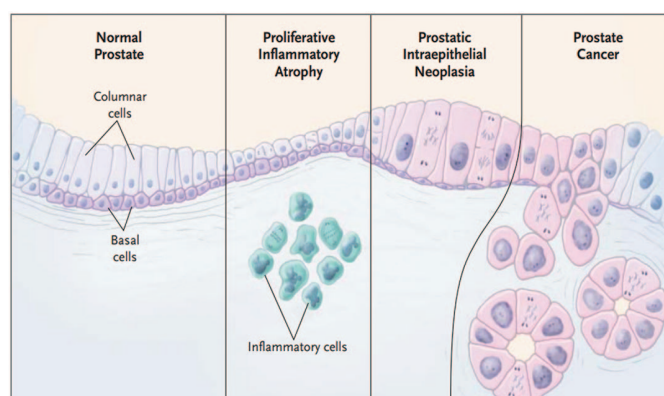


Рис. 2. Проллиферативная воспалительная атрофия как предшественник простатической интраэпителиальной неоплазии и рака предстательной железы. Слева направо: 1-ая картинка - Нормальный эпителий (название), столбчатые клетки (вверху), базальные клетки (внизу); 2-ая картинка - пролиферативная воспалительная атрофия (название), воспалительные клетки (внизу); 3-я картинка - ПИН; 4-ая картинка - РПЖ [24]

Fig. 2. Proliferative inflammatory atrophy as a precursor to prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. From left to right: 1st picture - Normal epithelium (name), columnar cells (above), basal cells (below); 2nd picture - proliferative inflammatory atrophy (name), inflammatory cells (bottom); 3rd picture - PIN; 4th picture - PCa [24]

ПИН высокой степени злокачественности. Описаны четыре основных типа ПИН: пучковидный, микропапиллярный, ребристый и плоский. Клинически важных различий между этими типами нет, и их распознавание имеет только диагностическое значение. Другие необычные типы и варианты ПИН включают тип перстневидных клеток, мелкоклеточный нейроэндокринный тип, муцинозный тип, микровакуолизованный тип (пенистые железы), перевернутый тип (шиповатый ноготь) и ПИН с чешуйчатой дифференцировкой [23, 25] (рис. 2).

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включает в себя следующие группы препаратов: α-адреноблокаторы, антимиокарбиновые препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), аналоги вазопрессина, растительные препараты. Но основными считаются ингибиторы 5α-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, а также хирургические методы.

1. Ингибиторы 5α-редуктазы (5AR).

Препараты данной группы обычно назначают, если альфа-блокаторы неэффективны или Медикаментозная терапия значительно увеличена. Ингибиторы 5α-редуктазы предотвращают превращение тестостерона в более активный 5α-дигидротестостерон и снижают андрогензависимый рост Медикаментозная терапия [26].

5α-редуктаза представлена двумя типами – 1-го и 2-го типа. Хотя 5α-редуктаза 2-го типа высоко экспрессируется в ПЖ и коже, 5α-редуктаза 1-го типа также активна в тканях органов, участвующих в метаболизме (печени, жировой ткани и скелетных мышцах).

На российском рынке представлены два ингибитора 5α-редуктазы: финастерид, который избирательно ингибирует 5α-редуктазу 2-го типа; и дутастерид, который ингибирует 5α-редуктазу как 1-го, так и 2-го типа [27].

Несмотря на эффективность этих препаратов, данная группа считается наиболее опасной. Прием ингибиторов 5α-редуктазы связан с сексуальными побочными эффектами. Результаты проведенных исследований показали, что финастерид и дутастерид способны вызывать эректильную и эякуляторную дисфункцию и снижение либидо у субъектов с ДГПЖ. При этом, у пациентов не наблюдалось никакого влияния возраста, СНМП или объема ПЖ [28].

Кроме того, канадские исследователи выявили, что снижение заболеваемости РПЖ при приеме ингибиторов 5α-редуктазы сопровождалось некоторыми неблагоприятными побочными эффектами. Они включали статистически значимую потерю или снижение либидо, эректильную дисфункцию, уменьшение

объема семенной жидкости и гинекомастию в дополнение к увеличению частоты сердечной недостаточности. Более того, дутастерид увеличивал количество опухолей с оценкой 8-10 баллов по Глисону в 12 раз. Из этого можно сделать вывод, что длительное воздействие препарата может привести к высококачественным и потенциально смертельным опухолям [29].

Также, ученые из Великобритании и Тайваня выяснили, что риск развития сахарного диабета 2 типа выше у мужчин с ДГПЖ, применявших ингибиторы 5 α -редуктазы. Таким мужчинам может потребоваться дополнительный контроль, особенно тем, у кого есть другие факторы риска диабета 2 типа [30].

Недавние исследования показали, что дутастерид вызывает инсулинорезистентность – главный фактор риска сахарного диабета 2 типа [27]. Более того, дутастерид, вводимый в течение трех недель, способствовал стеатозу печени [31].

Другие исследования показали, что гормональный дисбаланс, вызванный лечением финастеридом, нарушает морфологию и физиологию почек [32].

В эксперименте на крысах, получавшими финастерид, наблюдалось значительное снижение времени прохождения сперматозоидов через головку, тело и хвост придатка яичка, подвижности, целостности мембран сперматозоидов и репродуктивной функции. Лечение финастеридом вызвало морфометрические (общий объем протока, высота эпителия, площадь просвета и интерстициального пространства) и функциональные изменения придатка яичка и функции сперматозоидов, что привело к снижению репродуктивной функции. При этом, 30-дневного периода восстановления после лечения было недостаточно для восстановления сниженных параметров [33].

Исследования на животных показали, что финастерид может вызывать изменения в поведении. Кроме того, у людей сообщалось о некоторых случаях депрессии, вызванной финастеридом. При обследовании 128 человек выяснилось, что лечение финастеридом значительно увеличивало показатели по шкале депрессии Бека (BDI) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Поэтому можно сделать вывод о том, что финастерид способен вызывать депрессивные симптомы [34].

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5).

Изоферменты фосфодиэстеразы непосредственно ответственны за распад циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которые регулируют физиологические процессы, связанные с расслаблением гладких мышц. Существует 11 семейств ФДЭ, которые различаются в зависимости от расположения в тканях, последующей функциональной роли и средства к

цГМФ или цАМФ. Уникальные изоформы обнаружены в предстательной железе, уретре, мочевом пузыре и сосудистой сети урогенитального тракта и, как было показано, модулируют активность в соответствующих тканях [35, 36].

Клинические исследования показывают, что ингибиторы ФДЭ-5 способны снижать уретральное давление, связанное с ДГПЖ, посредством расслабления гладких мышц ПЖ. Это может происходить из-за эффектов цГМФ, обусловленных ингибиторами ФДЭ-5 на клеточном уровне [37].

Кроме того, результаты исследований *in vitro* доказали, что ингибиторы ФДЭ-5 обладают антипролиферативным действием на стромальные клетки ПЖ, которые в основном ответственны за гипертрофию ПЖ при ДГПЖ [38].

Ингибиторы ФДЭ-5 могут минимизировать обструктивные симптомы ДГПЖ за счет дилатации ПЖ и уретры, а также за счет подавления роста ПЖ. К тому же, ингибирование ФДЭ-5 может уменьшить ирритативные симптомы ДГПЖ в гипертрофированном мочевом пузыре [39].

Хирургические методы

Хирургическое вмешательство следует рассматривать для пациентов, которым не удалось провести медикаментозное лечение, или у которых есть осложнения, связанные с синдромом инфравезикальной обструкции из-за ДГПЖ. Для пациентов с СНМП средней и тяжелой степени хирургическое вмешательство может рассматриваться в качестве стартовой терапии с учетом сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента. Перед хирургическим вмешательством следует оценивать исходную скорость мочеиспускания и остаточное количество мочи, как для улучшения результатов консультаций, так и для сравнения с измерениями после лечения для оценки эффективности вмешательства [40].

Золотым стандартом хирургического лечения ДГПЖ остается трансуретральная резекция ПЖ (ТУР ПЖ-TURP), которая продемонстрировала значительное улучшение симптомов. Электрокоагуляторы используются эндоскопически для резекции ткани ПЖ через уретру. После TURP пациенты нуждаются в контроле гемостаза и возможного синдрома трансуретральной резекции. Побочные эффекты, которые наблюдаются с некоторой частотой, включают невозможность послеоперационного мочеиспускания, требующую замены катетера; кровотечение, требующее переливания крови; и инфекции мочеполовых путей [41].

В отличие от TURP трансуретральная инцизия ПЖ (ТУИП) проводится путем выполнения одного или нескольких продольных разрезов ПЖ с помощью электрокоагуляции. ТУИП имеет несколько преимуществ по сравнению с TURP, включая более низкую частоту

осложнений, меньшее количество переливаний крови, снижение риска ретроградной эякуляции, более короткое время операции и более короткое пребывание в больнице [42].

Также существуют такие методы как лапароскопическая аденомэктомия, которая проводится обычно пациентам с размером ПЖ более 100 см³; трансуретральная лазерная вапоризация, абляция и энуклеация, современные технологии которых позволяют совершать операции в амбулаторном порядке; а также постоянное внедрение новых аппаратных методов операции, например, трансуретральная микроволновая термотерапия (ТУМТ), проводимая непосредственно в кабинете врача с помощью трансуретрального зонда, который нагревает и вызывает коагуляционный некроз ткани ПЖ [40].

РАСТИТЕЛЬНЫЕ АКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

1. Куркумин

Куркума – это растение, родом из Индии, которое в последние десятилетия вызвала большой интерес из-за содержания биоактивных куркуминоидов (куркумин, деметоксикуркумин и бисдеметоксикуркумин). Куркумин – это липофильный полифенол, может действовать как противораковое, антибактериальное и противовоспалительное средство, а также в качестве агента, предотвращающего старение, как было предложено в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Много сотен лет назад куркума использовалась для различных медицинских целей, таких как заживление ран, респираторные проблемы, патологии печени и дерматологические заболевания.

Согласно Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), куркуминоиды считаются безопасными [32].

Клинические исследования также подтвердили, что высокая однократная пероральная доза (до 12 г/день) куркуминоидов очень хорошо переносится [43].

Молекула куркумина плеiotропна, а значит обладает способностью одновременно влиять на несколько сигнальных путей, подавляя пролиферацию клеток и усиливая апоптоз. Механически структура куркумина обладает высоким уровнем метоксилирования и низким уровнем гидрогенизации, которые вместе, как было показано, усиливают удаление свободных радикалов. Таким образом, противоопухолевые, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты куркумина могут быть частично приписаны этим структурным свойствам [44].

Как уже отмечалось ранее, успешное лечение гиперпластического роста ПЖ ингибиторами 5АР сопряжено с серьезными побочными эффектами, такими как гинекомастия, головокружение, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и боль в груди. Таких

нежелательных явлений можно избежать с помощью безопасных средств. Куркумин способствует деградации рецептора андрогенов при РПЖ и вызывает апоптоз злокачественных клеток под действием рецептора андрогенов [45, 46].

Куркумин оказывает подавляющее действие на фактор HIF-1α (фактор, индуцируемый гипоксией), который был предложен в качестве ключевой молекулы для перехода от простатита к ДГПЖ. Корейские ученые в своем исследовании предположили, что воспалительные клетки, задействованные предстательной железой, секретируют цитокины, которые стимулируют клетки ПЖ экспрессировать HIF-1α, и что эта экспрессия стимулирует перестройку ПЖ в сторону гиперплазии [44].

Кроме того, было доказано, что куркумин является мощным блокатором фактора некроза опухолей (TNF), и его антиоксидантный эффект может подавлять липооксигеназу-1 (LOX-1). По сравнению с группой финастерида, группа куркумина показала аналогичный защитный эффект как на ДГПЖ в гистопатологической морфологии, так и на объеме ПЖ. Результаты иммуногистохимии и вестерн-блоттинга показали, что снижение экспрессии TGF и IGF также снизилось в группе куркумина [47].


Еще одна роль куркумина заключается в хелатировании железа, которое действительно может быть полезным, поскольку считается, что избыток железа в раковых клетках способствует их пролиферации. Оптимальная стратегия, позволяющая использовать способность куркумина хелатировать железо и ингибировать определенные важные ферменты, может заключаться в целевой политерапии, поскольку образование рака включает несколько сигнальных путей [48].

2. Генистеин

Генистеин является основным флавоноидом сои. Генистеин представляет собой изофлавоноид, высокий уровень которого по результатам исследования обнаружен в плазме крови у жителей восточных стран из-за значительного употребления сои в своем рационе питания [5].

Генистеин является типичным примером фитоэстрогенного соединения. Впервые выделен от *Genista tinctoria* L. в 1899 г. и назван в честь рода этого растения [49].

Химическая структура генистеина подобна эстрадиолу, что приводит к его способности связываться с рецепторами эстрогена. Генистеин способствует гибели раковых клеток, вызывая их апоптоз и другие цитотоксические процессы [50].

Исследования показали, что генистеин снижает рост андрогензависимых клеток аденокарциномы ПЖ человека, а также гормонально-независимых клеток РПЖ. Генистеин в дозах 1,25-10 мг/мл дозозависимо снижал рост как ДГПЖ, так и клеток РПЖ в 

гистокультуре, с небольшим дополнительным эффектом при более высоких дозах [5].

Генистеин действует как химиотерапевтическое средство против различных типов рака, главным образом за счет изменения апоптоза, клеточного цикла и ангиогенеза, а также ингибирования метастазирования. Сигнальные пути могут действовать как молекулярные механизмы противоопухолевого, терапевтического действия генистеина. Более того, генистеин проявляет синергетическое поведение с противораковыми препаратами, что указывает на его потенциальную роль в комбинированной терапии [51].

3. Эпигалокатехин-3-галлат (EGCG).

Зеленый чай – один из самых популярных напитков в мире, основными химическими компонентами которого являются полифенолы чая (30% сухой массы). Полифенолы обладают различными терапевтическими эффектами против патологических состояний, включая рак, воспаление, диабет и сердечно-сосудистые заболевания [52].

EGCG обладает противораковыми свойствами. Он подавляет пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз в раковых клетках, ингибируя активацию некоторых типов рецепторных тирозинкиназ, например, EGF, и связанных с ними нисходящих сигнальных путей. Существуют данные, свидетельствующие о том, что EGCG предотвращает связанный с ожирением онкогенез печени, подавляя IGF, улучшая гиперинсулинемию и ослабляя хроническое воспаление [53].

Другая роль EGCG заключается в способности сдерживать пролиферацию опухолей, путем подавления ангиогенеза. Более того, он может ингибировать метастазирование опухоли и вызывать гибель опухолевых клеток с помощью нескольких механизмов, включая каспазозависимый и -независимый апоптоз, гибель клеток, опосредованную проницаемостью лизосомальной мембраны, и аутофагию [54].

EGCG также способствует уменьшению воспаления. При воспалительном процессе идет секреция большого количества иммунных клеток, высвобождение провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и азота (ROS/RNS). EGCG удаляет ROS/RNS, а также снижает выработку воспалительных факторов, демонстрируя противовоспалительные эффекты [22].

Ученые также обнаружили доказательства того, что пролиферация клеток ДГПЖ может быть ингибирована с помощью EGCG за счет нарушения организации цитоскелета и взаимодействий внеклеточного матрикса. Было определено, что EGCG снижает распределение паксиллина и тем самым может быть полезен для профилактики и лечения заболеваний, характеризующихся чрезмерной пролиферацией клеток, таких как ДГПЖ [55].

Помимо противоопухолевой активности было обнаружено, что EGCG уменьшает нарушенные уровни

глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, а также уменьшает увеличение ПЖ у крыс с ДГПЖ, сопровождающееся метаболическим синдромом, вызванным диетой с высоким содержанием жиров в сочетании с инъекцией тестостерона. Возможные механизмы были связаны с повышением экспрессии IGF, а также рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), который способен регулировать экспрессию генов, контролирующих липидный и липопротеиновый метаболизм, постоянство уровня глюкозы и воспалительные процессы. Таким образом, EGCG ингибирует хронические воспалительные реакции, нормализует активность антиоксидантных ферментов и ослабляет окислительный стресс [56].

Для борьбы с ДГПЖ и ПИН был разработан уникальный растительный комплекс Гардапрост, который останавливает избыточный рост клеток при ДГПЖ.

Гардапрост содержит три компонента: куркумин, генистеин и эпигалокатехин-3-галлат. Куркумин запускает апоптоз клеток за счет угнетения синтеза онкогенного белка, не оказывая при этом цитотоксического действия на здоровые клетки. Кроме того, куркумин способствует снижению активности андрогенов, выработки факторов роста, оказывает противовоспалительный эффект и замедляет ангиогенез.

Генистеин замедляет рост клеток ПЖ при ДГПЖ, снижает выработку факторов роста, что позволяет нормализовать клеточный цикл, клеточный рост и передачу межклеточных сигналов деления. К тому же, генистеин взаимодействует с рецепторами к эстрогену, не только блокируя канцерогенез, но и оказывая антипролиферативный и проапоптотический эффект. Вдобавок, генистеин способствует увеличению чувствительности злокачественных клеток предстательной железы к химио- и лучевой терапии.

Третий компонент препарата Гардапрост – эпигалокатехин-3-галлат – эффективно ингибирует в эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения экспрессию ключевого фермента цикла арахидоновой кислоты – циклооксигеназы-2, а также ингибирует фактор роста эндотелия сосудов. EGCG защищает предстательную железу от тестостерон-индуцированной доброкачественной гиперплазии и фиброза, а также препятствует адгезии опухолевых клеток к внеклеточному матриксу.

ВЫВОДЫ

Современный растительный препарат Гардапрост может представлять собой безопасное средство, направленное на борьбу с ростом ПЖ при ДГПЖ, а также иметь значимый эффект при профилактике обострений хронического простатита и малигнизации у пациентов с ПИН. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология Российские Клинические Рекомендации 2017.[Alyaeu Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. *Urologiya Rossiyskie Klinicheskie Rekomendatsii = Urology Russian Clinical Guidelines* 2017. (In Russian)].
2. Foo KT. What is a disease? What is the disease clinical benign prostatic hyperplasia (BPH)? *World J Urol* 2019;37(7):1293-1296. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02691-0>.
3. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am* 2016;43(3):289-297. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.001>.
4. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia. *Curr Urol Rep* 2000;1(1):65-70 <https://doi.org/10.1007/s11934-000-0037-x>.
5. 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):75-79. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(19980201\)34:2<75::AID-PROS1>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(19980201)34:2<75::AID-PROS1>3.0.CO;2-I).
6. Das K, Buchholz N. Benign prostate hyperplasia and nutrition. *Clin Nutr ESPEN* 2019;33:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.015>.
7. De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Urol* 2016;13(10):613-626. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.168>
8. Paolone DR. Benign prostatic hyperplasia. *Clin Geriatr Med* 2010;26(2):223-239. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.02.010>.
9. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17(3):360-379. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800053>.
10. Sakr WA, Billis A, Ekman P, Wilt T, Bostwick DG. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. In: *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, Supplement; 2000;34(205):11-18. <https://doi.org/10.1080/003655900750169275>.
11. Gupta S, Prajapati A, Gupta S, Mistry B. Prostate stem cells in the development of benign prostate hyperplasia and prostate cancer: Emerging role and concepts. *Biomed Res Int* 2013;107954. <https://doi.org/10.1155/2013/107954>.
12. Wen S, Chang HC, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C. Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer. *Am J Pathol* 2015;185(2):293-301. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.012>.
13. Chughtai B, Forde JC, Thomas DM, Laor L, Hossack T, Woo HH, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2(1):1-15. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.31>.
14. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61(4):2-7. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00045-1](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00045-1).
15. Lee C-L, Kuo H-C. Estrogen and G protein-coupled estrogen receptor agonist G-1 cause relaxation of human gallbladder. *Tzu Chi Medical Journal* 2017;29(2):79-83. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_20_17.
16. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: Past, present and future. *Differentiation* 2011;82(4-5):184-199. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.006>.
17. Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahn S, Laze J, Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol* 2013;23(1):5-10. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32835abd4a>.
18. Chughtai B, Lee R, Te A, Kaplan S. Inflammation and benign prostatic hyperplasia: Clinical implications. *Curr Urol Rep* 2011;12(4):274-277. <https://doi.org/10.1007/s11934-011-0191-3>.
19. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004;61(1):60-72. <https://doi.org/10.1002/pros.20061>.
20. Roehrborn CG, Schwinn DA. α 1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171(3):1029-1035. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000097026.43866.cc>.
21. Andersson KE. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. *World J Urol* 2002;19(6):390-396. <https://doi.org/10.1007/s00345-001-0237-0>.
22. Chu C, Deng J, Man Y, Qu Y. Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *Biomed Res Int* 2017;2017:1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/5615647>.
23. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60(1):4-27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04007.x>.
24. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(4):366-381. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021562>.
25. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24(3):298-310. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(93\)90041-E](https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90041-E).
26. Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, Olumi AF. Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014;192(1):16-23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.114>.
27. Upreti R, Hughes KA, Livingstone EW, Gray CD, Minns FC, Macfarlane DP, et al. 5 α -reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):1397-1406. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1395>.
28. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: Finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract* 2012;66(11):1052-1055. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.03010.x>.
29. Diamandis EP. Can chemoprevention reduce the risk of prostate cancer? *Clin Chem* 2010;56(8):1214-1215. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147918>.
30. Wei L, Lai ECC, Kao-Yang YH, Walker BR, MacDonald TM, Andrew R. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 α -reductase inhibitors: Population based cohort study. *BMJ* 2019;365:1204-1214. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1204>.
31. Hazlehurst JM, Oprescu AI, Nikolaou N, Di Guida R, Grinbergs AE, Davies NP, et al. Dual-5 α -reductase inhibition promotes hepatic lipid accumulation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):103-113. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2928>.
32. Baig MS, Kolasa-Wołoski A, Pilutin A, et al. Finasteride-induced inhibition of 5 α -reductase type 2 could lead to kidney damage—animal, experimental study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(10):1726. <https://doi.org/10.3390/ijerph16101726>.
33. Garcia PV, Barbieri MF, Perobelli JE, Consonni SR, Mesquita SP, Kempinas WG, et al. Morphometric-stereological and functional epididymal alterations and a decrease in fertility in rats treated with finasteride and after a 30-day post-treatment recovery period. *Fertil Steril* 2012;97(6):1444-1451. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.025>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

34. Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: A prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 2006;6(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-6-7>.
35. Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. Characterization of phosphodiesterase Type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med* 2010;7(1):59-69. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01511.x>.
36. Ückert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(2):197-204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03828.x>.
37. Kang KK, Kim JM, Yu JY, Ahn BO, Yoo M, Kim YC. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitor on the contractility of prostate tissues and urethral pressure responses in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2007;14(10):946-951. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2007.01874.x>.
38. Wong P, Lawrentschuk N, Bolton DM. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the management of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: The best of both worlds. *Curr Opin Urol* 2009;19(1):7-12. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e328316c357>.
39. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006;98(6):1259-1263. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06501.x>.
40. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of benign prostatic hyperplasia. *Annu Rev Med* 2016;67(1):137-151. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-063014-123902>.
41. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1995;332(2):75-79. <https://doi.org/10.1056/NEJM199501123320202>.
42. Tan AHH, Gillling PJ, Kennett KM, Frampton C, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* 2003;170(4):1270-1274. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000086948.55973.00>.
43. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules* 2019;24(16):2930-2957. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>.
44. Kim HJ, Park JW, Cho YS, et al. Pathogenic role of HIF-1 α in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation. *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis* 2013;1832(1):183-194. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.09.002>.
45. Guo H, Xu YM, Ye ZQ, Yu JH, Hu XY. Curcumin induces cell cycle arrest and apoptosis of prostate cancer cells by regulating the expression of I κ B α , c-Jun and androgen receptor. *Pharmazie* 2013;68(6):431-434. <https://doi.org/10.1691/ph.2013.2861>.
46. Shi Q, Shih C, Lee K. Novel Anti-Prostate Cancer Curcumin Analogues That Enhance Androgen Receptor Degradation Activity. *Anticancer Agents Med Chem* 2009;9(8):904-912. <https://doi.org/10.2174/187152009789124655>.
47. Kim SK, Seok H, Park HJ, et al. Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model. *BMC Complement Altern Med* 2015;15(1):380. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0825-y>.
48. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJH. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. *Nutr Rev* 2015;73(3):155-165. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu064>.
49. Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm – Drug Res* 2000;57(2):135-155.
50. Klein CB, King AA. Genistein genotoxicity: Critical considerations of in vitro exposure dose. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.06.022>.
51. Spagnuolo C, Russo GL, Orhan IE, et al. Genistein and cancer: Current status, challenges, and future directions. *Adv Nutr* 2015;6(4):408-419. <https://doi.org/10.3945/an.114.008052>.
52. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med* 2010;5(1):13-21. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-13>.
53. Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, et al. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db mice. *Cancer Prev Res* 2011;4(3):396-403. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0331>.
54. Nagai K, Jiang MH, Hada J, et al. (-)-Epigallocatechin gallate protects against NO stress-induced neuronal damage after ischemia by acting as an anti-oxidant. *Brain Res* 2002;956(2):319-322. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03564-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03564-3).
55. Tepedelen BE, Soya E, Korkmaz M. Epigallocatechin-3-gallate reduces the proliferation of benign prostatic hyperplasia cells via regulation of focal adhesions. *Life Sci* 2017;191:74-81. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.016>.
56. Chen J, Song H. Protective potential of epigallocatechin-3-gallate against benign prostatic hyperplasia in metabolic syndrome rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016;45:315-320. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.06.015>.

Сведения об авторах:

Красняк С.С. – м.н.с. отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; krasnyakss@mail.ru, РИНЦ AuthorID 641107

Вклад авторов:

Красняк С.С. – разработка идеи работы и дизайна исследования, написание текста статьи, 100%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Обзор написан при финансовой поддержке фармацевтической компании SHPHARMA.

Статья поступила: 21.08.20

Принята к публикации: 29.10.20

Information about authors:

Krasnyak S.S. – researcher, Department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; krasnyakss@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Krasnyak S.S. – development of work idea and research design, writing the text of the article, 100%

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

Financing. This review was written with the financial support of the pharmaceutical company SHPHARMA

Received: 21.08.20

Accepted for publication: 29.10.20

Для специалистов



**НЕОБХОДИМЫЙ АКСЕССУАР
КАЖДОГО МУЖЧИНЫ**

ГАРДАПРОСТ

- ♥ уникальное решение для пациентов, страдающих ДГПЖ и ПИН
- ♥ аналогов в России нет

КУРКУМИН + ГЕНИСТЕИН + ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТ

SHPHARMA
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004904.11.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ